

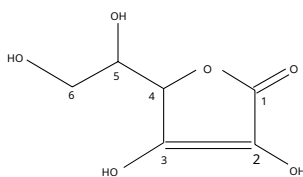
Witamina C i jej pochodne w utrzymaniu dobrej kondycji skóry

STRESZCZENIE

Witamina C jest składnikiem odżywczym niezbędnym dla zdrowia człowieka posiadającym duży potencjał jako kosmetyk chroniący zdrowie i dobrą kondycję skóry. Poprzez stymulację biosyntezy kolagenu wpływa na fizjologię ludzkiej skóry, w szczególności biorąc udział w procesie hydroksylacji proliny i lizyny oraz uczestniczy w odbudowie tkanek podczas gojenia się ran. Jej niedobór wywołuje nieprawidłowości w funkcjonowaniu naczyń krwionośnych, naskórka i skóry właściwej. Naskórek i skóra właściwa są najbardziej narażone na działanie wolnych rodników pochodzących ze środowiska zewnętrznego oraz z wnętrza organizmu. Witamina C jest skutecznym antyoksydantem neutralizującym wolne rodniki, zapobiega procesom zapalnym i nowotworowym. W chorobach zapalnych skóry, przykładowo takich jak atopowe zapalenie skóry, łuszczyca, ilość witaminy C w skórze właściwej jest obniżona. Dlatego też dostarczanie jej do skóry z wykorzystaniem preparatów kosmetycznych jest ważnym elementem, nie tylko kosmetycznym, ale i zdrowotnym. Problemem związanym z wprowadzaniem witaminy C przy pomocy kosmetyków jest jej ograniczone przenikanie przez *stratum corneum*. Obecne badania koncentrują się na poszukiwaniu stabilnych związków kwasu askorbinowego i nowych nośników pozwalających na dostarczanie go do skóry właściwej.

WPROWADZENIE

Witamina C, czyli kwas L(+)-askorbinowy (ang. *L-Ascorbic Acid*, LAA) jest najbardziej znaną oraz popularną witaminą o bardzo istotnym i wielokierunkowym działaniu na organizm człowieka. Znajduje zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym, spożywczym oraz kosmetycznym. Po raz pierwszy witamina C wyodrębniona została przez węgierskiego biochemika Alberta Szent-Györgyi w 1928 r., zaś w 1932 r. Wang i King wyodrębnili witaminę C z cytryny. Ustalenie jej struktury (Ryc. 1) i pierwszą syntezę przeprowadzono w 1933 r. [1].



Rycina 1. Wzór strukturalny kwasu L-askorbinowego.

Organizm człowieka nie ma zdolności syntezy tej witaminy i zapotrzebowanie na nią musi pokrywać poprzez dostarczanie jej z zewnątrz. Najbogatszym źródłem witaminy C są owoce, między innymi śliwka kakaadu z Australii, camu-camu i acerola z Ameryki Południowej (Tab. 1). W Europie i Azji owoce dzikiej róży i rokitnik uznawane są za najbogatsze źródła tej witaminy. Większość ludzi zapewnia dużą część dziennego zapotrzebowania na witaminę C poprzez

regularne spożywanie owoców i soków owocowych. Dobrymi źródłami LAA są również guawa, czarna porzeczka i kiwi. Jeśli chodzi o warzywa, bogatym źródłem są warzywa kapustne, zwłaszcza brukselka, brokuły i jarmuż, a także papryka. Zawartość witaminy C w kapuście kiszonej jest wyższa niż w większości świeżych warzyw (Tab. 1) [1,2].

Kwas L-askorbinowy w organizmach zwierząt tworzy się z D-glukozy, a w roślinach może powstać z D-glukozy lub z D-galaktozy. Znajdujący się w centrum cząsteczki pięciocząłowy pierścień γ -laktonowy stabilizuje całą jego strukturę. Dzięki obecności wiązań podwójnych przy atomach węgla C2 i C3 oraz czterech grup hydroksylowych w pozycjach C2, C3, C5 i C6, LAA ma silne właściwości redukujące. Oddaje dwa protony i dwa elektrony, przechodząc w ugrupowanie diketonowe kwasu dehydroaskorbinowego (DHA). Obecność tego ugrupowania warunkuje silne właściwości redukcyjne i kwasowy charakter LAA [3].

W organizmie zdrowego człowieka witamina C wchłaniana jest w dwunastnicy i jelicie cienkim na poziomie około 70–80%, a rezerwy jej są ograniczone i wynoszą 20 mg/kg masy ciała. Stężenie witaminy C w osoczu wynosi ~50 μ M, gdzie dominuje głównie forma dehydroaskorbinianu, który następnie w komórkach zostaje zredukowany z powrotem do LAA. Na niedobór witaminy C

Urszula Goik✉

Katedra Inżynierii i Aparatury Przemysłu Spożywczego, Wydział Technologii Żywności, Uniwersytet Rolniczy im. Hugona Kołłątaja w Krakowie

https://doi.org/10.18388/pb.2021_554

✉ autor korespondujący: urszula.goik@urk.edu.pl

Słowa kluczowe: kwas L-askorbinowy, pochodne witaminy C, skóra, starzenie skóry

Wykaz stosowanych skrótów: AA-2G – glikozyd askorbylu (ang. *ascorbyl glucoside*); AA-Pal – 6-O-palmitinian askorbylu (ang. *ascorbyl palmitate*); DHA – kwas dehydroaskorbinowy (ang. *dehydroascorbic acid*); DHICA – kwas 5,6-dihydroksiindolo-2-karboksylowy (ang. *5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid*); EAA – kwas 3-O-ethyl-1-askorbinowy (ang. *3-O-Ethyl-Ascorbic Acid*); LAA – kwas L(+)-askorbinowy (ang. *L-Ascorbic Acid*); LPO – peroksydacja lipidów (ang. *lipid peroxidation*); MAP – sól manganowa fosforanu askorbylu (ang. *Magnesium Ascorbyl Phosphate*), MMP-1 – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej 1 (ang. *matrix metalloproteinase-1*); RFT – reaktywne formy tlenu; SAP – sól sodowa fosforanu askorbylu (ang. *Sodium Ascorbyl Phosphate*), SVCT – transportery witaminy C zależne od jonów sodu (ang. *sodium-dependent vitamin C transporters*); TIA – tetraizopalmitinian askorbylu (ang. *Ascorbyl Tetraispalmitate*)

Tabela 1. Zawartość kwasu L-askorbinowego w naturalnych źródłach żywnościowych [1,2].

Owoce i warzywa	[mg/100g]
Kakadu plum (<i>Terminalia ferdinandiana</i> Exell.)	1000–5300
Jagoda Camu-camu (<i>Myrciaria dubia</i> McVaugh)	850–5000
Acerola (<i>Malpighia glabra</i> L.)	do 1790
Dzika róża (<i>Rosa canina</i> L.)	680–1200
Rokitnik (<i>Hippophaë rhamnoides</i> L.)	120–1100
Guava (<i>Psidium guajava</i> L.)	89–980
Czarna porzeczka (<i>Ribes nigrum</i> L.)	140–300
Papryka (<i>Capsicum annuum</i> L.)	125–200
Kiszona kapusta (<i>Brassica oleracea</i> var. <i>capitata</i> (L.) Alef.)	103–277
Brukselka (<i>Brassica oleracea</i> L. var. <i>gemmifera</i>)	65–145
Kiwi Actinidia deliciosa (A.Chey.) C.F.Liang et A.R.Ferguson	60–78
Pomarańcza Citrus x sinensis (L.) Osbeck	41–58

reaguje również skóra i błony śluzowe. Niedobór ten objawia się osłabieniem bariery hydrolipidowej, fotostarzeniem oraz infekcjami. Zatem dostarczenie LAA do skóry właściwej poprzez zastosowanie preparatów kosmetycznych jest istotnym elementem jego suplementacji o charakterze nie tylko kosmetycznym, ale i zdrowotnym.

Optymalne stężenie kwasu askorbinowego w preparacie kosmetycznym zależy od jego składu, w większości przypadków, aby produkt był aktywny biologicznie, musi zawierać więcej niż 8% kwasu askorbinowego [4]. Badania wykazały, że stężenie LAA większe niż 20% w preparacie kosmetycznym nie zwiększa jego działania, a wręcz może powodować podrażnienia [5].

ROLA WITAMINY C I JEJ ZNACZENIE DLA ZDROWEJ SKÓRY

Wykorzystywanie witaminy C w kosmetykach wiąże się z problematyką jej ograniczonego przenikania przez *stratum corneum*. Przez naskórek lepiej przenikają substancje lipofilne niż hydrofilowe oraz lepiej obojętne niż posiadające ładunek elektryczny. Szybka degradacja LAA stwarza wyzwania dla miejscowego dostarczania cząsteczki w produktach kosmetycznych i farmaceutycznych. Ponadto, właściwości fizykochemiczne LAA, takie jak temperatura topnienia, współczynnik podziału i stała dysocjacji ($pK_a = 4,25$) nie są optymalne dla przenikania przez skórę [6]. Skóra normalna posiada stężenie witaminy C porównywalne z innymi tkankami ciała i znacznie wyższe od stężenia występującego w osoczu, co sugeruje jej aktywną akumulację z krążenia. Wydaje się, że większość witaminy C w skórze znajduje się w przedziałach wewnątrzkomórkowych, a jej stężenia prawdopodobnie mieszczą się w zakresie mM [7,8].

Biodostępność LAA w stanach chorobowych skóry jest niewystarczająca przy podawaniu doustnym. Suplementacja drogą doustną nie zapewnia wystarczającej ilości kwasu L-askorbinowego dla struktur obwodowych, takich jak skóra [9]. Drogami, które mogą stanowić źródło witaminy C dla skóry, są drogi miejscowe lub lokalne sprzyjające gojeniu ran i lepszej rekonstrukcji tkanek [5,9,10]. LAA może zostać dostarczony przez warstwę rogową naskórka dopóki cząsteczka nie ma ładunku jonowego i pH wynosi poniżej 3,5 [10]. Dlatego powstały formy estrowe witaminy C, dzięki którym poprawiono nie tylko trwałość kosmetyków, ale również maksymalne stężenie wchłaniane przez skórę, wynoszące około 20% [10].

WPLYW NA SYNTEZĘ KOLAGENU

Naskórek i skóra właściwa są narażone na działanie wielu czynników środowiskowych. Oddziaływanie czynników wewnętrznych i zewnętrznych powoduje, że skóra ulega różnego rodzaju zwyrodnieniom funkcjonalnym i strukturalnym związanym ze starzeniem się. Kolagen znajdujący się w skórze składa się z 80–90% kolagenu typu I, 8–12% typu III i 5% typu V. Starzenie się skóry często prowadzi do zmian w ilości, rodzaju i strukturze kolagenu. Niedostateczna synteza i dojrzewanie kolagenu na skutek wpływu czynników genetycznych i niedoborów żywieniowych oraz nadmierny wzrost syntezy kolagenu na skutek reakcji autoimmunologicznej może powodować choroby skóry. LAA wpływa na wiele etapów produkcji kolagenu. Jako niezbędny kofaktor hydroksylazy prolilowej i hydroksylazy lizylowej odgrywa kluczową rolę w dojrzewaniu kolagenu na etapie potranslacyjnym [11,12]. Poziom LAA w komórkach skóry jest powiązany z ilościową i strukturalną integralnością kolagenu skórznego, a niedobór LAA powoduje starzenie się skóry. Dlatego też jego niedobór powoduje nieprawidłowości w funkcjonowaniu naczyń krwionośnych, osłabienie chrząstki stawowej i skóry [13,14]. Hydroksyprolina jest charakterystycznym aminokwasem kolagenu i w skórze właściwej stanowi ~10% jego zawartości. Hydroksyprolina bierze udział w procesie regeneracji skóry po przebytych chorobach, oparzeniach słonecznych oraz zabiegach dermatologii estetycznej mających na celu stymulowanie produkcji kolagenu. Wykazano, że LAA stymuluje syntezę kolagenu w ludzkich fibroblastach skóry, będąc kofaktorem tworzenia hydroksyproliny i hydroksylizyny [15]. Stymulacja wytwarzania kolagenu wymaga zwiększonego zapotrzebowania na witaminę C dostarczaną do skóry [16]. W badaniach na fibroblastach wykazano, że brak LAA redukuje nie tylko całkowitą syntezę kolagenu, ale również jego sieciowanie [17]. Badano również wpływ na komórki skóry właściwej preparatu z witaminą C stosowanego miejscowo u kobiet po menopauzie. W miejscach aplikacji preparatu zaobserwowano wzrost mRNA kolagenu typu I i III, jak również mRNA dla trzech wewnątrzkomórkowych enzymów przetwarzających prokolagen [18,19]. LAA występuje w dużych ilościach w naskórku, transport przez warstwy skóry odbywa się za pośrednictwem specyficznych transporterów witaminy C zależnych od sodu (ang. *sodium-dependent vitamin C transporters*, SVCT), które są obecne w całym organizmie i są również odpowiedzialne za transport LAA do innych

tkanek. Komórki naskórka wykazują ekspresję obu typów transporterów witaminy C, SVCT1 i SVCT2. Specyficzna lokalizacja SVCT1 w naskórku umożliwia połączenie obu transporterów 1 i 2 oraz zapewnia skuteczne pobieranie i wewnątrzkomórkową akumulację witaminy C [17,20]. W naskórku rolą LAA jest poprawa funkcji barierowej poprzez podwyższenie poziomu filagryny i normalizację struktury warstwy rogowej naskórka [21]. Efektem takim towarzyszy zwiększona ilość lipidów barierowych warstwy rogowej naskórka, w tym glukozyloceramidów, ceramidów i lipidowych struktur lamelarnych [22].

Zewnętrzne dostarczanie LAA jest jedną z atrakcyjnych strategii przeciwdziałających starzeniu się skóry. Z drugiej strony LAA ma ograniczenia polegające na tym, że łatwo ulega utlenieniu i trudno wchłania się przez skórę. LAA zapewnia także ochronę przed uszkodzeniem elastyny i hamuje efekt sieciowania powstający w zmarszczkach [23], co dodatkowo wzmacnia działanie przeciwstarzeniowe.

WŁAŚCIWOŚCI ANTYOKSYDACYJNE

Jedną z najbardziej znanych funkcji LAA jest jego działanie antyoksydacyjne. Witamina C jest głównym, rozpuszczalnym w wodzie antyoksydantem przyjmowanym w diecie, który skutecznie neutralizuje wolne rodniki [14]. Reaktywne formy tlenu (RFT) to grupa cząsteczek zawierająca w swoim składzie atom tlenu. RFT są nieustannie generowane podczas metabolizmu tlenowego, ale również są one natychmiastowo unieszkodliwiane przez układ obrony antyoksydacyjnej obejmujący wiele substancji endogennych (mechanizmy enzymatyczne i nieenzymatyczne) oraz substancji pochodzących z żywności wzajemnie na siebie oddziałujących. RFT są najważniejszą grupą związków oddziałujących negatywnie na skórę, które powodują wiele uszkodzeń, m.in. utlenienie lipidów, uszkodzenie kwasów nukleinowych DNA i RNA, białek, inaktywację enzymów. Może prowadzić to do zaburzeń prawidłowych funkcji oraz budowy skóry, a w efekcie do jej przyspieszonego starzenia. Stan zapalny powstały w wyniku przeprowadzanych zabiegów laserowych bądź też peelingów chemicznych pobudza produkcję kolagenu [24]. Powoduje to zwiększenie miejscowego zapotrzebowania na antyoksydanty, w celu wyeliminowania łańcuchowych reakcji peroksydacji lipidów (LPO) prowadzących do nieprawidłowości w barierze naskórkowej. LAA jest najobficiej występującym przeciwutleniaczem w płynach ustrojowych i skórze [4]. W interakcji z RFT utlenia się do dehydroaskorbinianu poprzez pośredni wolny rodnik askorbylu. Dehydroaskorbinian jest przekształcany z powrotem do kwasu askorbinowego przez enzym reduktazę dehydroaskorbinianu. Dehydroaskorbinian występuje tylko w bardzo małych ilościach w porównaniu z askorbinianem. Jako zmiatacz RFT, kwas L-askorbinowy okazał się skuteczny przeciwko anionorodnikowi ponadtlenkowemu, nadtlenu wodoru, rodnikowi hydroksylowemu i tlenowi singletowemu [4]. Skuteczny jest również w zapobieganiu LPO spowodowanej przez rodniki nadtlenkowe. Jest szczególnie skutecznym przeciwutleniaczem, ponieważ w jednej reakcji przeniesienia elektronu jego wolny rodnik pośredni, wolny rodnik kwasu askorbinowego, ma niską aktywność

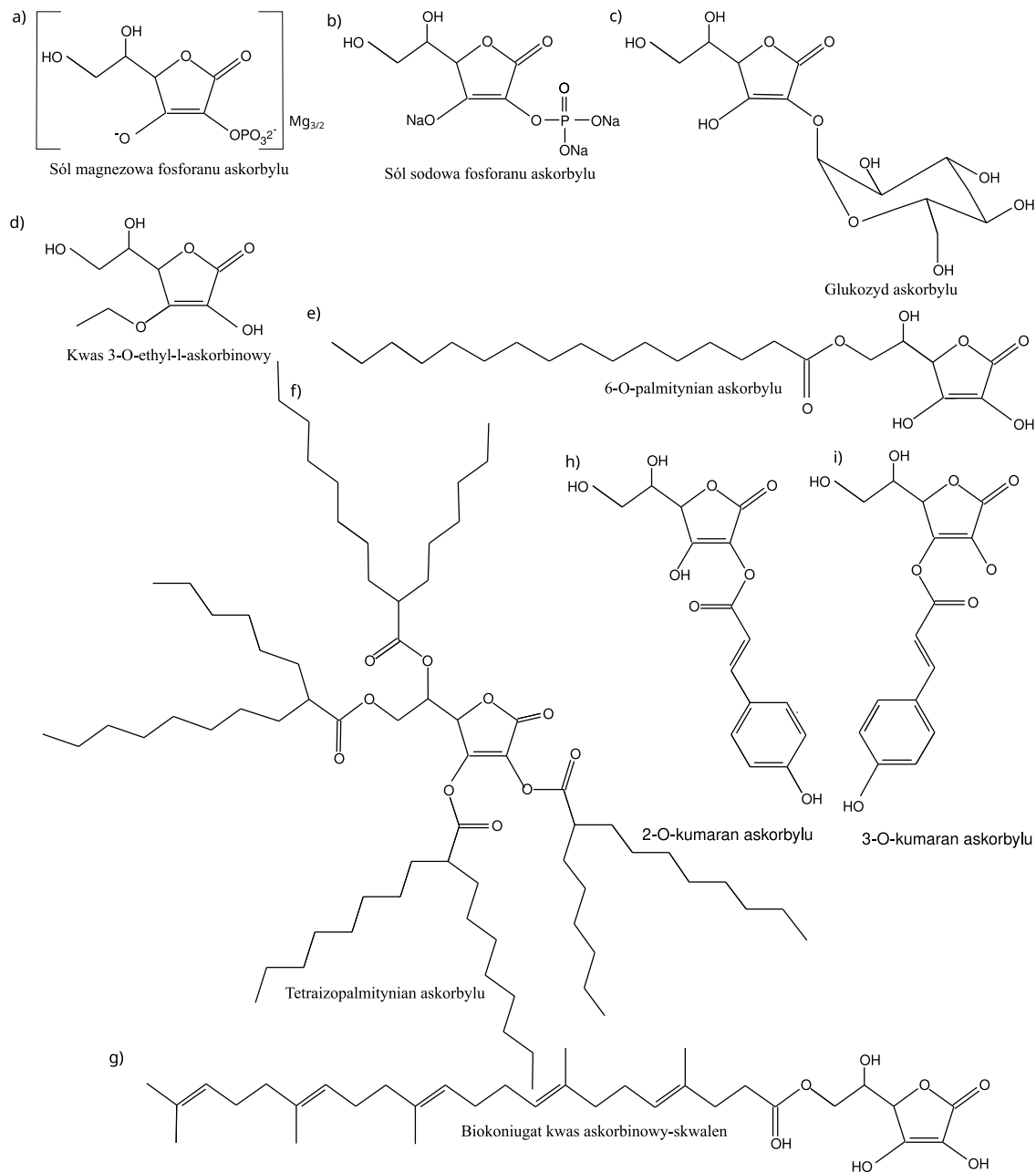
prooksydacyjną i jest enzymatycznie regenerowany z powrotem do kwasu L-askorbinowego. LAA regeneruje również antyoksydanty lipofilowe i utlenione cząsteczki witaminy E [25,26]. Witamina C stosowana miejscowo może neutralizować RFT wywołane promieniowaniem UV i czynnikami środowiskowymi [27]. Lipidy są często głównym celem rodników tlenowych, ponieważ wiele enzymów wytwarzających RFT jest osadzonych w dwuwarstwach lipidowych. Rodniki lipidowe reagują z tlenem cząsteczkowym, tworząc rodniki nadtlenkowe, które jeśli nie zostaną zneutralizowane przez α -tokoferol w błonach, mogą uczestniczyć w reakcji propagacji rodników. Wodoronadtlenki lipidów są chemicznie niestabilne i jeżeli nie są zredukowane przez zależne od glutationu reduktazy do hydroksykwasów tłuszczowych, to stanowią źródło różnych produktów LPO, w tym epoksydów, 2-alkenali i dialdehydu malonowego. Witamina C ma zdolność ochrony przed peroksydacją lipidów poprzez działanie jako zmiatacz RFT [28]. Badania [29] potwierdzają rolę witaminy C w ochronie komórek przed uszkodzeniem przez 2-alkenale pochodzące z LPO [29-31].

WŁAŚCIWOŚCI ROZJAŚNIAJĄCE

Kwas L-askorbinowy odgrywa również ważną rolę jako środek przeciwpigmentacyjny. Synteza melaniny rozpoczyna się i zachodzi w melanocytach znajdujących się w warstwie podstawnej (*stratum basale*) naskórka. Melanina powstaje z L-tyrozyny, która jest aktywowana przez tyrozinazę i przekształca tyrozinę w L-3,4-dihydroksyfenyloalaninę (L-DOPA- 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine). Następnie L-DOPA jest przekształcany do L-DOPA-chinonu, który ulega polimeryzacji, prowadząc do wytworzenia melaniny. Kwas askorbinowy zakłóca melanogenezę, oddziałując z jonami miedzi w miejscu aktywnym tyrozinazy, hamując w ten sposób działanie tego enzymu. Tyrozinaza jest głównym enzymem odpowiedzialnym za przekształcanie tyrozyny w melaninę. LAA zmniejsza w ten sposób tworzenie się melaniny [17,32,33].

POCHODNE WITAMINY C WYKORZYSTYWANE W PRZEMYŚLE KOSMETYCZNYM

Opracowano różne pochodne LAA charakteryzujące się bezpieczeństwem, aktywnością biologiczną i stabilnością. Kwas L-askorbinowy wprowadzony do preparatów miejscowych łatwo ulega utlenieniu w kontakcie z powietrzem oraz degradacji pod wpływem światła, temperatury, wysokiego pH oraz jonów metali [34]. LAA w preparatach kosmetycznych może być stosowany samodzielnie lub w połączeniu z innymi składnikami aktywnymi. Pierwsze produkty z dodatkiem LAA zawierały tylko jego aktywną formę. Preparaty te często żółkły z powodu tworzenia się kwasu dehydroaskorbinowego, który powstawał w wyniku kontaktu LAA z powietrzem [5]. LAA jest hydrofilową, niestabilną cząsteczką, a jego penetracja w głąb skóry jest słaba ze względu na hydrofobowy charakter warstwy rogowej. Z tego to względu przemysł farmaceutyczny i kosmetyczny poszukuje bardziej stabilnych i łatwiejszych do formułowania pochodnych LAA. Na rycinie 2 przedstawiono budowę chemiczną niektórych jego pochodnych.



Rycina 2. Struktury chemiczne pochodnych kwasu L-askorbinowego.

SÓL MAGNEZOWA FOSFORANU ASKORBYLU (MAGNESIUM ASCORBYL PHOSPHATE, MAP) I SÓL SODOWA FOSFORANU ASKORBYLU (SODIUM ASCORBYL PHOSPATE, SAP)

Do najbardziej znanych pochodnych LAA należą dwa fosforany askorbylu, które są stosowane w postaci soli sodowych (SAP) lub magnezowych (MAP) i mają charakter hydrofilowy (Ryc. 2a i 2b). Wprowadzenie grupy fosforanowej w drugą pozycję pierścienia cząsteczki skutecznie zapobiega utlenianiu. Związki te występują w postaci proszku rozpuszczalnego w wodzie, który jest stabilny w roztworze przy pH 7,0, a jego skuteczność zależy od konwersji do kwasu askorbinowego.

MAP została opracowana jako składnik rozjaśniający skórę oraz ma właściwości antyoksydacyjne w stężeniach

powyżej 10%. Wykazano, że krem zawierający 10% MAP jest skuteczny w leczeniu przebarwień wywołanych promieniowaniem UV [33]. MAP zapewnia ochronę przed promieniowaniem UVB oraz peroksydacją lipidów [7,35], wzmacnia kolagen, skutecznie hamuje syntezę melaniny, redukuje drobne zmarszczki. Aktywowanie LAA z tej postaci do naskórka polega na hydrolizie w wyniku działania enzymu fosfatazy. MAP w porównaniu do LAA, jest substancją bardziej odporną na utlenianie i trwałą w roztworach wodnych. Dodatek MAP wpływa na lepszą organizację keratynocytów w warstwie podstawnej, zapewnia wzrost liczby fibroblastów i poprawia spójność skórno-naskórkową [36].

SAP to kolejny skuteczny przeciwutleniacz, który jest rozkładany przez enzymy w skórze, uwalniając LAA. Posiada podobne właściwości do MAP, dodatkowo posiada

działanie antybakteryjne, dlatego też stosuje się go w preparatach przeciwtrądzikowych. Zabiegi na skórę preparatami zawierającymi palmitynian askorbylu i SAP znacznie zmniejszają zawartość melaniny w skórze twarzy i rumień [37].

Pochodne te nie mają bezpośredniej aktywności przeciwutleniającej i muszą zostać przekształcone *in vivo* w reakcji enzymatycznej w LAA. Pomimo większej stabilności, pochodne te wykazują mniejszą przepuszczalność przez skórę w porównaniu z kwasem L-askorbinowym [38]. Badania stabilności pochodnych witaminy C, takich jak palmitynian askorbylu, SAP i MAP w emulsjach o/w do zastosowań kosmetycznych wykazały, że SAP i MAP utrzymywały swoją stabilność na poziomie 60–70% nawet po 1 roku przechowywania, podczas gdy palmitynian askorbylu po tym samym czasie przechowywania wykazywał już dużą niestabilność [39].

GLUKOZYD ASKORBYLU (ASCORBYL GLUCOSIDE, AA-2G)

Aby poprawić stabilność LAA w słabo kwaśnych warunkach przyłączono glukozę do grupy hydroksylowej w pozycji C2, tworząc kwas 2-O- α -D-glukopiranozylo-L-askorbinowy, związek, który jest stabilny przy pH około 6. Został on zatwierdzony jako składnik aktywny w quasi-lekach. Po zastosowaniu miejscowym AA-2G jest hydrolizowany przez α -glukozydazę i przekształcany w LAA. Po przedostaniu się przez naskórek pobudza syntezę kolagenu i nie dopuszcza do rozpadu włókien kolagenowych. AA-2G zachowuje wszystkie właściwości LAA, wykazując znacznie większą stabilność w kosmetykach i głębszą penetrację skóry, co prowadzi do zwiększenia skuteczności jego działania [38].

KWAS 3-O-ETYLO-ASKORBINOWY (3-O-ETHYL-ASCORBIC ACID, EAA)

EAA jest pochodną kwasu L-askorbinowego z grupą etylową w pozycji C3, stosowaną w wielu preparatach kosmetycznych [40]. Ta modyfikacja strukturalna chroni grupę 3-OH przed jonizacją, a tym samym cząsteczkę przed utlenianiem. Forma ta, w odróżnieniu od pozostałych pochodnych LAA rozpuszczalnych w wodzie, jest bezpośrednio wykorzystywana przez skórę. EAA charakteryzuje się działaniem przeciwutleniającym i rozjaśniającym skórę, hamuje zarówno polimeryzację DHICA (kwas 5,6-dihydroksyindolo-2-karboksylowy) jak i powstawanie trwałej pigmentacji [41]. Produkty zawierające EAA stosowano do wybielania skóry, a miejscowe stosowanie EAA okazało się skuteczne w leczeniu stanów chorobowych związanych z przebarwieniami, takimi jak melasma [42]. EAA łatwiej wnika do skóry właściwej i pełni funkcję biologiczną, podczas gdy LAA prawie nie przedostaje się do skóry. EAA lepiej również przenika przez skórę traktowaną laserem CO₂ w porównaniu do AA-2G [24]. Ze względu na lipofilowe i hydrofilowe właściwości cząsteczki, jest ona łatwiej wchłaniana przez skórę niż inne pochodne LAA. W pracy [43] badano wpływ na przenikanie EAA pojedynczych czystych rozpuszczalników, złożonych preparatów oraz przy użyciu kombinacji rozpuszczalników, które mogą działać synergistycznie. Badania te mogą być pomocne w opracowywaniu przyszłych formułacji z EAA. EAA należy do bezpiecznych związków

jednak zgłoszono pojedyncze przypadki alergicznego kontaktowego zapalenia skóry [44,45].

3-O-KUMARYNIAN ASKORBYLU (ASCORBYL 3-O-COUMARATE) 2-O-KUMARYNIAN ASKORBYLU (ASCORBYL 2-O-COUMARATE)

Badania dotyczące dwóch związków zawierających LAA i kwas p-kumarowy jako wielofunkcyjne środki kosmetyczne: 3-p-kumarynian askorbylu, 2-p-kumarynian askorbylu, hamujące syntezę melaniny i zwiększające syntezę kolagenu zostały omówione w pracy [46]. Przy stężeniach 100 μ M obu badanych związków obserwowano zmniejszenie zawartości melaniny w ludzkich melanocytach skóry odpowiednio o 65% i 59%. Przy stężeniu 100–300 μ M związki te zwiększały syntezę kolagenu w ludzkich fibroblastach skóry odpowiednio o 120–144% i 125–191%. Zwiększały uwalnianie peptydu C prokolagenu typu I, a 2-O-kumarynian askorbylu obniżał poziom metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. *matrix metalloproteinase-1*, MMP-1), co wskazuje, że mogą one regulować metabolizm kolagenu poprzez wiele mechanizmów [46].

6-O-PALMITYNIAN ASKORBYLU (ASCORBYL PALMITATE, AA-PAL)

6-O-palmitynian askorbylu to syntetyczny ester kwasu askorbinowego, który jest związkiem stabilnym w formułach kosmetycznych przy neutralnym pH. W wyniku hydrolyzy palmitynianu askorbylu otrzymuje się kwas askorbinowy i kwas palmitynowy. Zaobserwowano, że zastosowanie AA-Pal u pacjentów z oparzeniami wywołanymi promieniowaniem UV, spowodowało zmniejszenie zaczerwienienia o 50%, co sugeruje, że działa on przeciwutleniająco i przeciwzapalnie [47].

TETRAIZOPALMITYNIAN ASKORBYLU (ASCORBYL TETRAISOPALMITATE, TIA)

Tetraizopalmitynian askorbylu jest rozpuszczalnym w tłuszczach prekursorem LAA otrzymywanym poprzez estryfikację kwasem tłuszczowym. Ma zwiększoną stabilność i zdolność do penetracji lipofilowej warstwy rogowej naskórka. Jest stabilny w wysokich temperaturach i ma dobrą rozpuszczalność w olejach. Wykazuje dobre wchłanianie przezskórne i skutecznie przekształca się w skórze w witaminę C. Po wchłonięciu TIA jest przekształcane w komórkach w reakcji enzymatycznej do LAA [48]. Dobra rozpuszczalność w tłuszczach ułatwia jego wbudowywanie w błony komórkowe zapewniając dodatkowe korzyści ochronne.

Odpowiednio dobrane miejscowe produkty z witaminą C mogą odgrywać znaczącą rolę w leczeniu fotouszkodzeń skóry. Kompleks witaminy C zawierający 10% LAA i 7% TIA może być stosowany jako środek do podania miejscowego lub z innymi procedurami takimi jak: różne ablacyjne i nieablacyjne terapie laserowe, peeling kwasowy lub dermabrazja [49].

W pracy [50] badano stabilność chemiczną i skuteczność kliniczną TIA w nawilżających preparatach dermatologicznych. Opracowane preparaty wykazywały stabilność chemiczną do 1 roku, a badania kliniczne przeprowadzone

na skórze ochotników wykazały działanie nawilżające na warstwę rogową i żywy naskórek [50]. Inne badania wykazały, że TIA jest słabym przeciwutleniaczem, który szybko rozkłada się pod wpływem tlenu singletowego [51]. Przeprowadzono również badania oceny stabilności preparatu kosmetycznego zawierającego 1% palmitynianu retinolu, TIA i octan tokoferolu, pojedynczo lub w połączeniu. Badania stabilności fizycznej preparatów były zadowalające, a preparaty zawierające kombinację pochodnych witamin wykazywały wyższą stabilność [52]. Mimo wielu zalet TIA, znane są doniesienia, że może powodować alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w preparatach do stosowania miejscowego [53].

BIOKONIUGAT KWAS ASKORBINOWY-SKWALEN (ASCORBIC ACID-SQUALENE BIOCONJUGATE, VC-SQ)

VC-SQ to biokoniugat LAA i skwalenu, który jest naturalnym lipidem skóry. VC-SQ stymuluje produkcję kolagenu III (typowego dla młodej skóry) i mukopolisacharydów oraz ma wpływ na zwiększenie grubości warstwy naskórka. Badania aktywności biologicznej VC-SQ przeprowadzono *ex vivo*. Koniugat LAA-skwalen (3%) istotnie zwiększał grubość naskórka oraz ekspresję kolagenu III i glikozaminoglikanów po aplikacji przez okres 10 dni, w większym stopniu niż wolny LAA i AA-Pal [54].

PODSUMOWANIE

Naturalne źródła LAA są najlepszym podstawowym, codziennym sposobem dostarczania witaminy C do organizmu człowieka. Opracowano różne pochodne LAA charakteryzujące się bezpieczeństwem, aktywnością biologiczną i stabilnością. W stanach chorobowych organizmu niektóre z pochodnych LAA mogą dostarczać i uzupełniać zwiększone zapotrzebowanie na LAA. Stosowanie ich miejscowo może służyć jako rezerwuuar LAA, ponieważ uwalniają LAA poprzez enzymatyczną hydrolizę w skórze. Miejscowo aplikowana witamina C jest skuteczna w usuwaniu przebarwień, różnicowaniu keratynocytów, zapobieganiu fotouszkodzeniom skóry, a także może poprawiać spójność połączenia skórno-naskórkowego.

PIŚMIENNICTWO

- Gegotek A, Skrzydlewska E (2022) Antioxidative and anti-inflammatory activity of ascorbic acid. *Antioxidants* 11:1993
- Williams DJ, Edwards D, Pun S Chaliha M, Sultanbawa Y (2014) Profiling ellagic acid content: The importance of form and ascorbic acid levels. *Food Res Int* 66:100-106
- Davey MW, Montagu MV, Inz D, Sanmartin M, Kanellis A, Smirnoff N, Benzie IJJ, Strain JJ, Favell D, Fletcher J (2000) Plant L-ascorbic acid: Chemistry, function, metabolism, bioavailability and effects of processing. *J Sci Food Agric* 80:825-860
- Pinnell SR, Yang H, Omar M Monteiro-Riviere N, DeBuys HV, Walker LC, Wang Y, Levine M (2001) Topical L-ascorbic acid: percutaneous absorption studies. *Dermatol Surg* 27:137-142
- Ravetti S, Clemente C, Brignone S, Hergert L, Allemandi D, Palma S (2019) Ascorbic acid in skin health. *Cosmetics* 6:58
- Iliopoulos F, Sil BC, Moore DJ, Lucas RA, Lane ME (2019) 3-O-ethyl-L-ascorbic acid: Characterisation and investigation of single solvent systems for delivery to the skin. *Int J Pharm: X* 1:100025
- Rhie G, Shin MH, Seo JY, Choi WW, Cho KH, Kim KH, Park KC, Eun HC, Chung JH (2001) Aging- and photoaging-dependent changes of

enzymic and nonenzymic antioxidants in the epidermis and dermis of human skin *in vivo*. *J Invest Dermatol* 117:1212-1217

- McArdle F, Rhodes LE, Parslew R, Jack CIA, Friedmann PS, Jackson MJ (2002) UVR-induced oxidative stress in human skin *in vivo*: Effects of oral vitamin C supplementation. *Free Radic Biol Med* 33:1355-1362.
- Telang PS (2013) Vitamin C in dermatology. *Indian Dermatol Online J* 4:143-146
- Phillips CL, Combs SB, Pinnell SR (1994) Effects of ascorbic acid on proliferation and collagen synthesis in relation to the donor age of human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 103:228-232
- Kishimoto Y, Saito N, Kurita K (2013) Ascorbic acid enhances the expression of type I and type IV collagen and SVCT2 in cultured human skin fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 430:579-584
- Duarte TL, Cooke MS, Jones GD (2009) Gene expression profiling reveals new protective roles for vitamin C in human skin cells. *Free Radic Biol Med* 46:78-87
- Zawada K (2016) The importance of Vitamin C for human organism. *Herbalism* 1:22-34
- Weber P, Bendich A, Schalch W (1996) Vitamin C and human health – a review of recent data relevant to human requirements. *Int J Vit Nut Res* 66:19-30
- Pielesz A, Binias D, Bobinski R, Sarna E, Paluch J, Waksmańska W (2017) The role of topically applied L-ascorbic acid in *ex-vivo* examination of burn-injured human skin. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 185:279-285
- Sroka Z, Gamian A, Cisowski W (2005) Niskocząsteczkowe związki przeciwutleniające pochodzenia naturalnego. *Postepy Hig Med Dosw* 59:34-41
- Pullar JM, Anitra C, Carr AC, Vissers MCM (2017) The roles of vitamin C in skin health. *Nutrients* 9:866
- Nusgens BV, Humbert P, Rougier A, Colige AC, Haftek M, Lambert CA, Richard A, Creidi P, Lapiere CM (2001) Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis. *J Invest Dermatol* 116:853-859
- Humbert PG, Haftek M, Creidi P, Lapiere Ch, Nusgens B, Richard A, Schmitt D, Rougier A, Zahouani H (2003) Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: Double-blind study vs. placebo. *Exp Dermatol* 12:237-244
- Steiling H, Longet K, Moodycliffe A, Mansourian R, Bertschy E, Smola H, Mauch C, Williamson G (2007) Sodium-dependent vitamin C transporter isoforms in skin: Distribution, kinetics, and effect of UVB-induced oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 43:752-762
- Pasonen-Seppänen S, Suhonen TM, Kirjavainen M, Suihko E, Urtti A, Miettinen M, Hyttinen M, Tammi M, Tammi R (2001) Vitamin C enhances differentiation of a continuous keratinocyte cell line (REK) into epidermis with normal stratum corneum ultrastructure and functional permeability barrier. *Histochem Cell Biol* 116:287-297
- Ponec M, Weerheim A, Kempenaar J, Mulder A, Gooris GS, Bouwstra J, Mommaas AM (1997) The formation of competent barrier lipids in reconstructed human epidermis requires the presence of vitamin C. *Journal of Investigative Dermatology* 109:348-355
- Jaros-Sajda A, Budzisz E, Erkiert-Polguj A (2024) Ascorbic acid treatments as effective and safe anti-aging therapies for sensitive skin. *Antioxidants* 13:174
- Hsiao CY, Huang CH, Hu S (2011) Skin pretreatment with lasers promotes the transdermal delivery of vitamin C derivatives. *Lasers Med Sci* 26:369-376
- Waters RE, White LL, May JM (1997) Liposomes containing alpha-tocopherol and ascorbate are protected from an external oxidant stress. *Free Radic Res* 26:373-379
- Halpner AD, Handelman GJ, Harris JM, Belmont CA, Blumberg JB (1998) Protection by vitamin C of loss of vitamin E in cultured rat hepatocytes. *Arch Biochem Biophys* 359:305-309
- Mastrangelo D, Pelosi E, Castelli G, Lo-Coco F, Testa U (2018) Mechanisms of anti-cancer effects of ascorbate: Cytotoxic activity and epigenetic modulation. *Blood Cells Mol Dis* 69:57-64

28. Halliwell B, Gutteridge JMC (1999) Free radicals in biology and medicine. New York: Oxford University Press
29. Trabera MG, Stevens JF (2011) Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med* 51:1000-1013
30. Kumar BVK, Singh S, Verma R (2017) Anticancer potential of dietary vitamin D and ascorbic acid: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 57:2623-2635
31. Lin JY, Selim M, Shea CR, Grichnik JM, Omar MM, Monteiro-Riviere NA, Pinnell SR (2003) UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol* 48:866-874
32. Ando H, Kondoh H, Ichihashi M, Hearing VJ (2007) Approaches to identify inhibitors of melanin biosynthesis via the quality control of tyrosinase. *J Invest Dermatol* 127:751-761
33. Kameyama K, Sakai C, Kondoh S, Yonemoto KZ, Nishiyama S, Tagawa M, Murata T, Ohnuma T, Quigley J, Dorsky A, Bucks D, Blannock K (1996) Inhibitory effect of magnesium L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis in vitro and in vivo. *J Am Acad Dermatol* 34:29-33
34. Ahmad I, Sheraz RH, Shaikh RH, Ahmed S, Vaid FHM (2010) Photostability of ascorbic acid in aqueous and organic solvents. *J Pharm Res* 3:1237-1239
35. Hata R, Senno H (1989) L-ascorbic acid 2-phosphate stimulates collagen accumulation, cell proliferation, and formation of a three-dimensional tissue-like substance by skin fibroblast. *J Cell Physiol* 138:8-16
36. Marionnet C, Vioux-Chagnoleau C, Pierrard C, Sok J, Asselineau D, Bernerd F (2006) Morphogenesis of dermal-epidermal junction in a model of reconstructed skin: Beneficial effects of vitamin C. *Exp Dermatol* 15:625-633
37. Khan H, Akhtar N, Khan HMS, Arshad AI, Naeem M, Sohail M, Ali A, Rasool F, Nawaz Z (2016) Synergistic effects of ascorbyl palmitate and sodium ascorbyl phosphate loaded in multiple emulsions on facial skin melanin and erythema content. *Biomed Res India* 27:570-576
38. Carita CA, Fonseca-Santos B, Shultz JD, Michniak-Kohn B, Chorilli M, Leonardi GR (2020) Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. *Nanomedicine: NBM* 24:102117
39. Segall AI, Moyano MA (2008) Stability of vitamin C derivatives in topical formulations containing lipoic acid, vitamins A and E. *Int J Cosmet Sci* 30:453-458
40. Silva S, Ferreira M, Oliveira AS, Magalhaes C, Sousa ME, Pinto M, Sousa Lobo JM, Almeida IF (2019) Evolution of the use of antioxidants in anti-aging cosmetics. *Int J Cosmet Sci* 41:378-386
41. Maeda K (2022) Timeline of the development of skin-lightening active ingredients in Japan. *Molecules* 27:4774
42. Silva S, Ferreira M, Oliveira AS, Magalhaes C, Sousa ME, Pinto M, Sousa Lobo JM, Almeida IF (2019) Evolution of the use of antioxidants in anti-aging cosmetics. *Int J Cosmet Sci* 41:378-386
43. Iliopoulos F, Monjur AI, Hossain ASM, Sil BC, Moore DJ, Lucas RA, Lane ME (2020) Topical Delivery of 3-O-ethyl L-ascorbic acid from complex solvent systems. *Sci Pharm* 88:19
44. Yagami A, Suzuki K, Morita Y, Iwata Y, Sano A, Matsunaga K (2014) Allergic contact dermatitis caused by 3-o-ethyl-L-ascorbic acid (vitamin C ethyl). *Contact Dermat* 70:376-377
45. Numata T, Kobayashi Y, Ito T, Harada K, Tsuboi R, Okubo Y (2015) Two cases of allergic contact dermatitis due to skin-whitening cosmetics. *Allergol Int* 64:194-195
46. Kwak JY, Park S, Seok JK, Liu KH, Boo YC (2015) Ascorbyl coumarates as multifunctional cosmeceutical agents that inhibit melanogenesis and enhance collagen synthesis. *Arch Dermatol Res* 307:635-643
47. Perricone NV (1993) The photoprotective and antiinflammatory effects of topical ascorbyl palmitate. *J Ger Dermatol* 1:5-10
48. Ochiai Y, Kaburagi S, Obayashi K, Ujiie N, Hashimoto S, Okano Y, Masaki H, Ichihashi M, Sakurai H (2006) A new lipophilic pro-vitamin C, tetra-isopalmitoyl ascorbic acid (VC-IP), prevents UV-induced skin pigmentation through its anti-oxidative properties. *J Dermatol Sci* 44:37-44
49. Fitzpatrick RE, Rostan EF (2002) Double-blind, half-face study comparing topical vitamin C and vehicle for rejuvenation of photodamage. *Dermatol Surg* 28: 231-236
50. Campos PMBGM, Gianeti MD, Camargo Jr FB, Gaspar LR (2012) Application of tetra-isopalmitoyl ascorbic acid in cosmetic formulations: stability studies and in vivo efficacy. *Eur J Pharm Biopharm* 82:580-586
51. Swindell WR, Randhawa M, Quijas G, Bojanowski K, Chaudhuri RK (2021) Tetrahexyldecyl ascorbate (THDC) degrades rapidly under oxidative stress but can be stabilized by acetyl zingerone to enhance collagen production and antioxidant effects. *Int J Mol Sci* 22:8756
52. Gianeti MD, Gaspar LR, de Camargo FB, Campos PMBGM (2012) Benefits of combinations of vitamin A, C and E derivatives in the stability of cosmetic formulations. *Molecules* 17:2219-2230
53. Scheman A, Fournier E, Kerchinsky L (2022) Allergic contact dermatitis to two eye creams containing tetrahexyldecyl ascorbate. *Contact Dermat* 86:556-557
54. Gref R, Deloménie C, Maksimenko A, Gouadon E, Percoco G, Lati E, Desmaële D, Zouhiri F, Couvreur P (2020) Vitamin C-squalene bioconjugate promotes epidermal thickening and collagen production in human skin. *Sci Rep* 10:16883

Vitamin C and its derivatives in maintaining the good skin condition

Urszula Goik✉

Department of Engineering and Machinery in Food Industry, Faculty of Food Technology University of Agriculture in Krakow

✉corresponding author: urszula.goik@urk.edu.pl

Keywords: L-ascorbic acid, LAA derivatives, skin, skin aging

SUMMARY

Vitamin C is one of the most important and necessary nutrient for human health, which has great potential as cosmeceutic, which protects health and the skin good condition. Thru the collagen biosynthesis stimulation it affects to the physiology of human skin, participating in the hydroxylation process of proline and lysine, and participates in tissue reconstruction while wound healing. Deficiency of vitamin C causes irregularities in the blood vessels functioning, epidermis and dermis. Is an effective antioxidant neutralizing free radicals, prevents inflammatory and carcinogenic processes. The epidermis and dermis are most exposed to free radicals from the external environment and from the inside of the body. In inflammatory diseases of the skin, such as atopic dermatitis, psoriasis, in the proper skin the levels of vitamin C are reduced. Therefore, delivering it to the skin using cosmetic preparations is important not only for cosmetic, but also health effect. The problem associated with the introduction of vitamin C in cosmetics is its limited penetration through the *stratum corneum*. Current studies are focused on searching for stable compounds of ascorbic acid and new media, which will allow for better way of delivery of ascorbic acid to the dermis in the future.

