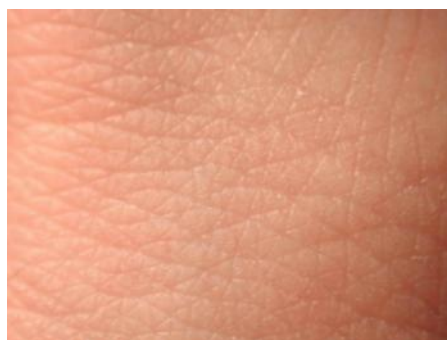




## XenoSkin H – modele skóry ludzkiej *ex vivo* w kształcie kwadratów i krążków

W ostatnich latach uzyskano możliwość zbadania w warunkach *in vitro*, czy substancje czynne zawarte w produktach farmaceutycznych, kosmetycznych oraz chemicznych mają zdolność przenikania przez „barierę skórną”. Produkty lecznicze, kosmetyczne oraz chemiczne oddziałujące wyłącznie w głębiej zlokalizowanych warstwach skóry można obecnie badać za pomocą nowatorskich testów wykorzystujących modele skóry ludzkiej w warunkach *ex vivo* oraz nowoczesne metody analityczne bez konieczności prowadzenia rozległych i kosztownych badań klinicznych. Badania w warunkach *in vitro* z zastosowaniem produktu XenoSkin H stanowią także interesującą alternatywę w przypadku:

- **optymalizacji składu produktu leczniczego** w celu uzyskania wymaganego poziomu absorpcji leku poprzez skórę;
- badań interakcji preparatów chemicznych ze skórą **w ramach oceny bezpieczeństwa**;
- porównywania produktów lub **przygotowywania leków do badań klinicznych**;
- realizacji **programów badań trwałości**;
- **opracowywania produktów kosmetycznych**.



### XenoSkin H – skóra ludzka *ex vivo*

Dostępny jest szeroki wybór wycinków skóry ludzkiej i zwierzęcej *ex vivo*: skóra pełnej grubości wraz z tkanką tłuszczową lub bez tkanki tłuszczowej, wycinki skóry pośredniej grubości, wyizolowana warstwa rogowa oraz pojedyncze blaszki kopyta wołowego. Modele skóry wysokiej jakości przygotowywane są z zachowaniem standardów GLP w ciągu 1 godziny od zabiegu chirurgicznego. Skórę pobiera się od dawców, którzy udzielili na to świadomej zgody. W porównaniu z wycinkami martwej skóry modele ludzkiej skóry *ex vivo* posiadają kilka korzystniejszych cech, takich jak: ujednolicony, określony czas pomiędzy zabiegiem chirurgicznym i eksperymentami laboratoryjnymi, optymalna grubość wycinków skóry pobranych od osób w młodszym wieku oraz kontrola dawców pod kątem obecności wirusów HCV i HIV.

### Kwalifikacja procesowa

Eksperymentalne wyniki badań absorpcji mogą być znacznie zróżnicowane, ponieważ zakres absorpcji przezskórnej (przenikanie) zależy od wielu czynników, m.in. stężenia substancji czynnej w preparacie, jej właściwości fizyko-chemicznych, interakcji z preparatem, różnic dotyczących struktury oraz obszaru skóry w zależności od płci, masy ciała, wieku oraz ciągłości skóry. Istotne są także aspekty związane z aplikacją preparatu, m.in. sposób i czas trwania aplikacji oraz zastosowanie skończonej bądź „nieskończonej” dawki preparatu.

Dystrybucja w Polsce:

**TIGRET Sp. z o.o.**, Ul. Warszawska 27, 02-495 Warszawa, Tel. 22 8670528, Fax 22 8670530

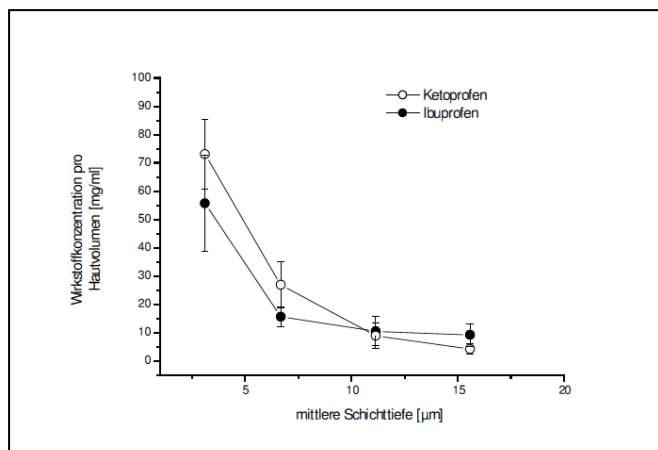
[www.tigret.eu](http://www.tigret.eu)

[tigret@tigret.eu](mailto:tigret@tigret.eu)

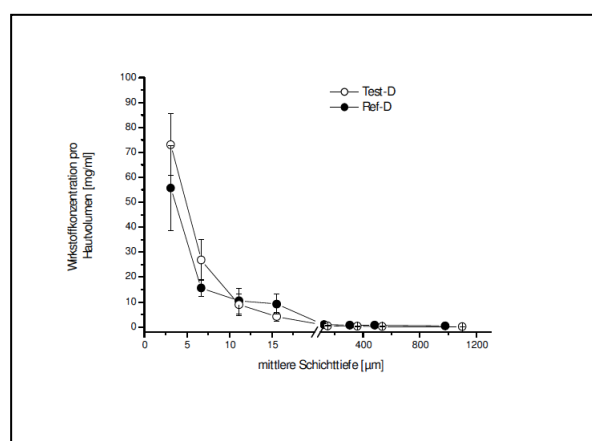
W przypadku produktu XenoSkin H czynniki te uwzględniane są poprzez ustalenie – zgodnie z wytycznymi OECD i SCCNFP – następujących parametrów: grubość warstwy rogowej (metoda mikroskopowa), grubość skóry (pomiar), stopień przenikania kofeiny (markera zalecanego przez OECD) lub innego markera (np. mannitolu) przez skórę, wskaźnik masy ciała (pomiar BMI), udokumentowane dane dawcy (wiek i płeć), stopień dezynfekcji skóry podczas operacji oraz rodzaj zastosowanego preparatu odkażającego. Dane te ułatwiają interpretację lub umożliwiają standaryzację wyników badań nieznanych substancji.

## Wnikanie

Wnikanie substancji czynnej – niesteroidowego leku przeciwreumatycznego – oraz wpływ składu preparatu na ten proces badano drogą porównania dwóch różnych preparatów żelowych. Ponadto dane uzyskane w badaniach *in vitro* porównano z danymi otrzymanymi w badaniach w warunkach *in vivo* z udziałem ludzi. Na poniższych rycinach przedstawiono dane dotyczące procesu wnikania czystych substancji czynnych. Pomiędzy dwoma zestawami danych nie występują istotne różnice. Na poniższej rycinie wykazano brak wpływu składu różnych preparatów żelowych na wnikanie substancji czynnej. W ten sposób stwierdzono, że oba produkty są porównywalne.



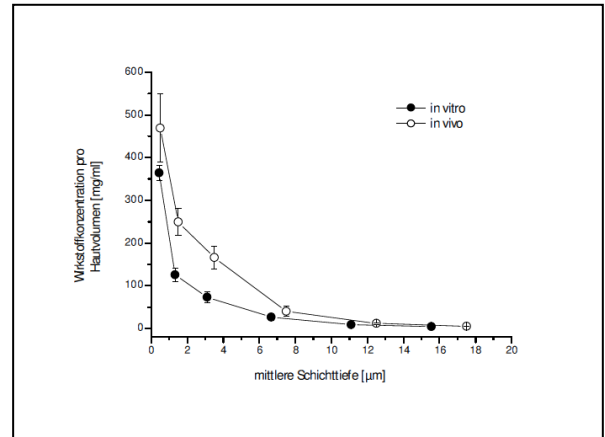
Ryc. Wnikanie ketoprofenu oraz ibuprofenu w głąb skóry ludzkiej pełnej grubości (w warunkach *in vitro*).



Ryc. Wnikanie dwóch różnych preparatów żelowych zawierających niesteroidowe leki przeciwreumatyczne. Dawka nieskończona, 3 h w temp. 32°C.

Oś pionowa wykresu: stężenie substancji czynnej [mg/ml]; oś pozioma: średnia grubość warstwy [µm].

Podczas wszelkich badań w warunkach *in vitro* pojawia się kwestia ich współzależności z testami prowadzonymi w warunkach *in vivo*. W celu oceny tego zagadnienia przeprowadzono badania procesu wnikania substancji w warunkach *in vivo* u ludzi i uzyskane wyniki porównano z danymi otrzymanymi przy wykorzystaniu produktu XenoSkin H w warunkach *in vitro*.

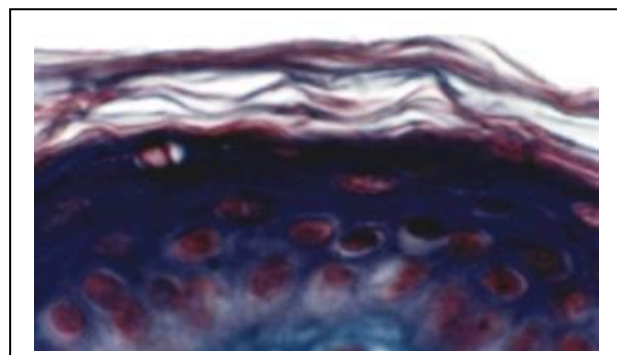
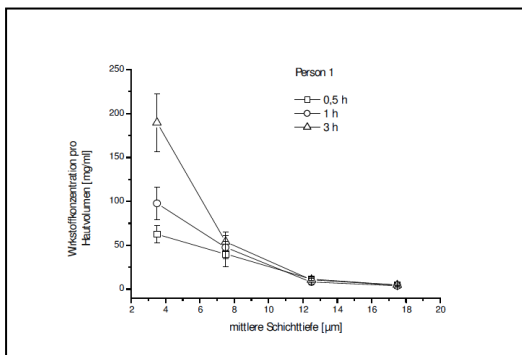


Ryc. Porównanie danych dotyczących wnikania ketoprofenu z preparatu żelowego uzyskanych w badaniu z udziałem ludzi i danych otrzymanych na podstawie badania *in vitro* z wykorzystaniem modelu skóry ludzkiej pełnej grubości. Dawka nieskończona, 3 h w temp. 32°C.

*Oś pionowa*: stężenie substancji czynnej [mg/ml]; *oś pozioma*: średnia grubość warstwy [µm].

Wynik wskazuje na wysoki stopień korelacji pomiędzy badaniami przeprowadzonymi w warunkach *in vitro* z wykorzystaniem modelu skóry *ex vivo* „XenoSkin H” i badaniami *in vivo*, dzięki czemu możliwa jest znaczna oszczędność czasu i nakładów finansowych związanych z opracowaniem produktów leczniczych oraz kosmetycznych podawanych miejscowo.

Często obserwowanym zjawiskiem związanym ze stosowaniem produktów leczniczych podawanych miejscowo jest nagromadzenie substancji czynnej w określonej warstwie skóry. Warstwa ta staje się nasycona i dalsze wchłanianie substancji czynnej jest niemożliwe. Stopnia wnikania substancji nie można zwiększyć poprzez wydłużenie czasu ekspozycji skórnej ani zwiększenie stężenia substancji w preparacie. Tego rodzaju ocena jest niezbędna w celu ustalenia dawek substancji czynnej w preparacie oraz opracowania informacji o stosowaniu leku. Na kolejnej rycinie zilustrowano stopień nagromadzenia ketoprofenu w warstwie rogowej naskórka (badania w warunkach *in vivo*).



Ryc. Profil kinetyczny procesu wnikania ketoprofenu z preparatu żelowego w warunkach *in vivo*. Dawka nieskończona; 0,5, 1, 3 h w temp. 32°C.

*Oś pionowa*: stężenie substancji czynnej [mg/ml]; *oś pozioma*: średnia grubość warstwy [µm].

Dystrybucja w Polsce:

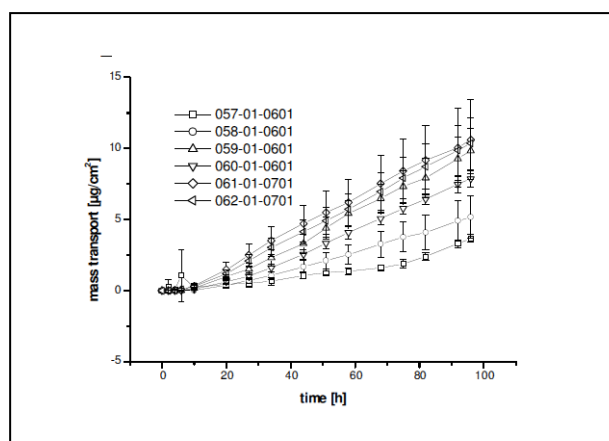
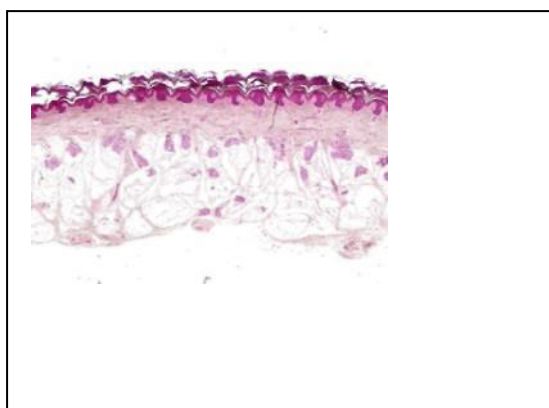
**TIGRET Sp. z o.o.**, Ul. Warszawska 27, 02-495 Warszawa, Tel. 22 8670528, Fax 22 8670530

[www.tigret.eu](http://www.tigret.eu)

[tigret@tigret.eu](mailto:tigret@tigret.eu)

## Przenikanie

Badania dotyczące procesu przenikania substancji odgrywają ważną rolę w przypadku, gdy bierze się pod uwagę ogólnoustrojowe działanie substancji leczniczej stosowanej miejscowo. W trakcie opracowywania produktu kosmetycznego oraz podczas oceny bezpieczeństwa stosowania danej substancji należy bezwzględnie ustalić, czy dana substancja chemiczna nie przenika przez skórę i nie wykazuje działań toksycznych. Badania procesu przenikania prowadzone w warunkach *in vitro* z wykorzystaniem produktu XenoSkin H mogą zastąpić kosztowne i czasochłonne badania kliniczne na zwierzętach oraz z udziałem ludzi bądź też można je prowadzić w celach przesiewowych przed przeprowadzeniem tego typu badań w warunkach *in vivo*. Ponadto badania procesu przenikania prowadzone w warunkach *in vitro* umożliwiają symulację dużych zmienności osobniczych. Na poniższej rycinie przedstawiono różnice dotyczące transportu estradiolu w zależności od różnych rodzajów skóry. W każdym badaniu nad ogólnoustrojową dostępnością estradiolu należy spodziewać się zbliżonego stopnia fluktuacji. Poniżej przedstawiono sposób przenikania estradiolu w zależności od rodzaju wycinka skóry.



Oś pionowa: transport masy [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]; oś pozioma: czas [h].

Podczas opracowywania systemu transdermalnego należy określić niezbędną dawkę leku. Model skóry *ex vivo* XenoSkin H może być stosowany w celu porównania różnych systemów (plastrów) transdermalnych. Należy zauważyć, że znacznie większe stężenie substancji czynnej nie zawsze oznacza zwiększenie stopnia przenikania. Udoskonalenie substratu produktu umożliwi uzyskanie takiej samej prędkości przenikania pomimo mniejszego stężenia substancji czynnej.

Trwałość produktu stanowi zagadnienie, któremu należy poświęcić uwagę nie tylko w fazie opracowywania produktu, lecz także po jego wprowadzeniu do obrotu. W podobny sposób należy podjąć decyzje dotyczące najlepszej formy opakowania poszczególnych produktów. Niezbędne testy (np. określające produkty rozkładu substancji czynnej bądź podłoża) przeprowadza się najczęściej z użyciem procedur chemicznych i analitycznych. Fyzykochemiczne techniki analityczne nie zawsze jednak są wystarczające. Zmierzone prędkości transportu masy mogą się różnić ze względu na mniejszy stopień aktywności substancji pochodzącej ze starszego systemu, rodzaje produktów rozkładu lub zmiany podłoża leku. W tym miejscu uwidacznia się przydatność produktu XenoSkin H.

Dystrybucja w Polsce:

**TIGRET Sp. z o.o.**, Ul. Warszawska 27, 02-495 Warszawa, Tel. 22 8670528, Fax 22 8670530

[www.tigret.eu](http://www.tigret.eu)

[tigret@tigret.eu](mailto:tigret@tigret.eu)

## Inne możliwości niż badania na zwierzętach

Model skóry *ex vivo* XenoSkin H stanowi doskonałą alternatywę w stosunku do badań na zwierzętach w odniesieniu do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatów chemicznych, farmaceutycznych i kosmetycznych. Produkt spełnia kryteria przedstawione w następujących wytycznych:

- dyrektywa WE dotycząca zakazu wprowadzania do obrotu gotowych produktów kosmetycznych oraz ich składników testowanych na zwierzętach (ang. **Ban on animal testing**)
- dyrektywa dotycząca zastępowania zwierząt innymi metodami badań, zmniejszenia liczby zwierząt wykorzystywanych do badań oraz udoskonalenia metod badań nad zwierzętami stosowanymi w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów (**dyrektywa 3Rs**)
- rozporządzenie o nazwie **REACH** (Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals – rejestracja, ocena i zezwolenie na wprowadzenie do obrotu środków chemicznych) dotyczące kontrolowania produktów chemicznych w Europie



Dystrybucja w Polsce:

**TIGRET Sp. z o.o.**, Ul. Warszawska 27, 02-495 Warszawa, Tel. 22 8670528, Fax 22 8670530

[www.tigret.eu](http://www.tigret.eu)

[tigret@tigret.eu](mailto:tigret@tigret.eu)