

## VEICOLAZIONE INTRADERMICA SISTEMI DI TRASPORTO FISICI

**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](http://www.DermatologyResearch.it)*

Introduzione - Diversi aspetti sono ormai noti sul come un farmaco o altro principio attivo possa attraversare la barriera costituita dallo strato corneo, maggiore fattore limitante del processo di diffusione e penetrazione, e come questo possa essere influenzato in modo da ottenere migliori effetti funzionali.

La bassissima permeabilità del corneo a sostanze idrosolubili è legata alla matrice extracellulare lipidica costituita da ceramidi, colesterolo, acidi grassi liberi in definito rapporto molare, critico e funzionale alla integrità della barriera.

Il trasporto attraverso lo strato corneo è fondamentalmente un processo di diffusione passiva molecolare; determinanti importanti sono solubilità e diffusibilità del soluto. La penetrazione comprende ripetuti fenomeni di partizione delle molecole della sostanza/farmaco tra i compartimenti lipofilo e idrofilo del corneo.

La biodisponibilità cutanea della maggior parte delle formulazioni dermatologiche commercializzate risulta bassa.

Le strategie per incrementare la veicolazione possono essere chimiche, di ordine biochimico o fisiche. Un problema tuttavia è rappresentato dal fatto che la maggior parte degli studi sono condotti in vitro. Nonostante l'ampia varietà dei metodi studiati per aumentare la veicolazione transdermica ( per ottenere effetti sistemici), l'utilità è limitata. Gli enhancers chimici: a) incrementano la diffusibilità della sostanza all'interno della barriera, b) ne aumentano la solubilità nel veicolo, c) migliorano il coefficiente di partizione. Inoltre metodi capaci di interferire con la biosintesi di alcuni lipidi alterando la struttura della barriera incrementano la penetrazione. Esistono ancora: sistemi carrier vescicolari; sistemi supersaturi e sono state anche utilizzate ultimamente onde laser.

Di grande interesse sono i meccanismi fisici di aumento della penetrazione, rappresentati da: ionoforesi e iontoforesi, elettroporazione, ed ultrasuoni (Sonoforesi). (v anche altro testo).

La ionoforesi incrementa la penetrazione di sostanze ionizzate mediante un campo elettrico, ma risulta indicata per brevi applicazioni e dovrà essere migliorata probabilmente da studi ulteriori. La elettroporazione utilizza correnti di bassa intensità fornite da un elettrodo della stessa carica della polarità netta del farmaco creando nuovi percorsi. La sonoforesi produce alterazioni nella struttura del corneo, e permeabilizzazione. Le frequenze utili non appaiono ancora ben stabilite: anche se quelle utilizzabili in Dermatologia sembrano essere comprese tra i 20 e i 25 KHz. 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). Recenti studi propongono la possibilità di adoperare i metodi biochimici e chimici integrati da metodi fisici.

## IONOFORESI E IONTOFORESI

Numerosi metodi strumentali sono stati sperimentati per incrementare la penetrazione di sostanze attive in circolo per una azione sistemica, evitando una traumatica introduzione, come quella attraverso aghi; o anche per ottenere un effetto loco-regionale; cioè sistemi con l'obiettivo di raggiungere l'area da trattare con adeguata concentrazione di farmaco ad una qualche profondità e in modo selettivo, cioè senza dispersione in circolo. Questi sistemi hanno preso il nome di sistemi transdermici.

Il primo è stata la IONOFORESI. Questa dà la possibilità di trasportare farmaci ionizzati attraverso la cute adoperando come carrier un flusso di corrente elettrica continua di ridotta intensità. Gli ioni trasportano la corrente applicata tra un elettrodo e un secondo elettrodo indifferente. La ionoforesi è pertanto un processo che incrementa la permeazione 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).

La ionoforesi presenta problemi diversi. Il più importante - ai fini di una via per terapia sistemica - è rappresentato dalla scarsa efficienza del trasporto, con distribuzione dell' agente attivo quasi esclusivamente nelle aree superficiali cutanee. Nella ionoforesi convenzionale l'assorbimento transdermico, cioè verso tessuti profondi o per ottenere azione sistemica, avviene in minima parte, in molte sedute e con grandi quantità del farmaco e implicazioni a livello sistemico.

La IONTOFORESI (trasporto di sostanze ionizzabili e sostanze polari) per le ragioni sopra riportate è stata studiata prevalentemente per la possibile utilizzazione per terapia loco-regionale o per qualche trattamento locale. Molte le sostanze provate: lidocaina, epinefrina, metilprednisolone, desametazone, antivirali, antibiotici. In uno studio è stato trovato che la iontoforesi di farmaci ionizzati da luogo ad un aumento di 20-60 volte della penetrazione rispetto alla sola applicazione topica. Tuttavia i sistemi di iontoforesi presentano una efficienza limitata per il trasferimento di principi attivi a livelli profondi (ad esempio nel trattamento di forme muscoloscheletriche); legata a distribuzione prevalentemente superficiale della sostanza attiva.

La iontoforesi ha una lunga storia, essendo stata da molti anni provata per varie terapie in medicina, in terapia fisica e anche in campo odontoiatrico, e adoperata in Dermatologia con vari strumenti nella iperidrosi. (Lo strumento utilizzato per la iontoforesi della iperidrosi produce una corrente da 0 a 250 micro A, con potenza richiesta di 0-2,5. Alimentato da una normale corrente alternata questa unità produce una corrente galvanica filtrata sia da 0-10

DCMA che da 0-50 DCMA che può essere applicata con elettrodi a cuscinetto umido o con una bacinella. Un sensore ha la funzione di ridurre le sensazioni faradiche).

La iontoforesi in Dermatologia fu preconizzata (Gangarosa) per la anestesia locale, per la neuralgia postherpetica e la terapia antivirale per l'herpes simplex, e per la terapia con corticosteroidi topici. La anestesia fino ad una profondità di 1 cm o più è stata studiata in doppio cieco; risultando efficace per chirurgia delle palpebre e per biopsie cutanee (shave).

Una iontoforesi utilizzabile in Dermatologia richiede: a ) farmaco fornito di carica, posto ad un elettrodo che possiede polarità della stessa carica del farmaco; b) area da interessare vicina alla superficie cutanea; c) una sorgente di corrente continua, perfezionata. La dose trasportata dipende dal flusso di corrente da un elettrodo iontoforetico ad un secondo elettrodo e dalla sua durata.

La iontoforesi come mezzo per accelerare il flusso di composti attraverso una membrana con l'applicazione di corrente elettrica è riportata (Santi et al.) utile per farmaci ionizzati, incluse macromolecole. I due principali meccanismi responsabili (Santi et al.) sono: iontoforesi, nella quale gli ioni sono respinti da un elettrodo della stessa carica; elettrosmosi, movimento convettivo di un solvente che ha luogo attraverso un "poro" caricato, in risposta al passaggio preferenziale di contro-ioni, sotto l'influenza del campo elettrico. Viene rilevato (Santi et al.) che: il punto isoelettrico della pelle è a circa 4; pertanto in condizioni fisiologiche, con la cute superficiale anche bufferata a circa 7.4, la membrana ha una carica netta negativa, e il flusso elettrosmotico ha luogo dall'anodo (+ ) al catodo (-). Il fenomeno della elettrosmosi incrementa in particolare il trasporto anodico di farmaci caricati positivamente e di grosse dimensioni, (il cui trasporto iontoforetico è spesso ridottissimo). Promuove la migrazione ( forse anche transdermica) di molecole non caricate ma tuttavia polari, molecole la cui permeazione passiva è caratteristicamente molto ridotta. La intensità della corrente oltre al tempo di applicazione risulta il principale parametro. La iontoforesi sarebbe utilizzabile anche per peptidi e per sostanze macromolecolari in stato ionizzato a valori di pH fisiologico. Per una possibile terapia sistemica - obiettivo iniziale di molti studi - è stata considerata una interessante alternativa alla via parenterale; essendo queste poco assorbite e assai degradate da enzimi proteolitici nel tratto gastrointestinale, con risultante bassa biodisponibilità nella somministrazione per os. In esperimenti su conigli è stata dimostrata (Santi et al.) la capacità della corrente elettrica di aumentare il trasporto di calcitonina attraverso la cute.

Nel trasporto iontoforetico è rilevante la grandezza molecolare. E' stato dimostrato (su cute di topo) che per i composti più piccoli il trasporto in generale diminuisce con l'aumento della grandezza (Brand et al.). Altri fattori diversi dalla grandezza influenzano il trasporto, con effetto maggiore per lunghezze minori. In uno studio su oligonucleotidi può avere importanza oltre alla grandezza la sequenza chimica nella struttura molecolare. La sequenza e non solo la struttura di base influenza il flusso attraverso la cute: la struttura molecolare pertanto costituisce un elemento chiave per il trasporto assistito da iontoforesi. È stata anche

dimostrata la possibilità di trasporto iontoforetico di macromolecole con metodi analitici sofisticati (Grewal et al.).

Interessanti infine sono gli studi di Santi e coll. sulla possibile utilità nella terapia di qualche condizione patologica cutanea (herpes simplex ed altre) e la distribuzione di farmaci (kellina e acyclovir) in cute umana in vitro. In questo studio dopo la applicazione della corrente fu determinato l'accumulo in ogni strato cutaneo, e stabilita la relazione tra concentrazione e profondità del farmaco dalla superficie, confermando la concentrazione maggiore per iontoforesi rispetto alla diffusione passiva. (La iontoforesi per 30 minuti dà una concentrazione 3-4 volte maggiore della diffusione passiva; e la iontoforesi incrementa la quantità di acyclovir presente nella pelle, particolarmente a pH 3, al quale una parte importante del farmaco è ionizzata. Trenta minuti di iontoforesi danno una distribuzione di aciclovir comparabile a sette ore di diffusione passiva). Per un farmaco non ionizzabile come la kellina è stato dimostrato un accumulo nei diversi strati cutanei, confermando che possono essere avvantaggiati dalla iontoforesi non solo farmaci ionizzati.

Studi sperimentali recenti sembrano fornire nuove prospettive alla ionforesi, introducendo sostanze che svolgerebbero una funzione di cooperazione: iontoforesi a idrogel. In uno studio su ratto (Fang et al.) la iontoforesi incrementava il trasporto in comparazione alla diffusione passiva; e usando vari polimeri incorporati in formulazioni gli idrogel dimostrarono maggiore capacità di trasporto, anche rispetto alle soluzioni. (Risultato dagli autori attribuito probabilmente alla abilità antinucleante dei polimeri col risultato di incremento dell'attività termodinamica della sostanza attiva nella formulazione). D'altra parte il pretrattamento con un enhancer di sostanze lipofile (isoprpopilmiristato), migliorava la penetrazione sia passiva che iontoforetica (cute di ratto). (i risultati istologici mostravano che non venivano provocate alterazioni tessutali e con trattamento iontoforetico con 0,5 mA/cm<sup>2</sup> di intensità di corrente e per sette ore) (Fang et al.). Tuttavia non facilmente accettabile nella applicazione clinica. Ulteriori studi sono necessari in questo interessante campo.

In sintesi: la ionforesi incrementa la penetrazione di sostanze ionizzate nella cute mediante un campo elettrico. Può essere realizzata con principi attivi ionizzati e idrofili, e anche di alto peso molecolare (iontoforesi).

Molti aspetti della complessa natura del processo di trasporto attraverso la cute e i fattori che influenzano la capacità di un soluto ad attraversare la barriera cutanea e la cinetica attraverso la cute dovranno essere ancora chiariti; e inoltre come questi processi possono essere modificati per aumentare la penetrazione di un principio attivo.

La iontoforesi utilizza le vie esistenti, come i follicoli piliferi e le ghiandole sudoripare. Questi rappresentano circa lo 0.1% dell'area totale cutanea; pertanto una carica di alta densità si realizza intorno alle ghiandole e ai follicoli, e può condurre a fatti irritativi localizzati. La applicazione può essere accompagnata da sensazione di dolore puntorio o di prurito, quando la superficie dell'elettrodo non è ampia, e solo dalla comparsa di eritema e qualche piccolo elemento papuloso o a tipo di miliaria.

La iontoforesi risulta indicata per brevi applicazioni; nelle quali risulta sicura ed efficace. Potrà essere migliorata da moderne strumentazioni elettroniche.

## ELETTROPORAZIONE

Come sopra riportato, la iontoforesi utilizza le vie esistenti, come i follicoli piliferi e le ghiandole sudoripare. Questi rappresentano circa lo 0.1% dell'area totale cutanea; pertanto una carica di alta densità si realizza intorno alle ghiandole e ai follicoli, e può condurre a fatti irritativi localizzati.

Nella elettroporazione, con un breve (elevato) impulso elettrico, l'altro 99,9% della cute della superficie cutanea è alterato reversibilmente. In conseguenza la densità della corrente è distribuita più uniformemente sulla superficie e la potenziale irritazione può essere ridotta. La elettroporazione coinvolge alterazione di lipidi a doppio strato, quando un campo elettrico reversibile porta alla formazione di fasi lipidiche non lamellari (poro). Con la elettroporazione si creano nuovi percorsi e conseguentemente più uniforme distribuzione della carica elettrica e minore possibile irrita. Impulsi brevi e di alto voltaggio sono stati adoperati per "elettroporare" le barriere lipidiche a doppio strato della cute, ottenendo il trasporto di composti ad una velocità aumentata di alcune volte. La dimostrazione che l'incremento del flusso osservato sia dovuto ad una alterazione fisica della cute indotta dalla elettroporazione, invece che ad una forza di conduzione iontoforesica solamente, è supportato da diversi studi riguardanti il trasporto, i campi elettrici e l'aspetto microscopico. Sono stati studiati i parametri che influenzano la veicolazione transdermica di un farmaco (cute di ratto). I più importanti parametri sono rappresentati nell'ordine da: Volt - lunghezza dell'impulso( $\tau$ ) - numero di impulsi.

In questi esperimenti, per ottenere un significativo incremento della veicolazione, (senza variazione apparente dell'aspetto esterno) era necessario inviare 5 o più impulsi a decadimento esponenziale, a  $88 \pm 2.5$  V (voltaggio attraverso la cute) con tempo di decadimento costante a 20ms. Gli elettrodi con area più grande potevano raggiungere gli stessi risultati attraverso la cute con un'applicazione di voltaggio più basso, ed avevano a altri vantaggi nella performance. Un sistema di veicolazione elettroporativa con elettrodo a filo (elettrodo a piccola area, 0.56 cm<sup>2</sup>) adoperando 20 impulsi a U (cute, 0) 88 V, e lunghezza d'impulso di 20ms, non ha provocato alcun danno alla cute. (Sharma et al.). Aumentando la lunghezza dell'impulso a 60ms, venivano a provocarsi e alterazioni visibili nell'aspetto esterno della cute. Comunque con l'uso di un elettrodo a spirale (elettrodo a larga area, 2.74 cm<sup>2</sup>) a 60ms lunghezza d'impulso, vi era un minimo danno alla cute. Questo poteva essere attribuito al più uniforme flusso di corrente nella intera area cutanea.

Questo studio ha mostrato che la tecnica più sicura era rappresentata dall'uso di impulsi più brevi ed elettrodi di più larga area.

Eventuali applicazioni pratiche degli effetti particolari e specifici nella elettroporazione sono motivati da un marcato incremento del flusso per molti e diversi composti.

Lo sviluppo della elettroporazione cutanea per ottenere una affidabile tecnologia di trasporto transdermico dovrà vedere la integrazione degli studi in vitro con studi in vivo e clinici e opportuni disegni della strumentazione. La sensazione indotta dalla elettroporazione può essere evitata con l'uso di protocolli appropriati di campi elettrici e disegni di elettrodi. L'uso dei gli impulsi nella elettroporazione come mezzo fisico per incrementare la permeabilità della cute verso la penetrazione di farmaci è nelle prime fasi di sviluppo. Maggior incremento potrebbe essere raggiunto dalla combinazione di elettroporazione con la iontoforesi e ultrasuoni, anche per macromolecole. La elettroporazione seguita da iontoforesi è stata usata per diminuire l'irritazione cutanea. (Densità di corrente dell'ordine di 0 – 10 mA per centimetro quadrato e voltaggio applicato tra 0 e 1000 Volt, con singolo impulso seguito da 30 minuti di ionoforesi). L'impulso fino a 1000 V non provocava eritema o edema. Pertanto le elettroporazione in tali condizioni non produce danno determinabile.

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

Restano da valutare con attenzione l'efficacia sul trasporto intradermico di criolettroforesi e idrolettroforesi.