

Τοπική και διαδερμική χορήγηση φαρμάκου με νέα φαρμακοτεχνικά συστήματα

Topical and transdermal drug delivery with pharmacotechnical formulations

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να εξετάσει την κατανόσή μας σχετικά με το ρόλο του δέρματος και τη δυνατότητά του να λειτουργεί ως οδός χορήγησης φαρμάκου. Αποφεύγοντας θέματα που έχουν σχέση με επεμβατικές μεθόδους και επιπλοκές από το γαστρεντερικό, η τοπική και διαδερμική χορήγηση φαρμάκου μπορεί να βελτιώσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα, διατηρώντας ικανοποιητικά επίπεδα της δραστικής ουσίας στον ιστό-στόχο. Σημαντική έρευνα έχει πραγματοποιηθεί στον τομέα αυτό με σκοπό τη βελτίωση της διαπερατότητας του δέρματος τα τελευταία χρόνια. Οι πιο κοινά χρησιμοποιούμενες μέθοδοι για αυτού του τύπου τη χορήγηση είναι τα δερματικά έμπλαστρα.

Λέξεις κλειδιά: τοπική και διαδερμική χορήγηση φαρμάκου, δερματική διαπερατότητα.

Ε. ΦΡΑΓΚΟΥ, MD, MSc

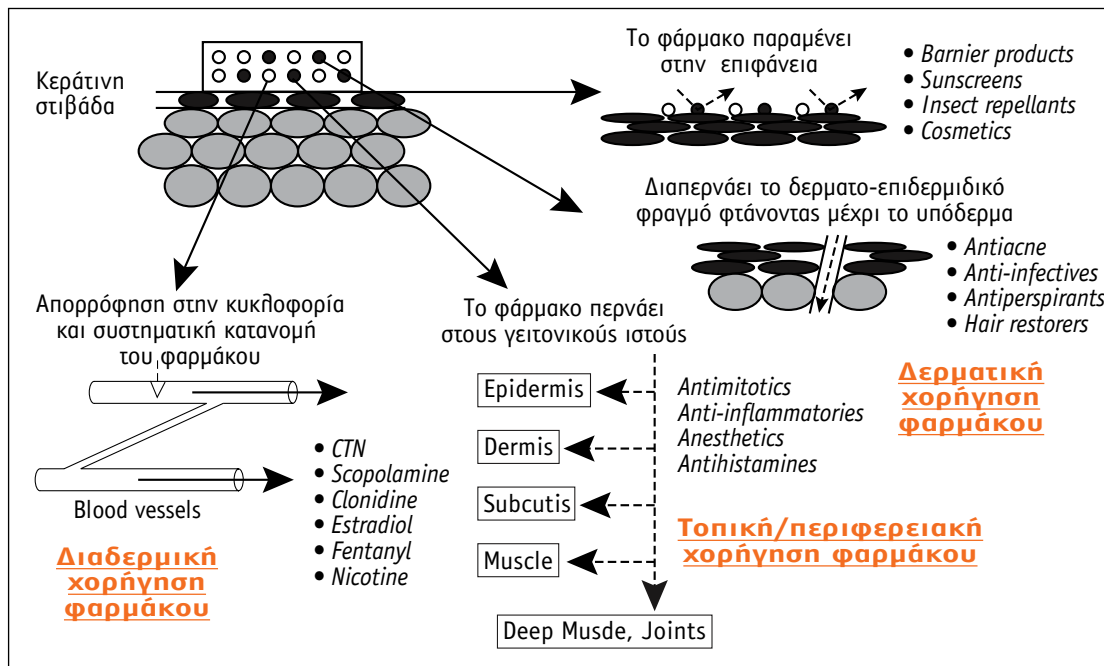
Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας &
Δερματολογική Κλινική ΑΠΘ

ΤΟΠΙΚΗ ΚΑΙ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

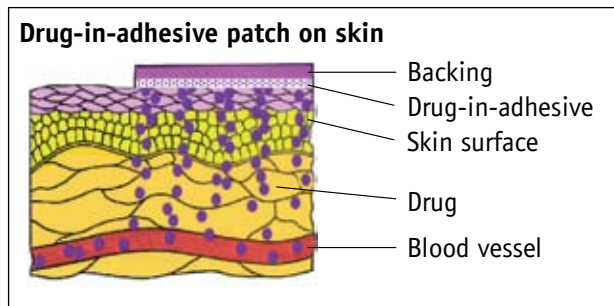
Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί αρκετά συστήματα τοπικής και διαδερμικής χορήγησης φαρμάκου, με σκοπό την ελεγχόμενη αποδέσμευση της δραστικής ουσίας στον ιστό-στόχο, τη ρύθμιση της δόσης και την αποφυγή των παρενεργειών σε άλλα συστήματα του οργανισμού. Οι μέθοδοι αυτές αποτελούν μία εναλλακτική μη-επεμβατική λύση, απέναντι στην επώδυνη κι επισφαλή, κάποιες φορές, χρήση των ενδοφλέβιων μεθόδων ή στην έμμεση οδό της χορήγησης από το γαστρεντερικό σύστημα.

Οι μέθοδοι χορήγησης φαρμάκου από το δέρμα διακρίνονται στις παρακάτω κατηγορίες, ανάλογα με την κατανομή της δραστικής ουσίας σε συγκεκριμένες περιοχές του οργανισμού:

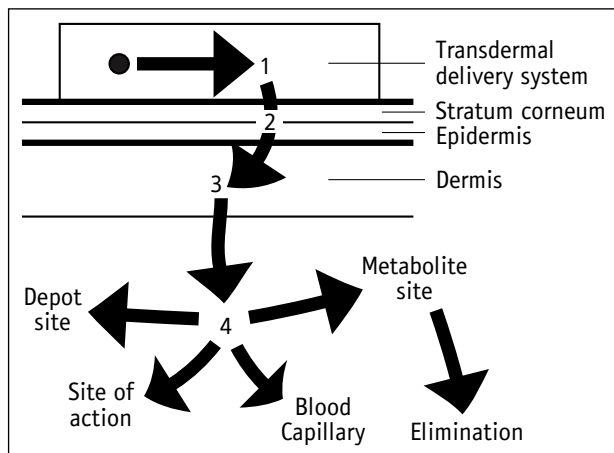
- Τοπική/Δερματική χορήγηση (Topical/Dermal drug delivery): εφαρμογή για την τοπική φροντίδα του δέρματος ή τη θεραπεία δερματικών παθήσεων π.χ. ακμή.
- Τοπική/Περιφερειακή χορήγηση (Topical/Regional drug delivery):



Εικόνα 1. Χορήγηση φαρμάκου από τη δερματική οδό - κατανομή της δραστικής ουσίας στον οργανισμό, σε συνδυασμό με την επιθυμητή δράση.



Εικόνα 2. Έμπλαστρο για διαδερμική χορήγηση φαρμάκου.



Εικόνα 3. Στάδια φαρμακοκινητικής κατά τη διαδερμική χορήγηση φαρμάκου.

χορήγηση με στόχο την τοπική ανακούφιση στους ιστούς που βρίσκονται αμέσως κάτω από την περιοχή της εφαρμογής π.χ. οστεοαρθρίτιδα.

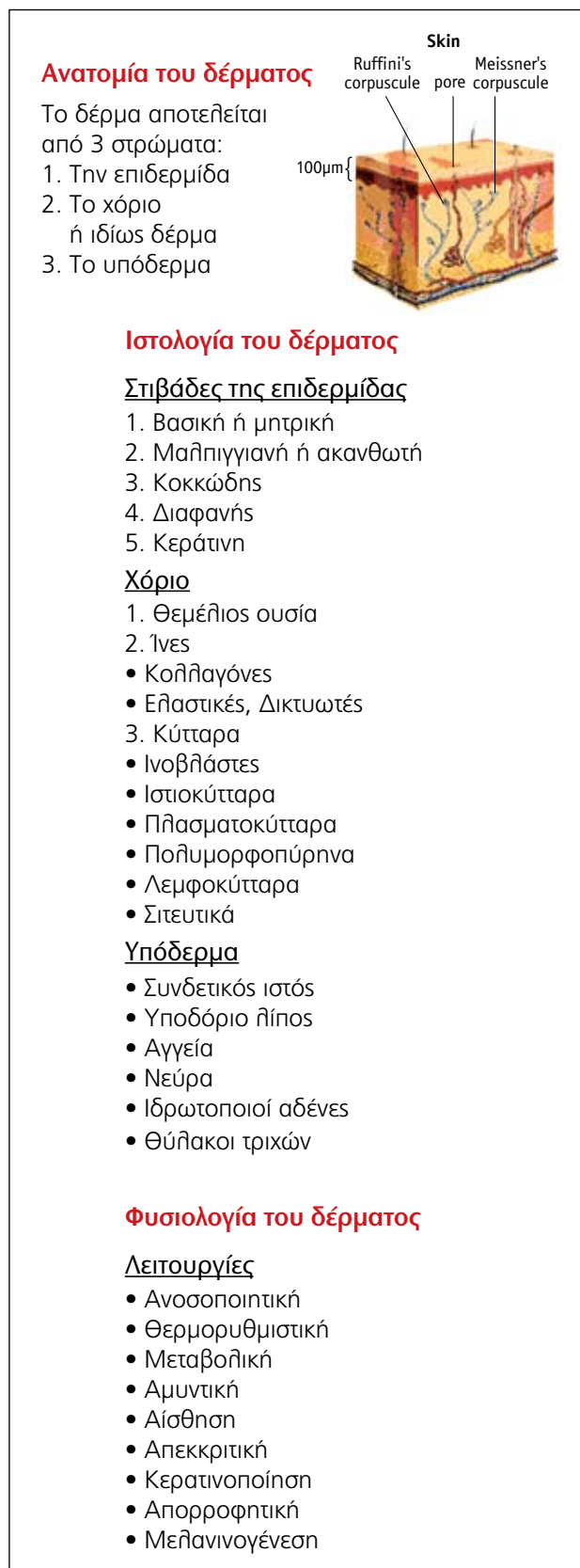
- Διαδερμική χορήγηση (Transdermal drug delivery, TDD): περιλαμβάνει ένα σύνολο κλινικών μεθόδων που στοχεύουν στη συστηματική κατανομή του φαρμάκου στον οργανισμό.

Αρκετά συστήματα τοπικής και διαδερμικής χορήγησης φαρμάκου χρησιμοποιούν την παθητική μετάδοση της ουσίας, που συνοδεύεται από διαφορετικούς βαθμούς απορρόφησης και συστηματικής κατανομής¹⁻³.

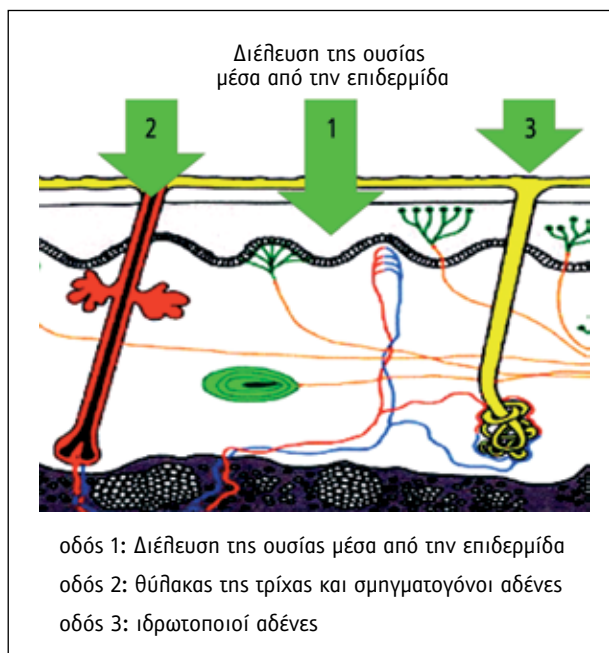
Ο κύριος τομέας της μελέτης της μεθόδου αυτής αφορά στους τρόπους ενίσχυσης της σχετικά χαμηλής διαπερατότητας του δέρματος, ώστε να διευκολυνθεί η απορρόφηση των φαρμάκων από τον οργανισμό.

ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟ-ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ

Ο δερματοεπιδερμικός φραγμός, στοχεύοντας στην προστασία του οργανισμού από τους εξωτερικούς βλαπτικούς παράγοντες, επιτρέπει τη διέλευση μορίων μέσα από την επιδερμίδα, μόνον όταν αυτά τηρούν ορισμένες προδιαγραφές, π.χ. χαμηλό μοριακό βάρος (<500 Dalton), μέτριο βαθμό λιποφιλικότητας (octanol-water partition coefficient: 10-1.000), μέτρια υψηλό σημείο τήξης (<200°C) κ.ά.



Εικόνα 4. Ανατομία, ιστολογία και φυσιολογία του δέρματος.



Εικόνα 5. Οδοί διέλευσης προς το δέρμα. Οδός 1: Διέλευση της ουσίας μέσα από την επιδερμίδα. Οδός 2: Θύλακας της τρίχας και σμηγματογόνοι αδένες. Οδός 3: Ιδρωτοποιοί αδένες.

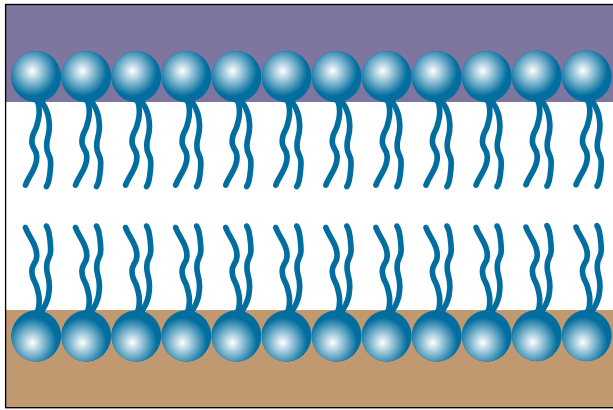
Ακόμα κι όταν ένα ενεργό συστατικό κατέχει αυτές τις ιδιότητες, είναι συνήθως αναγκαία η συνεισφορά επιπρόσθετων μέσων για την αύξηση της διαπερατικότητας του συστατικού αυτού διαμέσου του δέρματος^{2,5}.

ΟΔΟΙ ΔΙΕΛΕΥΣΗΣ ΠΡΟΣ ΤΟ ΔΕΡΜΑ

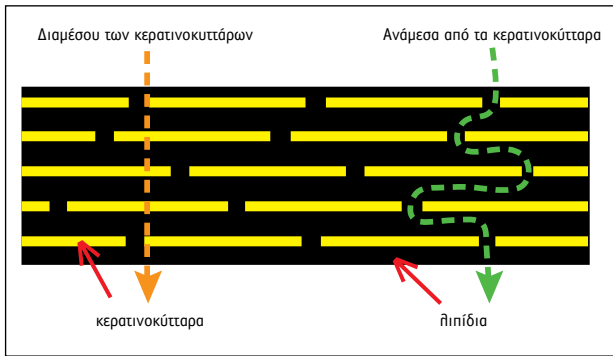
Παρόλο που η διέλευση της δραστικής ουσίας γίνεται ευκολότερα μέσω των πόρων του δέρματος (οδοί 2 και 3 - εικόνα 5), το ποσοστό της επιφάνειας που καλύπτουν αυτοί σε σχέση με τη συνολική δερματική επιφάνεια είναι πάρα πολύ μικρό (~0,1%) κι έτσι η οδός της διέλευσης μέσα από την επιδερμίδα (οδός 1) θεωρείται η σημαντικότερη. Εξάιρεση αποτελεί η περίπτωση των ιόντων ή μεγάλων πολικών μορίων, όπου οι δρόμοι 2 και 3 φαίνεται ότι αποκτούν μεγαλύτερη σημασία^{4,5}.

ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑΣ

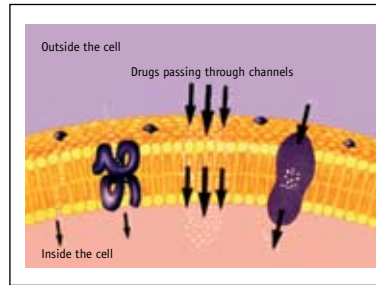
Τα λιπίδια αποτελούν ένα 10-30% του συνολικού όγκου της επιδερμίδας και παρουσιάζουν οργάνωση διπλής στιβάδας.



Εικόνα 6. Λιπίδια της επιδερμίδας.



Εικόνα 7. Διέλευση της ουσίας μέσα από την επιδερμίδα.



Εικόνα 8. Οι υδρόφιλες ουσίες περνούν διαμέσου της διπλής λιπιδιακής μεμβράνης των κερατινοκυττάρων μέσα από τα κανάλια που περιέχονται σε αυτή.

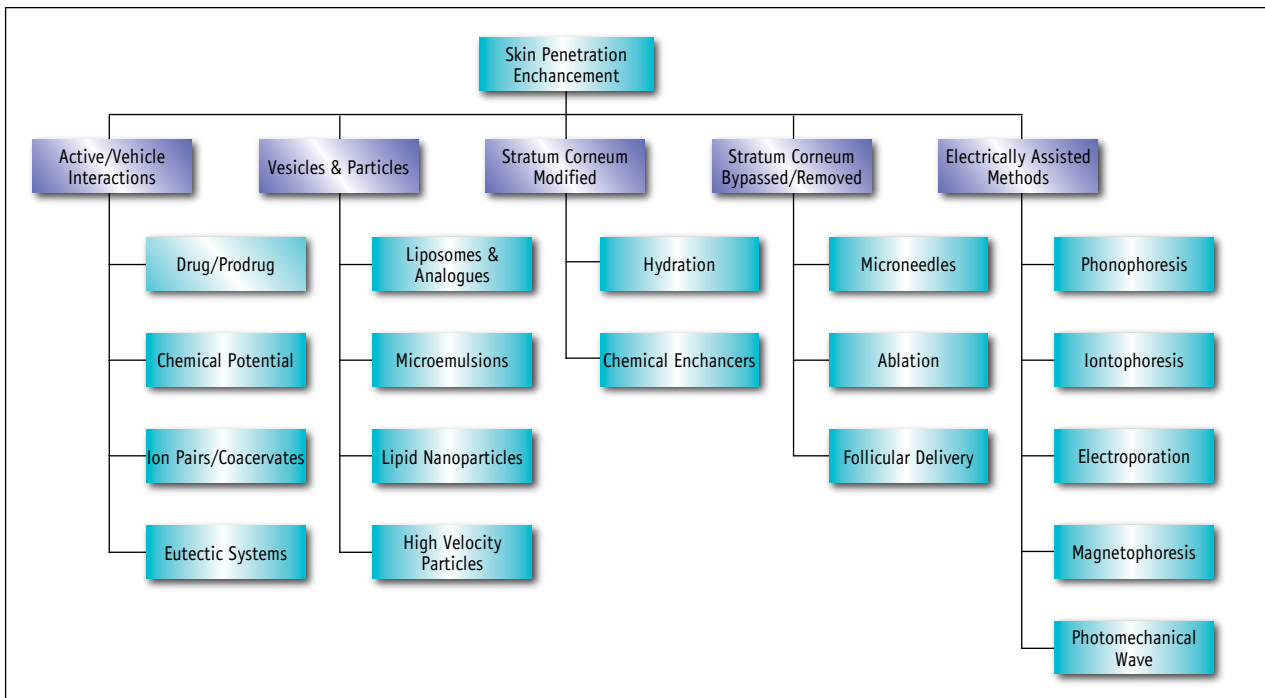
ΔΙΕΛΕΥΣΗ ΤΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ

- Διαμέσου των κυττάρων (transcellular)
- Ανάμεσα από τα κύτταρα (intercellular)

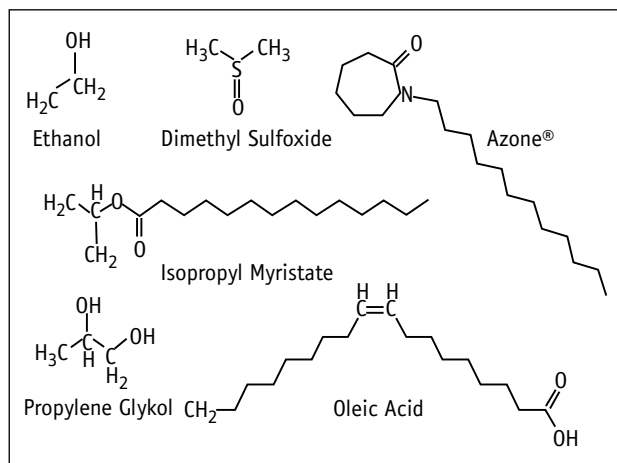
Η κύρια οδός καθορίζεται από το συντελεστή K (stratum corneum-formulation partition coefficient). Οι υδρόφιλες ουσίες περνάνε κυρίως διαμέσου των κυττάρων, ενώ οι λιπόφιλες, αντίθετα, από το λιγότερο ευθύ δρόμο που περνάει ανάμεσα από τα κύτταρα^{1,5}.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΙΣΧΥΣΗ ΤΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ

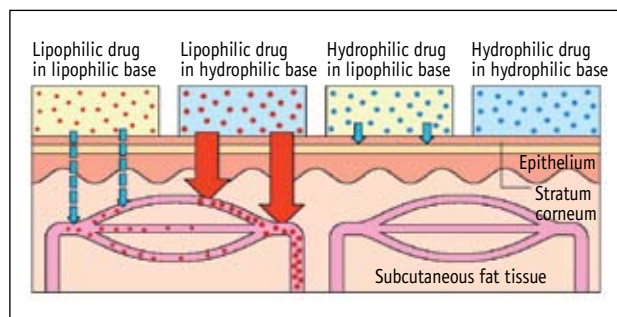
1. Υπερκορεσμός



Εικόνα 9. Μέθοδοι για την ενίσχυση της δερματικής διαπερατότητας.



Εικόνα 10. Χημικές δομές τυπικών χημικών ενισχυτών της διαπερατότητας.

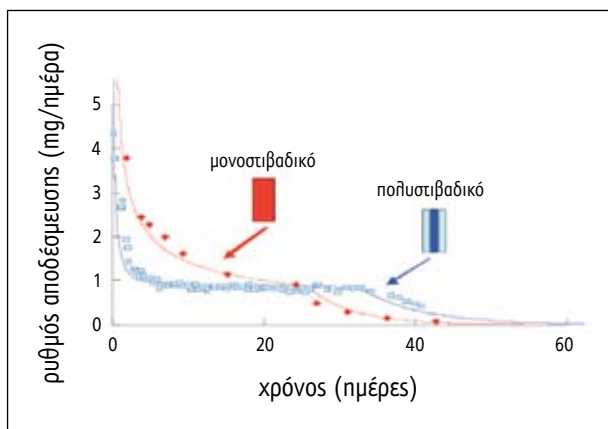


Εικόνα 11. Υδρόφιλοι, λιπόφιλοι και μικτοί τύποι φαρμάκων για τοπική ή διαδερμική χορήγηση.

2. Νερό (ενυδάτωση)
3. Άλλοι χημικοί παράγοντες
4. Φυσικές διατάξεις ελέγχου της δερματικής διαπερατότητας
 - Υπέρηχοι
 - Ιοντοφόρηση
 - Ηλεκτροφόρηση
 - Μικρο-ακίδες
5. Μεταφορείς Ουσιών
 - Νανογαλακτώματα
 - Λιποσώματα
 - Νανοσωματίδια κ.ά.

Υπερκορεσμός

Βασίζεται στην αύξηση της θερμοδυναμικής δραστηριότητας της χορηγούμενης ουσίας, που συνεπάγεται και την αύξηση της διαφοράς συγκεντρώσεων ($C_v - C_r$) στον 1ο νόμο του Fick^{1,2}.



Εικόνα 12. Κινητική αποδέσμευσης από μονοσιβαδικά και πολυσιβαδικά συστήματα: θεωρητική πρόβλεψη (συνεχείς γραμμές) και πειραματική επαλήθευση (σημεία).

Ενυδάτωση της κεράτινης στιβάδας

Αποτελεί μια από τις σημαντικότερες παραμέτρους που μπορούν να αυξήσουν τη διείσδυση των δραστικών ουσιών στο δέρμα. Η αύξηση του ποσοστού υγρασίας της επιδερμίδας προκαλεί τη διαστολή της συμπαγούς δομής των κερατινοκυττάρων και μπορεί να επιτευχθεί είτε με παροχή νερού, είτε με πρόληψη της απώλειάς του^{3,5}.

Χημικές μέθοδοι

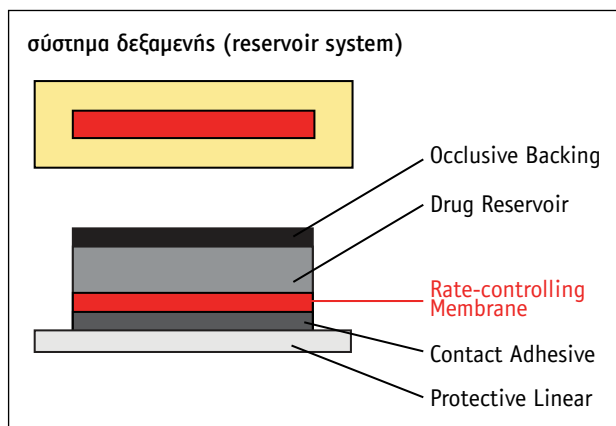
- Μείωση ποσοστού λιπιδίων της κεράτινης στιβάδας.
- Μεταβολή του συντελεστή K (partition coefficient: patch/skin).
- Διάσπαση της δομής διπλής μεμβράνης των λιπιδίων.
- Μετατοπίσεις δεσμευμένου νερού.
- Απώλεια κερατινοκυττάρων.
- Απολέπιση κεράτινης στιβάδας²⁻⁶.

Χημικοί ενισχυτές της διαπερατότητας

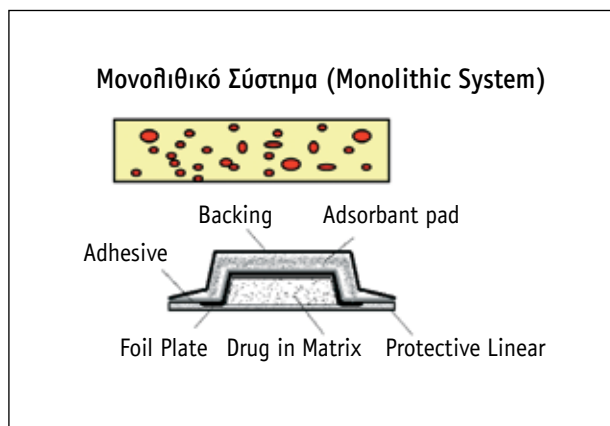
Οι χημικές δομές μερικών τυπικών χημικών ενισχυτών της διαπερατότητας φαίνονται στην εικόνα 10.

ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

Με τα πολυμερικά συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης μπορεί να επιτευχθεί ασφαλής, παρατεταμένη και τοπική χορήγηση βιοδραστικών ουσιών. Γίνεται



Εικόνα 13. Σύστημα δεξαμενής (reservoir system).



Εικόνα 14. Μονολιθικό σύστημα (monolithic system).

έρευνα για το βέλτιστο σχεδιασμό των συστημάτων αυτού του τύπου με στόχο την επίτευξη επιθυμητού ρυθμού αποδέσμευσης^{2,4}. Στην εικόνα 12 φαίνεται ότι με τη χρήση πολυστοιβαδικών συστημάτων, στα οποία η συγκέντρωση του φαρμάκου κατανέμεται κατάλληλα στις στοιβάδες του, είναι δυνατόν να επιτευχθεί σταθερός ρυθμός αποδέσμευσης για μεγάλο χρονικό διάστημα. Τα πολυμερικά συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης χαρακτηρίζονται από:

- τους μηχανισμούς αποδέσμευσης,
- το σχεδιασμό του συστήματος (matrix, reservoir),
- τον τύπο του πολυμερούς.

ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ - ΕΜΠΛΑΣΤΡΑ (PATCHES)

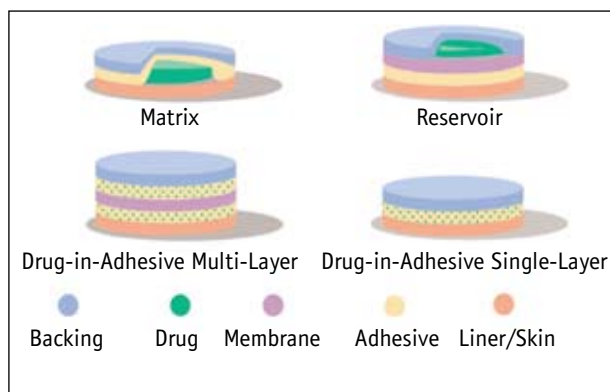
Τα αυτοκόλλητα δερματικά επιθέματα (έμπλαστρα) χρησιμοποιούν δύο θεμελιώδεις τύπους αποδέσμευσης που αντιστοιχούν σε δύο διαφορετικά συστήματα χορήγησης της δόσης φαρμάκου:

1. skin-controlled device

Σε αυτόν τον τύπο, η ρύθμιση του ποσοστού απορρόφησης του φαρμάκου γίνεται από το δέρμα.

Το σύστημα δεξαμενής αποτελείται από τέσσερα στρώματα:

- ένα αδιάβροχο στρώμα υποστήριξης,
- τη δεξαμενή των φαρμάκων,
- μια πολυμερική μεμβράνη ελέγχου ποσοστού αποδέσμευσης και
- το συγκολλητικό στρώμα που έρχεται σε άμεση επαφή με το δέρμα.



Εικόνα 15. Έμπλαστρα - Τύποι διατάξεων.

2. system-controlled device

Σε αυτόν τον τύπο, η ρύθμιση του ποσοστού αποδέσμευσης κι απορρόφησης του φαρμάκου γίνεται από το σύστημα χορήγησης της ουσίας.

Το μονολιθικό σύστημα έχει μόνο τρία στρώματα:

- ένα αδιάβροχο στρώμα υποστήριξης,
- μια πολυμερική μήτρα που περιέχει το φάρμακο και
- το συγκολλητικό στρώμα που βρίσκεται σε άμεση επαφή με το δέρμα.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΣΤΑ ΠΟΛΥΜΕΡΗ

- Διάχυση της ουσίας μέσω μιας πολυμερικής μεμβράνης. Αποτελεσματική στη διαδερμική χορήγηση (π.χ. αντισυλληπτικά έμπλαστρα ή έμπλαστρα νικοτίνης) και στα εμφυτεύσιμα συστήματα.

Εμπλάστρα νικοτίνης

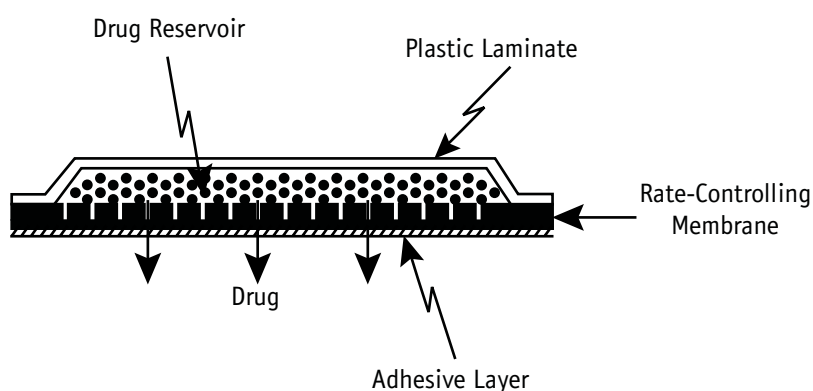
Η χορηγούμενη νικοτίνη χρησιμοποιείται για θεραπεία υποκατάστασης και έτσι δεν πρέπει να λαμβάνεται ποτέ από άτομα που συνεχίζουν το κάπνισμα, αφού υπάρχει κίνδυνος τοξικότητας (overdose), που μπορεί να προκαλέσει από ναυτία και εμέτους μέχρι και το θάνατο.

Εμπλάστρα νικοτίνης κατά του καπνίσματος



Εικόνα 16. Έμπλαστρα νικοτίνης.

Κάθετη διατομή ενός έμπλαστρου νικοτίνης



- Βιοδιάσπαση. Αποδέσμευση της ουσίας κατά την αποσύνθεση του πολυμερούς (π.χ. λόγω υδρόλυσης). Αποτελεσματική κυρίως στα εμφυτεύσιμα συστήματα.
- Απελευθέρωση ουσίας μετά από την αλληλεπίδραση με το κατάλληλο περιβάλλον (π.χ. αλλαγές pH, ιονικής ισχύος ή θερμοκρασίας).

ΟΙ ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΕΜΠΛΑΣΤΡΩΝ

Αντικαταθλιπτικά έμπλαστρα

Στις 28/03/2006, η Bristol-Myers Squibb Co. παρουσίασε το πρώτο δερματικό έμπλαστρο κατά της κατάθλιψης των ενηλίκων. Το έμπλαστρο δρα καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου όπως και τα αντικαταθλιπτικά έμπλαστρα, χορηγώντας έναν αναστολέα της μονοαμινοοξειδάσης διαμέσου του δέρματος.

Αφού έχουν περάσει ήδη τέσσερα χρόνια για να

λάβει την έγκριση από τον FDA, το έμπλαστρο έχει κυκλοφορήσει στη Ν.Υ. από τον Απρίλιο του 2006.

Οπιοειδή αναλγητικά και ανταγωνιστές

Η φεντανύλη είναι ένα ημισυνθετικό οπιοειδές με αναγνωρισμένη ενδοφλέβια αναισθητική και αναλγητική δράση, 80 φορές ισχυρότερη της παρεντερικής μορφίνης. Το χαμηλότερο μοριακό βάρος και η υψηλή λιποδιαλυτότητα της φεντανύλης διευκολύνουν την απορρόφηση από το δέρμα.

Η διαδερμική φεντανύλη είναι αποτελεσματική και καλά ανεκτή για την αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου. Η τριήμερη διάρκεια δράσης είναι σοβαρό πλεονέκτημα για τους ασθενείς που πρέπει να λαμβάνουν σταθερή δόση οπιοειδούς (Megens et al).

Επιθέματα για τοπική επουλωτική θεραπεία

Πρόσφατα κυκλοφόρησαν στην αγορά υδροκολο-

Therapy	Drug Delivered by TDD
Motion Sickness	Scopolamine
Anti-angina	Nitroglycerine
Hypertension	Clonidine
Smoking Cessation	Nicotine
Hormone Replacement Therapy	Estradiol, Estradiol/ Progestin, Testosterone
Pain Management	Fentanyl, Lidocaine

Εικόνα 17. Θεραπευόμενα νοσήματα με τη χρήση εμφλάστρου.

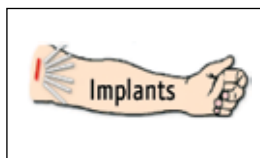


Εικόνα 18. Αντισυλληπτικά εμφλάστρα.

ειδή επιθέματα, με στόχο την άμεση ανακούφιση σε περιπτώσεις μικροτραυματισμού, εκδοράς ή εγκαυμάτων 1ου και 2ου βαθμού. Τα επιθέματα αυτά ενεργούν πάνω στην πληγή όπως και το τεχνητό δέρμα. Έχουν δράση αναλγητική, αντιβακτηριδιακή και δημιουργούν τις κατάλληλες συνθήκες υγρασίας για την επούλωση του τραύματος. Είναι διαφανή, αδιάβροχα και μπορούν να παραμείνουν στο δέρμα τουλάχιστον 7 ημέρες.

Έμφλαστρα σκοπολαμίνης κατά της ναυτίας

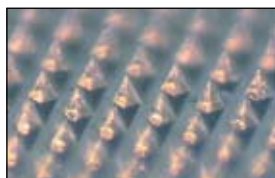
Η σκοπολαμίνη είναι πολύ δραστική για την πρόληψη της ναυτίας, αλλά, όταν χορηγείται παρεντερικά ή από το στόμα, παρουσιάζει μεγάλη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Η διαδερμική χορήγηση με patch που εφαρμόζεται πίσω από το αυτί επιτυγχάνει χαμηλά αλλά δραστικά επίπεδα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα, με διάρκεια δράσης περίπου 72 ώρες.



Εικόνα 19. Εμφυτεύσιμα συστήματα.



Εικόνα 20. Εμφυτεύσιμα συστήματα.



Εικόνα 21. Διατάξεις μικροβελονών.

Αντισυλληπτικά εμφλάστρα

Έχουν εγκριθεί από τον FDA από το 2001. Διατηρούν χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων και προλαμβάνουν την ωορρηξία. Ο σχεδιασμός τους αποτελείται από διάταξη τύπου reservoir-system. Διάρκεια: 1 μήνας (3 εμφλάστρα). Η δόση αποδέσμευσης του φαρμάκου ρυθμίζεται από τον τύπο της μεμβράνης, από την αντίσταση του δέρματος στη διάχυση κι από τη θερμοδυναμική δράση του φαρμάκου.

Εμφυτεύσιμα συστήματα

Τα Norplant αποτελούνται από 6 εμφυτεύσιμα sticks ελαστικής μεμβράνης πυριτίου που απελευθερώνουν σταθερή δόση της συνθετικής ορμόνης levonorgestrel. Τοποθετούνται κάτω από το δέρμα (υπόδερμα) στην εσωτερική πλευρά του γυναικείου μπράτσου. Αναστέλλουν την ωορρηξία και την πάχυνση του ενδομητρίου. Παρέχουν μια πολύ αποτελεσματική και εύκολα αναστρέψιμη μέθοδο αντισύλληψης. Διάρκεια: 5 έτη.

ΦΥΣΙΚΟ-ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

Διατάξεις μικρο-βελονών (Micro-needle Arrays)

Ανήκουν στην κατηγορία των βιολογικών μικροηλεκτρομηχανικών συστημάτων (Biological micro-electromechanical systems or BioMEMS) και είναι πολύ ελπιδοφόρα καινοτομικά συστήματα για τη διαδερμική χορήγηση φαρμάκων^{1,4,5}.

Η ανώδυνη αυτή μέθοδος χρησιμοποιεί μια σειρά αιχμηρών, μικροσκοπικών και κοίλων βελονών για να διαπεράσει τον επιδερμικό φραγμό και να χορηγήσει ουσίες ή να εξάγει βιολογικά ή/και παθολογικά συστατικά.

Μαθηματική περιγραφή για τη διαδερμική διαπερατότητα

Παρόλο που το δέρμα αποτελεί μια τόσο ετερογενή μεμβράνη, το φαινόμενο της δερματικής διαπερατότητας μπορεί να περιγραφεί μαθηματικά από τον πρώτο νόμο του Fick για τη διάχυση (σε συνθήκες σταθερής κατάστασης):

$$J = \frac{DAK(C_v - C_r)}{h}$$

Όπου:

A = diffusional surface area

C_v = conc. in vehicle

C_r = conc. in receptor phase

h = diffusional pathlength

J = flux

D = diffusion coefficient

K = partition coefficient

- Η C_r συνήθως είναι πολύ μικρή κι έτσι όπου C_v-C_r μπορεί να θεωρηθεί κατά προσέγγιση ίση με τη C_v.
- Ο συντελεστής διαπερατότητας καθορίζει τη διαδερμική απορρόφηση

Απορρόφηση = ροή = (mg/cm²/sec) = P x A x (C_v - C_r)

Συντελεστής διαπερατότητας = $P = \frac{D \times K}{h}$ (cm/sec)

Όπου:

A = Surface area of patch

D = Diffusivity of drug in membrane (skin)

K = Partition coefficient (patch/skin)

C = Concentration in donor or receptor (patch or skin)

h = Thickness of membrane (skin)

Σε αντίθεση με τα περισσότερα διαδερμικά συστήματα, αυτή η μέθοδος επιτρέπει τη μετακίνηση μεγαλύτερων μορίων όπως: πρωτεϊνών, αντισωμάτων, εμβολίων και πολυπεπτιδίων.

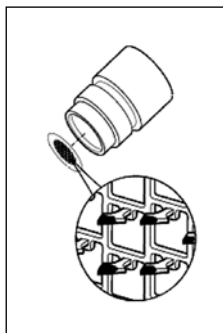
Συστήματα υπερήχων

Οι υπερηχητικοί παλμοί (~ 20 kHz) παράγονται από ένα μετατροπέα τύπου πιεζοηλεκτρικού κρυστάλλου. Η έκθεση του δέρματος στους υπερηχούς



Εικόνα 22. Βασικός σχεδιασμός διάταξης μικροακίδων.

Βασικός σχεδιασμός διάταξης μικροακίδων



Εικόνα 23. Transdermal patch: Η μήτρα περιέχει πρωτεΐνες που διαχέονται στα τριχοειδή αγγεία και περνούν στην κυκλοφορία.

προκαλεί τη δημιουργία οπών στα κερατινο-κύτταρα και την αύξηση των ενδοκυτταρικών διαστημάτων.

Ιοντοφόρηση

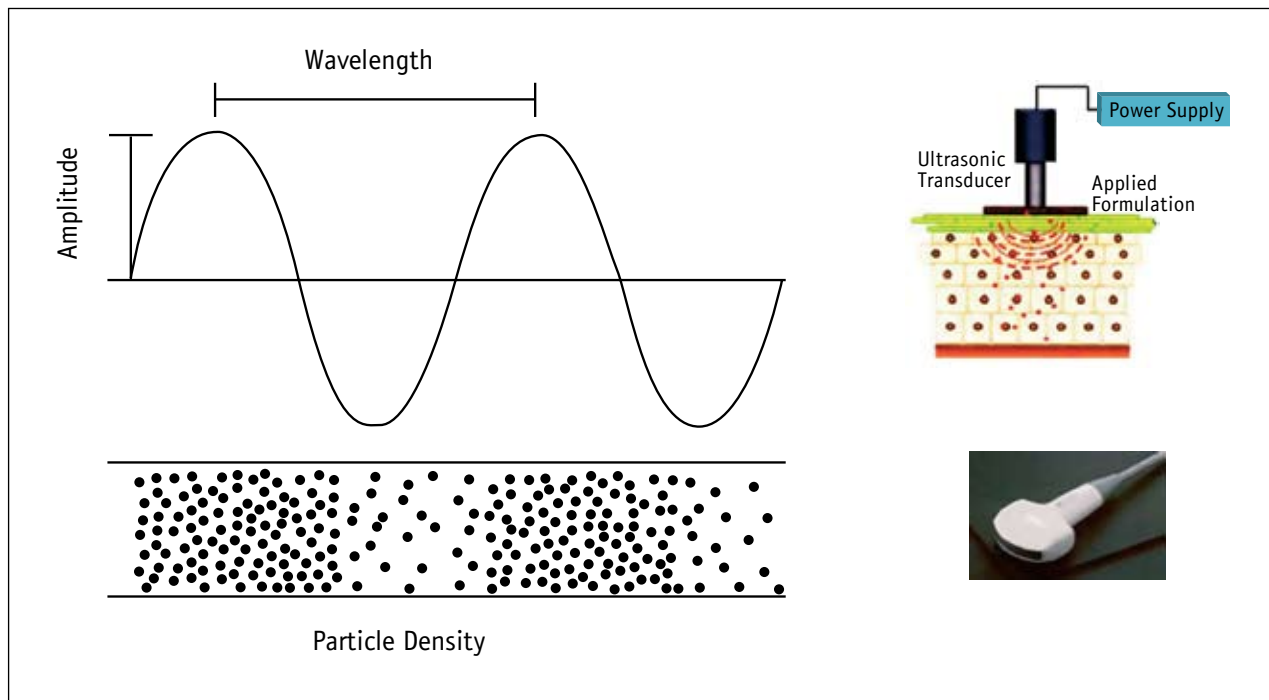
Ηλεκτρικό ρεύμα χαμηλής έντασης εφαρμόζεται στο δέρμα, εξασφαλίζοντας την απαραίτητη δύναμη για την εισχώρηση των μορίων της χορηγούμενης ουσίας. Ο αριθμός των φορτισμένων σωματιδίων που μετακινούνται μπορεί να ρυθμιστεί ανάλογα με την ένταση του ρεύματος^{1,4,5}.

Ηλεκτροφόρηση

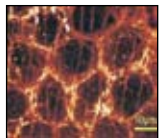
Σε αντίθεση με την ιοντοφόρηση όπου εφαρμόζεται ένα χαμηλό δυναμικό, η ηλεκτροφόρηση προϋποθέτει την εφαρμογή αρκετά υψηλότερης τάσης για μια χρονική περίοδο από 10 μs έως 100 ms.

Η ηλεκτροφόρηση δημιουργεί προσωρινούς υδρόφιλους πόρους (υδάτινες διαδρομές) κατά μήκος του δερματικού φραγμού, χάρη σε ένα μηχανισμό στιγμιαίας αναδιάταξης των λιπιδίων.

Οι πόροι αυτοί επιτρέπουν τη μετακίνηση μακρομορίων με ένα συνδυασμό μηχανισμών διάχυσης, ηλεκτροφόρησης και ηλεκτροόσμωσης^{1,4,5}.



Εικόνα 24. Συστήματα υπερήχων.



Εικόνα 25. Υδροφιλά ενδοκυτταρικά κανάλια.



Εικόνα 26. Ηλεκτρόδια ιοντοφόρησης.

βαθμό ώστε να επιτρέψουν τη μεταφορά ουσιών ή την απόσπαση υλικού.

Ενέσεις χωρίς βελόνες (Needle-less injectors)

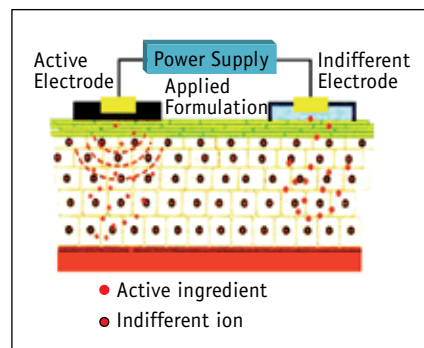
Χρησιμοποιούν υψηλή πίεση για την εκτόξευση υγρού διαμέσου του δέρματος (χωρίς τη χρήση βελόνας).

Έχουν χρησιμεύσει σε επιδημικές και στρατιωτικές εφαρμογές, αφού επιτρέπουν μαζικούς εμβολιασμούς (>600/h), έχουν, όμως, δημιουργήσει προβληματισμό σχετικά με την πιθανότητα μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.

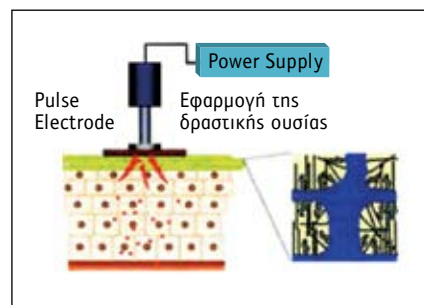
Ακτινοβολία Laser

Τα συστήματα Laser έχουν εφαρμοστεί ήδη σε πολλούς τομείς της ιατρικής.

Με εξαιρετική ακρίβεια μπορούν να μεταφέρουν ενεργειακούς παλμούς, δημιουργώντας οπές ή αφαιρώντας λεπτές στιβάδες της επιδερμίδας μέχρι έναν επιθυμητό βαθμό ώστε να επιτρέψουν τη μεταφορά ουσιών ή την απόσπαση υλικού.



Εικόνα 27. Ιοντοφόρηση.



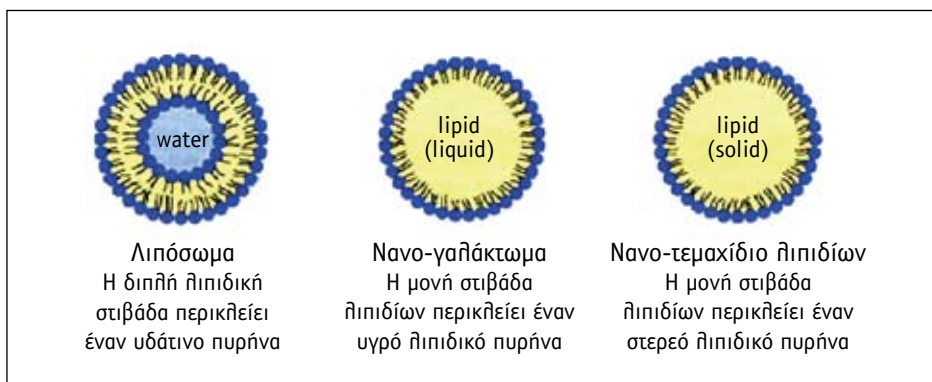
Εικόνα 28. Ηλεκτροφόρηση.

Νανο-συστήματα μεταφοράς ουσιών

Η βιομηχανική παραγωγή των nano-συστημάτων μεταφοράς προϋποθέτει υψηλής ακρίβειας τεχνικές, όπως η ομογενοποίηση υψηλής πίεσης, αφού η παρα-



Εικόνα 29. *Transdermal laser system.*



Εικόνα 30. *Δομές νανο-συστημάτων με δράση μεταφοράς ουσιών.*

σκευή των συστημάτων υψηλής διασποράς συνήθως απαιτεί μεγάλη ποσά ενέργειας.

Λιποσώματα

Τα φωσφολιπίδια είναι μόρια που σχηματίζουν διπλές μεμβράνες στα υδάτινα περιβάλλοντα, διαμορφώνοντας κύστες που ονομάζονται λιποσώματα. Η διαμόρφωση αυτή σε κύστες αποτελεί τη βάση του σχηματισμού των κυτταρικών μεμβρανών και διαμερισμάτων. Τα λιποσώματα, με την εξαιρετική ικανότητά τους για αλληλαγή της διαμόρφωσής τους, μπορούν να εισχωρήσουν στο δέρμα, διαπερνώντας του μικροσκοπικούς πόρους (~20 nm) της βασικής μεμβράνης (δερματοεπιδερμικός φραγμός).

Τα λιποσώματα έχουν βρει πολλές εφαρμογές ως μεταφορείς ουσιών. Συχνά μπορεί να μεταφέρουν υδρόφιλες ουσίες στον υδάτινο πυρήνα τους. Επιπλέον, οι λιπόφιλες ή ετερόφιλες ενώσεις μπορούν να μεταφερθούν αν ενσωματωθούν στη διπλή λιπιδική μεμβράνη.

Στην παρασκευή των καλλυντικών προϊόντων χρησιμοποιούνται επίσης, συχνά, άδεια λιποσώματα, αφού έχουν την ικανότητα να αυξάνουν την ενυδάτωση της επιδερμίδας^{4,5}. Τα τελευταία χρόνια γίνονται αρκετές πρόοδοι στον τομέα αυτόν, όπως και στην έρευνα για νέες φόρμες νανο-συστημάτων μεταφοράς ουσιών π.χ. νανο-γαλακτώματα, νανο-τεμαχίδια, transfersomes, niosomes κ.ά.^{2,4}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η δερματική διαπερατότητα μπορεί να ρυθμιστεί

από ένα σύνολο διαφορετικών τεχνικών, συστημάτων και μηχανισμών.

Πλεονεκτήματα κατά την κλινική εφαρμογή

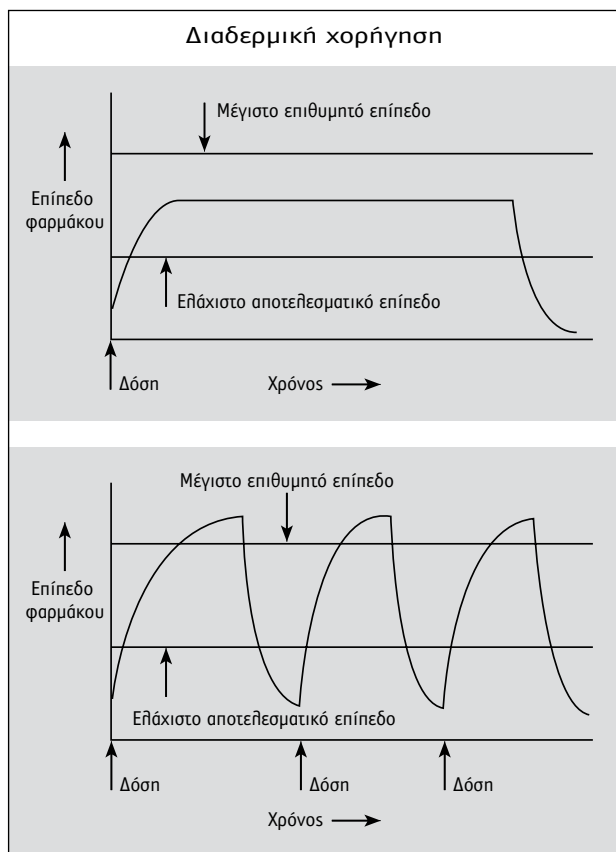
- διατήρηση σταθερών θεραπευτικών επιπέδων του φαρμάκου
- μείωση της δόσης και των παρενεργειών σε άλλα συστήματα του οργανισμού
- σχετικά ανώδυνη και μη επεμβατική εναλλακτική θεραπεία
- αποφυγή της επίδρασης του πεπτικού συστήματος και της πιθανής αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα ή τροφή
- ταχύτητα κι αμεσότητα στο χρόνο δράσης
- έλεγχος αποδέσμευσης δραστικής ουσίας
- σχετικά χαμηλό κόστος κι εύκολη εφαρμογή (και σε εξω-νοσοκομειακό περιβάλλον)
- δυνατότητες για αυτοχορήγηση, θεραπεία διάρκειας αρκετών ημερών με μία μόνο εφαρμογή ή και για την άμεση διακοπή της θεραπείας

Περιορισμοί κατά την κλινική εφαρμογή

- δεν είναι εύκολο να καθοριστεί η παράμετρος της βιοδιαθεσιμότητας για τα παρασκευάσματα τοπικής και διαδερμικής χορήγησης
- ικανότητα επικόλλησης (εξαρτάται και από τις παραμέτρους του δέρματος, π.χ. δερματική παθολογία κ.ά.)
- συχνά απαιτείται η διάθεση περισσότερου χρόνου για



Εικόνα 31. *Αλλαγή διαμόρφωσης λιποσωμάτων.*



Εικόνα 32. Διατήρηση σταθερών θεραπευτικών επιπέδων του φαρμάκου με τη διαδερμική χορήγηση.

την εκτέλεση της θεραπευτικής πράξης (εφαρμογής και χειρισμών)

- οι μέθοδοι δεν μπορούν να εφαρμοστούν για όλους τους τύπους ενώσεων
- πιθανότητα πρόκλησης ερεθισμών κι ευαισθητοποίησης του δέρματος
- κίνδυνος για την πρόκληση κάποιας μόνιμης βλάβης στην ανατομία ή τη λειτουργία του δερματοεπιδερμικού φραγμού από κακό χειρισμό ή άλλες αιτίες π.χ. αύξηση του ποσοστού επιδερμικής απώλειας νερού (TEWL: transepidermal water loss)
- πιθανές παρενέργειες από την έκθεση σε ακτινοβολία
- πιθανότητα μόλυνσεων (π.χ. micro-needle arrays)

Προβλήματα βιοηθικής

Για την έρευνα στον τομέα αυτό απαιτούνται εκτεταμένα πειράματα σε ζώα, αν και πρόσφατα έχει εφαρμοστεί σαν εναλλακτική λύση σε πολλές περιπτώσεις

η χρήση του τεχνητού δέρματος. Με τη χρήση μερικών από αυτές τις μεθόδους, δημιουργείται η δυνατότητα για ευκολότερη χρήση και διανομή των παράνομων ουσιών.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η δυναμική των τοπικών και διαδερμικών μεθόδων χορήγησης φαρμάκου γίνεται ήδη φανερή από τις πολυάριθμες εφαρμογές που επεκτείνονται και σε άλλους συναφείς τομείς της ιατρικής όπως η αθλητιατρική, η φυσικοθεραπεία, η αισθητική δερματολογία κ.ά.

Οι έρευνες καλύπτουν πολλαδιά διαφορετικά πεδία και στοχεύουν στην αύξηση της αποτελεσματικότητας των τεχνικών αυτών, στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και περιορισμών και στην αύξηση της ανταγωνιστικότητας των αντίστοιχων εμπορικών προϊόντων, συγκριτικά με τις τρέχουσες και παραδοσιακές μεθόδους.

Θεωρείται πολύ πιθανό, μέσα στην επόμενη δεκαετία, οι τοπικές και διαδερμικές μέθοδοι να είναι εξίσου συχνές κι εφαρμόσιμες όσο και οι συμβατικές μέθοδοι της παρεντερικής ή από του στόματος χορήγησης.

Παρόλα αυτά, οι τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται σε αυτά τα συστήματα βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο και προϋποθέτουν ακόμα αρκετές μελέτες μέχρι να μπορέσουν να προσεγγίσουν τις προοπτικές που οραματίζονται.

SUMMARY

The objective of this article is to review our understanding of the skin barrier and its potential as a drug delivery route. The science of administering drugs through the skin is a complex but also very interesting opportunity. By avoiding issues related to invasive methods or the effects on the gastrointestinal tract and first-pass metabolism, topical and transdermal delivery can enhance therapeutic efficacy while maintaining effective levels.

Considerable research efforts have been made in this area and a lot of strategies for enhancing skin penetration have been developed over the last few years. The most commonly used system for this type of delivery is the skin patch, providing various applications. Several topical and transdermal delivery technologies are described including the use of suitable formulations, carriers and vesicular systems, chemical penetration enhancers and supersaturated

systems. New physical methods are also proposed such as micro-needle arrays, laser systems, iontophoresis, sonophoresis, and others. The possibilities for this sector are quite broad while researchers around the world are trying to find new solutions improving the efficiency, safety and convenience and decreasing side effects.

Key words: *topical and transdermal drug delivery, skin penetration.*

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑΣ

Φένια Φράγκου
Εγνατίας 83, Θεσσαλονίκη
Τ.Κ. 546 35
E-mail: fenia_fragkou@yahoo.gr

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Down JA, Harvey NG. Minimally Invasive Systems for Transdermal Drug Delivery. In Guy RH, Hadgraft J (Eds.) *Transdermal drug delivery*, 2nd Edition, Marcel Dekker, New York, 2003, pp. 305-326.
2. Kenneth A. Walters and Keith R. Brain. *Dermatological Formulation and Transdermal Systems*. In Kenneth A. Walters (Eds.) *Dermatological and Transdermal Formulations*, Marcel Dekker, New York, 2002, pp.319-400.
3. Walters KA, Hadgraft J, eds. *Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement*. New York: Marcel Dekker, 1993.
4. Williams AC. Physical and Technological Modulation of Topical and Transdermal Drug Delivery. In *Transdermal and Topical Drug Delivery*, Pharmaceutical Press, London, 2003, pp. 123-159.
5. Daniels R. Strategies for Skin Penetration Enhancement. *Skin Care Forum Online Issue 37*, 2004.
6. Smith EW, Maibach HI, eds. *Percutaneous Penetration Enhancers*. Boca Raton: CRC Press, 1995.
7. Cross SE, Roberts MS. Physical Enhancement of Transdermal Drug Application: Is Delivery Technology keeping up with Pharmaceutical Development? *Current Drug Delivery 1* 2004; 81-92.