

SISTEMI DI VEICOLAZIONE DI TOPICI DERMATOLOGICI

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

Oggi la ricerca dermatologica considera gli studi sperimentali e clinici sugli *effetti funzionali dei topici* di grande importanza anche applicativa. Non vi è infatti efficace terapia con prodotti topici – pur eccellentemente formulati - quando non ne è noto l'effetto funzionale; o formulati secondo empirismo e componenti privi di riscontro secondo i principi della evidenza clinica e della medicina sperimentale, con rinuncia pertanto al razionale terapeutico.

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.

Le sostanze possono attraversare il corneo per via intercellulare e transcellulare, o anche attraverso unità pilosebacee e ghiandole eccrine.

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: iontoforesi, elettroporazione, ed ultrasuoni (sonoforesi). (v. *Sistemi Fisici di Veicolazione Intradermica*)

La *iontoforesi* incrementa la penetrazione di sostanze ionizzate mediante un campo elettrico, ma risulta indicata per brevi applicazioni e dovrà essere migliorata probabilmente da studi futuri. 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 sopra citati in collaborazione con i metodi fisici.

Attualmente alcuni sono delegati – anche se eccellentemente svolti - solo alla prospettiva *dermocosmetica*, ed altri solo alla industria degli elettromedicali, senza evidenza clinica.

LA BARRIERA CUTANEA E I TOPICI DERMATOLOGICI

La cute può essere considerata come una membrana semipermeabile estremamente selettiva al di sopra un sistema immunitario molto attivo pronto a reagire a numerosi specifici stimoli

Lo strato corneo, costituisce la principale barriera tra l'interno e l'esterno dell'organismo, con funzione di protezione, ma queste proprietà sono d'altra parte il maggiore fattore limitante del processo di diffusione e penetrazione di un farmaco.

Per lo studio dei *meccanismi di trasporto e delle funzioni di barriera* della cute questa può essere considerata come una membrana, o un insieme di membrane per le quali sono applicabili principi matematici. Essa tuttavia non è un singolo sistema omogeneo, consistendo invece di parecchie barriere (strato corneo, epidermide, e derma) e anche per le strutture bilaminari del corneo possono considerarsi proprietà di barriera in serie. Teoricamente una membrana è rappresentata da uno strato di materiale di uniforme struttura e composizione. Il che è lontano dalla complessità della membrana biologica rappresentata dallo strato corneo; tuttavia può applicarsi il modello di interpretazione matematica del processo di permeazione delle membrane.

Il trasporto di molecole attraverso la cute può essere considerato verificarsi attraverso il processo di *diffusione passiva molecolare*, secondo le leggi di diffusione di Fick.

Condizioni di modifica della barriera. La idratazione altera profondamente le proprietà di barriera dello strato corneo. Si ha rigonfiamento dei corneociti ed espansione delle lamelle lipidiche intercellulari, con la maggior parte dell'acqua associata alla cheratina intracellulare. (Nel corneo i filamenti di cheratina sono ammassati poco strettamente e più flessibili); assorbe notevolmente acqua il fattore di idratazione naturale (NMF) (10% del peso del corneocita), derivante dalla filaggrina e suoi prodotti di proteolisi; principale componente è la glutamina che viene poi convertita ad acido pirrolidon-carbossilico, potente umettante.

Solo piccole quantità di acqua sono presenti nelle regioni intercellulari legate a gruppi polari; e l'idratazione del corneo non provoca riduzione dell'organizzazione lipidica intercellulare. L'assorbimento percutaneo comporterebbe aumento nella mobilità delle catene lipidiche e permeabilità, senza effetto sulla loro organizzazione.

Le alterazioni dello strato corneo *attivano meccanismi di ricostituzione della funzione* di barriera. I danni negli strati più esterni possono stimolare eventi biochimici negli epidermociti delle assise inferiori. Le alterazioni della barriera producono modificazioni della TEWL, con modifiche della concentrazione degli ioni calcio e potassio; e nella riparazione sarebbero interessati concentrazione ionica e enzimi produttori lipidi.

PRINCIPI ATTIVI E CUTE

La pelle costituisce importante barriera verso l'ingresso di composti estranei nel corpo e viceversa una via potenziale attraverso la quale possono essere trasportate sostanze all'interno dell'organismo a scopo terapeutico. Diversi aspetti sono stati chiariti sul come queste molecole attraversano la barriera costituita dallo strato corneo e come questi processi possono essere influenzati in modo da aumentare la penetrazione di sostanze farmacologicamente utili.

In linea generale, i sistemi di somministrazione cutanei sono diretti ad ottenere il trasporto del farmaco: 1) al tessuto immediatamente al di sotto dell'area di applicazione, 2) alle regioni più profonde, in vicinanza del luogo di applicazione, e 3) in circolo, in modo da ottenere effetti farmacologici sistemici, in organi distanti dal luogo di applicazione.

L'obiettivo terapeutico può essere pertanto raggiunto nella pelle stessa oppure in tessuti lontani, a seconda se si vuole realizzare una terapia *locale, regionale o sistemica*.

Da molti anni è stata studiata la possibilità di ottenere l'assorbimento percutaneo di sostanze ad azione sistemica: una volta che è penetrata attraverso la cute, una sostanza potrebbe essere trasportata via della rete circolatoria cutanea fino ai tessuti più profondi. Una tale somministrazione *transdermica* (o *percutanea*) può essere in alcune condizioni e per alcuni farmaci vantaggiosa, ma presenta anche alcuni problemi:

- 1) non tutte le sostanze risultano idonee, ed è identificata una serie di parametri che ne influenzano il processo di diffusione;
- 2) la penetrazione transdermica può variare da individuo ad individuo ed in rapporto alla età del soggetto;
- 3) possono anche essere coinvolti processi metabolici nella cute e i farmaci completamente metabolizzati prima di raggiungere il circolo.

Le preparazioni di uso *topico* (dal greco topos= locale) hanno il loro bersaglio ed effetto nell'area di applicazione o in sua corrispondenza. Questa somministrazione topica mira all'applicazione del farmaco al luogo dove esso deve agire, per una massimizzazione della efficacia locale e minimizzazione dell'assorbimento sistemico, con miglioramento anche della sicurezza.

In campo dermatologico (e anche in campo ortopedico, oftalmologico, etc.) vi è lunga ed ampia esperienza delle applicazioni di preparazioni per ottenere l'assorbimento di sostanze ad azione farmacologica locale (per la cute o annessi, o tessuti più profondi); risultati raggiungibili dalla esperta combinazione di appropriate proprietà del soluto con appropriato forme di veicoli (gel, creme unguenti, etc.)

Le seguenti definizioni secondo Flynn e Weiner chiariscono schematicamente le differenze:

Somministrazione topica: quando si intende limitare l'effetto farmacologico alle strutture cutanee, per trattare disturbi della pelle (psoriasi, acne, lichen etc.) Un qualche assorbimento sistemico, indesiderabile, è tuttavia 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.). Un assorbimento sistemico, più o meno limitato, indesiderabile, è inevitabile. Esistono notevoli perplessità riguardo all'efficacia di questo tipo di somministrazione, che è realizzata con sistemi tradizionali (creme, unguenti, pomate, cerotti, etc.). Tuttavia - a parità di esposizione farmacologica di tutto l'organismo - le concentrazioni ottenibili localmente vengono ritenute maggiori di quelle raggiungibili con una somministrazione per via sistemica.

Somministrazione transdermica. Questa è diretta a ottenere, attraverso l'applicazione di una preparazione sulla cute, livelli farmacologici attivi per il trattamento di malattie sistemiche. Ovviamente l'assorbimento percutaneo si accompagna anche a accumulo locale del farmaco, effetto non desiderabile. Per questo tipo di somministrazione, la biodisponibilità di un farmaco applicato sulla cute è determinato da vari elementi, specificamente: a) parametri farmaceutici, b) parametri biofarmaceutici topici c) parametri terapeutici, o combinazioni di questi; elementi che fuoriescono dall'obiettivo di questa trattazione.

LE VIE DI TRASPORTO

La penetrazione per via topica comprende diversi processi che si svolgono in serie o in parallelo. Le sostanze possono attraversare il corneo attraverso le vie intercellulare e transcellulare. Inoltre sono possibili vie attraverso l'unità pilosebacea e le ghiandole eccrine.

A. TRASPORTO ATTRAVERSO LO STRATO CORNEO

Via transcellulare. Il trasporto attraverso il corneo comprende ripetuti fenomeni di partizione delle molecole della sostanza tra i compartimenti lipofilo e idrofilo.

Tuttavia la maggior parte dei soluti sono trasportati attraverso una via lipidica. Gli spazi intracellulari del corneo sono privi di lipidi e non vi è matrice funzionale lipidica intorno ai filamenti di cheratina; la matrice intracellulare costituita da cheratina e cheratoialina è quasi impenetrabile.

Via intercellulare. E' attualmente stabilito che il trasporto attraverso il corneo avviene per una via intercellulare, piuttosto che transcellulare, come prima ritenuto. La via principale è quella della diffusione intorno ai cheratinociti. Le lamelle lipidiche hanno un ruolo fondamentale nella funzione di barriera, e le lamelle e i lipidi intercellulari rappresentano la via attraverso la quale penetrano lipidi e composti polari. Principalmente costituite da ceramidi, colesterolo e acidi grassi liberi, compongono la struttura fondamentale dell'area intercellulare nel corneo, e ciascuna comprende 2 o 3 doppi strati lipidici.

Nella regione intercellulare i soluti possono essere trasportati attraverso vie polari e non polari . La

permeabilità di soluti molto polari è costante e simile agli ioni potassio, mentre i soluti lipofili hanno una permeabilità che cresce con la lipofilia del soluto.

Il trasporto transepidermico, cioè attraverso lo strato corneo, è risulta distinto dal trasporto attraverso gli annessi.

B. TRASPORTO ATTRAVERSO STRUTTURE FOLLICOLARI E GHIANDOLARI

Una via importante è quella della diffusione attraverso i follicoli piliferi e unità pilosebacee e ghiandole eccrine. Per le ghiandole sudoripare si può avere diffusione attraverso il lume e l'epitelio delle pareti duttali. Nel follicolo pilifero la guaina esterna sembra aver importanza nel trasporto di farmaci, perché questo strato è in continuità con l'epidermide, con aumento dell'area di superficie assorbente al di sotto della superficie cutanea. La penetrazione transfollicolare di alcune molecole avverrebbe attraverso la giunzione tra la guaina interna e quella esterna.

Le unità pilosebacee per cm² vanno da 500 a 1000 in aree come la faccia e il cuoio capelluto, e gli orifici relativi rappresentano circa 10% di aree ad elevata densità come il viso e cuoio capelluto, e solo lo 0, 1% dell'area di superficie della cute laddove ve ne è bassa densità. Per questa situazione è stato possibile selettivamente indirizzare l'azione di alcuni farmaci ai follicoli e alle ghiandole sebacee.

La penetrazione attraverso il follicolo può essere influenzata anche dalla secrezione sebacea, che fornisce una via lipidica all'assorbimento. Il ruolo di follicoli come via di trasporto è attualmente rivalutato; risulterebbe particolarmente interessante per il trattamento di alcuni disturbi che coinvolgono l'unità pilosebacea (acne e alopecia).

Il contributo delle unità pilosebacea tra le vie di penetrazione di farmaci deve essere rapportato tuttavia al tipo di farmaco e alla grandezza delle particelle della preparazione.

La via transfollicolare - pur se attivata inizialmente - non sembra poter essere importante ai fini della penetrazione transdermica di farmaci ad obiettivo sistemico, anche se la rete capillare che circonda follicoli e dotti sudoripari fornisce una via particolare di accesso alla circolazione ematica per molte molecole. La via *intercellulare* rimane quella dominante quando l'obiettivo della *penetrazione transdermica* è raggiunto in tempo prolungato.

VEICOLI ED ECCIPIENTI E INTERAZIONE CON I PRINCIPI ATTIVI

Un veicolo è definito dal tipo di preparazione (crema, unguento, gel, etc.) e dagli eccipienti (acqua, paraffina, glicole propilenico, etc.). I termini "veicolo" ed eccipiente" sono opportunamente distinti.

Il trasporto attraverso lo strato corneo è fondamentalmente un processo passivo: le proprietà fisicochimiche pertanto della sostanza attiva sono determinanti ai fini della capacità di diffondere e penetrare attraverso la membrana. Determinanti importanti perchè un soluto attraversi una membrana sono la sua solubilità e diffusibilità.

La *solubilità* relativa di un soluto tra due fasi (soluto e cute) determina il suo coefficiente di partizione e pertanto le possibilità di essere trasferito e assorbito dalle cellule del corneo. La *diffusibilità* è misura della velocità alla quale un soluto attraversa una barriera ed è influenzata da diversi elementi.

Le molecole del farmaco debbono essere disciolte nel veicolo perché si abbia la partizione tra veicolo e lipidi dello strato corneo più esterno; successivamente diffondono attraverso il corneo, andando incontro a ulteriore partizione tra corneo ed epidermociti vitali. Successivamente diffondono nel derma papillare e nella rete capillare, e una piccola parte diffonde nei tessuti regionali più profondi, mentre sono per la maggior parte trasferite in circolo.

Nel trasporto attraverso lo strato corneo hanno importanza pertanto i seguenti fattori:

A. Coefficiente di partizione tra veicolo e strato corneo. Il maggiore determinante della partizione di un soluto tra una fase e un'altra adiacente è costituito dal potenziale chimico. La partizione di un soluto tra il veicolo e lo strato corneo è definito dalla differenza di potenziale chimico del soluto nel veicolo e quello nel corneo.

B. Struttura del Soluto. La struttura del soluto è importante in relazione al tipo di soluzione, acquosa o costituita da altri elementi.

L'ulteriore flusso nell'epidermide è regolato da alcuni fattori riguardanti il corneo e il veicolo: concentrazione del soluto nel corneo; diffusività nel corneo; livello di concentrazione raggiunto dal soluto nell'epidermide vitale. Inoltre:

- a. diffusività e concentrazione del soluto nel veicolo
- b. interazioni sostanza – veicolo
- c. interazione di componenti del veicolo con i lipidi del corneo (alterazione delle strutture intercellulari lipidiche, interazione con le proteine intracellulari del corneo, alterazioni dell'involucro delle cellule cornee, effetti su giunzioni proteiche come i desmosomi, ed altre

Veicolo ed eccipienti influenzano significativamente la *penetrazione transfollicolare*, e probabilmente la migliore penetrazione è esercitata da alcuni veicoli lipofili o alcolici. Importanti sono la dimensione e la carica delle sostanze applicate sulla cute.

Lo strato corneo realizza anche una situazione di *reservoir*, per alcune sostanze che rimangono relativamente bloccate nello strato corneo. Concentrazioni elevate di tipo *reservoir* si hanno per alcuni tessuti in presenza di vasocostrittore.

FATTORI CHE INFLUENZANO L'ASSORBIMENTO DA PREPARAZIONI TOPICHE

- 1) *Condizioni inerenti la cute*
- 2) *Effetti del veicolo*
- 3) *Modalità di applicazione*

Condizioni inerenti la cute

La microflora cutanea non sembra abbia una incidenza significativa sulla trasformazione degli agenti applicati sulla cute. La influenza del pH della superficie cutanea non risulta studiata in modo diretto. Un ruolo può essere giocato dalla *temperatura*, che influenza reazioni fisiologiche come il flusso ematico, o la solubilità e diffusività del farmaco, aumentandone l'assorbimento cutaneo. D'altra parte il flusso

ematico cutaneo può modificare l'accumulo delle sostanze applicate.

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 delle pieghe a quella plantare.

Significativa è la *partecipazione degli annessi* (unità pilosebacea e ghiandole eccrine) nel trasporto di molecole, particolarmente nella fase subito successiva alla applicazione (v. sopra).

L'influenza dell'*età* sull'assorbimento *percutaneo* rimane in parte non chiaro. Generalmente diverse attività biologiche sono diminuite nella cute dell'individuo anziano, pertanto i parametri farmacodinamici e gli effetti sull'assorbimento vanno valutati attentamente. Analogamente va tenuto presente che nel prematuro e nel *neonato* la permeabilità cutanea è maggiore. Vi è notevole differenza nella capacità di assorbimento *percutaneo interindividuale*, in particolare per quel che riguarda le interazioni farmaco-veicolo-cute; e forse qualche influenza etnica.

Ovviamente vi sono ampie differenze della penetrazione percutanea tra le diverse specie; e questo in relazione anche al contenuto lipidico e allo spessore del corneo tra le diverse specie.

La funzione di barriera è alterata in certe *condizioni patologiche*. Così le alterazioni delle proprietà di barriera lipidica intercellulare, - per deficit di acidi grassi essenziali, accumulo di colesterolo solfato, abnorme deposizione lipidica intercellulare - che portano a "cute secca" (con abnorme desquamazione e iperproliferazione reattiva); e le alterazioni in alcune malattie genetiche legate a geni che codificano per i filamenti della cheratina (es. m. di Thost-Unna) o per le proteine strutturali dell'involucro corneo, o per enzimi (es. glutaminasi I nella Ittiosi lamellare). Non è facile tuttavia stabilirne l'influenza. Esistono differenze - anche se di difficile determinazione - nell'assorbimento dei diversi farmaci nelle diverse condizioni patologiche cutanee; ma non vi sono elementi che in certe condizioni di cute alterata manchino del tutto ostacoli alla penetrazione di sostanze chimiche applicate sulla cute.

La *attività metabolica della cute* (processi enzimatici, ossidoriduttivi, etc.) può riflettersi sulle sostanze applicate. Il metabolismo dei soluti nello strato corneo e nell'epidermide può influenzare la permeabilità cutanea e i risultanti effetti farmacologici (per es. il metabolismo del tazarotene, per l'azione enzimatica di una esterasi, produce acido tazarotenico più solubile e con maggiore assorbimento sistemico).

Lo *stato di idratazione della cute* incrementa la penetrazione. L'acqua si lega alla cheratina intracellulare. L'effetto tuttavia pare discontinuo: è stato messo in evidenza incremento di dieci volte per alcune sostanze e per altre effetto molto limitato. Maggiore effetto della idratazione può esercitarsi sulla solubilità dei lipidi della cute.

Effetto del veicolo

Come sopra riportato, un veicolo è definito dal tipo di preparazione (per es. crema, unguento, gel, etc.) e dagli eccipienti (per es., acqua, paraffina, glicole propilenico, etc.). Il tipo di preparazione è certamente importante (una preparazione grassa, ocludendo, può realizzare un incremento della penetrazione del farmaco) ma non è sempre possibile prevedere il tipo di preparazione migliore ai fini della penetrazione e dell'effetto terapeutico.

Il trasporto transepidermico del farmaco è legato agli eccipienti del veicolo, poichè questi modulano gli effetti di partizione e diffusione nel corneo.

Rimane comunque non sempre possibile riferire specifici effetti agli aspetti di composizione di un veicolo. Le notevoli differenze nella entità dell'assorbimento tra diverse formulazioni topiche è dovuto alle interazioni complesse tra il farmaco, il veicolo e la cute, che determinano gli effetti di partizione e diffusione attraverso lo strato corneo.

L'entità dell'assorbimento del farmaco di solito è nell'ordine del 1-5% della dose applicata; il che determina, per le interazioni sopra riportate, tra i diversi veicoli differenze nell'entità dell'assorbimento e della biodisponibilità assoluta.

La formulazione può influenzare vari parametri che controllano l'assorbimento percutaneo e, pertanto influenzare biodisponibilità, bioequivalenza ed equivalenza terapeutica di un farmaco.

Influenza delle condizioni di applicazione.

Diversi meccanismi possono associarsi con lo stato di idratazione e le alterazioni correlate. La "occlusione" previene la perdita di umidità della cute e aumenta di decine di volte la idratazione dello strato corneo che si rigonfia alquanto; incrementa la temperatura e il pH. Influenza la penetrazione transepidermica, tuttavia non incrementa necessariamente l'assorbimento percutaneo di tutte le sostanze, ma particolarmente di composti *idrofilii*, o incrementa in alcune condizioni la formazione nel corneo dell'*effetto reservoir*.

E' interessante che nella "occlusione", nei corneociti il livello di NMF nel corneo è pressoché nullo: meccanismo omeostatico che impedisce la iperidratazione della cute.

Non vi sono elementi sperimentali che confermino la validità della *frizione* sull'assorbimento percutaneo.

BIODISPONIBILITÀ DELLE FORMULAZIONI DERMATOLOGICHE

La biodisponibilità topica della maggior parte delle formulazioni commercializzate è bassa (nell'ambito di 1-5% della dose applicata). Biodisponibilità e bioequivalenza di molti topici appaiono stabilibili per il momento solo attraverso trial clinici. In realtà anche quando la bioequivalenza è stabilita (ad esempio in volontari), le marcate variazioni nell'assorbimento in rapporto alle aree cutanee e alle condizioni della cute, danno poca certezza della equivalenza terapeutica ottenibile in situazioni cliniche. Teoricamente futuri standard dovrebbero comprendere formulazioni a bassa concentrazione, farmaceuticamente ottimizzate a 50-100% di biodisponibilità. È stato autorevolmente affermato che gli standard sui topici - per quel che riguarda biodisponibilità, bioequivalenza ed equivalenza terapeutica, metodi e protocolli di valutazione, e parametri biofarmaceutici dei prodotti - sono di 10-20 anni indietro rispetto agli standard raggiunti in altre modalità terapeutiche come quella orale.

VALUTAZIONE BIOFARMACEUTICA DI FORMULAZIONI TOPICHE

Per le preparazioni topiche sono stati sviluppati metodi in vitro ed in vivo.

Per la misura della velocità di rilascio e per l'assorbimento di farmaci, vi sono modelli costituiti da membrane sintetiche artificiali o costituite da cute animale o umana (che tuttavia presenta notevole variabilità del potere di barriera). Queste sono largamente adoperate nello sviluppo di formulazioni dermatologiche topiche.

I metodi in vivo, comprendono modelli *cinetici* e *dinamici*.

I primi si basano su:

- a. rimozione selettiva dello strato corneo
- b. tecniche di dissezione della cute
- c. metodi di valutazione dell'assorbimento percutaneo indiretti (nel sangue, secrezioni, tc.).

I modelli *dinamici* comprendono:

- a. determinazione delle variazioni di colore della cute con strumenti diversi (Minolta, X-rite, etc.) con i quali vengono determinati anche il grado di eritema provocato o la variazione di colore dopo fotostimolo UVB;
- b. determinazione del flusso ematico cutaneo (monitoraggio con procedure ottiche Laser Doppler);
- c. valutazione dell'infiltrato neutrofilo UVA-indotto (ad es. per stabilire la attività infiammatoria di corticosteroidi);
- d. modelli su animali.

Tuttavia le tecniche bioanalitiche più sofisticate oggi disponibili non forniscono elementi di certezza.

Può essere infine considerato che per molte malattie che richiedono trattamento locale non sempre è chiaro il livello al quale è meglio che agisca il farmaco.

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. Questo oltre che per le proprietà di barriera dello strato corneo, per le proprietà fisicochimiche dello farmaco. Da alcuni anni si sono sviluppate ricerche su nuovi sistemi capaci incrementare la penetrazione di principi attivi: *enhancers* chimici, sistemi supersaturi, e sistemi vescicolari.

I *veicoli semplici* sono quelli nei quali il farmaco è vicino alla saturazione di solubilità, e né il veicolo né il farmaco interagiscono in alcun modo con lo strato corneo riducendone la funzione di barriera. In questi sistemi semplici, in ragione della solubilità e saturazione del farmaco nel veicolo, possono verificarsi notevoli differenze della penetrazione tra veicoli per una definita concentrazione del farmaco.

Per aumentare la penetrazione, il determinante fisicochimico che può essere variato è il *coefficiente di diffusione* del farmaco nello strato corneo.

I classici *enhancers*:

- a) incrementano la diffusibilità del farmaco all'interno della barriera, oppure
- b) incrementano la solubilità e partizione del farmaco nel veicolo o entrambi.

La maggior parte delle ricerche messe a punto riguardano la valutazione di sostanze (come l'acido oleico) che penetrano nello strato corneo, interagiscono con i lipidi di intercellulari di barriera ed alterano il coefficiente di diffusione del farmaco nel corneo. Gli studi di struttura-attività con questa classe di *enhancers* indicano che sono richiesti gruppi *polari legati a lunghe catene lipidiche*.

Incremento della concentrazione negli strati più esterni dello strato corneo e della saturazione, può essere raggiunto attraverso *modifica della polarità* indotta da *enhancers*.

Le sostanze (propilenglicole, DMSO, etc.) che *modificano le strutture proteiche* e inducono alterazione della cheratina sostituendo acqua legata alle catene laterali polari della proteina, aumentano la penetrazione di soluti *idrofili*. I cheratolitici (acido salicilico, urea, papaina, etc.), che *agiscono sui corneociti*, avrebbero un limitato effetto sulla permeabilità della cute.

Enhancers chimici

Sono stati introdotti con successo per aumentare la penetrazione nella cute, ma in molti casi queste sostanze hanno anche un effetto irritante. Gli *enhancers* favoriscono la penetrazione, ma tendono ad avere una azione non specifica. Ciò ha implicazioni, per cui precauzioni possono essere necessarie laddove bisogna evitare la penetrazione successiva di sostanze irritanti che possono accidentalmente venire in contatto con la cute. Possono essere citati: Azone (laurocapram), SEPA ("soft enhancer"), Dermac SR-38 e numerosi altri.

I sistemi supersaturi

I sistemi supersaturi forniscono la possibilità di ridurre il numero degli eccipienti e pertanto gli eventi dermatotossici e di ottenere efficacia terapeutica a basso dosaggio e migliore controllo della penetrazione dermica.

Sistemi carrier vescicolari

I *liposomi* fosfolipidici sono formulati come lozioni o gel. Le vescicole lipidiche vanno a fondersi con i lipidi endogeni degli strati cellulari esterni del corneo, e penetrano dove non esistono più legami desmosomiali; segue la diffusione intercellulare dei componenti vescicolari negli strati più profondi.

Le formulazioni liposomiche sono apparse considerevolmente più efficaci delle soluzioni alcoliche nel far giungere il farmaco sia nel corneo che nei follicoli. Vanno anche citati altri sistemi vescicolari: i *niosomi*, la cui formulazione comprende surfattanti non ionici e i *trasferosomi*, formati da liposomi modificati (fosfatidilcolina, colato sodico, etanolo) 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. (Sperimentazioni sono state realizzate per l'applicazione dermica di anestetici locali e corticosteroidi).