

多醣體無水組成物於皮膚護理之功效

歐宗祐*、吳昭儀

瑞崎生醫科技股份有限公司

摘要

本研究使用小分子多醣配製一無水組成物，以小分子多醣無水組成物作為親水入膚，利用多醣體有強吸水之特性，結合熱導入，加強小分子多醣對皮膚表皮層的穿透力，深入皮膚表皮層，提升皮膚的含水量約 58% 和皮膚彈性約 39%。使其能有效預防或改善皮膚的皺紋形成、減少皮膚凹陷、提高皮膚緊實度與彈性、收縮毛孔及增進皮膚光亮等，進而達到非侵入式的水光療法。

關鍵字：小分子多醣、無水組成物、非侵入式、保濕

*通訊作者：歐宗祐; Email : james@sagepharmagroup.com

文章類別：研究論文(Full Paper)

The Efficacy of Anhydrous Formulation Composites of Small Molecule Polysaccharides in Skincare

Tsung-Yu*, Ou; Chao-I, Wu

Sage Pharmaceuticals, Inc., New Taipei City 248020, Taiwan (R.O.C.)

Abstract

This study involves the formulation of anhydrous composites using small molecule polysaccharides. Utilizing hydrophilic small-molecule polysaccharide, we leverage the strong water-absorbing properties of polysaccharides. Through a combination with thermal induction, we enhance the permeability of small-molecule polysaccharides into the epidermal layer of the skin, effectively increasing skin hydration by approximately 58% and improvement in skin elasticity by approximately 39%. This approach aims to prevent or alleviate the formation of wrinkles, reduce skin depressions, enhance skin firmness and elasticity, minimize pores, and improve skin radiance. Ultimately, it achieves a non-invasive hydrotherapy for the skin.

Keywords: Anhydrous Composites, Small-Molecule Polysaccharides, Non-Invasive, Moisturizing

* Correspondence: Tsung-Yu, Ou; Email : james@sagepharmagroup.com

壹、前言

皮膚是人體用於隔絕外界環境中的傷害，例如紫外線、病原體、摩擦力等，與防止水分流失的首要防線。皮膚由外向內依序包含由皮脂(sebum)⁽¹⁾、角質層(horny layer)、顆粒層(granular layer)、棘狀層(spinosum layer)及基底層(basal layer)構成的表皮層(epidermis)，主要由結締組織構成的真皮層(dermis)，及皮下組織。隨著年齡增長，皮膚會出現皺紋、細紋、鬆弛、凹陷、毛孔粗大等皮膚老化現象。這些皮膚老化現象的形成與諸多因素有關，例如真皮層中的玻尿酸(hyaluronic acid，簡稱 HA)不足及膠原蛋白缺乏等。其中，玻尿酸不足會造成皮膚含水量減少，進而降低皮膚飽滿度與彈性⁽²⁾。

玻尿酸又名透明質酸或醣醛酸，是細胞間質的重要組成，其在皮膚中主要分布於真皮層，具有保水的功用。此一功用來自於玻尿酸分子的高度吸水性，其保水值可達 1000 ml/g。玻尿酸分子係一種雙醣聚合物，其雙醣單元為葡糖醛酸(glucuronic acid)及乙醯葡糖胺(acetylglucosamine)。在人體內玻尿酸分子之分子量約由 5kDa 至 10MDa。

為改善前述隨年齡增長而發生的玻尿酸不足、皮膚含水量減少問題，醫學美容界發展出多種水光注射技術，例如水光針、水光槍、微針水光等，皆是利用侵入方式將分子量百萬以上的玻尿酸注射至真皮層，以提高皮膚含水量，達到淡化皺紋、修補皮膚凹陷、提高皮膚緊實度與彈性、縮小毛孔及增進皮膚光亮等效果⁽³⁾。這些水光技術雖然效用顯著，但實施時要伴隨麻醉，且因為實施過程中以針頭刺穿皮膚表皮層，對皮膚造成創傷，故實施後的一段時間內皮膚容易紅腫，甚至瘀青、出血，並且在此期間尚需要進行特殊皮膚護理以避免皮膚感染，因此影響生活作息安排。

另一種較為簡易的皮膚保濕方法是局部施用市售玻尿酸保濕產品於皮膚。此類保濕產品大多為含有分子量百萬以上之高分子玻尿酸的含水產品，將其施用於皮膚可提高皮膚表面的含水量，並且避免皮膚內的水分向外界流失，即「鎖水屏蔽」的功效。近來，市面上亦出現含有分子量 10kDa 至低於 1MDa 之小分子玻尿酸的含水保濕產品⁽⁴⁾，以試圖提高皮膚對玻尿酸的吸收度，進而提升皮膚保水能力。然而，此種保濕方法因為如下原因而效用有限：其一，玻尿酸保濕產品中的高分子玻尿酸無法穿過皮膚角質層；其二，玻尿酸保濕產品中的小分子玻尿酸多由化學分解法製備⁽⁵⁾，而所產生的小分子玻尿酸往往分子粒徑不一致，或分子結構遭到破壞，使足以穿透皮膚角質層的小分子玻尿酸的有效濃度降低⁽⁶⁾，或者吸水力變差，因而影響該產品的保濕效果；其三，含小分子玻尿酸之保濕產品大多混合了高分子玻尿酸⁽⁷⁾，以便同時具備高分子玻尿酸之鎖水屏蔽功效及小分子玻尿酸之較佳皮膚吸收力，然而，由於此二種分子間的吸引力，高分子玻尿酸的存在會干擾小分子玻尿酸穿透皮膚角質層；其四，市售玻尿酸保濕產品皆含水，而玻尿酸的吸水膨脹特性會使小分子玻尿酸的實際粒徑放大，進而阻礙小分子玻尿酸穿透皮膚角質層⁽⁸⁾。

有鑑於上述各種護膚方法的不足，開創一種小分子多醣無水組成物，能有效提高皮膚含水量、又可由個人獨立施行的非侵入式的水光療法。

貳、研究目的

玻尿酸本質上附有強而有力的吸水結構特性，但當處於一個含水配方裡，玻尿酸本身已吸飽水分，也將大大失去吸水能力的特性⁽⁹⁾。

因此，開發一種由粒徑均一、結構完整之小分子玻尿酸構成的新穎無水組成物，使其真正發揮穿透皮膚角質層、提高皮膚含水量的功效，實有其必要性⁽¹⁰⁾。

基於上述原因，本研究將利用玻尿酸以酶分解法取得小分子玻尿酸，分子量大小約落在 3kDa 左右，再製成一小分子多醣無水組成物作為親水入膚，再透過熱導方式滲透到角質間隙，使其小分子多醣保有原分子量大小以確保可滲透皮膚，又保有強而有力的吸水能力，藉由吸收膨脹原理，有效提高肌膚保水度，將表皮凹陷紋路撐起，使其達到非侵入式的水光療法。

為証實以玻尿酸製成的小分子多醣組合物會因在含水配方下，影響其透皮吸收率，我們也將配製一小分子多醣含水組成物與一小分子多醣無水組成物比對其表皮穿透率，以及透過熱導入，確認是否可加強小分子多醣的透皮吸收率。

參、研究方法

小分子多醣無水組合物是利用玻尿酸酶在中性 pH 與 30-50°C 的環境下水解高分子玻尿酸而製得微小玻尿酸，且該微小玻尿酸係為無水形式的小分子玻尿酸乾燥粉末。小分子玻尿酸的分子量約 3kDa，其所包含之葡糖醛酸及乙醯葡糖胺雙醣單元。製備小分子多醣無水組成物時，係在溫度 40°C 以下之常溫及相對濕度 45%±5% 的環境中，先將小分子玻尿酸乾燥粉末與無水丙二醇以真空高速均質機混合均勻，再加入無水丙三醇繼續攪拌至粉末完全溶解，即製得重量體積濃度為 2% w/v 之小分子多醣無水組成物，該組成物含有 58% 丙二醇和 40% 丙三醇。另外再以微小玻尿酸粉末(玻尿酸分子量約 3kDa) 與水混合配製為重量體積濃度為 2% w/v 之含水小分子玻尿酸樣品，該樣品含有 98% 水，此為小分子多醣含水組成物。

一、體外經皮傳輸分析(In vitro transdermal delivery analysis)

首先，準備用於分析的穿透膜，本試驗中是取用豬耳表皮。以二次水清洗豬耳皮膚表面，用解剖刀取豬耳表皮，將其裁切為面積 1.5×1.5cm²、厚度 650μm 之穿透膜後，以磷酸鹽緩衝生理食鹽水(phosphate buffered saline, 簡稱 PBS)溶液浸濕封袋後冷凍備用。實驗前將穿透膜浸泡在 PBS 溶液中解凍至室溫，使角質細胞間隙回復自然狀態，再將穿

透膜固定於法蘭茲型擴散槽(Franz type diffusion cell, LOGAN FDC-6, 美國; 擴散面積為 0.636cm^2)。為確認穿透膜的完整性, 先於擴散槽上下層填充 PBS 溶液, 去除下槽中氣泡後, 測量穿透膜兩側的電阻大於 $4\text{k}\Omega$, 代表表皮切片完整無破損。進行體外經皮運輸分析時, 在擴散槽上層施藥端放置 1.0mL 待測樣品, 將 PBS 生理溶液置於下層受藥端(體積為 5.3mL), 並啟用恆溫水槽加熱器(VTC-200, 美國), 藉由磁石攪拌, 平衡受藥端內待測樣品濃度分佈。每隔一段時間自受藥端取樣 $50\mu\text{L}$ 以高效液相層析(簡稱 HPLC)系統分析定量, 並立即回填相同體積的 PBS 溶液, 以確保受藥端內的體積不變。每次實驗同時使用 5 個擴散槽測定, 取其平均值。

二、皮膚含水量測試

皮膚含水量係由表皮水分測量儀 Corneometer CM 825 (Courage+Khazaka electronic GmbH, 德國)進行測量。測量前, 受試者的皮膚待測區域先經過清洗與擦乾, 而後在塗抹各種多醣體樣品於皮膚表面前後, 進行皮膚含水量測試。在本測試過程中, 連接至表皮水分測量儀的探頭與受試者的皮膚待測區域接觸, 並測量該待測區域的表皮層含水量。此儀器的探頭表面電極之發散電場路徑接觸皮膚時, 會因為表皮層水含量的不同而影響電極之電容量, 故可利用此關聯來定義皮膚表皮層的含水量。測試結果可進一步計算得皮膚含水量變化率。由於外界的溫濕度等因素會對皮膚含水量有所影響, 受試者必須先進入恆溫恆濕室平衡 20 分鐘後才進行測試。每次測量都重複測定 3 次再取其平均值。本測試之環境條件為相對溼度 $50\%\pm 10\%$ 。

三、皮膚彈性度評估

皮膚彈性係由皮膚彈性測量儀 Cutometer MPA 580 (Courage + Khazaka electronic GmbH)進行測量。在本測試過程中, 連接至皮膚彈性測試儀的皮膚彈性探頭與受試者的皮膚待測區域接觸, 藉由在皮膚表面形成一負壓而將該待測區域吸入, 並測量該待測區域被吸入的深度隨時間的變化。該測試結果經過皮膚彈性測量儀所附軟體分析, 可得到該待測區域之皮膚彈性指數, 並可進一步計算得皮膚彈性變化率。

肆、研究結果

一、實驗 1 小分子多醣無水組成物的小分子多醣具有較佳表皮穿透率

將上述小分子多醣無水組成物或小分子多醣含水樣品添加至擴散槽的施藥端後, 在 1 小時內由受藥端取樣 3 次並以 HPLC 定量, 此定量結果除以擴散槽的擴散面積即為小分子多醣的單位面積累積穿透量。依據以下公式: $J=dQ/dt$ 將此單位面積累積穿透量(上式中的 Q)對取樣時間(上式中的 t)微分, 即可計算出小分子多醣的表皮穿透率(上式中的 J)。此次分析的溫度設定為 43°C 是為了模擬小分子多醣之用途中的加熱步驟。實驗結果顯示, 小分子多醣無水組成物的小分子玻尿酸的表皮穿透率為 $217.86\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$, 明

顯高於小分子多醣含水樣品中的小分子玻尿酸的表皮穿透率 $156.02 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 。因此本實驗可以証實小分子多醣組合物中所使用小分子玻尿酸能有效地讓小分子玻尿酸進入皮膚表皮層中。亦說明小分子多醣無水組成物可更有效的滲透到表皮層。

二、實驗 2 加熱步驟增強小分子多醣無水組成物的小分子多醣的表皮穿透力

為評估本實驗中使皮膚溫度上升的加熱步驟的效用，本實施例使用豬耳表皮及法蘭茲型擴散槽進行體外經皮傳輸分析，在 43°C 與 26°C 兩種溫度下，測定 2% 小分子多醣無水組成物中分子量 4kDa-8kDa 之小分子玻尿酸的表皮穿透率。依照實驗 1 之方法，計算上述小分子多醣無水組成物中小分子玻尿酸在不同溫度下的表皮穿透率。實驗結果顯示，當溫度由室溫 26°C 上升至 43°C ，本實驗中使用之小分子多醣無水組成物的小分子玻尿酸的表皮穿透率由 $159.06 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{Hr}$ 增加至 $212.54 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{Hr}$ ，比例約為 1:1.34，顯見小分子多醣無水組成物可藉由加熱步驟能進一步增強所使用之小分子多醣無水組成物中小分子玻尿酸的表皮穿透力，使小分子玻尿酸更有效地進入皮膚表皮層。

三、實驗 3 比較不同濃度小分子多醣無水組成物的皮膚保水能力

評估不同濃度之小分子多醣無水組成物的皮膚保水能力，首先以分子量 4kDa-8kDa 之小分子玻尿酸配製為濃度 0.1%、0.5%、1.0%、2.0%、3.0% 之小分子多醣無水組成物，該些組成物分別含有 59.9%、59.5%、59%、58% 或 57% 之丙二醇，且皆含有 40% 丙三醇。然後，在溫度 26°C 下，將上述 5 種不同濃度之小分子多醣無水組成物分別塗抹於 5 位 30 至 45 歲受試者的左右前臂共 5 個皮膚區域，各皮膚區域面積為 $4 \times 4 \text{cm}^2$ ，塗抹量為 $3.0 \pm 0.1 \text{mg}/\text{cm}^2$ ，並且利用表皮水分測量儀測量該塗抹區域在塗抹前及塗抹後 1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、8 小時之皮膚含水量。如圖 1 所示小分子多醣無水組成物在不同濃度下之皮膚含水量，各折點表示 5 位受試者皮膚含水量讀值之平均值並整理於表 1。隨著小分子多醣無水組成物中的小分子多醣的濃度由 0.5% 上升至 2%，受試者皮膚塗抹區域的皮膚含水量亦顯著增加，但當小分子多醣無水組成物的濃度達到 3%，塗抹區域的皮膚含水量與使用 2% 小分子多醣無水組成物時相當而無顯著增加，可見濃度 2% 之小分子多醣無水組成物足以表現出最佳皮膚保水能力。

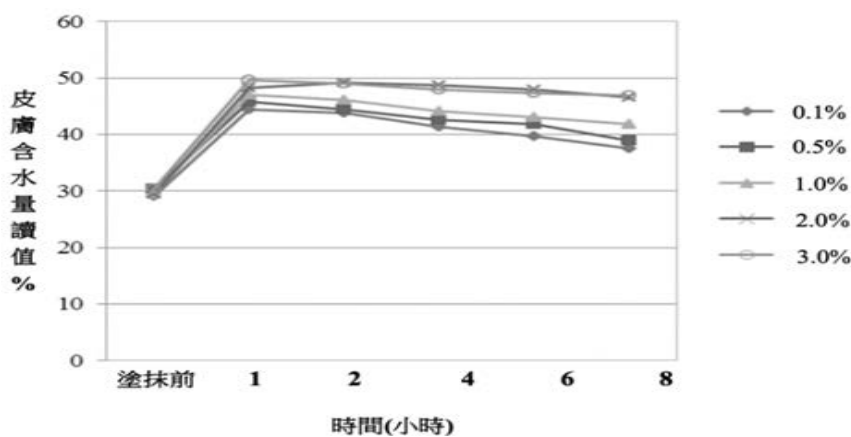


圖 1、小分子多醣無水組成物不同濃度之皮膚含水量

表 1 小分子多醣無水組成物濃度對皮膚含水量影響

小分子多醣 無水組成物	塗抹前後各時間點的皮膚含水量(%)					
	塗抹前	1 小時	2 小時	4 小時	6 小時	8 小時
濃度 0.1%	29.1	44.5	43.9	41.3	39.7	37.5
濃度 0.5%	30.4	45.8	44.5	42.6	41.8	38.9
濃度 1.0%	29.6	47.1	46.2	44.2	43.1	41.9
濃度 2.0%	29.5	48.3	49.2	48.7	47.9	46.6
濃度 3.0%	30.3	49.6	49.1	47.9	47.4	46.9

四、實驗 4 加熱步驟促進小分子多醣無水組成物的皮膚保水能力

本實驗進一步驗證皮膚溫度上升的加熱步驟對小分子多醣無水組成物的皮膚保水能力的影響。首先，6 位 25 至 35 歲的女性受試者用肥皂清洗左右前臂內側皮膚並以紙巾擦乾該皮膚區域，而後將 2% 小分子多醣無水組成物均勻塗抹於該皮膚區域，該皮膚區域面積為 3 x 3cm²，塗抹量為 2 mg/cm²。其後，在受試者的左前臂塗抹區域固定服貼一可恆溫控制熱敷罩，以 43°C 熱敷 20 分鐘，受試者的右前臂不多加處理而作為對照組，並且在塗抹前及塗抹後 2 小時利用表皮水分測量儀測定該塗抹區域之皮膚含水量。實驗結果如表 2 所示，經過熱敷的受試者左前臂塗抹區域之皮膚含水量的增加幾乎是無熱敷之右前臂塗抹區域的 2 倍，可見小分子多醣之用途的加熱步驟會促進小分子多醣無水組成物的皮膚保濕效果，顯著提升受試者的皮膚含水量。

表 2 熱敷處理對小分子多醣無水組成物之皮膚保水能力的影響

	塗抹前	塗抹後 2 小時
熱敷處理(43°C ± 1°C)	38.6 ± 5.4	48.2 ± 7.4
常溫下無處理(26°C ± 1°C)	38.1 ± 5.8	43.1 ± 7.1

以下實驗例皆係說明小分子多醣無水組合物應用在治療患者臉部皮膚之老化病狀的成效。

五、實驗 5 小分子多醣無水組成物的皮膚彈性度評估

為了避免會對皮膚彈性有所影響，受試者於測試期間除了塗抹期測試樣品，皆不能塗抹其它產品於臉上。而將製備好的小分子無水多醣體樣品，作為對臉部皮膚彈性的中長期影響的觀察，每日早晚各塗抹一次，分別在 5 位受試者的左臉皮膚和右臉皮膚的特定區域範圍，持續施行 14 天，並且利用皮膚彈性測量儀 Cutometer MPA 580 (Courage + Khazaka electronic GmbH)，監測該塗抹區域在塗抹後 1 天、7 天、14 天、21 天、28 天之皮膚彈性平均變化率百分比。實驗結果如圖 3 及表 3 所示。

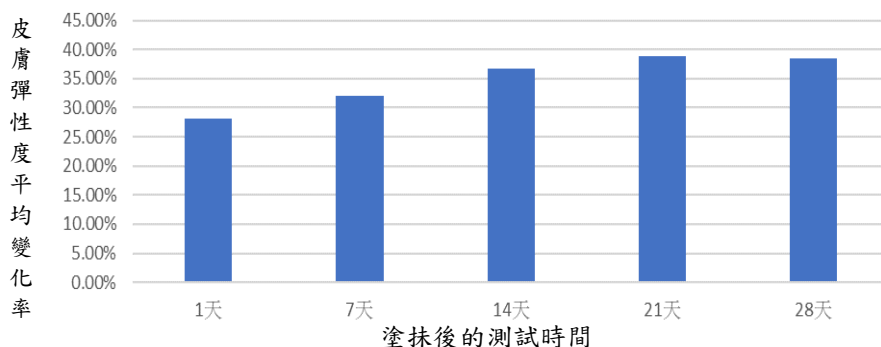


圖 2、小分子多醣無水組成物對皮膚彈性平均變化率

表 3 小分子多醣無水組成物之皮膚皮膚彈性度變化的影響

塗抹後的測試時間	1 天	7 天	14 天	21 天	28 天
皮膚彈性度平均變化率	28.14%	32.11%	36.76%	37.74%	37.35%

六、實驗 6 本實驗施行於臉部皮膚的案例 1

一男性患者首先清潔待護膚的臉部皮膚。其次，在全臉皮膚(包含眼睛周圍)塗抹 2ml 之 2%小分子多醣無水組成物，即 2 g 小分子多醣無水組成物，再用一次性保鮮膜覆蓋臉部，需避開鼻孔與嘴。之後，先將預先加熱 5 分鐘的可控溫加熱面罩以一熱毛巾及一乾毛巾先後包覆以維持該加熱面罩的溫度，再將此加熱面罩與毛巾的組合覆蓋臉部。加熱面罩的溫度維持在 42°C 以上，熱敷時間約 20 分鐘。

該患者施行前(左側)與施行後(右側)的皮膚照片如圖 3 所示。對比圖 3 (a) 中患者整體的臉提亮，有光澤，臉部緊實變小。圖 3 (b) 和圖 3 (c) 蘋果肌的皮膚明顯較為飽滿緊實，皮膚更加光滑，鼻側的法令紋變淡，且臉周的輪廓向上提升，而眼周細紋明顯變淡。該些變化皆是患者臉部皮膚含水量增加所導致。

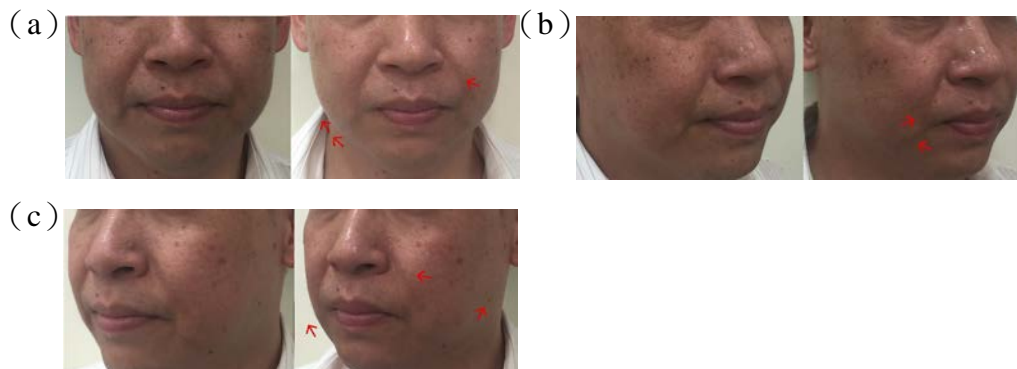


圖 3、男性施行前(左側)與施行後(右側)的皮膚照片；(a) 正面照片；(b) 右側面照片；(c) 左側面照片。

七、實驗 7 本實驗施行於臉部皮膚的案例 2

依照實驗 6 之步驟，一女性患者施行於全臉皮膚。該患者在施行前（左側）與施行後（右側）的全臉皮膚照片如圖 4 所示。對比圖 4 (a) 中患者整體的臉變的緊實而縮小。圖 4 (b) 和圖 4 (c) 兩側皮膚變的更細緻，而眼周細紋也明顯變淡。

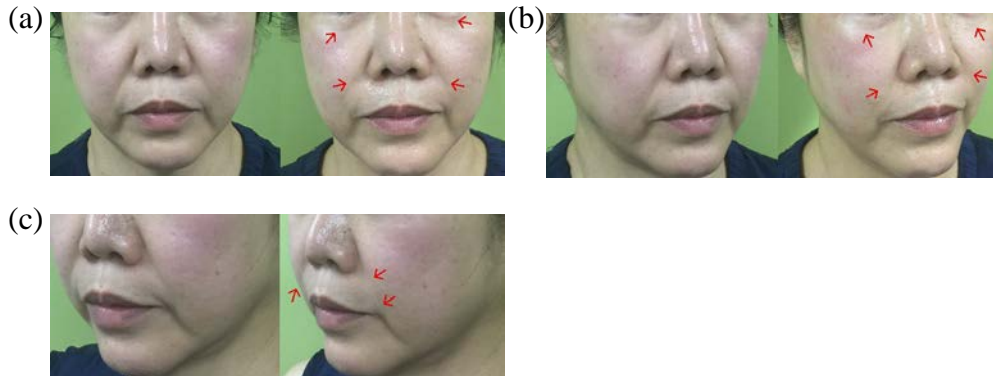


圖 4、女性施行前（左側）與施行後（右側）的皮膚照片；(a) 正面照片；(b) 右側面照片；(c) 左側面照片。

伍、結論

由上述實驗可知，小分子多醣無水組成物較含水小分子多醣組成物更能讓小分子多醣表現出其穿透皮膚表皮層的能力；且本實驗中的加熱步驟能進一步加強小分子多醣無水組成物中小分子多醣的表皮穿透率，因此提高該組成物的皮膚保水能力⁽¹¹⁾，進而達到增加皮膚緊實度、淡化皺紋等美容護膚、治療皮膚老化病症的效果。

關於上述實驗中提高皮膚溫度能促進皮膚對小分子多醣無水組成物中小分子多醣的吸收與效果，一可能機制是當皮膚溫度上升時，皮膚中的汗腺排出汗液至皮膚表面，吸引皮膚表面小分子多醣無水組成物中的小分子多醣沿著汗腺管道進入皮膚表皮層⁽¹²⁾、甚至真皮層，這是因為小分子多醣的高度吸水性會驅使小分子多醣經由充滿汗液的汗腺管道進入皮膚。換言之，在皮膚溫度上升的情況下，小分子多醣無水組成物中的玻尿酸不僅因其 12-22nm 的分子粒徑可直接穿過皮膚角質層的角質細胞間隙(40-50nm)而進入表皮層，還能經由皮膚的汗腺管道進入皮膚，故而增加皮膚含水量約 58%和皮膚彈性度約 39%⁽¹³⁾。

綜合而言，本研究小分子多醣無水組合物的應用是藉由含有分子粒徑約 12-22nm 之小分子玻尿酸的小分子多醣無水組成物以及加熱步驟，加強小分子多醣對皮膚表皮層的穿透力而使其深入皮膚表皮層，因此提升待護膚的皮膚區域的含水量⁽¹⁴⁾。故本研究能有效預防或改善皮膚的皺紋形成、減少皮膚凹陷、提高皮膚緊實度與彈性、收縮毛孔及增進皮膚光亮等。此外，由於該用途的完成方式非侵入式，待護膚區域無需經過麻醉也不會形成傷口，且該用途無需特定的設備與實施技術，可由個人獨立實現。

參考文獻

- (1) Biniek K., Levi K., Dauskardt R.H. (2012) “Solar UV radiation reduces the barrier function of human skin”, *Proc Natl Acad Sci USA*, 109(42), p. 17111-6.
- (2) Wang H. (2021), “A Review of the Effects of Collagen Treatment in Clinical Studies” *Polymers (Basel)*, 13(22), p. 3868.
- (3) Valachová K., Šoltés L. (2021) “Hyaluronan as a Prominent Biomolecule with Numerous Applications in Medicine”, *Int J Mol Sci*, 22(13), p. 7077
- (4) Snetkov P., Zakharova K., Morozkina S., Olekhovich R., Uspenskaya M. (2020) “Hyaluronic Acid: The Influence of Molecular Weight on Structural, Physical, Physico-Chemical, and Degradable Properties of Biopolymer” *Polymers (Basel)*, 12(8), p. 1800.
- (5) Lubart R., Yariv I., Fixler D., Lipovsky A. (2019) “Topical Hyaluronic Acid Facial Cream with New Micronized Molecule Technology Effectively Penetrates and Improves Facial Skin Quality: Results from In-vitro, Ex-vivo, and In-vivo (Open-label) Studies”, *J Clin Aesthet Dermatol*, 12(10), p. 39-44.
- (6) Draelos Z.D., Diaz I., Namkoong J., Wu J., Boyd T. (2021) “Efficacy Evaluation of a Topical Hyaluronic Acid Serum in Facial Photoaging”, *Dermatol Ther (Heidelb)*, 11(4), p. 1385-1394.
- (7) Juncan A.M., Moisă D.G., Santini A., Morgovan C., Rus L.L., Vonica-Țincu A.L., Loghin F. (2021) “Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals”, *Molecules*, 26(15), p. 4429.
- (8) Iaconisi G.N., Lunetti P., Gallo N., Cappello A.R., Fiermonte G., Dolce V., Capobianco L. (2023) “Hyaluronic Acid: A Powerful Biomolecule with Wide-Ranging Applications-A Comprehensive Review”, *Int J Mol Sci.*, 24(12), p. 10296.
- (9) Gupta R.C., Lall R., Srivastava A., Sinha A. (2019) “Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory”, *Front Vet Sci.*, 6, p. 192.
- (10) Fang Z., Li X., Xu Z., Du F., Wang W., Shi R., Gao D. (2019) “Hyaluronic acid-modified mesoporous silica-coated superparamagnetic Fe₃O₄ nanoparticles for targeted drug delivery”, *Int J Nanomedicine*, 14, p. 5785-5797.
- (11) Zhao L., Zhou Y., Zhang J., Liang H., Chen X., Tan H. (2023) “Natural Polymer-Based Hydrogels: From Polymer to Biomedical Applications”, *Pharmaceutics*, 15(10), p. 2514.
- (12) Abatangelo G., Vindigni V., Avruscio G., Pandis L., Brun P. (2020) “Hyaluronic Acid: Redefining Its Role”, *Cells*, 9(7), p. 1743.

- (13) Osseiran S., Cruz J.D., Jeong S., Wang H., Fthenakis C., Evans C.L. (2018) “Characterizing stratum corneum structure, barrier function, and chemical content of human skin with coherent Raman scattering imaging”, *Biomed Opt Express*, 9(12), p. 6425-6443.
- (14) Bukhari S.N.A., Roswandi N.L., Waqas M., Habib H., Hussain F., Khan S., Sohail M., Ramli N.A., Thu H.E., Hussain Z. (2018) “Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects”, *Int J Biol Macromol*, 120(Pt B), p. 1682-1695.