

# HIDROXIACIZII – MATERII PRIME IMPORTANTE ÎN INDUSTRIA PRODUSELOR DERMATOCOSMETICE

## *Hidroxiacids – important raw materials in dermatocosmetics products industry*

**Șef Lucr. Dr. Lăcrămioara Ochiuz**

*Disciplina de Tehnologie Farmaceutică și Biofarmacie, Facultatea de Farmacie,  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași*

### INTRODUCERE

În urmă cu aproape trei decenii, Van Scott și Yu au descoperit că hidroxiacizii (HA) cu o grupare hidroxil în poziția  $\alpha$  sau  $\beta$ , când sunt aplicați topic, exercită un efect specific în hiperkeratinizare. Această acțiune a fost explicată din punct de vedere clinic printr-o exfoliere inițială bruscă a startului cornos hiperkeratozic până la nivelurile sale cele mai intime, începând cu stratul cornos superficial (disjunct) până la nivelul startului cornos profund (conjunct) aflat în proximitatea startului granulos. Acest efect terapeutic a început să fie aplicat în tratamentul diferitelor forme de ihtioză, în pielea uscată, keratoze, veruci și hiperkeratoza foliculară, inclusiv cea întâlnită în acnee (1). Cercetările ulterioare au evidențiat faptul că administrarea locală repetată a  $\alpha$  – HA (AHA) și  $\beta$  – HA (BHA) conduce la umflarea pielii. Deși au fost semnalate unele fenomene apreciabile de îngroșare la nivelul epidermului și dermului pe pielea umflată, acestea au fost corelate cu biosinteza de glucozaminoglicani, collagen și îmbunătățirea calității fibrelor de elastină. Aceste schimbări la nivelul organului cutanat au fost însoțite de ameliorarea liniilor fine și a ridurilor (2).

Hidroxiacizii sunt cunoscuți ca substanțe care intervin în procesul de formare a pielii și în asigurarea funcțiilor specifice organului cutanat, fiind recomandați în diferite afecțiuni cutanate și ca agenți antiaging.

Utilizarea intensă a AHA în ultimii 10 ani a transformat piața produselor cosmetice și a modificat așteptările pacienților/utilizatorilor în ceea ce privește efectul produselor dermato-cosmetice. Aceste substanțe sunt în centrul atenției dermatologilor și cosmetologilor fiind analizate intens efectele lor biologice și eficacitatea cosmetică.

### Clasificarea hidroxiacizilor

HA sunt elemente constitutive ale tuturor celulelor vii. Cei mai simpli HA sunt implicați în metabolizarea lipidelor și carbohidraților, în timp ce derivații HA sunt prezenți în metabolismul proteic, intră în structura unor neurotransmițători, hormoni și vitamine. Acidul lactic este cel mai important AHA implicat în metabolismul energetic celular.

HA sunt împărțiți în funcție de numărul grupărilor hidroxil și de poziția acestora față de gruparea carboxil în cinci grupe mari (tabelul I):

- Alfa – hidroxiacizi (AHA);
- Beta – hidroxiacizi (BHA);
- Poli – hidroxiacizi (PHA);
- Acizi bionici;
- Hidroxiacizi aromatici (3).

### *Alfa – hidroxiacizi (AHA)*

AHA sunt acizi organici carboxilici care au o grupare hidroxil atașată la un atom de carbon din imediata vecinătate a unei grupări carboxil, în poziția alfa față de această grupare (fig. 1).

Adresa de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Lăcrămioara Ochiuz, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Str. Universității, Nr. 16, Cod poștal 700115, Iași  
e-mail: ochiuzd@yahoo.com

Tabelul I. Clasificarea hidroxiacizilor

| Tip HA                            | Exemple                            | Prezența în natură /sursa          | Efect antioxidant |
|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| Alfa – hidroxiacizi (AHA)         | Glicolic                           | Trestia de zahăr                   | nu                |
|                                   | Lactic                             | Tomate, produse lactate fermentate | nu                |
|                                   | Metil lactic                       | Mango                              | nu                |
|                                   | Citric                             | Citrice                            | da                |
|                                   | Malic                              | Mere                               | da                |
|                                   | Tartric                            | Grapefruit                         | da                |
| Beta – hidroxiacizi (BHA)         | Beta – hidroxibutanoic             | Urină                              | nu                |
|                                   | Tropic                             | Plante                             | nu                |
| Poli – hidroxiacizi (PHA)         | Gluconic                           | Piele/porumb                       | da                |
|                                   | Gluconolactona                     | Piele/porumb                       | da                |
| Acizi aldobionici (acizi bionici) | Lactobionic                        | Lactoza din lapte                  | da                |
|                                   | Maltobionic                        | Maltoza din amidon                 | da                |
| Hidroxiacizi aromatici            | Salicilic                          | Scoartă de salcie                  | nu                |
|                                   | Mandelic (acidul fenil glicolic)   | Migdale                            | nu                |
|                                   | Benzilic (acidul difenil glicolic) | Migdale                            | nu                |

Tabelul II. Concentrația de acid glicolic sau lactic liber în funcție de pH-ul preparatului și concentrația acidului

| pH  | CONCENTRAȚIA ACIDULUI |         |         |         |         |
|-----|-----------------------|---------|---------|---------|---------|
|     | 10 %                  | 8 %     | 4 %     | 2 %     | 1 %     |
| 2   | 9,9*                  | 8*      | 4**     | 2***    | 1****   |
| 3   | 8,8*                  | 7*      | 3,5***  | 1,8**** | 0,9**** |
| 3,5 | 6,8**                 | 5,4**   | 2,7***  | 1,4**** | 0,7**** |
| 3,6 | 6,4**                 | 5,1**   | 2,6***  | 1,3**** | 0,6**** |
| 3,7 | 5,7**                 | 4,6***  | 2,3***  | 1,2**** | 0,6**** |
| 3,8 | 5,2**                 | 4,2***  | 2,1***  | 1,1**** | 0,5**** |
| 3,9 | 4,6**                 | 3,7***  | 1,8***  | 0,9**** | 0,5**** |
| 4   | 4***                  | 3,2***  | 1,6***  | 0,8**** | 0,4**** |
| 4,2 | 3***                  | 2,4***  | 1,2**** | 0,6**** | 0,3**** |
| 4,4 | 2,1***                | 1,2**** | 0,6**** | 0,3**** | 0,2**** |
| 4,6 | 1,5****               | 0,8**** | 0,3**** | 0,2**** | 0,1**** |
| 5   | 0,6****               | 0,5**** | 0,2**** | 0,1**** | 0,1**** |
| 6   | 0,1****               | 0,1**** | 0****   | 0****   | 0****   |

\*Eficacitate terapeutică bună, pH-ul preparatului > limita admisă de normative;

\*\*Eficacitate terapeutică bună, pH-ul preparatului > pH cu toleranță optimă;

\*\*\*Eficacitate terapeutică optimă;

\*\*\*\*Preparat lipsit de eficacitate terapeutică.

Concentrațiile de acid glicolic frecvent utilizate în produsele cosmetice cu acțiune hidratantă facială sunt cuprinse în intervalul 4-8% și au un pH de 3,8-4. Concentrația uzuală a acidului lactic din produsele destinate tratării xerozelor corporale și de la nivelul mâinilor este de 5%, și au pH-ul de 4-5 sau chiar mai mare. Comisia de avizare a materiilor prime cosmetice din SUA consideră sigură utilizarea AHA în concentrație de până la 10% (5, 6).

Se apreciază că acidul glicolic și acidul lactic sunt identici în ceea ce privește eficacitatea în hidratarea pielii și efectele anti-aging deși mecanismele lor biochimice sunt total diferite. Acidul lactic este în centrul metabolismului energetic al mamiferelor; spre deosebire de acidul glicolic apare doar într-o cale minoră în caz de dietă. Astfel, eficacitatea similară a acestor doi acizi diferiți din punct de vedere metabolic nu poate fi explicată sub aspectul unei caracteristici comune, de exemplu valoarea pKa apropiată.

Un alt acid utilizat în produsele anti-aging faciale este acidul salicilic. Acesta este un hidroxiacid aromatic utilizat de foarte mult timp ca agent keratolitic în tratarea clavusului și a altor afecțiuni hiperkeratozice. Acest AHA este formulat și în produsele OTC destinate tratamentului acnee în forme moderate. Spre deosebire de AHA, acidul salicilic este utilizat ca agent hidratant în produsele destinate tratării pielii uscate, însă se pare că are anumite efecte pozitive în tratarea leziunilor solare și este considerat o alternativă a AHA. Deoarece acidul salicilic este un acid mult mai puternic decât acidul glicolic și acidul lactic (pKa = 2,97) este iritant la

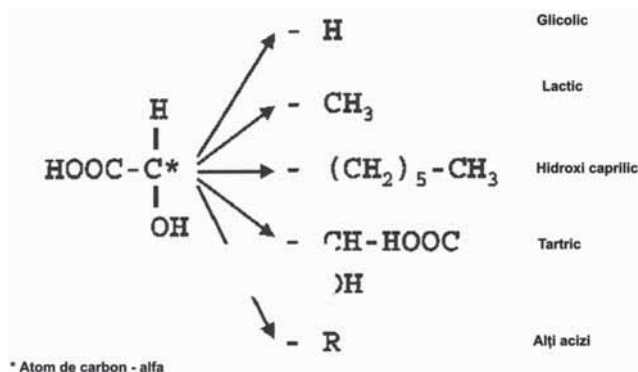


Figura 1. AHA – structura chimică

AHA sunt acizi slabi și gradul de disociere este dependent de pH. Este important de menționat că valorile pKa ale acidului glicolic (pH = 3,83) și pKa a acidului lactic (pH = 3,86) sunt foarte apropiate. Multe produse cosmetice cu acid glicolic au un pH apropiat sau chiar mai mare față de valoarea pKa, și multe produse hidratante de corp și mâini care conțin acid lactic au un pH mai mare de 5. Deoarece panta curbelor de disociere a acizilor slabi atinge un maximum la valoarea pKa, modificări minore ale pH-ului preparatului pot determina diferențe majore în disponibilitatea acidului versus sare după cum se poate observa în tabelul II (4).

concentrații mari și în consecință în formulările cosmetice se utilizează în concentrație 1,5 %. Acidul salicic a fost descris ca un beta hidroxiacid în industria cosmetică, însă corect din punct de vedere chimic el este un orto-hidroxiacid aromatic (7).

AHA sunt numiți și *acizi din fructe* deoarece se găsesc în cantități mari în fructe după cum urmează: acid citric în citrice, acidul malic în mere și acidul tartric în grapefruit. Totuși, cei mai utilizați AHA nu se găsesc în fructe, astfel *acidul glicolic se găsește în trestia de zahăr*; în timp ce *acidul lactic se găsește în cantități mari în produsele lactate fermentate* (8).

Unii AHA au o grupare fenil ca substituent pe catena laterală. Prezența acestei grupări determină modificarea profilului cunoscut de solubilitate în apă a AHA, manifestată prin creșterea lipofiliei, ceea ce recomandă utilizarea acestor molecule în preparatele destinate îngrijirii tenului gras și cu predispoziție acneică. Exemplele includ acidul mandelic (acidul fenil glicolic) (fig. 2. a.) și acidul benzilic sau (acidul difenil glicolic) (fig. 2. b.) (9).

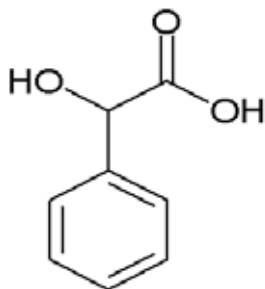


Figura 2.a. Acidul mandelic (acidul fenil glicolic)

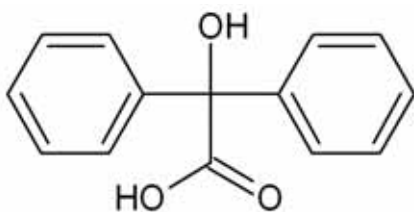


Figura 2.b. Acidul benzilic (acidul difenil glicolic)

### Beta-hidroxiacizi (BHA)

BHA sunt acizi organici carboxilici care conțin o grupare hidroxil atașată în poziția beta față de gruparea carboxil. Și în cazul beta-hidroxiacizilor, gruparea hidroxil este neutră, caracterul acid al moleculei fiind determinat de gruparea carboxil. Unii BHA, cum ar fi acidul beta hidroxibutanoic, sunt prezenți în țesuturile organismului ca intermediari metabolici și sursă de energie (fig. 3).

Precizăm că acești hidroxiacizi nu sunt utilizați încă în formulările dermatologice ca substanțe

active, ci doar ca substanțe auxiliare pentru ajustarea pH-ului.

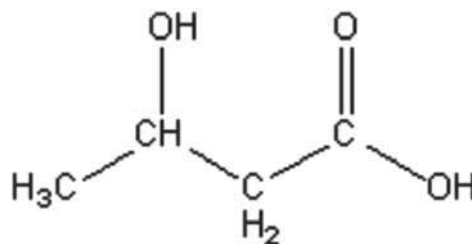


Figura 3. Acidul beta-hidroxibutanoic

Unele molecule sunt atât alpha-hidroxiacizi, cât și beta-hidroxiacizi, deoarece conțin o grupare hidroxil în poziția alpha față de o grupare carboxil și în poziția beta față de o altă grupare carboxil. Acidul malic (acidul de mere, limba latină *malum* = *măr*) (fig. 4.) de exemplu, conține o grupare hidroxil și două grupări carboxil, acidul citric (fig. 5.) conține o grupare hidroxil și trei grupări carboxil, ambele molecule fiind un alpha- și respectiv un beta-hidroxiacid (10).

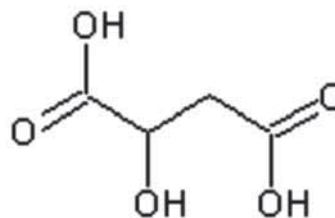


Figura 4. Acidul malic (acidul hidroxi-butandioic)

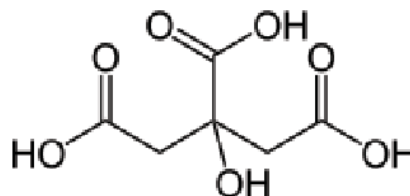


Figura 5. Acidul citric (acidul 2 hidroxi – 1, 2, 3 propan tricarboxilic)

Acidul citric este foarte mult utilizat în formulările topice ca antioxidant și pentru ajustarea pH-ului preparatului, fiind în același timp cunoscut ca substanță cu efect antiaging.

### Poli-hidroxiacizi (PHA)

PHA sunt acizi organici carboxilici cu două sau mai multe grupări hidroxil în moleculă atașate la atomii de carbon ai unui lanț alifatic sau aliciclic. Toate grupările hidroxil din molecula acestor acizi sunt neutre, gruparea carboxil fiind în totalitate

responsabilă de caracterul acid al acestora. Mulți polihidroxi acizi sunt compuși naturali, metaboliți endogeni sau produși intermediari ai metabolismului carbohidraților în țesuturile organismului.

De exemplu, acidul gluconic (fig. 6.) și gluconolactona (fig. 7.) sunt metaboliți importanți formați pe calea pentozo fosfaților din glucoză în timpul biosintezei ribozei din acid ribonucleic (11, 12).

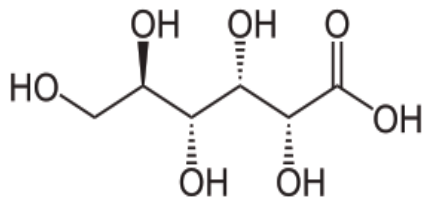


Figura 6. Acidul gluconic

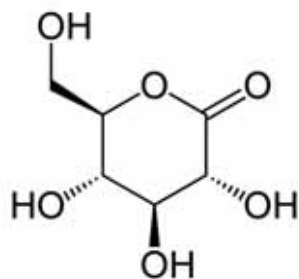


Figura 7. Gluconolactona

Gluconolactona este polihidroxiacidul cel mai utilizat în formulările dermatocosmetice, deoarece este ușor de obținut și determină o serie de efecte antiaging caracteristice hidroxiacizilor, în plus acționează și ca agent hidratant, antioxidant și chelant. De exemplu, în cadrul unui model experimental *in vitro*, pentru procesul de fotoîmbătrânire s-a demonstrat faptul că gluconolactona protejează pielea față de acțiunea distructivă a radiațiilor UV. Acest efect a fost explicat prin capacitatea gluconolactonei de a capta radicalii liberi și de a chelata urmele de metale grele care sunt promotori ai reacției de oxidare. În plus, aplicarea cutanată a unui pretratament cu gluconolactonă previne apariția arsurilor după expunerea la iradierea cu UVB, fenomen care nu a fost înregistrat în cazul acidului glicolic. Se presupune că acest efect este determinat de acțiunile antioxidante ale gluconolactonei. Gluconolactona poate fi formulată în asociere cu medicamente oxidative, de exemplu peroxidul de benzoil, pentru a diminua potențialul iritativ și eritemele induse de aceste substanțe (13).

#### Acizii aldobionici (acizii bionici)

Acizii bionici sunt clasificați chimic drept acizi aldobionici. Ei constau într-un monomer carbohidrat

legat chimic de un polihidroxiacid, acidul aldonic. În această clasă de acizi sunt incluși acidul lactobionic (fig. 8.), acidul maltobionic (fig. 9.) și acidul celobionic. În general, acizii bionici sunt obținuți prin oxidarea enzimatică sau chimică a propriilor dizaharide. De exemplu, acidul lactobionic este obținut din lactoză, acidul maltobionic din maltoză și acidul celobionic din celobioză (14).

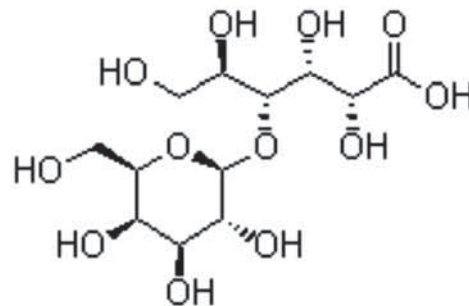


Figura 8. Acidul lactobionic (acidul 4-O-β-D-galactopiranozil-D-gluconic)

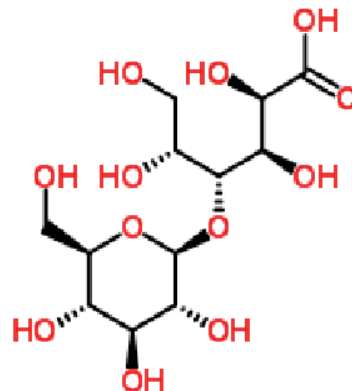


Figura 9. Acidul maltobionic (acidul 4-O-β-D-gluco-piranozil-D-gluconic)

Deși acizii bionici sunt molecule mai mari comparativ cu alpha hidroxiacizii obișnuiți, dimensiunea moleculei este suficient de mică astfel încât să penetreze pielea la aproximativ 358 daltoni și valoarea pKa este aproximativ egală cu cea a moleculelor mici de alpha hidroxiacizi. De exemplu, valoarea pKa a acidului lactobionic este de 3,8 – ceea ce coincide cu valoarea pKa a acidului glicolic.

Acidul lactobionic este un acid bionic utilizat în unele produse dermatocosmetice pentru îngrijirea pielii întâlnite pe piața farmaceutică, de asemenea este utilizat și ca agent antioxidant prin mecanism de chelatare în soluțiile pentru conservarea organelor destinate transplantului. Conform datelor din literatura de specialitate, acidul lactobionic inhibă producerea de radical hidroxil prin formarea unui complex cu ionul Fe<sup>2+</sup> care acționează ca promotor al reacției oxidative. În plus, gluconolactona, capolihidroxiacid, și acizii lactobionic și maltobionic, ca acizi bionici

inhibă degradarea oxidativă a hidrochinonei. De asemenea, acidul lactobionic acționează ca inhibitor al metaloproteinazelor matriceale. Expunerea la soare și odată cu înaintarea în vârstă activitatea acestor enzime sunt exacerbate, contribuind astfel la formarea ridurilor, apariția fenomenului de flascăritate cutanată și, nu în ultimul rând, a telangiectaziilor. Utilizarea acizilor bionici pentru inhibarea metaloproteinazelor matriceale poate preveni apariția leziunilor induse de soare (15).

### Hidroxiacizii aromatici

HA aromatici conțin unul sau mai multe nuclee aromatice în structura lor. Această structură modifică profilul cunoscut de solubilitate în apă a AHA, manifestată prin creșterea lipofiliei, ceea ce recomandă utilizarea acestor molecule în preparatele destinate îngrijirii tenului gras și cu predispoziție la acnee. Principalii reprezentanți ai hidroxiacizilor aromatici sunt acidul mandelic, acidul benzilic, acidul salicilic și acidul galic.

Acidul salicilic se comportă diferit pe piele comparativ cu alți hidroxiacizi, probabil datorită hidroxilului fenolic atașat care imprimă un caracter acid moleculei. Această substanță este utilizată în dermatologie pentru acțiunea keratolitică exercitată prin descumarea corneocitelor dinspre stratul cornos exterior spre cel interior. HA acționează în sens invers, la nivelul celor mai interne celule ale stratului cornos compact aflate la joncțiunea cu stratul granular. În plus, AHA, PHA și acizii bionici stimulează biosinteza componentelor dermului și cresc grosimea acestui strat al pielii la aplicare topică, în timp ce pentru acidul salicilic s-a demonstrat o acțiune de scădere a grosimii dermului (16).

## EFFECTELE HIDROXIACIZILOR LA NIVELUL PIELII: SIMILARITĂȚI ȘI DEOSEBIRI

Observațiile clinice și histologice ale bifuncționalității HA au fost înregistrate atât în urma rezultatelor terapeutice obținute la tratarea diferitelor afecțiuni, cât și în urma unor investigații experimentale pe pielea normală. Astfel este unanim acceptat că AHA, PHA și acizii bionici au efecte pozitive la nivelul stratului cornos al epidermului și la nivelul dermului. Toate aceste efecte se produc în sensul normalizării sau îmbunătățirii procesului de formare a pielii și de optimizare a funcțiilor specifice. Datorită acestor proprietăți HA pot fi incluși în categoria agenților eudermatofici (agenți

care au acțiuni nutritivă la nivelul pielii și contribuie la normalizarea funcțiilor sale).

### Efectele HA la nivelul stratului cornos al epidermului

Multe aspecte referitoare la mecanismul de acțiune al HA rămân încă neelucidate.

În timpul formării și maturizării stratului cornos, desmozomii, elemente de legătură dintre corneocite, se modifică în așa numiții corneodesmozomi. Numărul lor scade odată cu deplasarea spre suprafața epidermei, în special în timpul tranziției din stratul cornos compact spre stratul cornos disjunct (fig. 10) (17).

În afecțiunile xerotice și ihtioză procesul normal de descumare este afectat deoarece desmozomii persistă până la nivelul stratului cornos extern conducând la formarea unor agregate, „aglomerări de corneocite“, și descumarea anormală a pielii sub formă de scuame „solzi”.

AHA, în special acidul lactic și acidul glicolic, aplicați local în concentrații medii influențează coeziunea corneocitelor. Eficacitatea formulărilor care conțin acești acizi este certă în tratarea unor afecțiuni xerotice, fiind caracterizată de:

- dependența de pH al preparatului (pH-ul favorabil inducerii procesului de descumare este de 2,8-4,8);
- concentrație (la doze mici apare un efect desmolic superficial; la aplicații succesive, timp de câteva zile, apare exfolierea stratului cornos profund) (1, 18).

Se apreciază că la concentrații medii, HA intervin în procesele enzimatice implicate în procesul de maturizare și dezagregare a stratului cornos.

Suplimentar, HA ameliorează simptomatologia din hiperkeratoze prin îmbunătățirea elasticității stratului cornos și creșterea funcției de barieră a pielii, efect constat în special pentru AHA și PHA cu proprietăți antioxidante.

### Efectele HA la nivelul dermului

La aplicarea zilnică a AHA se obține un efect semnificativ de remodelare a dermului. Experimental s-a demonstrat că AHA aplicați zilnic la nivelul pielii antebrațului determină o creștere măsurabilă a grosimii dermului care a fost corelată cu creșterea cantității de acid hialuronic și alți glucozaminoglicani (fig. 11), cu îmbunătățirea calitativă a fibrelor de colagen și elastină.

În plus, a fost observată o creștere în grosime a dermului papilar cu creșterea proeminenței papilelor

**Degradarea progresivă a corneozomilor și descuamare**

Întărirea corneocitelor mediată enzimatic (transglutaminaze)

Declanșarea unui proces fiziologic de deshidratare  
Transformarea filagrinei în FNH

Formarea stratului bilamelar lipidic și a mantalei acide

Formarea precursorilor lipidici și a granulelor lamelare

Formarea profilagrinei - precursor al FNH

Formarea învelișului corneocitelor mediată enzimatic (transglutaminaze)

Celule legate prin desmozomi

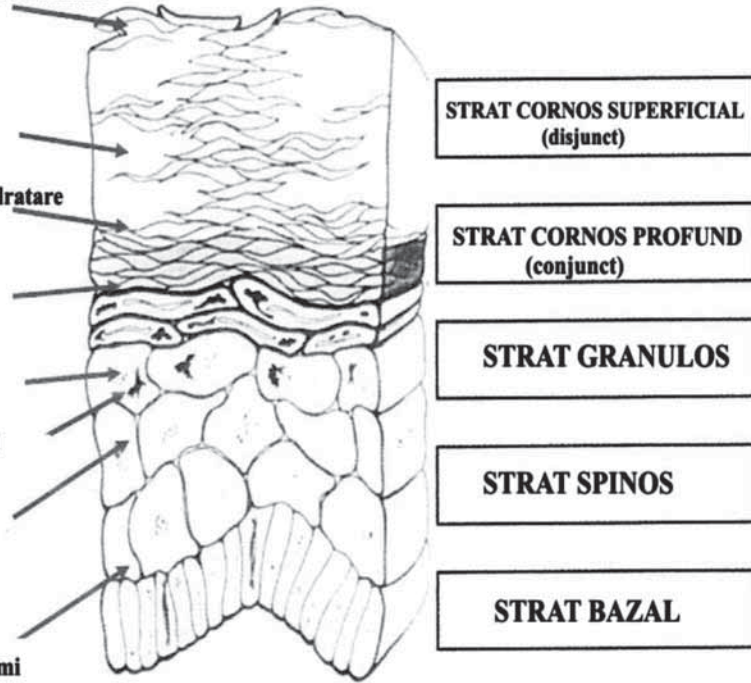


Figura 10. Reprezentarea grafică a procesului de keratinizare (17)

dermice. La întreruperea tratamentului, elasticitatea și grosimea pielii se mențin timp de câteva luni.

În concordanță cu aceste rezultate histologice clinice se află și unele observații *in vivo* și *in vitro* ale altor experimente care au evidențiat că acidul glicolic crește proliferarea fibroblastelor și sinteza de collagen (19).

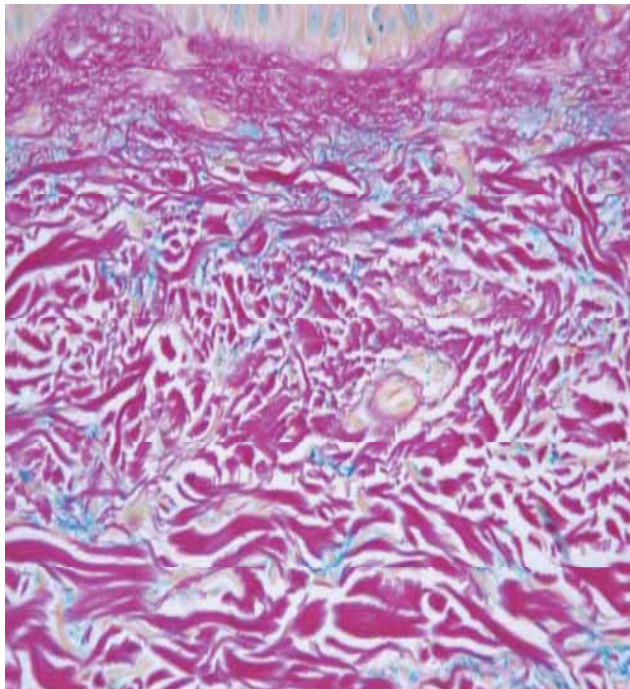


Figura 11a. Mucopolizaharide/glucozaminoglicani, colorare histologică (x 400) – fragment de piele prelevat de pe antebraț netratat (martor)

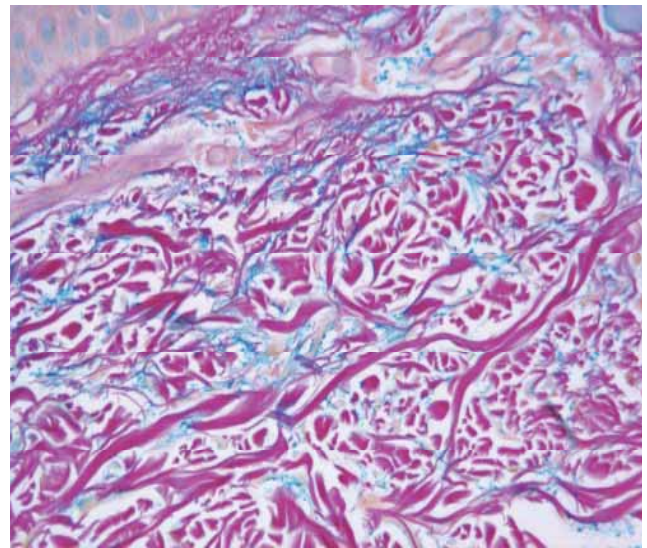


Figura 11b. Mucopolizaharide/glucozaminoglicani, colorare histologică (x 400) – fragment de piele prelevat de pe antebraț tratat timp de 12 săptămâni – cremă cu acid maltobionic 8%.

Intensificarea colorației albastre demonstrează creșterea cantității de glucozaminoglicani.

### UTILIZĂRILE CLINICE ALE HIDROXIACIZILOR

Efectele HA asupra morfologiei și funcționalității pielii sunt multiple, fiind exercitate la nivelul celor trei straturi ale pielii, cu influențe mai mari în epiderm și derm. În consecință, HA sunt utilizați în

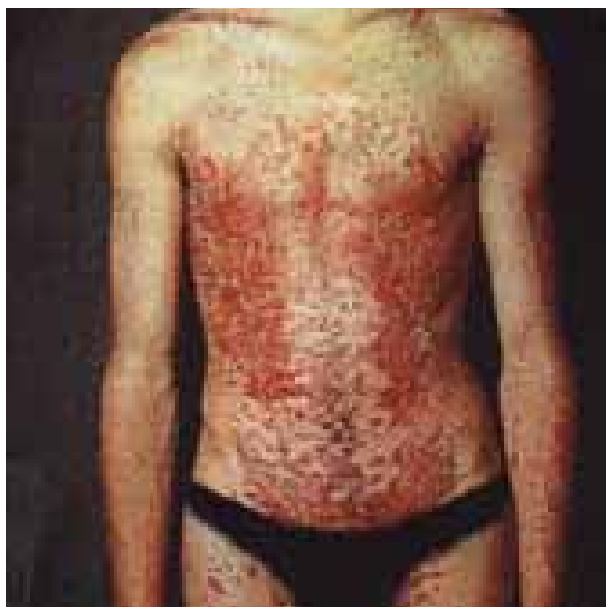
dermocosmetologie pentru tratarea și ameliorarea diferitelor simptomatologii cutanate.

### Tratamentul xerodermiilor și afecțiunilor hiperkeratozice

În anul 1974, Van Scott și Yu au publicat pentru prima dată rezultate conform cărora HA reprezintă o clasă de substanțe active care exercită multiple acțiuni la nivelul pielii, fiind mult mai mult decât simpli agenți de hidratare. Acest moment este unul memorabil în istoricul terapeutic al AHA. Astfel, în cadrul unui studiu simplu, dar concis și relevant Van Scott și Yu au demonstrat fără echivoc faptul că AHA au acțiune terapeutică remarcabilă în ihtioză (20). Ihtioza, considerată o afecțiune cutanată ereditară în care se produc anomalii ale procesului de keratinizare cu acumularea la nivelul pielii a unor scuame fine cu marginile libere caracteristice, cu aspectul unor solzi de pește (fig. 12).



a.



b.

Figura 12. a. Ihtioza lamelară; b. Ihtioza vulgară

În momentul cercetărilor de pionierat realizate de Van Scott și Yu, în urmă cu aproximativ 35 de ani, nu se cunoștea etiologia ihtiozei și a altor afecțiuni hiperkeratozice, toate presupunerile fiind bazate pe simptomatologie și descoperirile histologice. Tratamentul diferitelor forme de ihtioză era empiric, fiind bazat în principal pe aplicarea în mod excesiv a unor preparate hidratante cu agenți keratolitici de tipul acidului salicilic și al ureei. Aceste produse determinau o ușoară ameliorare a simptomatologiei manifeste în ihtioză. Biologia moleculară modernă a demonstrat faptul că unele anomalii genetice și multiple deficiențe metabolice sunt implicate în etiologia diverselor forme de ihtioză (20-22).

În anul 1974, Van Scott și Yu au realizat un studiu în care au demonstrat eficacitatea unor AHA: acidul citric, acidul etil-piruvic, acidul glicolic, acidul gluconic, acidul 3 hidroxibutiric, acidul malic și acidul lactic. În acel moment a fost dovedit experimental că preparatele cu o concentrație de minimum 2% AHA au eficacitate terapeutică, fiind observată o ameliorare clară a simptomatologiei din ihtioză după 2 săptămâni de tratament. Evaluarea histologică a zonelor tratate comparativ cu zonele adiacente netratate a evidențiat o îndepărtare bruscă a hiperkeratozei manifeste (a stratului cornos anormal dezvoltat), spre deosebire de aplicarea cutanată a agenților keratolitici care determină o dizolvare lentă a zonelor de hiperkeratoză. De asemenea, a fost observată o reducere semnificativă a grosimii stratului epidermic, ceea ce indică în mod clar o implicare a AHA în mecanismele fiziologice ale pielii și nu un simplu efect superficial de exfoliere (23).

Una dintre cele mai frecvente afecțiuni cutanate este xeroza, cunoscută și sub denumirea de piele uscată. Concret, când coeficientul de pierdere trans-epidermică de apă crește până la valoare corespunzătoare unui conținut < 10% apă în stratul cornos, apar semnele clinice ale xerozei cutanate (24). Tratamentul inițial al xerozelor presupune utilizarea unor preparate topice (creme tip L/H) cu substanțe higroscopice (glicerol, propilenglicol) și aplicarea unor preparate ocluzive care previn pierderile de apă de la nivelul pielii. Starea de piele uscată persistă, cu toate aceste proceduri de hidratare, deoarece sunt afectate mecanisme mult mai complexe din fiziologia pielii, cum ar fi formarea unui număr mare de corneocite, intensificarea descuamării și diminuarea capacității de retenție a apei la nivel cutanat. Aplicarea topică a formulărilor cu AHA pe pielea uscată favorizează refacerea stratului cornos al epidermului. Formulările care conțin asocieri de PHA și acizi bionici au o eficacitate foarte mare în

tratarea unor xerodermii rezistente la alte tratamente, cum ar fi fisurile plantare și ihtioza (11, 18).

### **Acidul lactic – factor natural de hidratare și agent plasticizant**

În aceeași perioadă cu cercetările realizate și publicate de Van Scott și Yu, în ceea ce privește eficacitatea HA în afecțiunile hiperkeratozice, Middleton a publicat rezultatele favorabile obținute în cadrul unor studii în care a cercetat eficacitatea lactatului de sodiu și în special a acidului lactic în tratarea pielii uscate și descuamate. Era cunoscut, încă din experimentele lui Blank, faptul că apa reținută la nivelul stratului cornos este un factor important în menținerea supleții și flexibilității pielii. Studiile ulterioare au evidențiat că substanțele higroscopice prezente în mod natural în stratul cornos mențin hidratarea acestuia. În 1968, Middleton a publicat un studiu în care a explicat mecanismele de retenție a apei în stratul cornos. El a demonstrat pe strat cornos izolat că acesta poate pierde sau reține apa prin osmoză, fiind astfel evidențiat faptul că stratul cornos permite apei să extragă substanțele solubile în apă fără o prealabilă extracție în solvent. Blank a emis ipoteza conform căreia substanțele solubile în apă sunt reținute în stratul cornos prin intermediul unei membrane semipermeabile care conține lipide în interiorul pereților celulari, ceea ce permite substanțelor higroscopice să rețină apă prin osmoză, fiind astfel protejate de îndepărtarea prin spălare când stratul cornos intact este adus în contact cu apa. De asemenea, acest cercetător a presupus că leziunile de la nivelul peretelui celulelor cornoase permit apei să extragă substanțele hidroscopecice legate de apă în interiorul celulei. În prezent, este cunoscut faptul că acest mecanism se află la baza retenției apei în interiorul stratului cornos și principala cauză a xerozei cutanate este lezarea pereților corneocitelor de către solvenți și surfactanți. Bazându-se pe metoda lui Blank de măsurare a extensibilității stratului cornos izolat sub forma unor benzi, Middleton a demonstrat că apa reținută prin intermediul substanțelor higroscopice este factorul principal care asigură flexibilitatea stratului cornos și elasticitatea pielii.

În 1973, Middleton a publicat rezultatele cercetărilor sale prin care a demonstrat efectul de retenție a apei exercitat de umectanți și corelația între extensibilitatea stratului cornos și gradul de hidratare. Astfel, el a demonstrat că îmbunătățirea extensibilității stratului cornos crește după aplicarea umectanților și este direct proporțională cu conținutul de apă al țesutului. Această concluzie a fost

susținută și de experimentul de îndepărtare a apei din țesutul analizat prin expunerea acestuia la umiditate scăzută, ceea ce a condus la pierderea extensibilității. Lactatul de sodiu a avut o acțiune similară tuturor umectanților, în timp ce acidul lactic a prezentat un efect superior. Astfel, extensibilitatea crescută a țesutului tratat cu soluție de acid lactic s-a păstrat și după îndepărtarea apei. Acest efect a fost atribuit plasticizării proteinelor stratului cornos prin interacțiunea directă cu moleculele acidului lactic. Efectul plasticizant nu a fost observat atunci când acidul lactic a fost aplicat sub formă de sare de sodiu (25, 26). Mai târziu, Anderson și colaboratorii săi au demonstrat că acizi analogi acidului lactic prezintă efect plasticizant, maximul fiind atins de acidul cu opt atomi de carbon în moleculă, acidul 2-hidroxi caprilic. De asemenea, acești cercetători au confirmat faptul că efectul plasticizant este exercitat doar de acidul liber și este redus când pH-ul preparatului crește de la 3 la 4 (pKa acidului lactic este pH = 3,86). Acidul lactic este unul dintre principalii constituenți ai factorului natural de hidratare a stratului cornos (tabelul III) (27).

**Tabelul III. Compoziția factorului natural de hidratare**

| Substanța                          | Cantitatea (g%) |
|------------------------------------|-----------------|
| Acizi aminați liberi               | 40              |
| Acid pirolidoncarboxilic           | 12              |
| Acid uric, glucozamină, creatinină | 1,5             |
| Sodiu, potasiu, calciu             | 11              |
| Cloruri                            | 6               |
| Fosfați                            | 0,5             |
| Lactați                            | 12              |
| Uree                               | 7               |
| Citrați, formați                   | 0,5             |
| Fractiuni încă nedeterminate       | 10,5            |

Factorul natural de hidratare este considerat un sistem de hidratare natural, foarte higroscopic, care are proprietatea de a absorbi și de a reține apa chiar și în condiții de umiditate scăzută. Cu toate acestea, acțiunea plasticizantă directă exercitată de acidul lactic poate contribui la îmbunătățirea rolului fiziologic al factorului natural de hidratare, deși la pH-ul pielii (pH = 5,5) acidul lactic este prezent mai ales sub formă de sare de sodiu.

### **Utilizarea hidroxiacizilor în hiperpigmentarea cutanată**

Cele mai evidente schimbări ale senescenței cutanate indusă de razele solare constau în apariția localizată a unor leziuni cu caracter hiperkeratozic și hiperpigmentar, reprezentate de keratoze seborice, keratoze actinice (fig. 13), lentigine solare și pistrui.



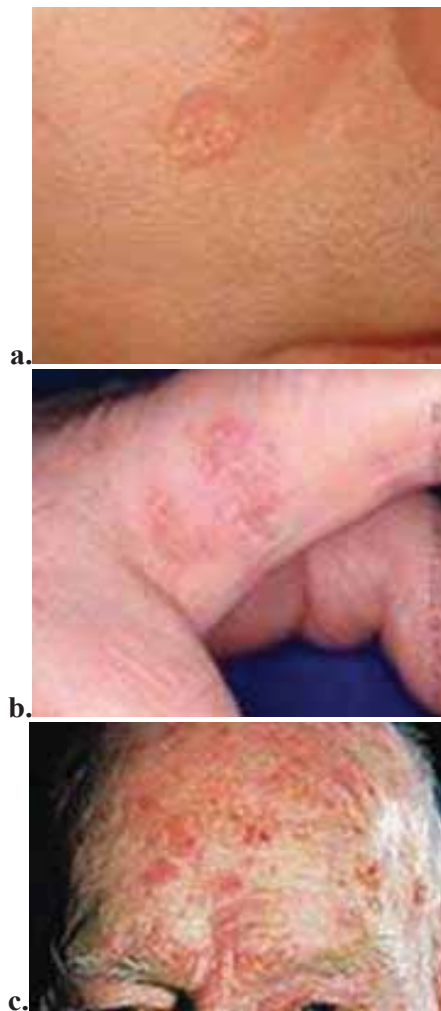


Figura 13. Keratoza actinică la nivelul: a. obrazului, b. degetului mijlociu, c. frunții

Multe dintre aceste manifestări cutanate sunt cunoscute sub denumirea de „pete de vârstă” sau „pete de senescență cutanată”, care apar pe pomeții feței, spate, mâini și antebrațe. Tratamentul topic cu alpha hidroxiacizi asociați sau nu cu un agent depigmentant, cum ar fi hidrochinona, este foarte eficient în diminuarea leziunilor hiperpigmentate. Efectul acestui tratament este vizibil imediat la nivelul leziunilor localizate pe piept și antebrațe, în timp ce petele de la nivelul spatelui și mâinilor reacționează mai lent, ceea ce impune un tratament de lungă durată.

#### Utilizarea hidroxiacizilor în preparatele antirid și de fotoprotecție

În prezent, AHA, PHA și acizii bionici sunt foarte mult utilizați ca substanțe cu efect antiaging la administrare topică. Acestea sunt folosite în peeling-ul superficial, pentru a induce turnover-ul epidermic și pentru a iniția procesele de regenerare dermică.

După cum am prezentat anterior, HA au proprietăți eudermotrofe, demonstrate experimental, la

aplicarea cutanată în concentrații eficiente, fiind folosite ca substanțe care au rolul de a diminua senescența cutanată indusă de radiațiile solare (fotoaging). Principalele efecte ale HA includ creșterea grosimii epidermului și a dermului papilar, îmbunătățirea funcției de barieră a pielii, creșterea cantității de acid hialurinic în derm și a altor glucozaminoglicani dermici care sunt direct implicați în creșterea grosimii pielii la măsurătorile micrometrice, îmbunătățirea caracteristicilor histologice ale colagenului și elastinei dermice. Rezultatele utilizării preparatelor pe bază de HA ca urmare a efectelor biologice caracteristice pot fi cuantificate prin creșterea fermității pielii și reducerea ridurilor fine vizibile (28, 29).

#### Utilizarea hidroxiacizilor ca agenți de peeling

Efectele specifice aplicării topice ale HA pot fi comparate și evaluate în corelație cu metoda aplicată. Una dintre metode constă în utilizarea acestor substanțe ca agenți de peeling, când se obțin rezultate în funcție de timpul de expunere. Acidul glicolic și acidul lactic sunt AHA care au fost frecvent utilizați ca agenți de peeling. În comparație cu alți agenți topici aplicați în peeling-ul facial, cum ar fi fenolul, acidul tricloracetic și acidul salicilic, mulți AHA sunt substanțe fiziologice cu acțiune nutritivă. În concentrații de 70 % sau chiar mai mari, AHA pot fi aplicați pe piele pe un interval scurt de timp pentru a obține o descumare substanțială și a iniția procesul de reînnoire la nivelul dermului și epidermului, benefic în tratamentul antiaging și al afecțiunilor hiperpigmentare, precum și ca terapie adjuvantă în tratamentul acneei rosacee și al acneei, în general (30, 31).

AHA sunt în principal utilizați ca agenți de peeling superficial, fiind caracterizați de siguranța și eficacitatea pe parcursul unei serii de tratamente de peeling.

Procedeele de peeling superficial cu alpha hidroxiacizi sunt din ce în ce mai mult utilizate în asociere cu utilizarea unor tehnologii dermatologice care asigură o serie de beneficii complementare. Dintre acestea menționăm agenții de umplere/„corectare” a ridurilor și toxina botulinică tip A, microdermoabraziunea, lumina intens pulsată și laserul non-ablativ (32).

#### Efectul sinergic cu unele medicamente topice

HA pot fi utilizați pentru creșterea eficacității terapeutice a unor substanțe medicamentoase prin sinergism de acțiune sau ca tratament adjuvant (41).

În unele cazuri, efectul biologic este determinat de funcțiile cunoscute ale hidroxiacizilor. De

exemplu, acidul lactic și sărurile sale de amoniu previn atrofia dermică în asociere cu aplicarea topică a corticosteroizilor. Acest efect este atribuit acțiunii AHA de a stimula sinteza de colagen și glicozaminoglicani. Cu toate acestea, mecanismele prin care HA completează sau stimulează eficacitatea altor substanțe medicamentoase sunt, în mare parte, necunoscute.

Se știe că multe substanțe medicamentoase produc efecte farmacologice într-o primă etapă prin legarea sau interacțiunea cu receptorii specifici din țesuturile țintă. Mulți receptori sunt macromolecule funcționale, cum ar fi enzime, membrane celulare sau anumite componente celulare. S-a emis ipoteza conform căreia HA ar fi implicați în creșterea afinității receptorului pentru agentul topic, acționând drept coenzimă sau ca un activator prin distrugerea barierelor, îndepărtarea inhibitorilor facilitând astfel o legare mai bună a agentului terapeutic de molecula receptoare.

În multe cazuri, creșterea eficacității terapeutice nu este determinată de capacitatea de penetrație îmbunătățită deoarece s-au constatat efecte similare atât la administrare în formulă asociată a celor două categorii de substanțe, cât și la administrarea alternativă a formulărilor care includ o singură substanță activă (un preparat se administrează dimineața și altul seara) (24, 33).

## CONCLUZII

Se disting câteva etape în evoluția utilizării HA ca substanțe active folosite în dermacosmetologie.

*Începând cu anul 1970* – utilizarea acidului lactic în formularea produselor pentru tratamentul curativ și profilactic al pielii uscate (inițial în SUA și Europa, apoi în toată lumea);

*Din anul 1992* – acidul glicolic se utilizează pentru tratarea leziunilor solare faciale (inițial în SUA, apoi în toată lumea);

*De la mijlocul anilor 1990* – pe lângă acizii lactic și glicolic a început utilizarea altor hidroxiacizi, dintre care menționăm beta hidroxiacizii, trihidroxiacizii, polihidroxiacizii, diferite combinații ale acestora și acidul ascorbic, în cercetările efectuate în vederea îmbunătățirii efectelor acidului glicolic;

*Suplimentar utilizărilor cosmetice, din 1970 AHA*, în special acidul glicolic, au cunoscut o atenție deosebită în ceea ce privește utilizarea lor în peeling-ul chimic.

În primii 20 de ani, AHA au fost folosiți ca agenți hidratanți în produsele aplicate pe pielea uscată (în xerodermii).

Al doilea moment important în istoricul utilizării HA în dermatologie este anul 1992 când aceste substanțe au fost formulate în preparate hidratante faciale care aveau și acțiune de reducere a ridurilor, așa numitele produse anti-rid. Inițial au existat controverse în ceea ce privește eficacitatea acestor produse în reducerea leziunilor solare vizibile și proprietatea lor de a genera un aspect întinerit și luminos al tenului. Frecvent, aceste efecte sunt manifeste în prima săptămână de tratament și pot fi atribuite acțiunii directe de hidratare și exfoliere la nivelul stratului cornos. Ulterior, pe parcursul câtorva luni de tratament se obțin progrese în ceea ce privește dispariția ridurilor fine și atenuarea ridurilor, tenul devenind mai luminos și cu un aspect plăcut. Eficacitatea acestor preparate a fost demonstrată prin studii clinice controlate placebo. Marile firme producătoare de produse cosmetice au înregistrat vânzări record prin producția acestor produse. Acest principiu de formulare a fost în top și a rezistat testului timpului până în jurul anilor 2005. A treia etapă în utilizarea produselor cu HA, care continuă și astăzi, constă în două direcții. Un prim aspect vizează extinderea aplicabilității moleculelor inițiale de AHA, respectiv acidul glicolic și acidul lactic, prin formularea acestora în preparate cosmetice de întreținere și tratament al unor afecțiuni cutanate. Al doilea aspect constă în introducerea în formulările cosmetice a unor molecule „noi” de hidroxiacizi și alte materii prime corelate, având la bază colaborări între rezultatele cercetărilor experimentale, rezultatele utilizării clinice și cosmetice, precum și opiniile producătorilor de materii prime de uz dermacosmetic. HA se află în atenția cercetătorilor din industria de specialitate, fiind studiate diverse posibilități de asociere a AHA între ei și cu alte molecule în vederea îmbunătățirii eficacității acestor produse.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Van Scott EJ, Yu RJ.** Control of keratinization with  $\alpha$  – hydroxy acids and related compounds. *Arch Dermatol* 1974; 110: 586 – 590.
2. **Draelos ZD.** Cosmeceutical trends: the multifunctional cosmetic. *Cosmet Dermatol*, 2004, 17:735 – 736.
3. **Yu RJ, Van Scott EJ.**  $\alpha$  – hydroxyacids, polyhydroxy acids, aldobionc acids and their topical actions. In: Baran R, Maibach HI, editors. *Skin Moisturisation*. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2010, 115 – 142.
4. **Van Scott EJ, Yu RJ.** Actions of alpha hydroxy acids on skin compartments. *J. Geriatr Dermatol* 1995; 3 (suppl A): 19 – 24.
5. **Bernstein EF, Lee J, Brown DB, et al.** Glycolic acid treatment increases type I collagen mRNA and hyaluronic acid content of human skin. *Dermatol Surg* 2001; 27:1 – 5.
6. **Johnson AW, Nole GE, Rozen MG, DiNardo JC.** Skin tolerance of AHAs: a comparison of lactic and glycolic acids and the role of pH. *Cosmet Dermatol* 2007; 10(2): 38 – 45.
7. **Kligman AM.** Salicylic acid: an alternative to alpha hydroxy acids. *J Geriatr Dermatol* 2007; 5(3): 128 – 131.
8. **Yu RJ, Van Scott EJ.** Alpha – hydroxy acids: science and therapeutic use. *Cosmet Dermatol* October 2004; (suppl): 12 – 20.
9. **Rosan AM.** The chemistry of alpha – hydroxy acids. *Cosmet Dermatol* October 2004; (suppl): 4 – 9.
10. **Kakita LS, Green BA.** A review of the physical and chemical properties of alpha – hydroxyacids (AHAs) and polyhydroxy acids (PHAs) and their therapeutic use in pharmacologics. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 107 – 111.
11. **Bernstein EF, Green BA, Edison B, et al.** Poly hydroxy acids (PHAs): clinical uses for the next generation of hydroxy acids. *Skin Aging* 2001; 9: 4 – 11.
12. **Edison BL, Green BA, Wildnauer RH, et al.** A polyhydroxy acid skin care regimen provides antiaging effects comparable to an alphahydroxyacid regimen. *Cutis* 2004; 73: 14 – 7.
13. **Bernstein EF, Brown DB, Schwartz MD, et al.** The polyhydroxy acid gluconolactone protects against ultraviolet radiation in an in vitro model of cutaneous photoaging. *Dermatol Surg* 2004; 30: 1 – 8.
14. **Briden ME, Green BA.** The next generation hydroxyacids. In: Draelos ZD, Dover J, Alam M, editors. *Procedures in cosmetic dermatology: cosmeceuticals*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005, 205 – 12.
15. **Charloux C, Paul M, Loisanche D, et al.** Inhibition of hydroxyl radical production by lactobionate, adenine, and tempol. *Free Radical Bio Med* 2005; 19:699 – 704.
16. **Nook TH.** In vivo measurement of the keratolytic effect of salicylic acid in three ointment formulations. *Br J Dermatol* 2007; 117: 243 – 247.
17. **Van Scott EJ, Yu RJ.** Hyperkeratinization, corneocyte cohesion, and alpha hydroxyacids. *J Am Acad Dermatol* 1999; 11: 867 – 79.
18. **Berardesca E, Distanto F, Vignoli GP, et al.** Alpha hydroxyacids modulate stratum corneum barrier function. *Br J Dermatol* 2007, 137: 934 – 8.
19. **Kim SJ, Park JH, Kim DH, et al.** Increased in vivo collagen synthesis and in vitro cell proliferative effect of glycolic acid. *Dermatol Surg* 2008, 24: 1054 – 8.
20. **Rothnagel JA, Roop DR.** Analysis, diagnosis, and molecular genetics of keratin disorders. *Curr Opin Dermatol* 2005, 2: 211 – 218.
21. **Bale SJ, Compton JG, Russell LJ, DiGiovanna JJ.** Genetic heterogeneity in lamellar ichthyosis. *J Invest Dermatol* 2006, 107: 140 – 141.
22. **Morita E, Katoh O, Shinoda S, Hiragun T, Tanada T, Kameyoshi Y, Yamamoto S.** A novel point mutation in the steroid sulphatase gene in X – linked ichthyosis. *J Invest Dermatol* 2007; 109: 244 – 245.
23. **Alderson SG, Barratt MD, Black JG.** Effect of 2 – hydroxyacids on guinea-pig footpad stratum corneum: mechanical properties and binding studies. *Int J Cosm Sci* 1999; 6:91 – 100.
24. **Johnson AW.** Dry skin: recent advances in research and therapy. *J Retail Pharmacy* 2004; 4: S1 – S8.
25. **Middleton JD.** Development of a skin cream designed to reduce dry and flaky skin. *J Soc Cosmet Chem* 2004; 25:519 – 534.
26. **Middleton JD.** The influence of temperature and humidity on stratum corneum and its relation to skin chapping. *J Soc Cosmet Chem* 2003; 24: 239.
27. **Smith WP.** Epidermal and dermal effects of topical lactic acid. *J Am Acad Dermatol* 2006; 35: 388 – 391.
28. **Ditre CM, Griffin TD, Murphy GF, et al.** Effects of  $\alpha$  – hydroxy acids on photoaged skin: a pilot clinical, histologic, and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 34:187 – 95.
29. **Bernstein EF, Underhill CB, Lakkakorpi J, et al.** Citric acid increases viable epidermal thickness and glycosaminoglycan content of sundamaged skin. *Dermatol Surg* 2007; 23: 689 – 94.
30. **Rizer R, Turcott A, Edison B, et al.** An evaluation of the tolerance profile of gluconolactone – containing skin care formulations in individuals with rosacea. *Skin Aging* 2001; 9: 22 – 5.
31. **Draelos ZD, Green BA, Edison BL.** An evaluation of a polyhydroxy acid skin care regimen in combination with azelaic acid 15% gel in rosacea patients. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5: 23 – 9.
32. **Briden E, Jacobsen E, Johnson C.** Combining superficial glycolic acid (AHA) peels with microdermabrasion to maximize treatment results and patient satisfaction. *Cutis* 2007; 79: 13 – 6.
33. **Lavker RM, Kaidbey K, Leyden J.** Effects of topical ammonium lactate on cutaneous atrophy from a potent topical corticosteroid. *J Am Dermatol* 2002; 26: 535 – 44.