

TERAPIA DERMATOLOGICA

SISTEMI DI BIODISPONIBILITÀ INTRADERMICA

Pietro Santoianni

*Professore Emerito di Dermatologia
Docente nel Dottorato di Ricerca in Dermatologia Sperimentale
Dipartimento di Patologia sistematica, Sezione di Dermatologia
Università di Napoli Federico II
www.DermatologyResearch.it*

BARRIERA DELLO STRATO CORNEO

La cute costituisce importante barriera verso l'ingresso di sostanze estranee nel corpo e lo strato corneo è il maggiore fattore limitante del processo di diffusione e penetrazione. Questo presenta una struttura unica, con organizzazione eterogenea a "mattoni e cemento", determinante nella funzione di barriera. I corneociti (i "mattoni": circa l'85% della massa del corneo) e i lipidi intercellulari (il "cemento": circa il 15%) sono disposti in circa 15-20 strati. Il corneocita è privo di lipidi, ma ricco di proteine. I lipidi sono contenuti all'interno degli spazi extracellulari, organizzati in lamelle a doppio strato circondanti i corneociti.

La bassissima permeabilità del corneo a sostanze idrosolubili è legata a questa matrice extracellulare lipidica. Questa limita la penetrazione cutanea di sostanze idrofile, per il percorso convoluto e tortuoso, e per la estrema idrofobicità dei tre diversi lipidi: ceramidi, colesterolo, acidi grassi liberi in rapporto molare 1: 1: 1 (rapporto in peso: ceramidi 50%, colesterolo 35-40%, acidi grassi saturi 10-15%). Questo rapporto molare è critico: la diminuzione della concentrazione di uno di questi tipi di lipidi, alterando il rapporto funzionale alla normalità della barriera, ne compromette la integrità.

Le variazioni di questa struttura lamellare e/o della sua composizione lipidica costituiscono la base strutturale e biochimica delle variazioni di permeabilità correlate alla sede corporea (insieme allo spessore del corneo), che differisce per addensamento dei filamenti di cheratina nei corneociti, loro contenuto in filaggrina, nonché numero di corneodesmosomi. La matrice extracellulare rappresenta anche il cosiddetto reservoir dello strato corneo (per alcune sostanze che rimangono relativamente bloccate nello strato corneo, da cui vengono lentamente cedute).

Le sostanze possono attraversare il corneo attraverso la via intercellulare e quella transcellulare. Inoltre sono possibili vie attraverso le unità pilosebacee e le ghiandole eccrine.

SOMMINISTRAZIONE TRANSDERMICA, LOCO-REGIONALE, TOPICA, INTRADERMICA

Si ha: somministrazione topica per un effetto farmacologico limitato alle strutture cutanee, con qualche assorbimento sistemico, inevitabile; somministrazione loco-regionale, quando l'effetto

terapeutico deve essere raggiunto in tessuti al di sotto della cute più o meno profondamente (in genere muscoli, articolazioni, vasi, etc.) con assorbimento sistemico, più o meno limitato. Notevoli sono le perplessità riguardo all'efficacia di questo tipo di somministrazione (realizzata con creme, unguenti, pomate, cerotti, etc.); somministrazione transdermica, diretta invece ad ottenere, attraverso l'applicazione di una preparazione sulla cute, livelli farmacologici attivi per il trattamento di malattie sistemiche.

Nella somministrazione topica il principio attivo deve ottenere massima efficacia locale con minimo assorbimento sistemico. In campo dermatologico (come in campo ortopedico, oftalmologico, etc.) vi è lunga ed ampia esperienza delle preparazioni per una azione farmacologica locale; risultati raggiungibili dalla esperta combinazione di opportune proprietà della sostanza attiva con appropriate forme di veicoli (gel, creme, unguenti, etc.).

Tuttavia con le preparazioni topiche tradizionali scarsa è la biodisponibilità intradermica dei principi attivi, per cui sono studiati metodi che la incrementano. Vi sono diverse condizioni per le quali è necessario per l'effetto terapeutico una biodisponibilità elevata di principi attivi a livello di strutture dermiche o cutanee più profonde, livelli non raggiunti quando la barriera epidermica o tutta la epidermide sono integre (es trattamento di vitiligine, alopecia, etc.)

BARRIERA DELLO STRATO CORNEO E PENETRAZIONE INTRADERMICA

Vie di penetrazione attraverso la barriera – Funzione omeostatica

La penetrazione attraverso il corneo comprende ripetuti fenomeni di partizione delle molecole delle sostanze tra i compartimenti lipofilo e idrofilo del corneo. Per molte sostanze avviene per via intercellulare, piuttosto che transcellulare, diffondendo intorno ai cheratinociti.

Via intercellulare

Le lamelle lipidiche degli spazi intercellulari - ciascuna comprendente 2 o 3 doppi strati lipidici, e costituite principalmente da ceramidi, colesterolo e acidi grassi liberi - compongono la struttura intercellulare del corneo, con ruolo principale nella funzione di barriera. La maggior parte dei soluti attraversa vie intercellulari lipidiche.

Via transcellulare

Nel corneo, tra i componenti intracellulari non vi è matrice funzionale lipidica; risulta quasi impenetrabilità dei corneociti.

Via attraverso spazi interstiziali

La degradazione dei corneodesmosomi può portare alla formazione di un "dominio lacunare" continuo, e attraverso gli spazi extracellulari diverse molecole potrebbero superare la barriera. Le funzioni difensive del corneo sono collegate ed interrelate per funzione e comuni processi metabolici; viene evidenziandosi una importante funzione omeostatica inerente la permeabilità

della barriera. Le diverse funzioni difensive risultano infatti alterabili da un singolo stress (es. elevazione del pH). La alterazione di una funzione può alterare una o più altre funzioni difensive. Ad esempio: la alterazione dell'idratazione del corneo influenza la permeabilità di barriera dando anche inizio ad infiammazione; alterazioni della barriera in senso meccanico influenzano aspetti di omeostasi della permeabilità; lo stress ossidativo induce ulteriori alterazioni.

Normalmente le lacune formate dalla degradazione di corneodesmosomi sono disseminate e discontinue, ma - in seguito a stimolo (idratazione per occlusione, ionoforesi, ultrasuoni, ed altri) - possono ampliarsi e connettersi in rete formando una "via-poro". A questa poi rapidamente succede ricostituzione della situazione di base.

Trasporto attraverso strutture follicolari e ghiandolari

Una via a limitata diffusione è quella attraverso follicoli piliferi, unità pilosebacee e ghiandole eccrine. Gli orifici delle unità pilosebacee rappresentano circa il 10% in aree dove presentano elevata densità (come viso e cuoio capelluto) e solo lo 0,1% in aree a bassa densità di unità. E' così possibile selettivamente indirizzare la azione di alcuni farmaci a follicoli e ghiandole sebacee. La via follicolare può essere influenzata dalla secrezione sebacea, favorente l'assorbimento di sostanze solubili in lipidi. La penetrazione attraverso le unità pilosebacee rimane dipendente dalle caratteristiche della sostanza e dal tipo di preparazione.

VEICOLI ED ECCIPIENTI: INTERAZIONE CON I PRINCIPI ATTIVI

Farmacocinetica

Nel suo complesso il trasporto attraverso lo strato corneo è fondamentalmente un processo di diffusione passiva molecolare. Le proprietà fisicochimiche e strutturali della sostanza sono determinanti ai fini della capacità di diffusione e penetrazione attraverso la membrana: determinanti importanti sono solubilità e diffusibilità. La solubilità relativa di un soluto, - ossia l'equilibrio tra la solubilità della sostanza nel corneo relativamente a quella nel veicolo - determina il suo coefficiente di partizione. Questo indica, cioè, la capacità della sostanza di separarsi dal veicolo verso lo strato esterno del corneo, con possibilità quindi di assorbimento dagli epidermociti.

Partizione veicolo/strato corneo

Un veicolo è definito dal tipo di preparazione (crema, unguento, gel, etc.) e dagli eccipienti (acqua, paraffina, glicole propilenico, etc.), e i termini "veicolo" ed "eccipiente" hanno riferimenti diversi.

Veicolo ed eccipienti influenzano profondamente velocità e intensità di assorbimento e pertanto biodisponibilità ed efficacia. Sono di importanza critica: 1) solubilità della sostanza nel veicolo;

2) coefficiente di partizione (determinante la entità del trasferimento della sostanza dal veicolo nel corneo). Gli eccipienti del veicolo modulano gli effetti di partizione e diffusione nel corneo. Una preparazione grassa, occludendo, può realizzare un incremento della penetrazione del farmaco, ma veicoli grassi e unguenti non sono sempre più potenti delle creme; e creme, gel e soluzioni possono essere formulati in modo da ottenere potenza uguale a quella degli unguenti. Ad es. per i corticosteroidi topici la stessa attività può risultare per differenti classi di potenza con formulazioni in veicoli differenti. La biodisponibilità ed efficacia di un farmaco (es. betametasone e clobetasone) possono essere fortemente incrementate da formulazioni in schiume. Una preparazione in gel di kellina, assicurando maggiore penetrazione, ha dimostrato migliori risultati nel trattamento di vitiligine. Anche la penetrazione transfollicolare è influenzata da veicolo ed eccipienti; e in questo caso migliori risultano alcuni veicoli lipofili o alcolici, e importanti sono dimensione e carica delle molecole del soluto. Tutte le osservazioni riportate portano a sottolineare la assoluta importanza della composizione del veicolo e delle formulazioni, che determinano effetti di partizione e diffusione, differenze nella entità dell'assorbimento e interazioni complesse tra sostanza, veicolo e cute, e pertanto gli effetti specifici. Veicoli e formulazioni sono opportunamente e specificamente studiati in rapporto agli elementi variabili riportati e non possono essere estemporaneamente stabiliti.

Condizioni che modificano la funzione di barriera

Nella idratazione la maggior parte dell'acqua è associata alla cheratina intracellulare; assorbe notevolmente acqua il fattore di idratazione naturale (NMF) (10% del peso del corneocita). Si ha rigonfiamento dei corneociti e alterazione profonda delle proprietà di barriera del corneo. Nelle regioni intercellulari le piccole quantità di acqua legate a gruppi polari per l'idratazione non provocano riduzione dell'organizzazione lipidica e permeabilità. L'effetto della idratazione tuttavia risulta discontinuo: incremento di dieci volte per alcune sostanze e per altre molto limitato.

La "occlusione" previene la perdita di umidità della cute e aumenta il contenuto di acqua del corneo, tuttavia il livello di NMF nel corneo rimane pressoché nullo: sembra così che vi sia un meccanismo omeostatico che impedisce la iperidratazione della cute. La occlusione può incrementare l'assorbimento di varie volte, particolarmente di composti idrofili, o in alcune condizioni la formazione dell'effetto reservoir.

L'acidità della superficie cutanea, controllando omeostasi e attività enzimatiche, influenza la permeabilità, e la attività metabolica propria della cute (processi enzimatici, ossidoriduttivi, etc.) può modificare le sostanze applicate, influenzando permeabilità ed effetti.

Importante è l'influenza sull'assorbimento legata alle diverse regioni cutanee e alle variazioni tra i diversi siti anatomici. Per quel che riguarda le sedi, l'assorbimento va a diminuire dalla cute palpebrale a quella plantare.

Influenza della età. Diverse attività biologiche sono diminuite nella cute dell'individuo anziano, pertanto i parametri farmacodinamici e gli effetti sull'assorbimento vanno valutati in rapporto

ai principi attivi; come nel prematuro e nel neonato, per i quali la permeabilità cutanea è maggiore. Non vi sono elementi sperimentali che confermino la validità della frizione sull'assorbimento percutaneo.

Biodisponibilità dei principi attivi delle formulazioni

La biodisponibilità cutanea della maggior parte delle formulazioni dermatologiche commercializzate è bassa. Le sostanze attive di formulazioni topiche sono in generale assorbite in piccola quantità: soltanto una ridotta frazione passa dal veicolo nello strato corneo. La maggior parte rimane sulla cute, soggetta a perdita nel tempo per una serie di fattori: sudore, degradazione chimica, rimozione, etc. L'entità dell'assorbimento del farmaco di solito è nell'ordine del 1-5% della dose applicata; determinando differenze della biodisponibilità.

STRATEGIE DI MODULAZIONE DELLA PERMEAZIONE CUTANEA

Quando si applica sulla cute una sostanza con un veicolo semplice può essere insufficiente il risultato terapeutico ottenuto per la scarsa concentrazione che si realizza nell'area di applicazione. Da alcuni anni si sono sviluppate ricerche e strategie per incrementare la veicolazione. Le strategie possono essere di ordine chimico e biochimico o fisiche.

1-Enhancers chimici

Per aumentare la penetrazione può essere integrato il veicolo con sostanze dette enhancers, alcuni dei quali interagendo con i lipidi intercellulari migliorano il coefficiente di diffusione della sostanza attiva nel corneo.

Eccipienti come etanolo e propilenglicole e il DMSO (dimetilsolfossido) possono, alterando la organizzazione dei lipidi dello strato corneo e la struttura della barriera (48), aumentare la diffusione (9); e le loro proprietà solventi influenzano positivamente la solubilità delle sostanze attive nel veicolo ed il coefficiente di partizione

Interessante è l'approccio metabolico. Le strategie che interferiscono con la sintesi, organizzazione, creazione, attivazione delle lamelle extracellulari possono incrementare la penetrazione interferendo con la permeabilità della barriera.

Questi metodi portano alla alterazione del rapporto molare critico (v. sopra) tra ceramidi, colesterolo ed acidi grassi: se si ha delezione o eccesso di uno dei 3 lipidi chiave, il componente lipidico in eccesso non può conservare la organizzazione lamellare.

2 -Sistemi carrier vescicolari

Liposomi. Formulazioni liposomiche sono risultate considerevolmente efficaci specialmente quando si intende trasportare principi sia idrofobici che idrofilici negli strati cutanei più profondi: Vanno anche citati: niosomi, la cui formulazione comprende surfattanti non ionici, e trasferosomi, formati da liposomi modificati (fosfatidilcolina, colato sodico, etanolo, etc.) che si

basano sulla possibilità delle vescicole di attraversare intere il corneo, per azione del gradiente osmotico tra gli strati esterni e interni del corneo. Sono vescicole "flessibili" capaci di trasportare il contenuto attraverso la tortuosa via intercellulare del corneo.

SISTEMI FISICI DI INCREMENTO DELLA VEICOLAZIONE

La sonoforesi utilizza ultrasuoni con modalità a bassa frequenza. La iontoforesi e la elettroporazione, rappresentano metodi fisici elettricamente assistiti per aumentare la veicolazione di farmaci/sostanze attraverso il corneo.

1 – Sonoforesi

La sonoforesi (o fonoforesi o ultrasuonoforesi) costituisce la strategia più promettente per ottenere incremento degli effetti di farmaci ed altri principi attivi utilizzati in campo dermatologico. Gli ultrasuoni (US) producono alterazioni nella struttura dello strato corneo e permeabilizzazione. Le frequenze utili sono state a lungo incerte: quelle adoperate nelle indagini diagnostiche (1-4 MHz) sono scarsamente efficaci, mentre quelle molto elevate (10-20 MHz) incrementano la penetrazione; ma interessanti in Dermatologia sono recentemente risultate quelle a bassa frequenza, tra i 20 e i 25 KHz.

In seguito a sonoforesi vengono rimossi lipidi intercellulari dello strato corneo e responsabile della diminuzione della funzione di barriera appare il fenomeno di cavitazione e anche l'aumento di temperatura indotto da US. Alcuni studi riportano l'effetto sinergico degli ultrasuoni a bassa frequenza con enhancers chimici, surfactanti e con la ionoforesi.

2 - Ionoforesi e Iontoforesi

La ionoforesi incrementa la penetrazione di sostanze ionizzabili, adoperando la forza di un debole campo elettrico (la corrente continua o galvanica applicata va da 0 a 250 microampere = 0.25 mA. Gli ioni trasportano la corrente applicata tra un elettrodo e un secondo elettrodo indifferente). In dermatologia e' largamente adoperata con varie apparecchiature nella iperidrosi (24). Il tempo necessario per consentire che la sostanza ionizzata attraversi la barriera è in alcune applicazioni di circa 25-30 minuti, ma in applicazioni transdermiche (per effetto sistemico o loco-regionale sull'apparato osteotendineo) di diverse ore.

La iontoforesi utilizza campi elettrici bipolari con corrente alternata, consentendo il trasporto di sostanze ionizzabili, incluse macromolecole, ma anche di non ionizzate e solo polari. Il trasporto è a livello interstiziale nel corneo, attraverso pori acquosi; a livello extracellulare, lacunare (anche appendigeale).

3 - Elettroporazione

In questa modalità, un campo elettrico reversibile, con impulsi brevi e di alto voltaggio, "elettropora" le barriere lipidiche a doppio strato e porta alla formazione di fasi lipidiche non lamellari e di pori subcellulari, ottenendo maggiore velocità di trasporto delle sostanze. La elettroporazione utilizza correnti di bassa intensità da un elettrodo della stessa carica della polarità netta del farmaco, conducendo le molecole attraverso lo strato corneo e utilizzando vie extracellulari (e probabilmente anche transappendigeali).

La elettroporazione per incrementare la permeabilità della cute verso la penetrazione di farmaci è nelle prime fasi di sviluppo (60-61) e dovranno essere integrati gli studi in vitro con studi in vivo e clinici, messi a punto con opportuni strumenti. Secondo qualche autore, maggior incremento potrebbe essere raggiunto dalla combinazione di elettroporazione con iontoforesi e ultrasuoni, anche per macromolecole. Con la elettroporazione si creerebbero nuovi percorsi e conseguentemente più uniforme distribuzione della carica elettrica e pertanto possibile minore irritazione cutanea.

E' prevedibile che nel vicino futuro molte ricerche saranno dedicate allo ulteriore sviluppo di metodi fisici per la attivazione della penetrazione cutanea con modificazioni degli attuali metodi di iontoforesi e con metodologie ad ultrasuoni (sonoforesi).

