

Tadeusz Wolski¹, *Bogdan Kędzia²

Farmakoterapia skóry. Cz. 2. Przenikanie substancji przez skórę

Pharmacotherapy of skin. Part 2. Permeability of substances into the skin

¹Emerytowany prof. dr hab. n. farm., Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich w Poznaniu

Dyrektor Instytutu: dr hab. inż. Małgorzata Zimmiewska, prof. IWNiRZ

SUMMARY

The permeation of biologically active substances through the skin is a process that determines the nourishing and therapeutic effect of cosmetic and medicinal products. Biologically active substances can permeate the skin in three stages: surface (adsorption), interdermal permeation and deep (resorption). The factors determining the speed of transdermal transport of the substance include: biological condition of the skin, physicochemical properties of biologically active substances, characteristics of substances accelerating absorption and the type of dermatological medium which was used. There are three ways of transdermal transport of cosmetic and medicinal substances: intercellular (transepidermal), transcellular (transdermal) and by skin appendages, such as hair follicles, sebaceous glands and sweat glands (transfollicular). Transdermal transport can be assisted using the following physical methods: phonophoresis, electroporation and iontophoresis.

Keywords: pharmacotherapy of skin, construction, physiological properties

STRESZCZENIE

Przenikanie substancji biologicznie aktywnych przez skórę jest procesem, od którego zależy efekt odżywczy i terapeutyczny preparatów kosmetycznych i leczniczych. Substancje biologicznie aktywne mogą przenikać przez skórę w trzech etapach: powierzchniowym (adsorpcji), śródskórnym (penetracji) i głębokim (resorpcji). Do czynników warunkujących szybkość transportu przezskórnego substancji zalicza się: stan biologiczny skóry, właściwości fizykochemiczne substancji biologicznie aktywnych, właściwości substancji przyspieszających wchłanianie oraz rodzaj użytego podłoża dermatologicznego. Wyróżnia się trzy drogi transportu przezskórnego substancji kosmetycznych i leczniczych: międzykomórkową (transepidermalną), przezkomórkową (transdermalną) oraz przez przydatki skóry, takie jak: mieszki włosowe, gruczoły łojowe i gruczoły potowe (transfolikularną). Transport przezskórny może być wspomagany za pomocą metod fizykalnych, takich jak: sonoforeza, elektroporacja i jonoforeza.

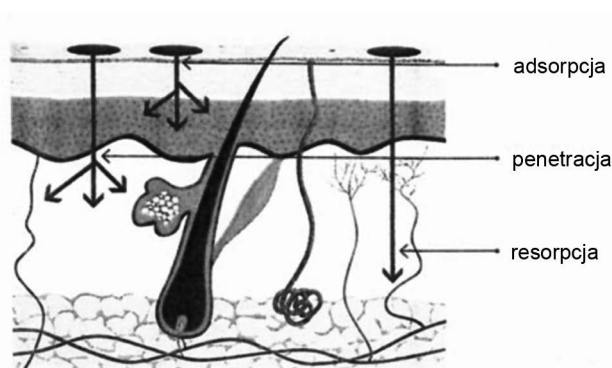
Słowa kluczowe: farmakoterapia skóry, transport przezskórny, mechanizmy przenikania, fizykalne wspomaganie przenikania

Charakterystyka przenikania przezskórnego

Przenikanie lub wchłanianie substancji biologicznie aktywnych przez skórę może przebiegać z różną intensywnością. Jeśli substancja gromadzi się na powierzchni skóry, w warstwie rogowej naskórka, to mamy do czynienia z procesem adsorpcji. W przypadku dyfuzji biernej substancji w głąb naskórka dochodzi do jej absorpcji. Przenikanie substancji do skóry właściwej nosi nazwę procesu penetracji. Natomiast jeszcze głębsze wnikanie substancji aktywnej, do rejonu warstwy podskórnej, gdzie

znajduje się sieć naczyń krwionośnych, nazywane jest resorpcją (ryc. 1).

Pierwsze trzy etapy przenikania substancji aktywnych przez skórę charakterystyczne są dla preparatów kosmetycznych, ponieważ w wielu przypadkach nie jest wskazane, aby przenikały one przez wszystkie warstwy skóry. Odwrotną sytuację mamy w przypadku preparatów leczniczych. Ich działanie terapeutyczne uzależnione jest od dotarcia substancji aktywnych do układu krążenia. Stąd w odniesieniu do preparatów leczniczych istnieje tendencja zwiększania szybkości przenikania przezskórnego, a mając do czynienia z preparatami kosmetycznymi, dąży się do



Ryc. 1. Etapy przenikania przez skórę substancji biologicznie czynnych (wg 5)

zmniejszenia przenikania przez skórę lub całkowitego jego wyeliminowania.

Do czynników warunkujących szybkość transportu substancji biologicznie czynnych przez skórę zaliczamy: stan biologiczny skóry, właściwości fizykochemiczne substancji kosmetycznych i leczniczych, substancje przyspieszające wchłanianie oraz rodzaje podłoży dermatologicznych. Transport ten może być wspomagany za pomocą metod fizykalnych.

W niniejszym opracowaniu wykorzystano następujące publikacje: Gołucki i Łańcucki (1), Martini (2), Czerpak i Jabłońska-Trypuć (3), Noszczyk (4), Grono i wsp. (5), Wilk-Jędrusik i Kuczyński (6) oraz Kranc i Farbiszewski (7).

Czynniki warunkujące transport przezskórny

Stan skóry

Duży wpływ na transport przezskórny substancji biologicznie czynnych ma stan skóry przed bezpośrednim zastosowaniem preparatów kosmetycznych lub leczniczych.

Przenikanie przez skórę można przyspieszyć na drodze usunięcia płaszcza wodno-lipidowego zlokalizowanego na powierzchni warstwy rogowej naskórka. Składa się on z wydzieliny gruczołów łojowych oraz frakcji lipidowej wytwarzanej przez keratynocyty. Do tego celu używa się środków powierzchniowo czynnych lub rozpuszczalników organicznych (etanol).

Innym sposobem jest zwiększenie stopnia nawilżenia skóry za pomocą opatrunków okluzyjnych sporządzonych z gazy nasączonej wodą. Warstwa rogowa naskórka zawiera zwykle od 5 do 10% wody. Jednak białko keratyna obecne w błonach komórkowych keratynocytów zdolne jest do wiązania nawet do 80% wody. W wyniku nawodnienia warstwa rogowa naskórka pęcznieje i staje się bardziej przepuszczalna.

W dużym stopniu na proces przenikania substancji biologicznie czynnych wpływa grubość warstwy rogowej naskórka, która waha się w granicach od 10 do 80 μm . A zatem im grubsza warstwa, tym przenikanie jest trudniejsze.

Przenikanie substancji biologicznie czynnych przez skórę możemy także zwiększyć na drodze ogrzewania lub masażu miejsca zastosowania preparatu kosmetycznego lub leczniczego. Zabiegi te powodują rozszerzenie naczyń włosowatych, które lepiej wchłaniają wówczas wprowadzane substancje.

Właściwości fizykochemiczne substancji biologicznie czynnych

Do najważniejszych właściwości fizykochemicznych substancji biologicznie czynnych w kontekście przenikania przez skórę zalicza się ich wielkość i kształt. Najlepiej przenikają przez skórę cząsteczki o masie 200-400 Da, takie jak: glicerol, alantoina i pantenol. Jest ona natomiast nieprzepuszczalna dla cząsteczek o masie większej niż 1000 Da, takich jak peptydy czy polisacharydy.

Szybkość przenikania cząsteczek przez skórę zależy także od ich kształtu, stereoizometrii i stanu skupienia. Na przykład przez komórki rogowe naskórka trudno przenikają cząsteczki o długiej i rozgałęzionej budowie. Łatwiej tę barierę pokonują cząsteczki owalne. Poza tym przez skórę łatwiej przenikają ciecze, trudniej ciała stałe.

Duży wpływ na przenikanie substancji przez skórę ma charakter chemiczny ich cząsteczek. Cząsteczki lipofilowe wnikają w struktury tkankowe i wiązane są przez spoiwo międzykomórkowe, z którego trudno jest im przeniknąć do głębszych warstw skóry. Do takich substancji zalicza się m.in. parafinę, wazelinę, oleje roślinne i wosk.

Z kolei cząsteczki hydrofilowe łatwo przenikają przez nawilżoną skórę. Dla przykładu mocznik i glicerol tym intensywniej przenikają do głębszych warstw skóry, im jest ona lepiej nawilżona. Najlepiej przez skórę przenikają cząsteczki amfifilowe, mające jednocześnie zdolność częściowej rozpuszczalności substancji biologicznie czynnych zarówno w środowisku o powinowactwie lipidowym, jak i wodnym. Polega to na tym, że na granicy faz obu środowisk tworzą się monowarstwy, a w jednym ze środowisk – sferyczne agregaty zwane micelami. Zjawisko to występuje np. przy powstawaniu emulsji typu olej w wodzie. Właściwościami amfifilowymi odznaczają się substancje powierzchniowo czynne, tzw. emulgatory, m.in. lecytyny, które ułatwiają przenikanie przez skórę substancji czynnych kosmetycznie bądź terapeutycznie.

Należy także wziąć pod uwagę stężenia substancji biologicznie aktywnych znajdujących się w preparatach kosmetycznych, względnie leczniczych. Ich szybkość przenikania przez skórę rośnie bowiem wraz ze wzrostem stężenia. Najszybciej przenikają przez kolejne warstwy skóry roztwory nasycone substancji.

Substancje przyspieszające wchłanianie

Substancje te nazywane są także solubilizatorami lub promotorami wchłaniania. Ich zadaniem jest ułatwienie dotarcia substancji biologicznie aktywnych do miejsca przeznaczenia, zwykle do naczyń krwionośnych skóry właściwej. W tym celu stosuje się najczęściej alkohole i glikole, które powodują rozluźnienie komórek warstwy rogowej naskórka, a także spoiwa międzykomórkowego.

Do substancji najczęściej stosowanych w praktyce należą: izopropanol, etanol, glikol propylenowy, olejki eteryczne i ich składniki, mocznik oraz kwas salicylowy. Ten ostatni ułatwia wchłanianie substancji leczniczych dzięki działaniu keratolitycznemu i rozluźnianiu warstwy rogowej naskórka.

Przyspieszenie wchłaniania można również osiągnąć na drodze zwiększenia krążenia skórnoego. Ma to na celu zwiększenie resorpcji substancji biologicznie aktywnych przez naczynia włosowate skóry właściwej oraz szybsze i skuteczniejsze działanie ogólnoustrojowe. W tym celu w praktyce stosuje się zwykle nikotynian metylu.

Innym przykładem mogą być niejonowe substancje powierzchniowo czynne, takie jak cholesterol i polisorbaty. Powodują one nie tylko solubilizację substancji biologicznie aktywnych, ale także emulgują lipidy spoiwa międzykomórkowego i zmieniają właściwości białek wewnątrzkomórkowych, zwiększając zdolność ich przenikania przez skórę.

Takie właściwości ma również dimetylosulfotlenek (DMSO), który wnikając w strukturę warstwy rogowej naskórka, wypłukuje z niej lipidy i przyłączając się do białek, zwiększa nawodnienie skóry. Obecnie w praktyce kosmetyczno-farmaceutycznej jest stosowana pochodna tego związku, a mianowicie n-decylo-metylosulfotlenek (DCMS), który upłynnia lipidy spoiwa międzykomórkowego i zwiększa wchłanianie przez skórę substancji biologicznie aktywnych, zarówno polarnych, jak i niepolarnych.

Podłoża dermatologiczne

W procesie przenikania substancji biologicznie aktywnych przez skórę dużą rolę odgrywają składniki fazy tłuszczowej preparatów kosmetycznych i dermatologicznych oraz właściwości fizykochemiczne stosowanych podłoży. W zależności od przeznaczenia

tych preparatów, wymienione czynniki mogą wpływać na przyspieszenie bądź hamowanie przenikania substancji.

W celu poprawy przenikania substancji biologicznie aktywnych do głębszych warstw skóry, wprowadza się do fazy olejowej emulsji oleje roślinne, takie jak: olej słonecznikowy, winogronowy, ogórecznikowy i wiesiołkowy. Dzięki kwasom nienasyconym zawartym w tych olejach, które łączą się z lipidami naskórka, następuje zwiększenie przenikania tych substancji do głębszych warstw skóry.

Dla odmiany węglowodory, m.in. parafina płynna, wazelina, a także alkohole tłuszczowe (stearynowy i cetylowy) oraz wosk, dodawane do podłoża kosmetycznych i dermatologicznych, spowalniają przenikanie substancji biologicznie aktywnych przez skórę. Tworzą one dodatkową warstwę ochronną na powierzchni naskórka, która utrudnia wnikanie składników kosmetycznych i leczniczych w głąb skóry.

Właściwości fizykochemiczne stosowanych podłoży są równie ważne. Na przykład mikroemulsje typu olej w wodzie lub woda w oleju ułatwiają przenikanie. Są to układy, w których wielkość cząstek sferycznych fazy wewnętrznej jest bardzo mała i mieści się w granicach 10-100 nm. Poza tym zawierają one duże stężenie substancji powierzchniowo czynnych (w granicach 10-30%).

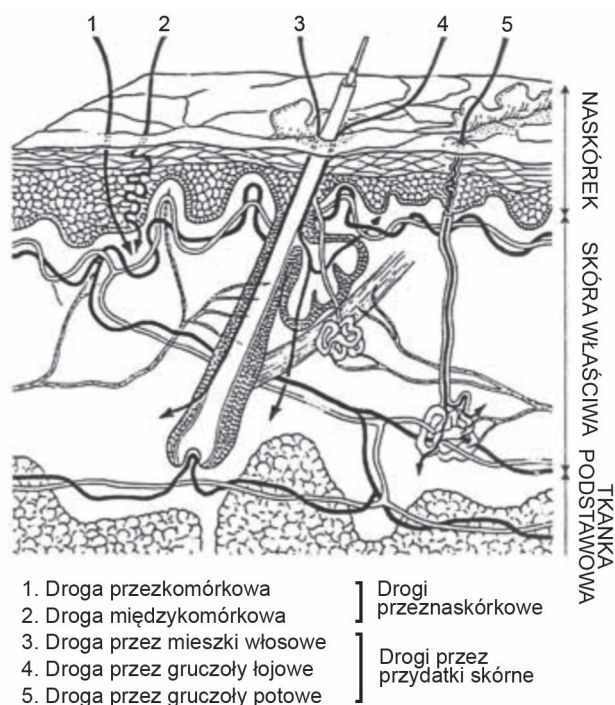
Z kolei liposomy ułatwiają przenikanie cząsteczek hydrofilowych do głębszych warstw skóry. Wnikają one pomiędzy korneocyty przez strukturę spoiwa międzykomórkowego i w ten sposób wzmagają transport przezskórny.

Natomiast zełe hydrofilowe tworzą warstwę ochronną na powierzchni skóry i uniemożliwiają przenikanie przez nią substancji biologicznie aktywnych.

Jeszcze inaczej zachowują się podłoża bezwodne zawierające wazelinę. Mają one właściwości liofilowe i okluzyjne. Z jednej strony działają powierzchniowo i utrudniają przenikanie liofilowych substancji biologicznie aktywnych przez skórę, a z drugiej strony zachowują się jak opatrunki okluzyjne, zwiększając stopień nawodnienia skóry i ułatwiając w ten sposób przenikanie w jej głąb cząsteczek hydrofilowych obecnych w podłożu.

Mechanizm przenikania substancji przez skórę

Wyróżnia się trzy drogi transportu przezskórnoego substancji biologicznie aktywnych, a mianowicie: międzykomórkową (transepidermalną), przezkomórkową (transdermalną) i przez przydatki skóry (transfolikularną) (ryc. 2).



Ryc. 2. Kierunki przenikania przez skórę substancji biologicznie aktywnych (wg 2)

Przenikanie międzykomórkowe

Polega ono na przenikaniu substancji między komórkami naskórka. Cząsteczki substancji biologicznie aktywnej rozpuszczają się we frakcji lipidowej spoiwa międzykomórkowego i w ten sposób przedostają się do głębszych warstw skóry. Jest to droga przenikania wykorzystywana przez cząsteczki o właściwościach lipofilowych i amfifilowych.

Przenikanie przezkomórkowe

Ta droga przenikania korzystna jest dla niewielkich cząsteczek, szczególnie o właściwościach hydrofilowych. Substancje biologicznie aktywne przedostają się bezpośrednio przez błony komórkowe. Przenikanie to jest jednak mało efektywne. Nawodnienie ułatwia tego rodzaju transport substancji przez skórę.

Przenikanie przez przydatki skóry

Transport przezskórny substancji biologicznie aktywnej może odbywać się także przez mieszki włosowe, gruczoły łojowe i gruczoły potowe. Pozwala to na dotarcie substancji do skóry właściwej i tkanki podskórnej. Jest to szybka droga przenikania, jednak ze względu na ograniczoną liczbę przydatków skóry jest ona stosunkowo mało efektywna.

Fizyczne metody wspomaganie transportu przezskórnego

W praktyce stosuje się trzy sposoby wspomaganie przenikania substancji biologicznie aktywnych przez skórę, a mianowicie: sonoforezę, elektroporację i jonoforezę.

Sonoforeza

Sonoforeza, nazywana także ultrasonoforezą lub ultrafonoforezą, polega na przyspieszaniu przenikania substancji biologicznie aktywnych przez skórę za pomocą ultradźwięków. Ultradźwięki są falami akustycznymi, które wprowadzają w ruch oscylacyjny płyny zawierające substancje kosmetyczne lub lecznicze, co umożliwia ich przenikanie przez naskórek i skórę właściwą. Do tego celu stosuje się ultradźwięki o częstotliwości od 1 do 10 MHz. Umożliwia to przenikanie przez skórę substancji o dużym ciężarze cząsteczkowym oraz związków polarnych, takich jak peptydy i witaminy, które w normalnych warunkach słabo przez nią przenikają.

Proces sonoforezy wywiera działanie termiczne, mechaniczne i chemiczne. Wzmacnia przenikanie substancji przez błony komórkowe, usprawnia oddychanie tkankowe oraz pobudza metabolizm.

Elektroporacja

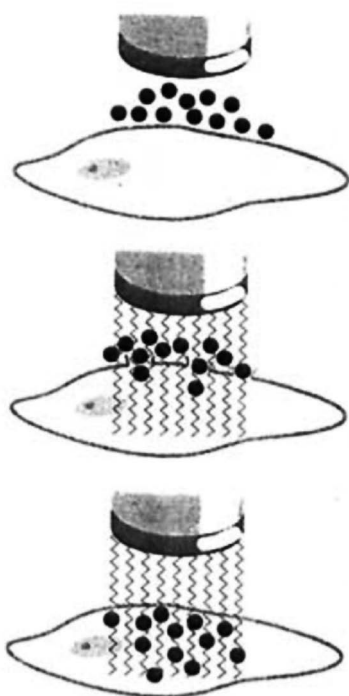
Elektroporacja jest procesem, który zachodzi podczas oddziaływania na komórki pola elektrycznego rzędu kilkuset V/cm. Pod wpływem impulsów elektrycznych w błonach komórkowych głębszych warstw skóry powstają elektropory, które ze względu na rozmiar nazywane są nanoporami (ryc. 3).

Powstają one w bardzo krótkim czasie (mikrosekundy) i zanikają w okresie od kilku sekund do kilkunastu minut. Ich obecność ułatwia przenikanie substancji biologicznie aktywnej, np. witamin, aminokwasów, biopierwiastków oraz innych składników odżywczych i leczniczych, w głąb skóry i tkanki podskórnej.

Zjawisko elektroporacji wykorzystywane jest w nieinwazyjnej metodzie nazywanej mezoterapią bezigłową. Jest to zabieg polegający na wprowadzaniu kosmetyków do głębszych warstw skóry. Pozwala to na wyeliminowanie skutków ubocznych związanych z iniekcjami kosmetycznych substancji biologicznie aktywnej.

Jonoforeza

Jonoforeza, określana też jako jontoforeza, polega na użyciu prądu stałego w celu wprowadzenia do skóry składników biologicznie aktywnej. W jonoforezie stosuje się substancje ulegające dysocjacji elektrolitycznej, czyli w postaci jonowej.



Ryc. 3. Proces elektroporacji substancji biologicznie aktywnej (wg 5)

W metodzie tej używa się dwóch elektrod, z których jedna (czynna) ułożona jest w miejscu podawania substancji i ma kontakt z roztworem elektrolitowym, a druga (bierna) – w dowolnym miejscu ciała. Substancje kationowe wprowadza się do skóry za pomocą anody, natomiast anionowe przy użyciu katody.

Wprowadzane do skóry jony gromadzą się głównie w przestrzeniach międzykomórkowych na granicy

naskórka i skóry właściwej przez okres 24-48 godzin. Przy dłuższym pozostawianiu elektrody w jednym miejscu jony mogą przenikać do skóry właściwej, a następnie drogą naczyń krwionośnych mogą one przedostawać się do krwiobiegu.

Prędkość przenikania jonów przez skórę zależy od napięcia prądu stałego, a także od rodzaju jonów. Na ogół natężenie prądu wynosi od 0,5 do 2,0 mA, przy czym kationy przenikają zazwyczaj przez skórę lepiej niż aniony.

Podsumowanie

Przenikanie substancji biologicznie aktywnych przez skórę jest procesem, od którego zależy efekt odżywczy i terapeutyczny preparatów kosmetycznych i leczniczych. Substancje biologicznie aktywne mogą przenikać przez skórę w trzech etapach: powierzchniowym (adsorpcji), śródskórnym (penetracji) i głębokim (resorpcji).

Do czynników warunkujących szybkość transportu przezskórnej substancji zalicza się: stan biologiczny skóry, właściwości fizykochemiczne substancji biologicznie aktywnych, właściwości substancji przyspieszających wchłanianie oraz rodzaj użytego podłoża dermatologicznego.

Wyróżnia się trzy drogi transportu przezskórnej substancji kosmetycznych i leczniczych: międzykomórkową (transepidermalną), przezkomórkową (transdermalną) oraz przez przydatki skóry, takie jak: mieszki włosowe, gruczoły łojowe i gruczoły potowe (transfolikularną).

Transport przezskórny może być wspomagany za pomocą metod fizykalnych, takich jak: sonoforeza, elektroporacja i jonoforeza.

Piśmiennictwo

1. Gołucki Z, Łańcucki J. Farmakoterapia chorób skóry. Leki zewnętrzne. PZWL, Warszawa 1993; 15-35.
2. Martini M-C. Kosmetologia i farmakologia skóry. Wyd Lek PZWL, Warszawa 2007; 60-7.
3. Czerpak R, Jabłońska-Trypuć A. Roślinne surowce kosmetyczne. MedPharm, Wrocław 2008; 9-14.
4. Noszczyk N. Kosmetologia pielęgnacyjna i lekarska. Wyd Lek PZWL, Warszawa 2012; 237-43.
5. Grono M, Mrozowska M, Salczyńska A i wsp. Wstęp do kosmetyki. Wyd Nowa Era, Warszawa 2013; 142-7.
6. Wilk-Jędrusik M, Kuczyński S. Podstawy kosmologii praktycznej. Wyd UM, Poznań 2013; 115-23.
7. Kranc R, Farbiszewski R. Kosmetologia. Podstawy naukowe. MedPharm, Wrocław 2016; 13-6.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

otrzymano/received: 12.02.2019

zaakceptowano/accepted: 05.03.2019

Adres/address:

*prof. dr hab. n. farm. Bogdan Kędzia
Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich
ul. Wojska Polskiego 71B, 60-630 Poznań
tel.: +48 (61) 845-58-67
e-mail: bogdan.kedzia@iwnirz.pl