

**Skóra jako droga podania substancji  
lecniczej.**

**Dostępność biologiczna i farmaceutyczna**

# **Dostępność farmaceutyczna**

# Dostępność farmaceutyczna



Jest to mierzona **w warunkach *in vitro*** ilość substancji leczniczej uwalniającej się z postaci leku i rozpuszczającej się w otaczającym płynie oraz szybkość z jaką ten proces zachodzi

Jest to podstawowy test analityczny dla technologa opracowującego postać leku i nadzorującego jego wytwarzanie

**W przypadku wszystkich postaci stałych  
oraz zawiesin proces **wchłaniania** musi być  
poprzedzony **uwalnianiem** substancji  
leczniczej  
i przejściem jej do roztworu**

**LADME**

# Badanie dostępności farmaceutycznej

W terminologii polskiej badanie określa się  
jako „badanie uwalniania” substancji  
lecniczej  
**= test uwalniania**

# Postaci leku, w których bada się dostępność farmaceutyczną

- ❖ **Postacie doustne**
  - ✓ Kapsułki
  - ✓ Peletki, granulki
  - ✓ Zawiesiny
  - ✓ Postacie leku stosowane w jamie ustnej
  - ✓ Tabletki do rozgryzania i żucia
  - ✓ Tabletki i peletki flotacyjne
  
- ❖ **Preparaty stosowane na skórę, w tym transdermalne systemy terapeutyczne**
  
- ❖ **Czopki**
  
- ❖ **Pozajelitowe preparaty o przedłużonym uwalnianiu**
  - ✓ Zawiesiny
  - ✓ Roztwory olejowe
  - ✓ Mikrosfery i implanty
  
- ❖ **Doustne preparaty ziołowe**

# Badanie dostępności farmaceutycznej - metodyka

- 1. Zastosowanie odpowiedniej aparatury.**
- 2. Umieszczenie danej postaci leku w odpowiednim płylinie, najczęściej stanowiącym środowisko wodne.**
- 3. Ustalenie szybkości pojawiania się substancji leczniczej w tym płynie na podstawie pomiaru zmian jej stężenia w próbkach płynu pobieranych do analizy w określonym czasie.**

# APARATY

**temperatura – 36,5 - 37,5°C**

<b>Aparat</b>	<b>Najczęściej stosowana szybkość mieszania/przepływu</b>	<b>Badane postacie leku</b>
Łopatkowy	50-100 obr./min	Tabletki
Koszyczkowy	100 obr./min	kapsułki, tabletki flotacyjne i wolno rozpadające się
Przepływowy	4-16 ml/min	formy zawierające substancje trudno rozpuszczalne, zawiesiny, mikrosfery



# Płyny do uwalniania

## Podstawowe płyny do uwalniania

- Woda
- 0.1 M kwas solny (pH 1.2)
- 0.01 M kwas solny
- Bufor fosforanowy pH 6.8

## Płyny rzadziej stosowane

- Bufor fosforanowy pH 7.6
- Kwas octowy
- Kwas winowy
- Płyny z dodatkiem laurylosiarczanu sodu lub enzymów

# Płyny fizjologiczne

## **Płyn żołądkowy pH 1,2**

- chlorek sodu
- pepsyna
- stężony kwas solny
- woda

## **Płyn jelitowy pH 7,5**

- pankreatyna
- $\text{KH}_2\text{PO}_4$
- 0,2 mol/l NaOH
- woda

## **Płyn żołądkowy „po posiłku”**

- kwas solny
- laurylosiarczan sodu
- chlorek sodu
- woda

## **Płyn jelitowy „po posiłku”**

- $\text{KH}_2\text{PO}_4$
- NaOH do pH 6,8
- taurocholan sodu
- lecytyna
- chlorek potasu
- woda

# Znaczenie badania dostępności farmaceutycznej



**Test uwalniania jest w stanie wyselekcjonować preparaty o złej dostępności biologicznej**

**Jeżeli substancja lecznicza rozpuszcza się z prędkością większą niż 1mg/min x cm<sup>3</sup> w zakresie pH 1-7**



**Dobrze wchłaniana**

## **Równoważność farmaceutyczna**

**Leki są równoważne farmaceutycznie, jeśli:**

- zawierają taką samą ilość tej samej substancji czynnej**
- występują w tych samych postaciach farmaceutycznych**

# **Dostępność biologiczna**

# Dostępność biologiczna - biodostępność



Oznacza szybkość i stopień wchłaniania substancji leczniczej do krążenia ogólnego

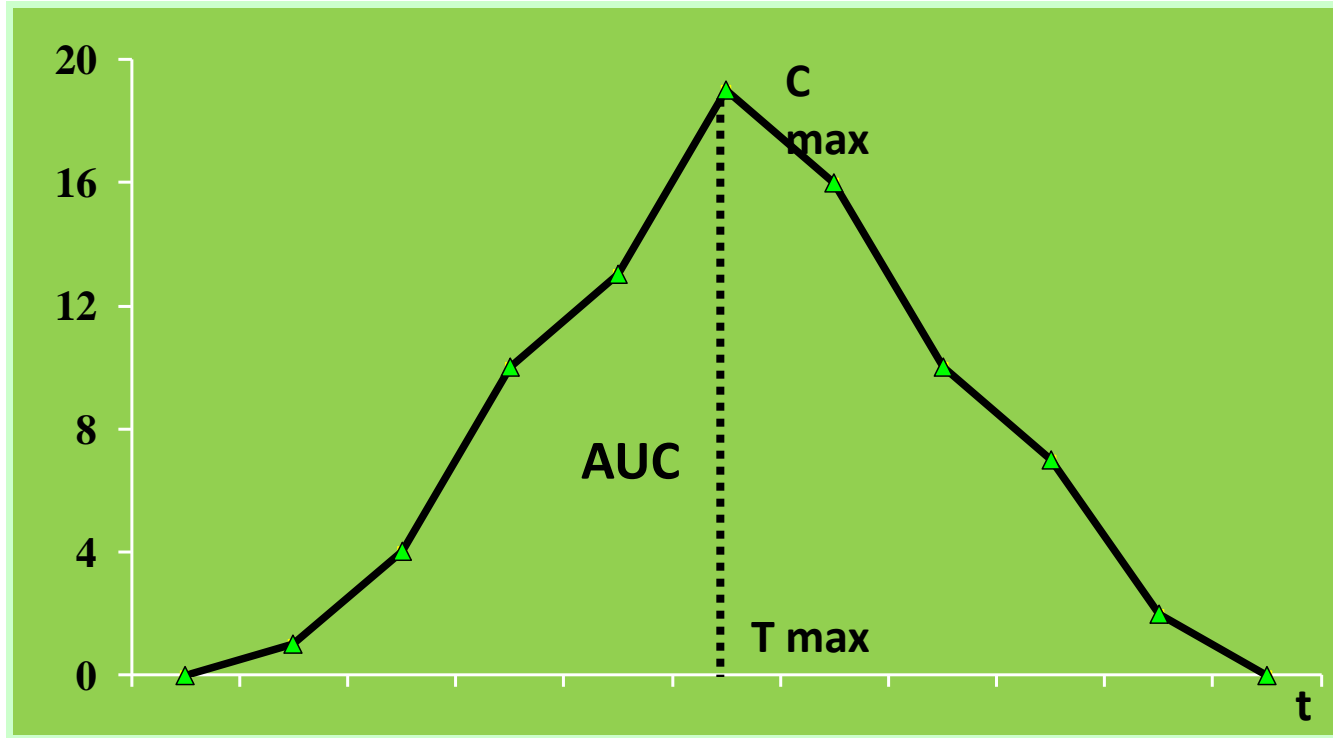
Dla substancji podawanych drogą donaczyniową wynosi **100%** lub w liczbach bezwzględnych - **1**

# Metody oznaczania biodostępności



**Pomiar stężenia niezmiennionej substancji leczniczej w osoczu lub jej ilości wydalonej wraz z moczem po jednorazowym lub wielokrotnym podaniu preparatu farmaceutycznego**

C





## DOSTĘPNOŚĆ BIOLOGICZNA

Jest charakteryzowana przez 3 parametry:

- **AUC** – pole powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia leku do czasu– określa ilość leku jaka dostaje się do krążenia
- **$C_{\max}$**  – maksymalne stężenie leku
- **$T_{\max}$**  – czas po jakim osiągnane jest maksymalne stężenie leku  **$C_{\max}$**

## Równoważność biologiczna (Biorównoważność)

Leki są równoważne biologicznie, jeśli:

- są równoważne farmaceutycznie
- i ich dostępność biologiczna jest podobna w takim stopniu, że ich skuteczność działania i bezpieczeństwo stosowania będą zasadniczo podobne

***Równoważność farmaceutyczna ≠ równoważność biologiczna***

***(Różnice w składzie substancji pomocniczych i procesie wytwarzania mogą wpływać na uwalnianie i wchłanianie substancji leczniczej)***

## Ułamek wchłoniętej dawki - F

- ❖ określa ułamek (%) dawki leku, jaki przechodzi do krążenia ogólnego po podaniu pozanaczyniowym i czas, w którym ten proces zachodzi
- ❖ ograniczony przez efekt I przejścia, tj. przez metabolizm, jakiemu ulegają leki przed osiągnięciem krążenia ogólnego

# Czynniki wpływające na dostępność biologiczną



## ❖ czynniki farmaceutyczne

- ✓ właściwości substancji leczniczej
- ✓ właściwości substancji pomocniczych
- ✓ proces technologiczny
- ✓ postać leku (typ i ogólny charakter fizykochemiczny)

## ❖ fizjologiczny lub patologiczny stan chorego

- ✓ płeć
- ✓ ciąża
- ✓ wiek
- ✓ rasa
- ✓ szybkość opróżniania żołądka (podanie *p.o.*)
- ✓ choroby (przewodu pokarmowego, układu krążenia, itp.)
- ✓ równoczesne podawanie innych leków i pokarmu

## ❖ warunki podawania leku

- ✓ droga podawania (*p.o.* vs *i.v.*)
- ✓ schemat dawkowania

## **DOSTĘPNOŚĆ BIOLOGICZNA BEZWZGLĘDNA**

**Porównanie ilości substancji leczniczej wchłoniętej po podaniu pozanaczyniowym do ilości, jaka dostaje się do krążenia po podaniu dożylnym**

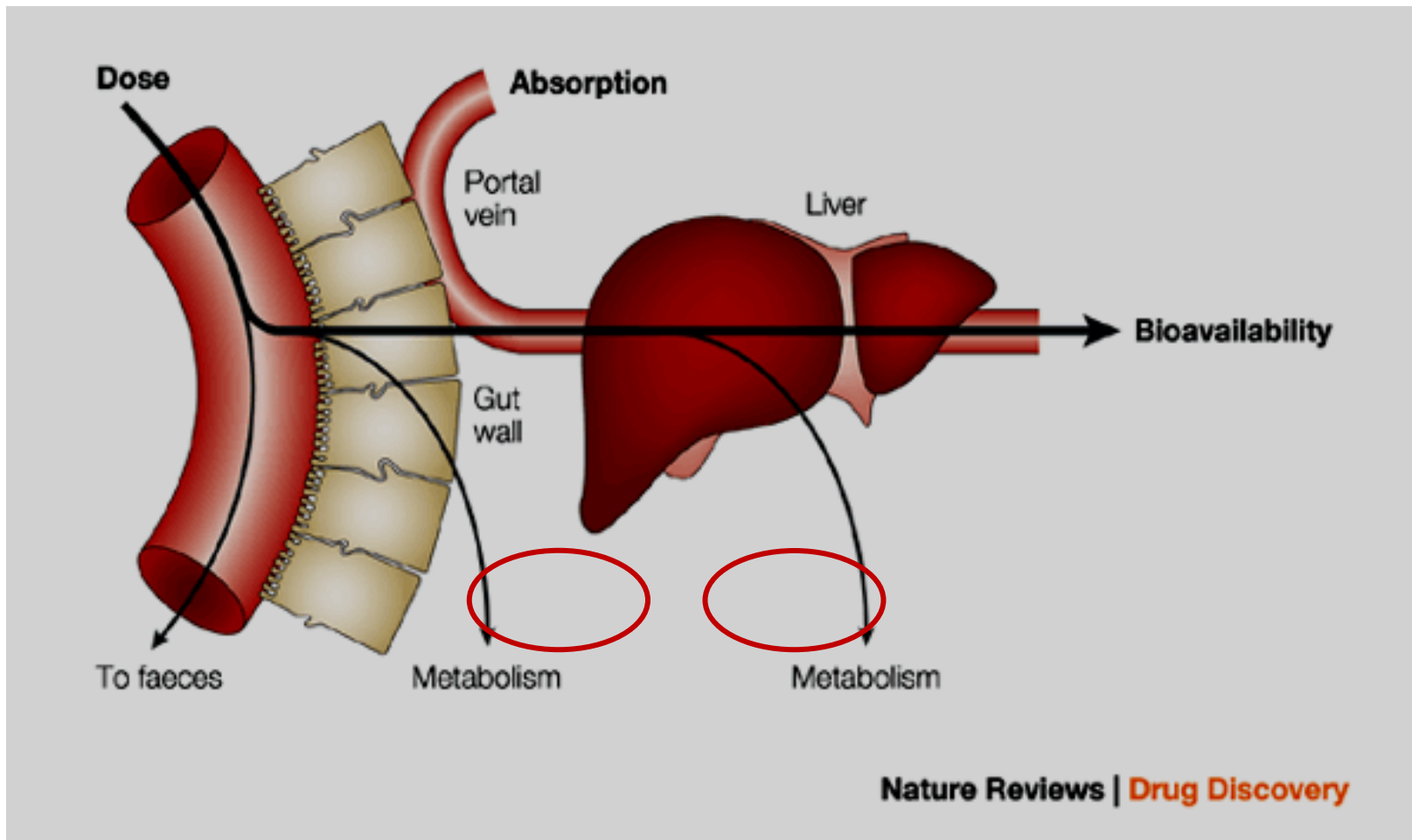
## **DOSTĘPNOŚĆ BIOLOGICZNA WZGLĘDNA**

**Porównanie ilości substancji leczniczej wchłoniętej po podaniu pozanaczyniowym oraz szybkości tego procesu z danymi uzyskanymi po podaniu **tą samą drogą preparatu farmaceutycznego przyjętego za wzorzec****

**Pozwala na określenie w jakim stopniu zachodzi efekt pierwszego przejścia**

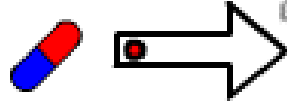
# **Skóra – jako droga podania leku**

# Efekt I przejścia - ↓ biodostępności



**Podanie na skórę ma coraz  
większe znaczenie  
w farmakologii**

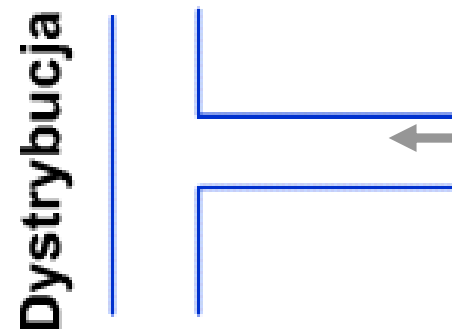
**Uwalnianie**



**Wchłanianie**

**Wstępny metabolizm wąłobowy**

**Dystrybucja**



**Metabolizm  
Eliminacja**

SKÓRA

**Leki podawane  
na skórę**



Pierwszym, wprowadzonym do lecznictwa w połowie XX wieku, lekiem aplikowanym na skórę, przeznaczonym do wywołania działania ogólnego, była maść z nitrogliceryną.

# Leki na skórę stosujemy w celu:

- Wywołania działania miejscowego** (np. maść z glikokortykosteroidem) w obrębie skóry lub tkance pod miejscem podania
- Wywołania działania ogólnego w wyniku przezskórnej penetracji substancji leczniczej** (np. nitrogliceryna w formie TTS)
- Uzyskania działania nawilżającego lub ochronnego**



- **Skóra jest trudną do pokonania barierą dla większości substancji czynnych, ponieważ muszą one przejść przez warstwy hydrofilowe i lipofilowe.**

## Skóra

- ma powierzchnię 1,5 – 2 m<sup>2</sup>
- waży przeciętnie 11 kg,
- największy organ człowieka.

## Budowa anatomiczna skóry

- *epidermis* (naskórek)
- *dermis* (skóra właściwa)
- *subcutis* (tkanka podskórna)

## Rodzaje funkcji ochronnych skóry

1. **Ochrona mechaniczna** zapewniająca jej zwartość, rozciągliwość, elastyczność i rolę amortyzatora dla organów wewnętrznych;
2. **Ochrona chemiczna, antybakteryjna i immunologiczna** dzięki warstwie rogowej, filmowi hydrolipidowemu, komórkom Langerhansa i skórze właściwej;
3. **Fotoochrona** zapewniana przez melaninę.

# Odczyn powierzchni skóry

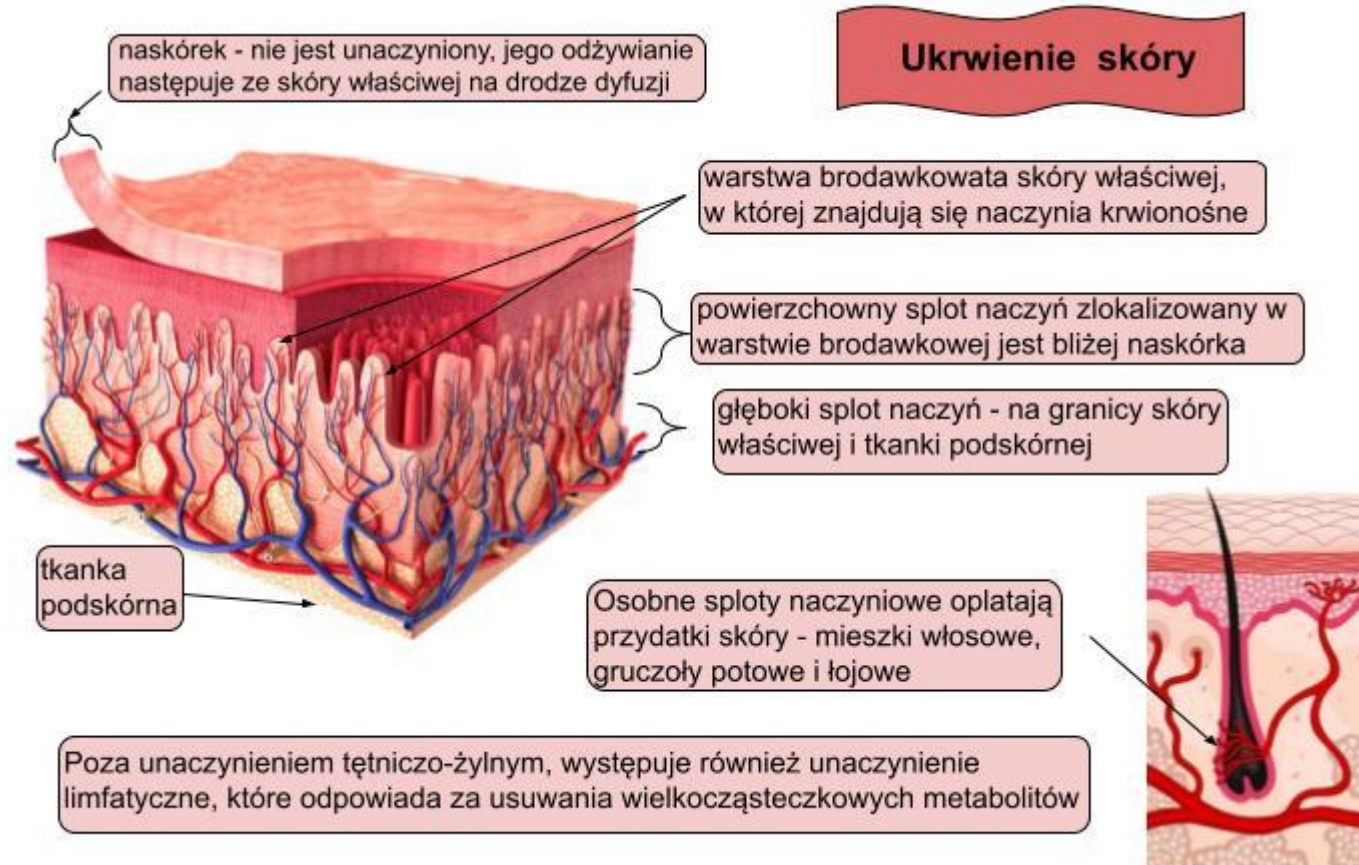
- **pH: 5,2 – 5,6**
- **pH żywych warstw naskórka fizjologiczne: 7,2 – 7,4**
- **bariera ochronna przed mikroorganizmami**
- **regulowany jest wydzielaniem gruczołów potowych**
- **w dermatozach – alkalizacja**

## **Unaczynienie skóry**

**krażenie skórne zapewnia dotlenienie i odżywienie skóry, termoregulację oraz absorpcję przez skórę**

- limfatyczne i tętniczo-żylne przebiega przez tkankę podskórną i skórę właściwą, dochodzi do granicy skórno-naskórkowej**
- naskórek nie jest ukrwiony, odżywiany jest na drodze dyfuzji ze skóry właściwej**

## Ukrwienie skóry





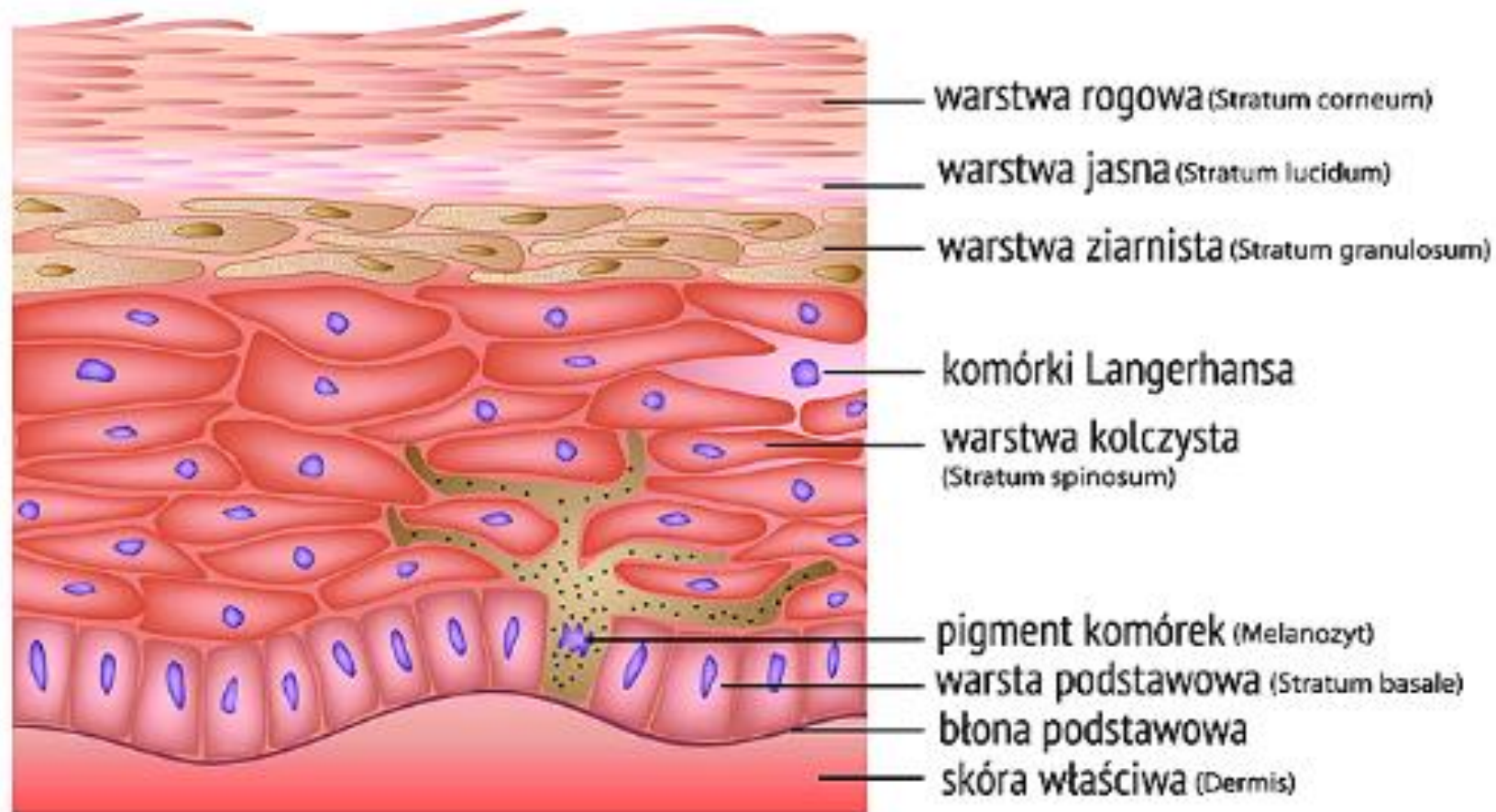
# Unerwienie

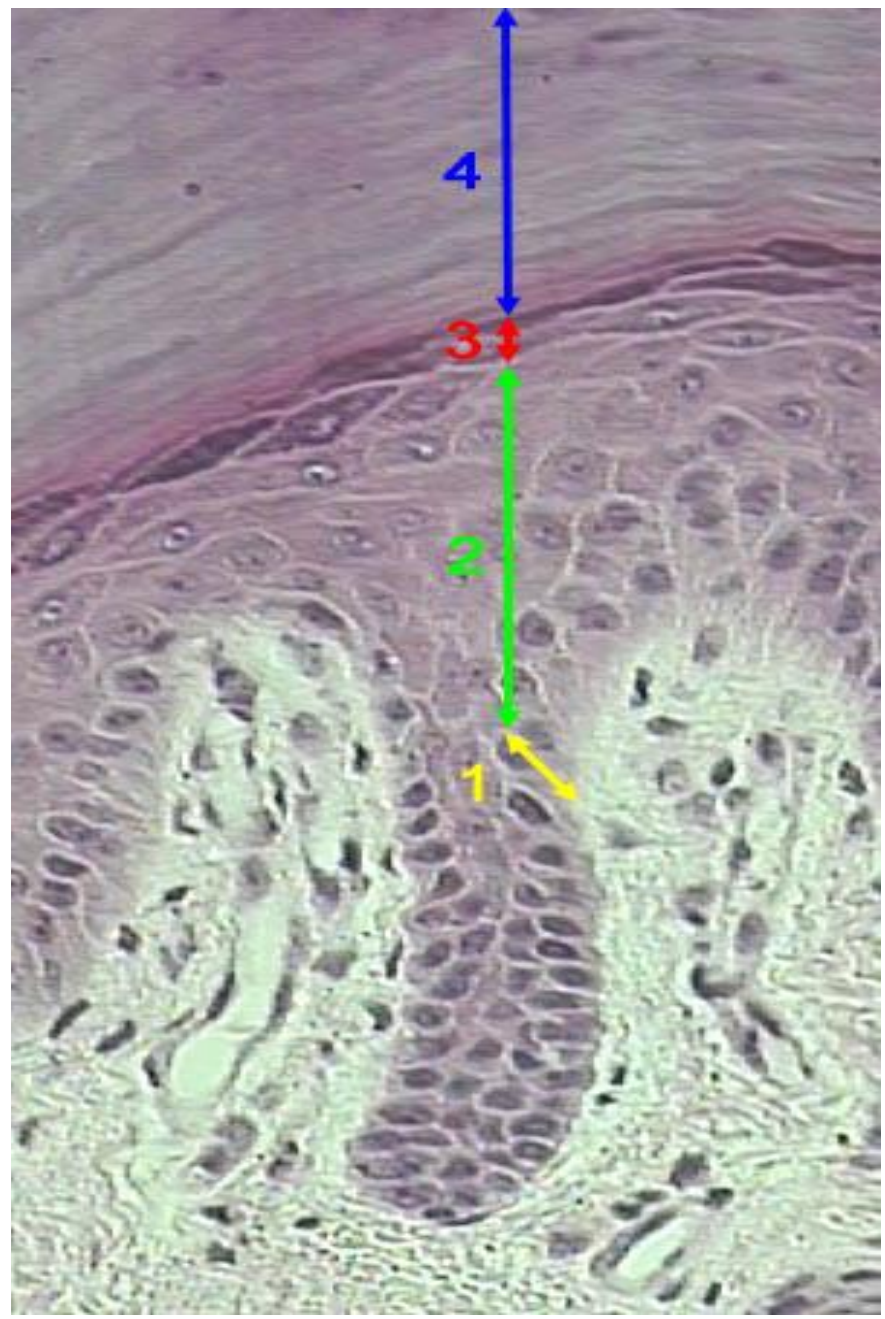
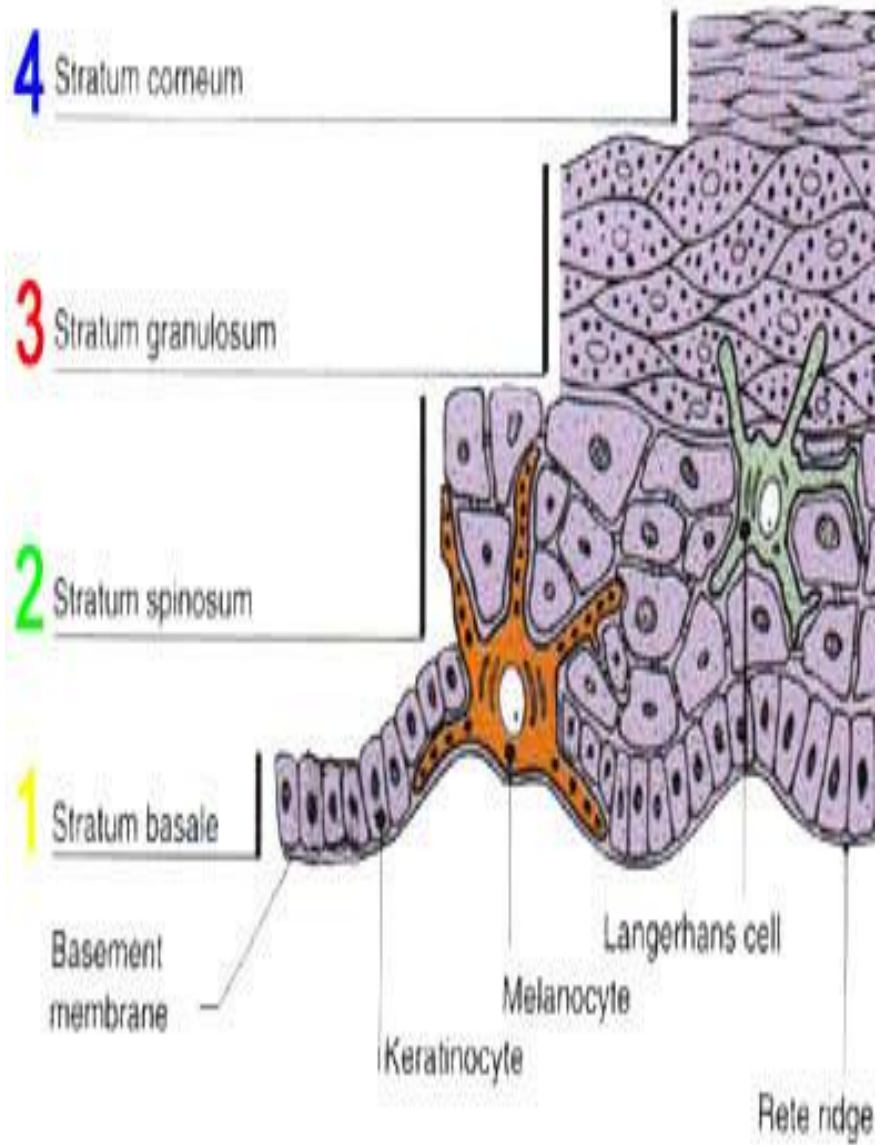
- w skórze właściwej sieć nerwowa
- w naskórku zakończenia nerwowe

# Naskórek

- składa się z kilku warstw, średnia grubość ok. 100  $\mu\text{m}$
- zbudowany głównie z żywych komórek – **keratynocytów**, które w **procesie keratynizacji** stopniowo przekształcają się, tworząc różne warstwy, o odmiennej specyfice

# Konstrukcja naskórka





## **Warstwa podstawna – *stratum basale***

- **utworzona przez jedną warstwę komórek**
- **ok. 50% komórek jest w trakcie mitozy**
- **wstępne różnicowanie keratynocytów**
- **różnicowanie komórek warstwy kolczystej**

## **Warstwa kolczysta – *stratum spinosum***

- żywa warstwa Malpighiego
- zbudowana z komórek wielobocznych połączonych za pomocą desmosomów (białka)
- komórki tej warstwy ulegają stopniowemu spłaszczeniu i przemieszczają się ku powierzchni

## Warstwa ziarnista – *stratum granulosum*

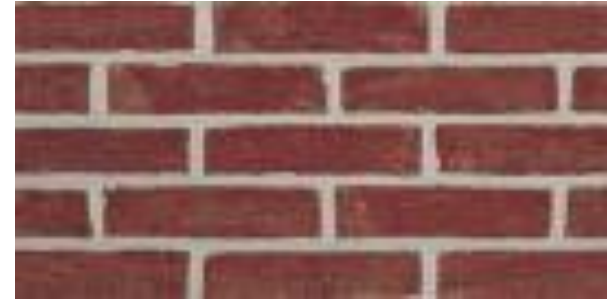
- dojrzewanie keratynocytów
- powstawanie ziarnistości keratohialinowych (składnik NMF)

## Warstwa rogowa – *stratum corneum*

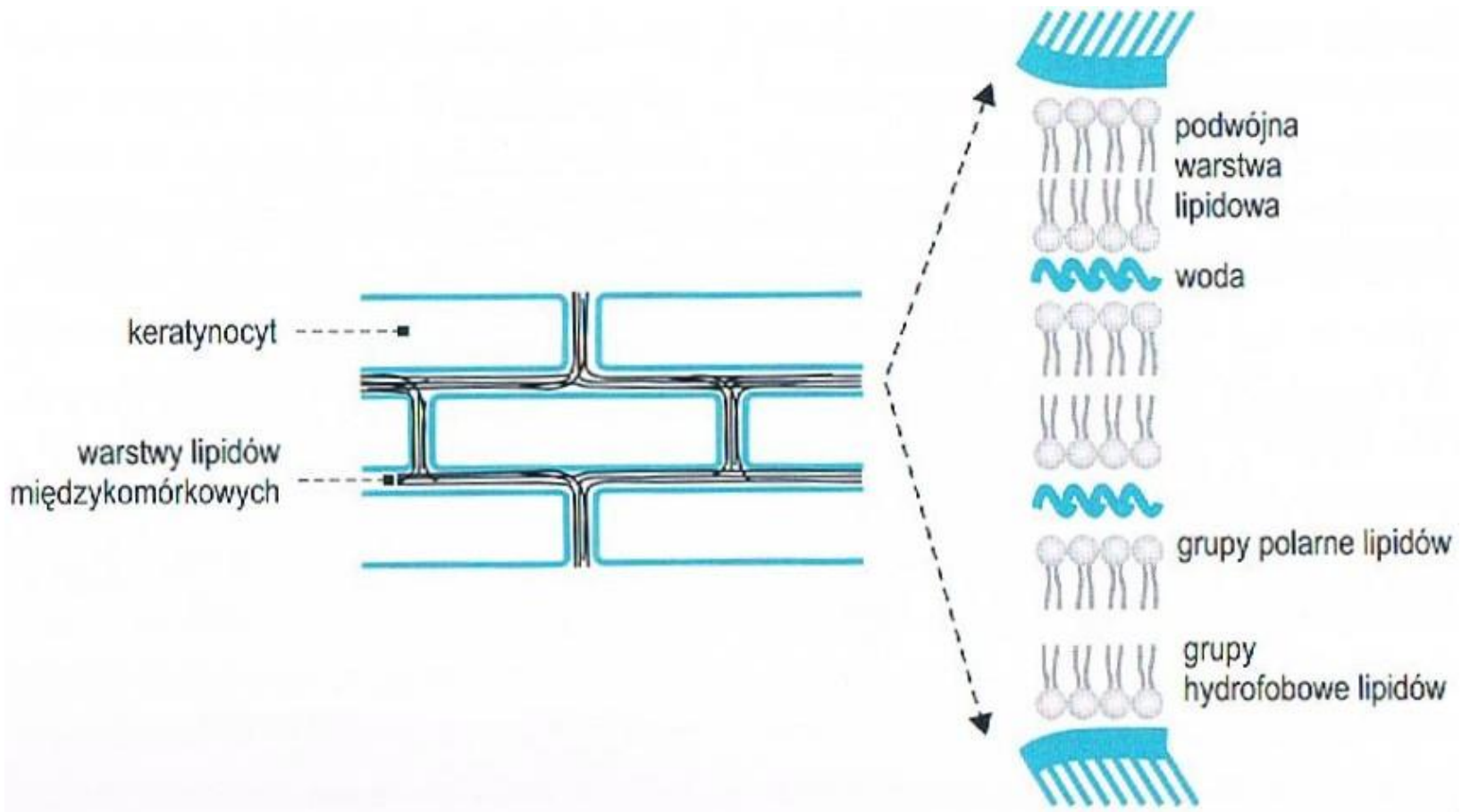
- **zbudowana z komórek martwych, pozbawionych jądra – korneocyty**
- Komórki warstwy rogowej składają się z **białka i keratyny**, dzięki temu mogą chłonać wodę, gdy naskórek jest nawilżony.
- Mimo tego **substancje hydrofilowe przenikają w bardzo małym stopniu.**
- **Największą penetrację wykazują substancje o charakterze lipofilowym**



## Budowa warstwy rogowej Teoria „cegieł i zaprawy”



- ***stratum corneum*** zbudowane jest z korneocytów (cegły) i spajającej je lipidowej „zaprawy”
- „cegły” to obszary hydrofilowe
- „zaprawa” jest hydrofobowa



**Lipidy międzykomórkowe oraz ich wzajemna orientacja.**

## Bariera naskórkowa - funkcje



- hamowanie przepływu wody
- ogranicza lecz nie hamuje całkowicie **TEWL** (przeznaskórkową utratę wody wyrażaną w  $\text{g/m}^2/\text{h}$ )
- warunki prawidłowej odnowy i funkcjonowania – pH 5 - 6

# Naskórek posiada płaszcz hydrolipidowy



Jest to mieszanina gruczołów potowych, łojowych, lipidów naskórkowych (sebum - mieszanina lipidów warstwy rogowej, resztek NMF (**naturalny czynnik nawilżający**) i wydzieliny gruczołów potowych)

- emulsja W/O (woda 10%)
- emulsja ta zmniejsza gradient stężenia wody i hamuje wysychanie naskórka
- usuwany w pewnym stopniu przy każdym myciu

## **Naskórek - Podsumowanie :**

**Spłaszczone komórki warstwy rogowej – keratynocyty** – ułożone są w sposób Bardzo ścisły, lecz mimo to znajdują się między nimi przestrzenie.

**Przestrzenie międzykomórkowe** *stratum corneum* wypełnione są lipidami ułożonymi w uporządkowane struktury laminarne, których jednostką podstawową jest *podwójna warstwa lipidowa*: grupy polarne lipidów zwrócone są do siebie, a pomiędzy nimi znajduje się molekularna warstwa wody.

Struktura ta powstaje w czasie procesu keratynizacji.

**Lipidy warstwy rogowej** to głównie ceramidy, cholesterol i jego estry, kwasy tłuszczowe oraz triglicerydy. Brak wśród nich fosfolipidów, które chociaż obecne są w błonach komórek naskórka, zanikają podczas ich keratynizacji.

Specyficzna budowa warstw lipidów międzykomórkowych sprawia, że *stratum corneum* to silna bariera lipofilowa.

## Granica skórno - naskórkowa

- cienka, położona pod warstwą podstawną naskórka
- składa się z błony podstawnej i wielu warstw glikoprotein, kolagenu, fibronektyny
- warstwa podstawna i granica skórno-naskórkowa ma układ falisty, charakterystyczny dla skóry młodej, w wyniku starzenia spłaszcza się - skóra wiotczeje

# Skóra właściwa

- grubość od 500  $\mu\text{m}$  do 1 mm
  - warstwa brodawkowa, leżąca pod naskórkiem
  - warstwa siateczkowa - tkanka łączna
- zbudowana z białek strukturalnych:
  - kolagenu (wytrzymałość)
  - elastyny (elastyczność);
  - proteoglikanów (wiązanie wody);
  - fibroblastów;
  - komórek napływowych (makrofagi, limfocyty)
- utrzymuje właściwości mechaniczne skóry
- rezerwuar wody

# Tkanka podskórna

- nie ma granicy między skórą właściwą a tkanką podskórną
- wiotka, taka sama budowa co skóry właściwej, ale zbudowana głównie z kolagenu i proteoglikanów
- występują w niej adipocyty – komórki tłuszczowe gromadzące triglicerydy, zachodzą procesy lipogenezy i lipolizy
- funkcja izolacyjna i zapasowa



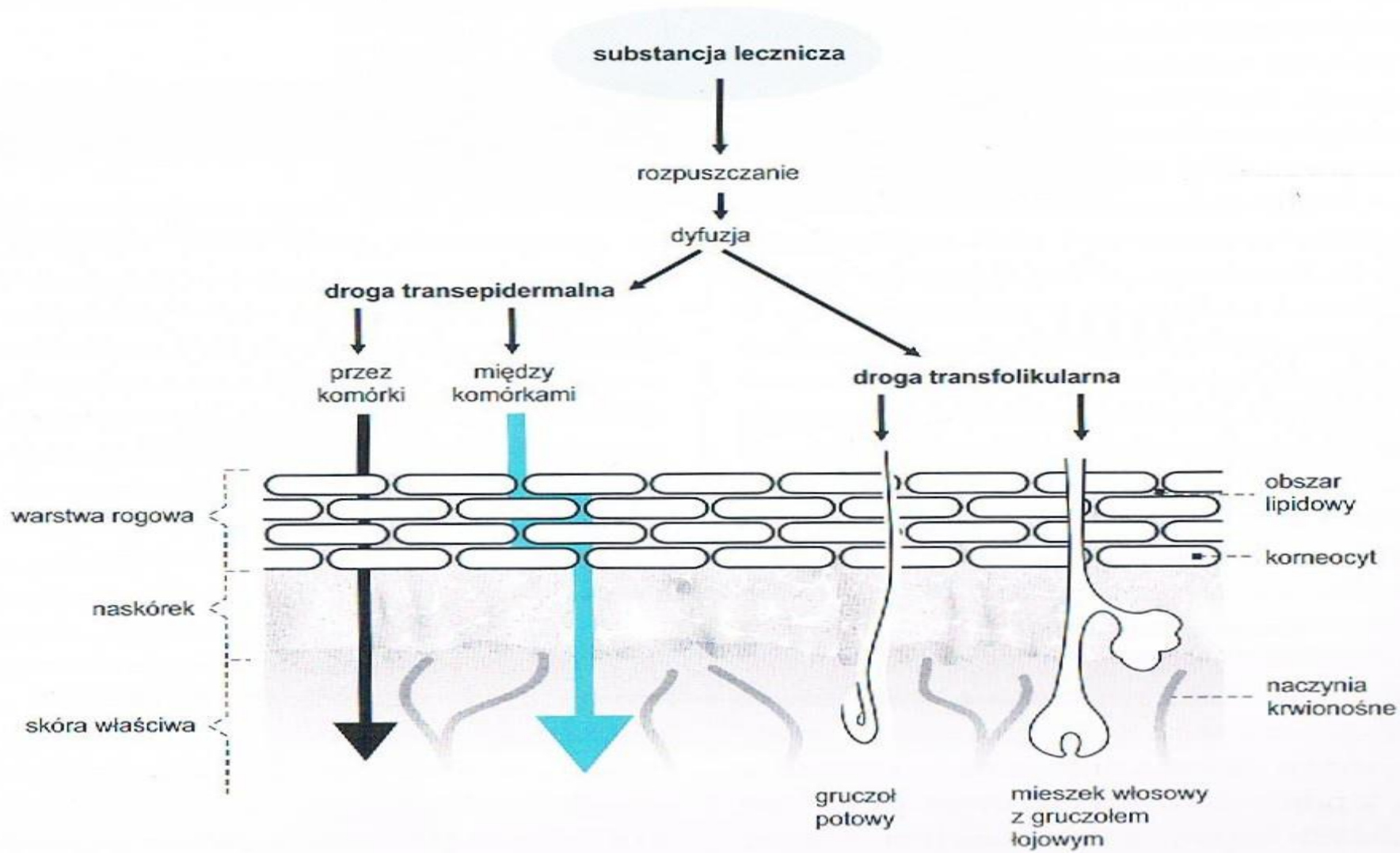


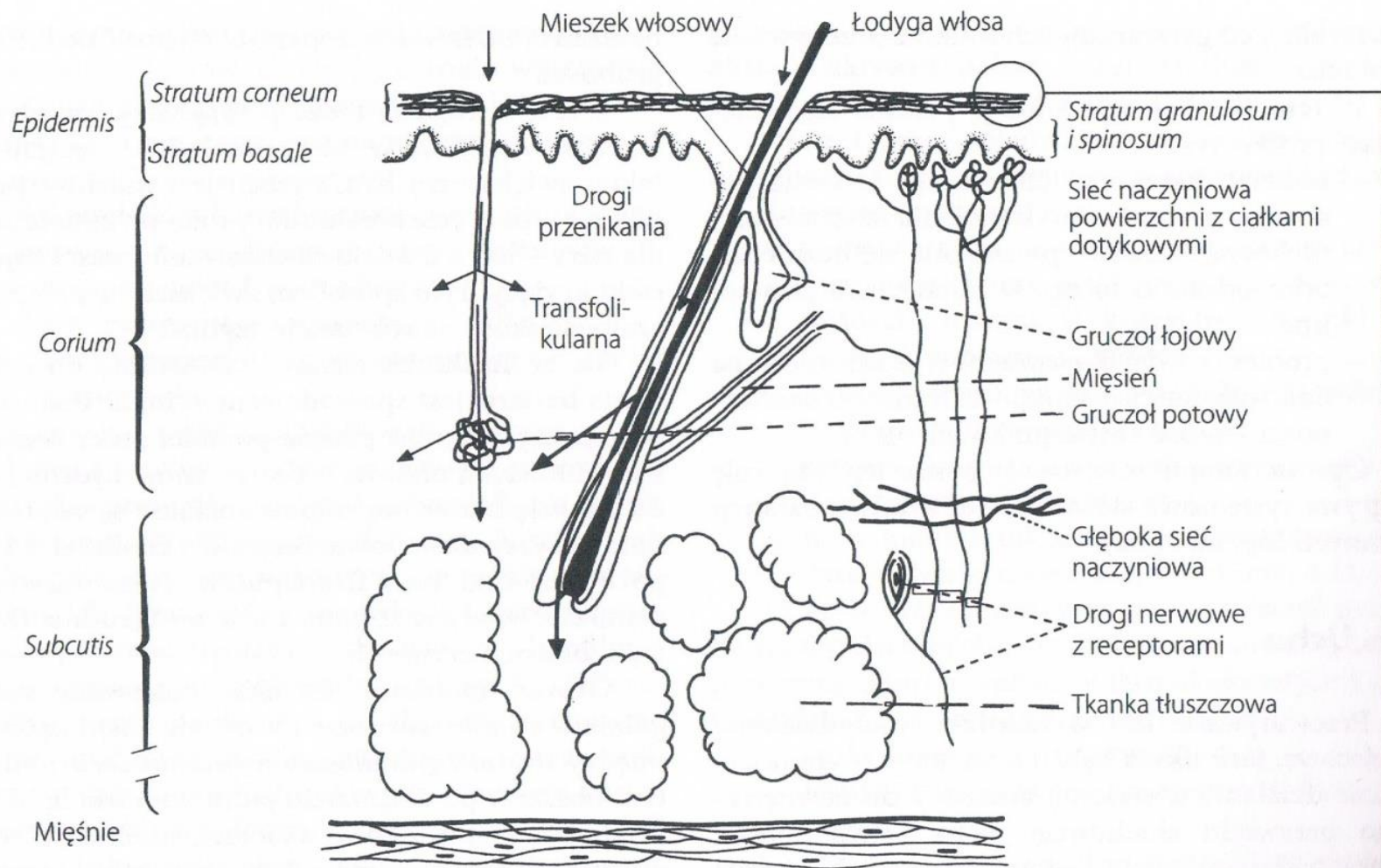
## Transport przez skórę

**wędrówka cząsteczki substancji leczniczej**

**przez kolejne warstwy skóry**

# Droga transepidermalna i transfolikularna substancji leczniczych przez skórę





Ryc. 7.22. Budowa skóry człowieka z uwzględnieniem transepidermalnych i transfolikularnych dróg przenikania (Lippold, 1981)

zob. ryc. 7.23.

# Drogi przenikania przez skórę

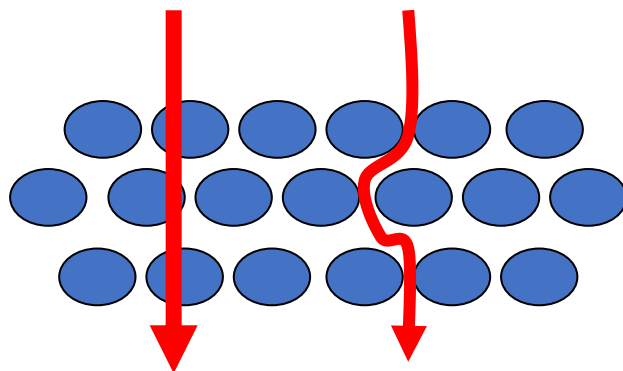


- drogi przeznaskórkowe
  1. droga przezkomórkowa
  2. droga międzykomórkowa

# Przenikanie przeznaskórkowe (98%)



- przezkomórkowe – przez korneocyty i cement – krótka droga, dla niewielkich cząsteczek hydrofilowych
- międzykomórkowe – przez cement, dłuższa droga (40x), dla cząsteczek lipofilowych i amfilowych



*Amfilowość- właściwość substancji polegająca na zdolności jej cząsteczek do silnego oddziaływania zarówno z cząsteczkami rozpuszczalników polarnych (np. wody), jak i niepolarnych (np. węglowodorów). Związki amfifilowe są zwykle długimi cząsteczkami, które na jednym końcu mają grupy rozpuszczalne w jednym rozpuszczalniku, a na drugim grupy rozpuszczalne w innym rozpuszczalniku*

## Przenikanie przezmieszkowe

2%, substancje dyfundują nawet 1000 razy szybciej



- polega na wykorzystaniu mieszków łojowo-włosowych i głębokich wpukleń naskórka w skórze właściwej
- umożliwia docieranie cząsteczki substancji aktywnej aż do warstwy siateczkowej skóry
- przeszkodą jest wychwytywanie substancji lipofilnych przez gruczoły łojowe
- łój skórny wypływający na zewnątrz gruczołu uniemożliwia skuteczny transport substancji egzogennych

# Etapy przezskórnego wchłaniania substancji leczniczej



**Penetracja** - oznacza wnikanie substancji leczniczej do skóry (na drodze transcelularnej i intracelularnej)

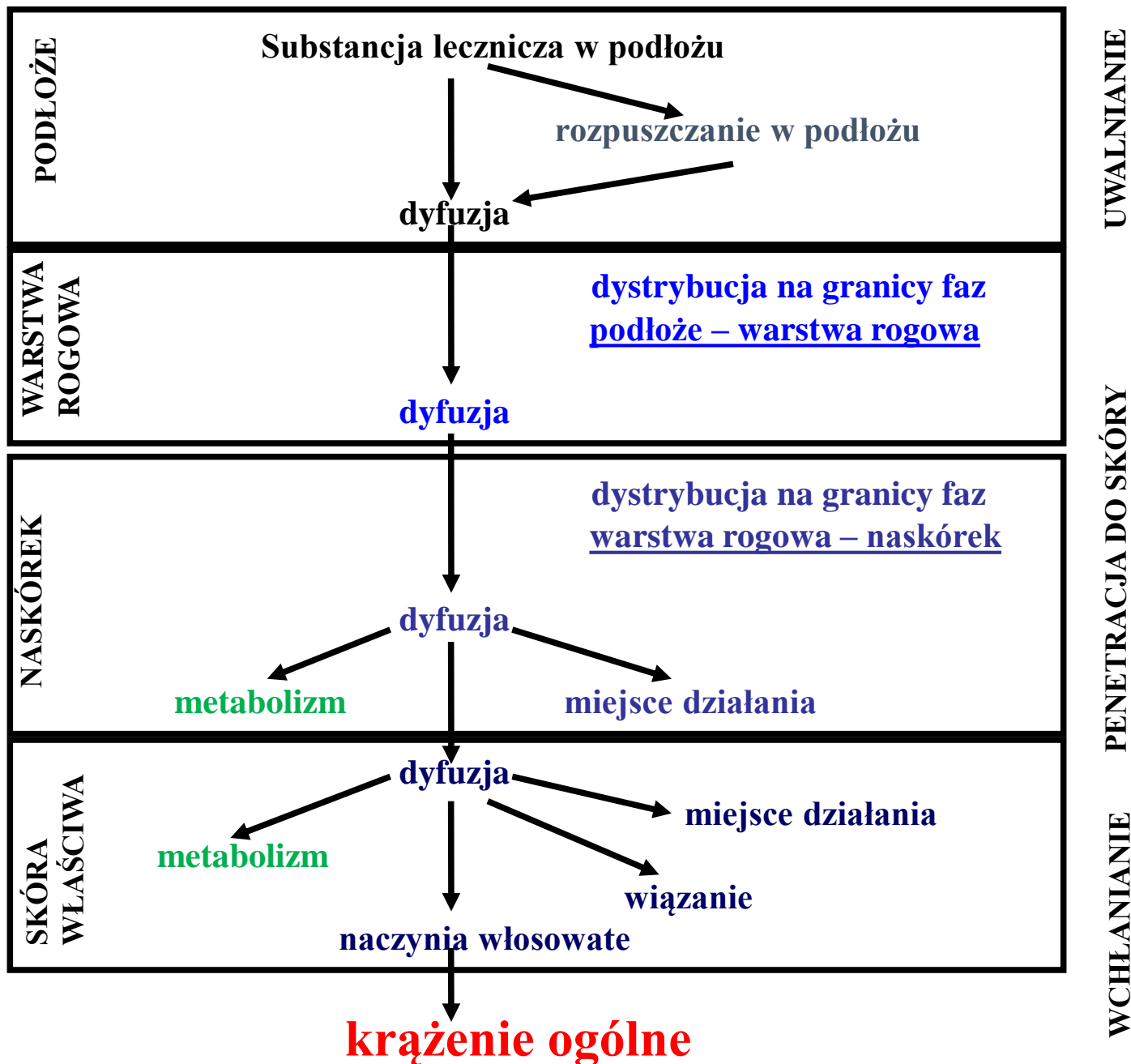
- Fizykochemiczne właściwości substancji leczniczej
- Grubość warstwy rogowej naskórka i stopień jej nawodnienia

**Przenikanie** - oznacza przejście substancji leczniczej przez skórę (wpływają na ten proces -podłoże, rozpuszczalniki, tenzydy )

- współczynnik podziału podłoże/skóra** (powinowactwo do substancji leczniczej, przenikanie rozpuszczalnika)
- współczynnik dyfuzji** (właściwości osmotyczne)

**Absorbpcja** - wchłanianie substancji leczniczej do krwioobiegu lub naczyń limfatycznych

# Etapy przekórnego wchłaniania substancji leczniczej







1. Substancje czynne, które mają powodować efekty farmakologiczne w żywych komórkach skóry, muszą być zdolne do przenikania przez bariery lipidowe, ponieważ najbardziej zewnętrzna żywa warstwa skóry, leży poniżej barier lipidowych.
2. Substancje czynne, których działanie powinno objawiać się w skórze właściwej lub jeszcze głębiej, muszą przenikać również przez drobną sieć naczyń włosowatych występujących w warstwie *stratum papillare*.



## Wchłanianie przez skórę w procesie biernej dyfuzji, zachodzi w każdej warstwie skóry

- Im wyższe stężenie substancji na powierzchni skóry, tym szybsza dyfuzja cząsteczki.
- **Współczynnik przenikania** - określa tempo dyfuzji. Zależy od cech roztworu i grubości błony. Im większa jest grubość błony, tym mniejsze  $K_p$ .
- **Współczynnik dyfuzji** obrazuje ruchliwość substancji dyfundującej przez Stratum Corneum. Im bardziej cząsteczka jest złożona (duża wielkość, wysoka masa cząsteczkowa), tym dyfuzja jest słabsza.

# Szybkość wchłaniania przez skórę

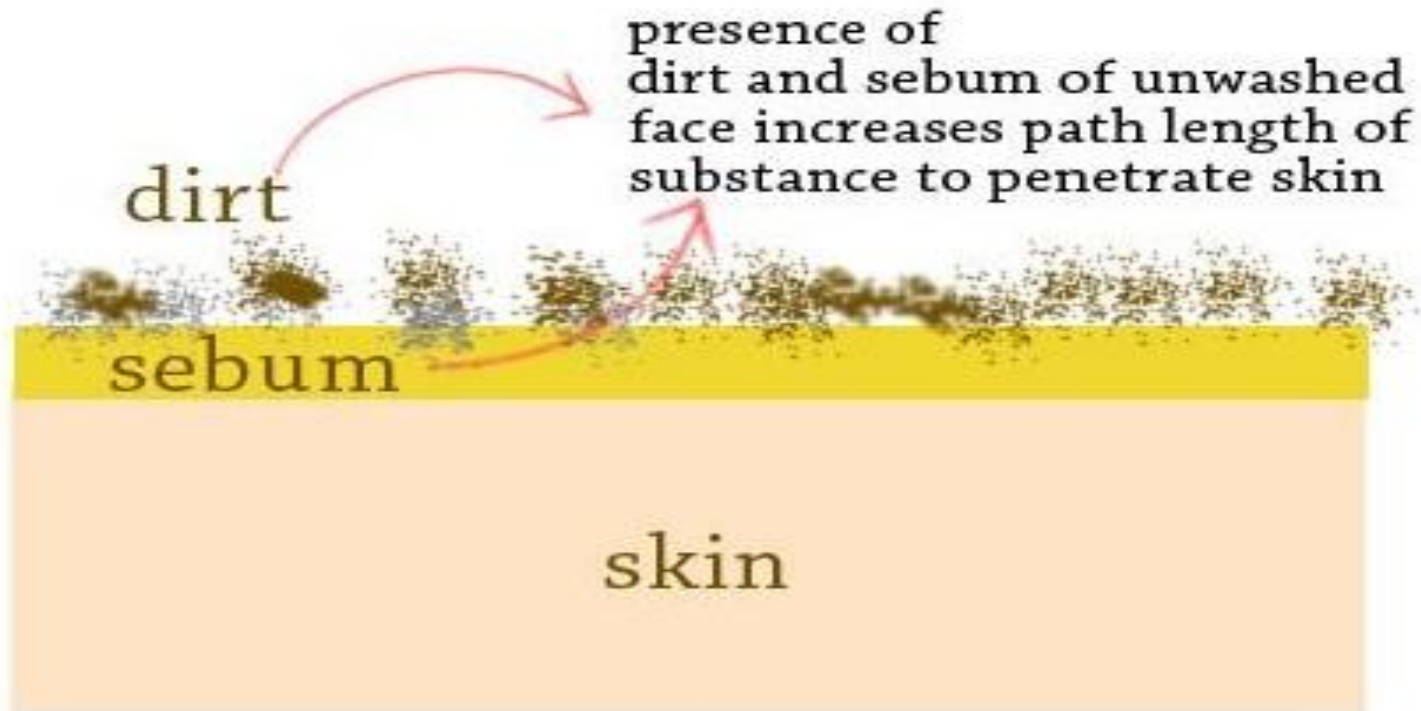


**Jest wypadkową wielu procesów:**

- **dyfuzji cząsteczki aktywnej w podłożu**
- **uwolnienia cząsteczki z podłoża**
- **zmiany w uwodnieniu skóry**
- **dyfuzja cząsteczki w Stratum Corneum**
- **dyfuzji cząsteczki w innych warstwach skóry**

# Aplikacja substancji czynnej na czystą skórę

↑ Grubość membrany ↓ tempo dyfuzji



**CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE  
NA WCHŁANIANIE  
SUBSTANCJI  
LECZNICZEJ/ AKTYWNEJ**

# CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA WCHŁANIANIE SUBSTANCJI LECZNICZEJ

MASA I WIELKOŚĆ CZĄSTECZKI

KSZTAŁT I STEREOIZOMERIA CZĄSTECZKI

CHARAKTER LIPOFILNY / HYDROFILNY



- Wartość pH w poszczególnych warstwach skóry
- Temperatura
  - Wzrost ukrwienia skóry
  - Przyspieszenie procesów dyfuzji
- Stopień nawilżenia skóry
- Miejsce aplikacji
- Pora doby
- Wiek pacjenta
- Choroby skóry

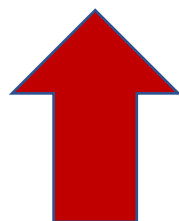
# Właściwości cząsteczki leku



**Mała cząsteczka**

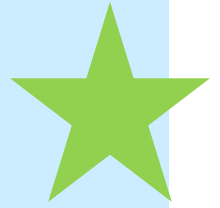
**Lipofilna**

**Niezdysocjowana**



**Przenikania  
substancji leczniczej**

# Charakter cząsteczki leku a wchłanianie substancji czynnej leku przez skórę



1. Woda, elektrolity i cząsteczki hydrofilowe wnikają w skórę z ograniczoną szybkością. Tłumaczy to, dlaczego niezdysocjowane słabe kwasy i słabe zasady są wchłaniane lepiej niż ich zdysocjowane postacie.

2. Z nasilaniem się charakteru lipofilowego substancji czynnej nasila się proces wnikania w skórę, korzystna jest sytuacja, gdy współczynnik podziału substancji czynnej O/W ma wartość większą od 1.

3. Związki wielkocząsteczkowe, np. polimery, są wchłaniane w bardzo niewielkim stopniu.



# Do lipofilowej skóry najlepiej przenikają substancje lecznicze rozpuszczalne w tłuszczach naniesione na podłożu hydrofilowym

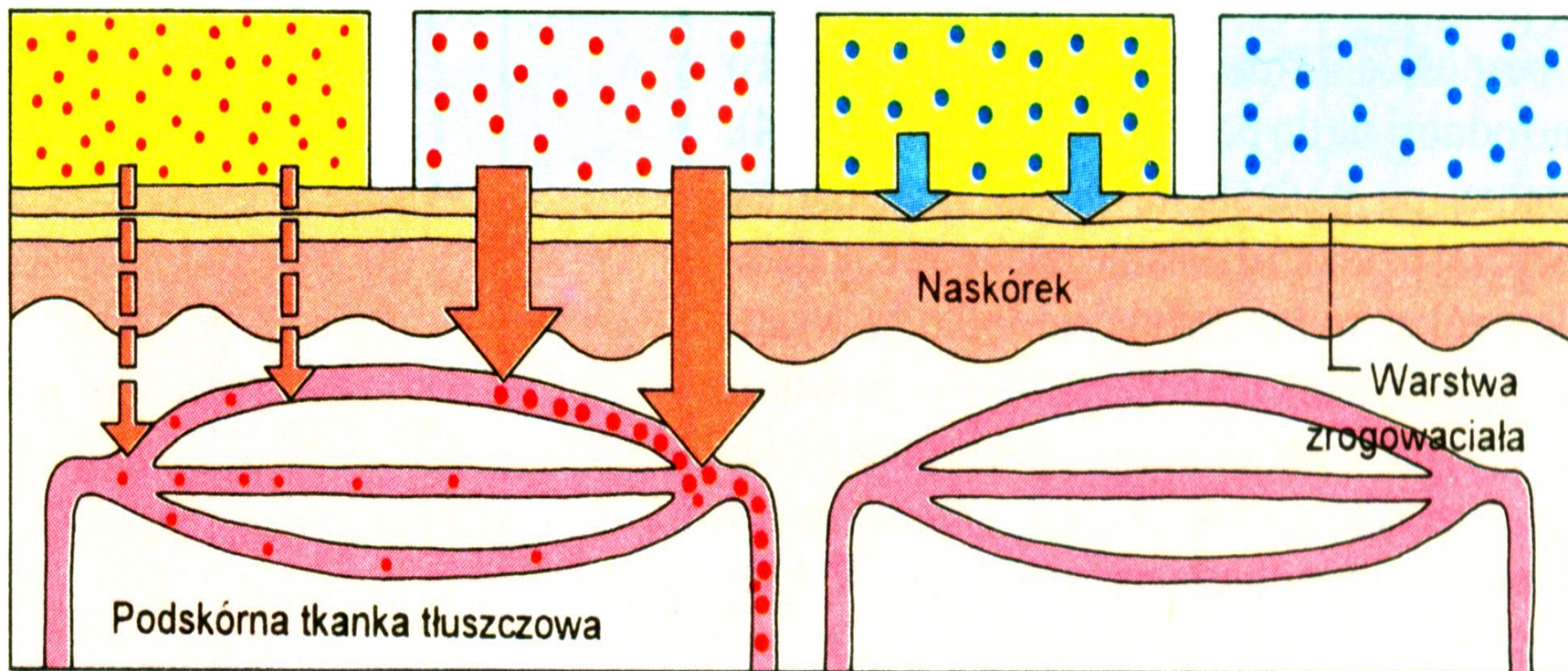


Lek lipofilny  
w lipofilnym podłożu

Lek lipofilny  
w hydrofilnym podłożu

Lek hydrofilny  
w lipofilnym podłożu

Lek hydrofilny  
w hydrofilnym podłożu



## Przykład:

Lipofilowe estry estradiolu są znacznie lepiej wchłaniane przez skórę niż estradiol.

W trakcie przenikania przez skórę ulegają one zmydleniu w wyniku działania enzymów.

## Temperatura a wchłanianie

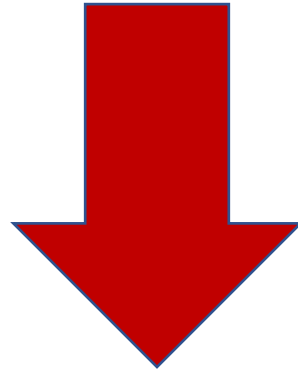
Wzrost temperatury prowadzi do:

- zwiększenia dyfuzji substancji leczniczej
- zwiększenia przepływu krwi w skórze
- przyspieszenia wyrównania gradientu stężeń
- płynności sztywnej blaszki lipidowej warstwy rogowej



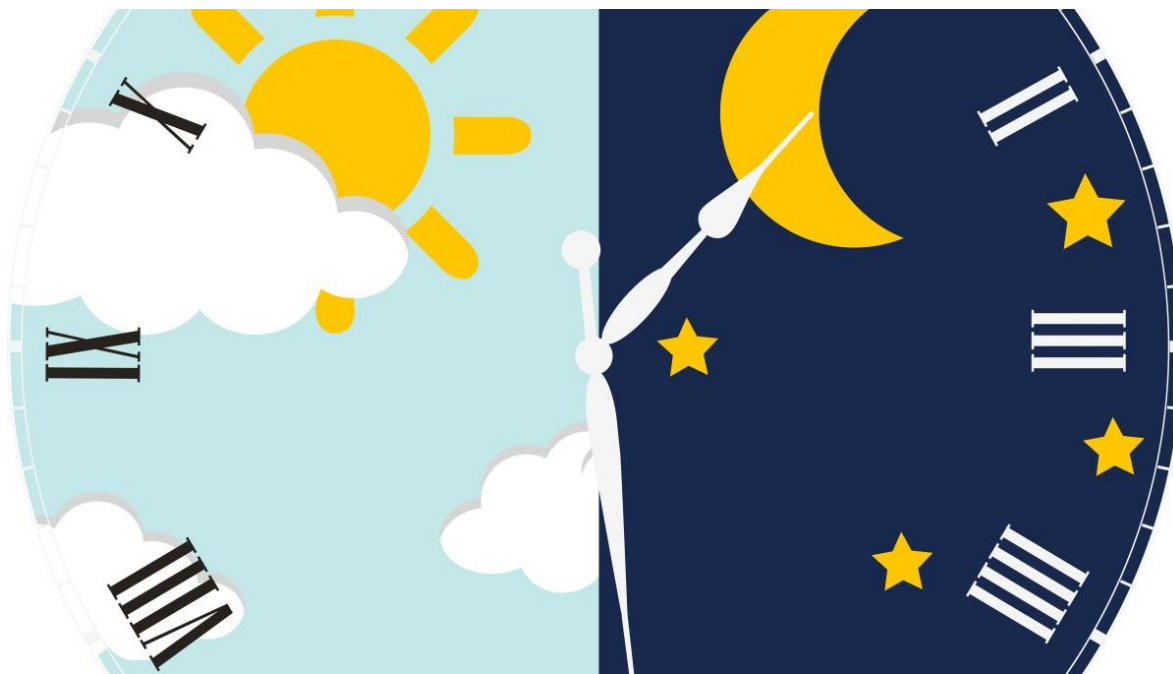
**przenikania substancji leczniczej**

**Zwiększając krążenie skórne przez użycie środków rozszerzających naczynia (np. nikotynianu metylowego).**



**W efekcie powstaje ryzyko szybszego i skuteczniejszego działania ogólnoustrojowego.**

# Skóra a chronobiologia



# SKÓRA A CHRONOBIOLOGIA



1. Odkryto zależność czasową pomiędzy porą dnia a przepuszczalnością bariery ochronnej skóry.
2. Uważa się, że penetracja leków podawanych na skórę jest najwyższa bardzo wcześnie rano i maleje stopniowo w ciągu dnia.

# Skóra a chronobiologia

## DZIEŃ

- W dzień komórki skóry skierowane są na ochronę przed agresywnymi czynnikami zewnętrznymi, (słońce, chłód, wiatr, zanieczyszczenie, stres, niewłaściwa higiena życia)

## NOC

- Nocą komórki skóry skierowane są na procesy regeneracji.
- Odbudowują wtedy elementy naskórka, aby mógł pełnić swoją ochronną funkcję w ciągu dnia.

# Skóra a chronobiologia

## Mechanizmy naprawcze (dzień):

- wydzielanie ciałek lamelarnych, bogatych w lipidy,
- nasilenie syntezy lipidów naskórkowych, które zapobiegają wysychaniu skóry,
- wyższe pH



# Skóra a chronobiologia

## Regeneracja (noc)

- **zwiększony przepływ skórny**
- **zwiększona proliferacja**
- **produkcję cytokin i czynników wzrostu,**
- **odbudowę DNA naskórka,**
- **przywracanie właściwego stężenia wapnia, które maleje pod wpływem czynników zewnętrznych za dnia**
- **zwiększona transepidermalna utrata wody, co w efekcie prowadzi do nasilenia uczucia świądu**

# Chronobiologia w kosmetologii

## 5:00-8:00

- Skóra przestawia się z trybu regeneracji na tryb ochronny
- Chłonność skóry maleje- nie jest zasadne stosowanie wtedy kosmetyków odżywczych
- Na powierzchni skóry mogą znajdować się toksyny usunięte w procesie regeneracji
- Niski stopień nawilżenia- należy zastosować krem nawilżający
- Nie stosować peelingów- warstwa ochronna dopiero się odbudowuje

## 8:00-10:00

- Godzina po nałożeniu kremu nawilżającego-najlepszy czas na wykonanie makijażu, skóra jest nawilżona, fluid stapia się ze skórą

## 10:00-13:00

- Najaktywniejsza praca gruczołów łojowych w ciągu doby- czas na użycie chusteczek matujących

## 13:00-17:00

- Spada ciśnienie krwi, skóra jest mniej dotleniona i nawilżona, prowadzi to do rozszerzenia porów- stosowanie wód termalnych, hydrolatów, mgiełek- zwężenie porów

## 17:00-22:00

- Skóra przestawia się na regenerację i jest najmniej podatna na podrażnienia, rozszerzone pory umożliwiają chłonięcie kosmetyków, skóra zaczyna wydalać nagromadzone w ciągu dnia toksyny- czas na zabiegi oczyszczające

## 22:00-5:00

- Intensywna regeneracja

# Promotory wchłaniania



**związki chemiczne, które podawane łącznie z substancją leczniczą ułatwiają jej penetrację i/lub przenikanie**

- DMSO- dimetylosulfotlenki
- Jedno i wielowodorowe alkohole (etanol, glikol propylenowy)
- Alkany
- Nienasycone kwasy tłuszczowe (kwas olejowy)
- Estry
- Aminy i amidy (mocznik, pirolidon)
- Terpeny (mentol)
- Tenzydy

# Mechanizmy działania promotorów

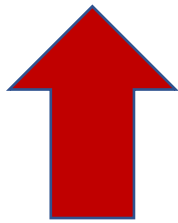
1. zmiana stanu koloidalno-kryystalograficznego lipidów skóry lub całkowite zniszczenie struktury lipidowej.
2. zmiana stanów hydratacyjnych keratyny w stratum corneum
3. zmiany zachowania substancji czynnej w procesie podziału tej substancji między fazy lipofilową i wodną.



**Przykład: Dodając substancję keratolityczną (np. mocznik w stężeniu powyżej 40%) można doprowadzić do rozluźnienia substancji międzykomórkowej.**

# **pH powierzchni skóry a wchłanianie**

**Alkalizacja powoduje przejście keratyny  
w koloidalny żel, co prowadzi do uszkodzenia  
naturalnej bariery**



**Przenikania substancji leczniczej**

# pH powierzchni skóry a wchłanianie

- Kwaśny płaszcz na skórze wykazuje działanie bakteriostatyczne w stosunku do bakterii chorobotwórczych.
- Powstawanie bariery naskórkowej jest warunkowane enzymami zależnymi od pH skóry:  $\beta$ -glukocerebrozydazy (optimum działania w pH 5,6) oraz sfingomielinazy (optimum w pH 4,5). Obydwa enzymy biorą udział w syntezie ceramidów
- Istnieje wiele czynników zarówno endogennych, jak i egzogennych wpływających na wahania odczynu skóry, do których zalicza się m.in.
  - wiek,
  - różnice rasowe,
  - choroby skóry,
  - pot
  - detergenty używane do codziennej pielęgnacji.
- Zbyt niskie pH: skóra produkująca dużo potu i łoju, zaskórniki, rozszerzone pory



# Okluzja



- **Okluzja polega na wytworzeniu na skórze warstwy która zmniejsza lub uniemożliwia odparowanie wody z naskórka.**
- **Takie właściwości mają głównie substancje o budowie hydrofobowej, czyli o małym powinowactwie do wody. Należą do nich:**
  - **węglowodory**, a w tym: **wazelina (*Petrolatum*)**, **olej mineralny (*Mineral Oil*)**, **parafina (*Paraffinum Liquidum*)**, **wosk parafinowy (*Cera Microcristallina*)**, **cerezyna (*Ceresin*)**. Tworzą też okluzję nieciągłą, czyli nie dochodzi do wymiany gazowej przez skórę. Przez to mogą mieć działanie komedogenne. Osoby ze skórą tłustą lub trądzikową powinny unikać tych substancji w kosmetykach.
  - **woski**- estry wyższych alkoholi tłuszczowych i wyższych kwasów tłuszczowych. Mogą być zarówno pochodzenia naturalnego: zwierzęce- **wosk pszczeli (*Cera Alba*)**, **lanolina (*Lanolin*)**; **woski roślinne**- **karnauba (*Cera Carbauba*)**, **jojoba (*Simmondsia Chinensis* (*Jojoba*) *Seed Oil*)** lub syntetycznego: **palmitynian cetylu (*Cetyl Palmitate*)**, **mirystynian izopropylu (*Isopropyl Myristate*)**. Woski tworzą tzw. okluzję nieciągłą, która nie prowadzi do "zapychania" skóry, tylko pozwala na wymianę niektórych substancji między skórą a środowiskiem.
  - **kwasy tłuszczowe: kwas stearynowy (*Stearic Acid*)**, **kwas palmitynowy (*Palmitic Acid*)**, **kwas oleinowy (*Oleic Acid*)**. Najlepsze dla skóry są kwasy nienasycone, o wiązaniach podwójnych lub potrójnych, np. kwas linolowy, kwas gamma-linolenowy. W kosmetykach występują one w olejach pochodzenia roślinnego.
  - **alkohole tłuszczowe: alkohol cetylowy (*Cetyl Alkohol*)**, **stearylowy (*Stearyl Alcohol*)**

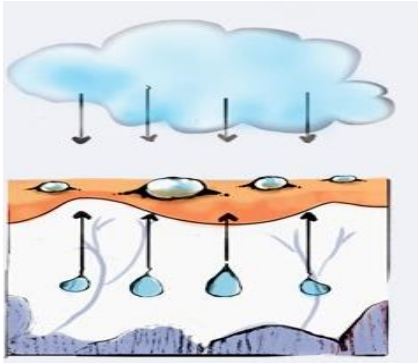
# Emolienty



- ✓ Natłuszczają i redukują szorstkość naskórka
  - ✓ Regenerują płaszcz hydrolipidowy
  - ✓ Nawilżają
  - ✓ Uzupełniają lipidy międzykomórkowe
- 
- ✓ Emolienty należy stosować kilkakrotnie w ciągu dnia – najlepiej 2-3 razy dziennie, tak aby zachować ciągłość ich działania i zapobiec wysuszeniu skóry
  - ✓ Emolienty należy aplikować kilka minut kilka minut bezpośrednio po kąpiel, a sama kąpiel nie powinna trwać zbyt długo i odbywać się w zbyt ciepłej wodzie (zalecana temperatura to 27-37 st.)
  - ✓ Emolientów nie należy stosować bezpośrednio na stan zapalny – w pierwszej kolejności aplikujemy preparaty lecznicze, najczęściej zawierające glikokortykosteroidy, dopiero potem – emolienty



# Humektanty



- Wiążą i zatrzymują wodę z otoczenia dzięki właściwościom higroskopijnym.
- Część z tych substancji stanowi składową NMF (naturalny czynnik nawilżający).
- Są nieokluzyjnymi substancjami nawilżającymi, nie wykazują działania komedogennego, dlatego można je bezpiecznie stosować w terapii pomocniczej w trądziku pospolitym.



## Okluzja

- Oleje mineralne
- Parafina
- Lanolina
- Masło shea
- Woski

## Emolienty

- Ceramidy
- Kwasy tłuszczowe  
(np.: linolenowy)
- Skwalen

## Humektanty

- Gliceryna
- Ahydroksykwasy  
(kwas mlekowy)
- Sorbitol
- Hialuronian sodu
- Mocznik
- Glikol  
propylenowy

# Przyspieszanie przenikania substancji aktywnej przez skórę- kierunki działania



- zwiększenie stężenia substancji czynnej
- usunięcie warstwy rogowej naskórka (eksfoliacja, peeling)
- zmiana struktury cementu (związki polarne, substancje powierzchniowo czynne )
- liposomy
- specjalne formułacje farmaceutyczne/kosmetyczne (mikroemulsje, układy micelarne)
- fizyczne oddziaływanie na skórę
  - temperatura
  - masaż
  - elektroporacja
  - jontoforeza
  - ultradźwięki