

Metody zwiększania przenikania substancji leczniczych przez skórę

Krzysztof Cal, Justyna Stefanowska

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji: Krzysztof Cal, Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej GUMed, ul. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, tel.: 58 349 3183, faks: 58 349 3190, e-mail: kcal@wp.pl

Methods for skin permeation enhancement of drug substances

Skin is the desirable route for the delivery of drug substances into the human body, however intact skin is normally permeable only for molecules with log P in the range of 1–3, smaller than 500 Da and present in a unionized form. Usually, obtained fluxes of drug substances are too low for the induction of systemic therapeutic effects. It is caused mainly by the lipophilic properties of the outer, dead layer of the skin – the *stratum corneum*. On the other hand, molecules that permeated the *stratum corneum* are easily taken up by capillary vessels present in the deeper skin. This article presents methods used for skin permeation enhancement. Various carriers, chemical permeation enhancers, electrically supported methods and devices, and the *stratum corneum* bypassing or removing methods are described and discussed.

Keywords: *stratum corneum*, skin permeation, skin permeation enhancement.

© Farm Pol, 2010, 66(7): 514-520

Wprowadzenie

Przez wiele lat skóra była miejscem aplikacji leków dermatologicznych, stosowanych w miejscowym leczeniu jej schorzeń. Obecnie coraz większe znaczenie mają preparaty aplikowane na skórę w celu leczenia stanów zapalnych tkanek położonych głębiej (mięśni i stawów) oraz preparaty podawane w celu wywołania działania ogólnego. Działanie leku nieograniczone tylko do skóry, pomimo podania go na jej powierzchnię, możliwe jest dzięki wchłanianiu substancji leczniczych przez skórę do głębiej położonych tkanek lub do krwiobiegu (**rycina 1**), [1–3].

Przezskórne podanie leku w celu wywołania działania ogólnego posiada szereg istotnych zalet, a wśród nich:

- pozwala uniknąć efektu pierwszego przejścia (metabolizm wątrobowy),

- eliminuje potencjalny rozkład substancji leczniczej w przewodzie pokarmowym,
- eliminuje działania niepożądane tej substancji na przewód pokarmowy,
- eliminuje interakcje substancji leczniczej z pokarmem i innymi lekami podawanymi doustnie,
- pozwala uzyskać efekt terapeutyczny po wchłonięciu niższych dawek,
- szybkość wchłaniania substancji leczniczej zależy od szybkości jej uwalniania (dotyczy transdermalnych systemów terapeutycznych),
- pozwala zmniejszyć częstotliwość aplikacji leków o krótkim biologicznym okresie półtrwania, co jest szczególnie ważne w terapii chorób przewlekłych (dotyczy transdermalnych systemów terapeutycznych).
Lipofilowość najbardziej zewnętrznej warstwy skóry – martwej warstwy rogowej (*stratum corneum*) – powoduje, że przenikaniu przez skórę ulegają przede wszystkim substancje lipofilowe (log P w zakresie 1–3), niepolarne (niejonowe) i o niskiej masie cząsteczkowej (<500 Da), choć i tak przenikanie tego typu związków przez skórę jest często niewystarczające do wywołania działania terapeutycznego. Istnieje więc konieczność zwiększenia lub nawet umożliwienia przenikania substancji leczniczych przez skórę, zarówno w odniesieniu do substancji liofilowych, jak i hydrofilowych. Metody najczęściej w tym celu wykorzystywane w praktyce i w pracach doświadczalnych zestawiono na **rycinie 2**.

Modyfikacje cząsteczek substancji leczniczych, dobór odpowiedniej postaci leku, inkorporacja leku w nośniki

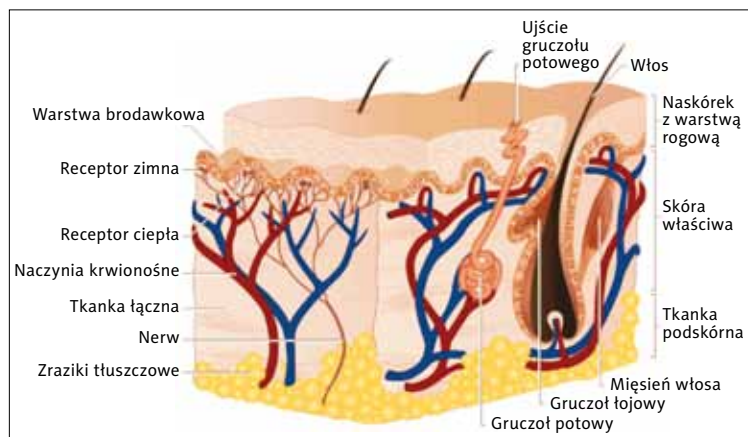
Proleki

Proleki są to prekursorzy substancji aktywnej, które ulegają enzymatycznym i/lub chemicznym przemianom w warunkach *in vivo* i uwalniają już aktywny/

właściwy lek, który wywołuje pożądaný efekt terapeutyczny. W przypadku gdy cząsteczka leku charakteryzuje się słabymi właściwościami penetracyjnymi, najczęściej z powodu niskiej lipofilowości, przenikanie może być zwiększone przez zmianę struktury chemicznej cząsteczki i zwiększenie jej lipofilowości, co poprawia zdolność przenikania i dyfuzji w układzie podłoże/*stratum corneum*. Skóra zawiera znaczące ilości niespecyficznej esteraazy, stąd też, na przykład, estry sterydów zapewniają lepsze miejscowe działanie przeciwzapalne niż niemodyfikowany steryd, ponieważ lipofilowe części molekuł przyłączone do cząsteczki sterydu (na przykład kwas walerianowy i betametazon) zwiększają wchłanianie do *stratum corneum*. Proleki są tworzone najczęściej przez kowalencyjne wiązanie aktywnej substancji z nieaktywną cząsteczką za pomocą wiązania estrowego. Proleki są eksperymentalnie wykorzystane do zwiększenia przezskórnego przenikania substancji, takich jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne, β -blokery, substancje przeciwnowotworowe [1–3].

Pary jonowe

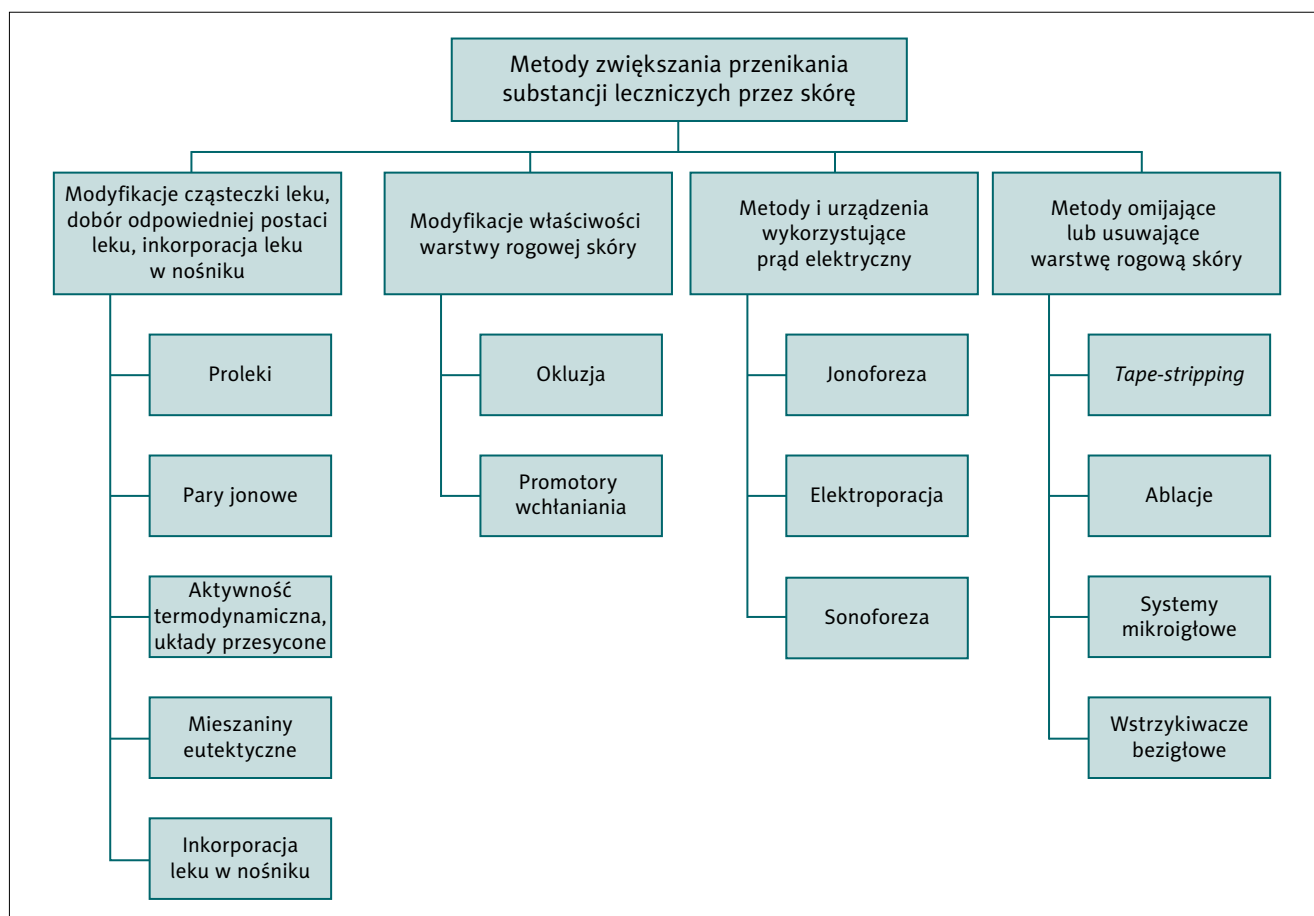
Obdarzone ładunkiem cząsteczki przenikają przez lipidową *stratum corneum* tylko w niewielkim stopniu. Metoda par jonowych wykorzystuje połączenie



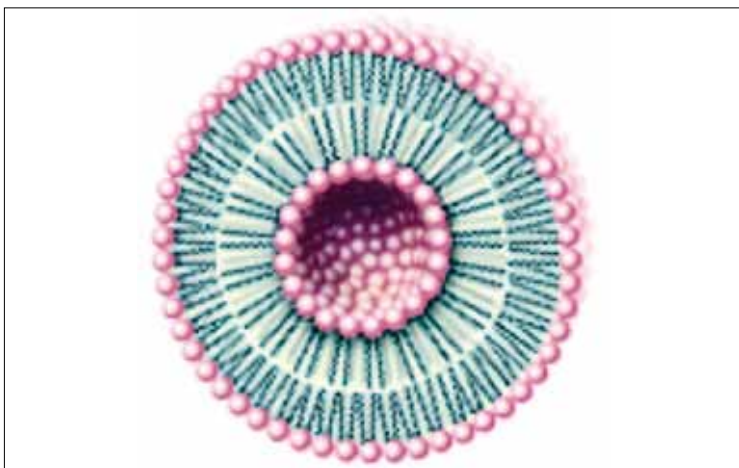
Rycina 1. Budowa skóry

naładowanej cząsteczki z obdarzoną przeciwnym ładunkiem cząsteczką leku – w ten sposób ładunek jest tymczasowo neutralizowany. Przeciwnie naładowane jony są związane siłami coulombowskimi. Pary jonowe z łatwością przenikają przez lipidy warstwy rogowej i dysocjują w żywych warstwach naskórka [1–3].

Przykładami wykorzystania par jonowych są ibuprofen z trietyloaminą oraz równomolowe mieszaniny kwasu salicylowego z aminami alkilowymi. Najnowsze badania nad parami jonowym dotyczą połączeń



Rycina 2. Metody zwiększania przenikania substancji leczniczych przez skórę



Rycina 3. Budowa liposomu [Encyclopedia Britannica, 2007]

indapamidu z kwasami organicznymi oraz kwasu aminolewulonowego z kwasem solnym i etanolem.

Aktywność termodynamiczna, układy przesycone

Największe przenikanie leku przez skórę występuje, gdy cząsteczka ma maksymalną aktywność termodynamiczną w podłożu. W stanie nasycenia występuje równowaga między frakcją nierozpuszczoną i roztworem, a aktywność termodynamiczna wynosi 1. Układ przesycony może być otrzymany przez odparowanie lotnego współrozpuszczalnika, ochłodzenie ogrzanego nasyconego roztworu do temperatury skóry lub przez absorpcję wody ze skóry do formulacji [1–3].

Mieszanki eutektyczne

Cząsteczka może dyfundować przez skórę tylko wtedy, gdy jest w postaci rozpuszczonej. Układ eutektyczny jest to mieszanina dwóch lub więcej substancji, które nie reagują ze sobą tworząc nową substancję, ale której temperatura topnienia jest niższa niż temperatura topnienia poszczególnych składników, co zwiększa rozpuszczalność i wchłanianie leku [1–3].

Dużym sukcesem było wprowadzenie na rynki produktów leczniczych EMLA® (mieszanina lidokainy i prilokainy) oraz S-Caine® (mieszanina lidokainy i tetrakainy). Obie mieszaniny mają temperaturę topnienia niższą niż temperatura pokojowa i są aplikowane w postaci kremu. Podłoże preparatu S-Caine® tworzy na skórze przylegającą warstwę, dzięki czemu dodatkowa okluzja nie jest wymagana. Powodzenie kremu EMLA® zapoczątkowało badania nad mieszaninami eutektycznymi zawierającymi inne leki, takie jak: testosteron, ibuprofen oraz propranolol.

Inkorporacja leku w nośniki

Liposomy

Liposomy są to kuliste pęcherzyki złożone z jednej lub kilku koncentrycznie ułożonych, podwójnych

warstw lipidów, których rdzeń stanowi kropla wody (**rycina 3**). Substancje hydrofilowe są inkorporowane w wodnym rdzeniu, a substancje lipofilowe w otocze lipidowej. Warstwa lipidowa jest utworzona zazwyczaj z fosfolipidów i cholesterolu, jako substancji stabilizującej [1–3].

Liposomy jako nośniki leków do podawania przezskórnego wzbudziły nieuzasadniony entuzjazm. Są one zbyt duże i za mało elastyczne, aby mogły łatwo penetrować i przenikać warstwę rogową. Liposomy mogą być absorbowane przez *stratum corneum*, gdzie w górnych jej warstwach następuje fuzja lipidowej otoczki i uwolnienie substancji leczniczej, która może następnie swobodnie dyfundować do głębszych warstw. Lipidy tworzące otoczkę liposomów mogą również pełnić rolę promotorów wchłaniania. Dużym problemem ograniczającym zastosowanie liposomów jest ich niestabilność. W celu zwiększenia ich elastyczności i trwałości proponowany jest szereg modyfikacji, na przykład elastyczne liposomy utworzone z polisorbatu do przezskórnego podawania retinolu.

Transferosomy

Transferosomy są elastycznymi liposomami, zbudowanymi z fosfolipidów, zazwyczaj z lecytyny, oraz surfaktantów: cholanu sodu, deoksycholanu sodu, polisorbatu 80, które nadają im elastyczność; zawierają również kilka procent etanolu. Transferosomy łatwo ulegają odkształceniom i dlatego są zdolne przenikać przez warstwę rogową. Po aplikacji na skórę formulacja, w której zawarte są transferosomy wysycha, a one same zaczynają tracić wodę, co powoduje ich spłaszczenie i skręcenie. W celu utrzymania stabilności osmotycznej transferosomy penetrują głębiej *stratum corneum*, gdzie zawartość wody jest większa [1–4].

Transferosomy zostały z powodzeniem wykorzystane do przezskórnego podawania licznych substancji leczniczych, takich jak retinol, diklofenak, triamcynolon, deksametazon, metotreksat, ketotifen, zydowudyna, etinylestradiol. Ketoprofen w postaci transferosomów znajduje się obecnie w fazie III badań klinicznych.

Etosomy

Liposomy i transferosomy zawierają do 10% etanolu. Etosomy są to liposomy, zbudowane głównie z fosfolipidów, zawierające 20–45% etanolu. Mechanizm działania etosomów na wzrost przeskornej penetracji nie jest do końca znany. Zarówno etanol, jak i fosfolipidy wchodzące w ich skład mogą pełnić rolę promotorów wchłaniania, jednak etosomy są znacznie lepszymi promotorami wchłaniania niż wodno-etanolowe lub etanolowe roztwory fosfolipidów. Wydaje się, że najpierw etanol zaburza uporządkowany układ lipidów w *stratum corneum*, a następnie etosomy penetrują warstwę rogową skóry. Etosomy zwiększają

przenikanie przez skórę ketotifenu, minoksydylu, testosteronu, acyklowiru, chlorowodoru triheksyfenidylu, kanabidiolu [1–3].

W niektórych krajach zarejestrowany jest krem „Supra-Vir”, zawierający acyklowir inkorporowany w etosomach, a erytromycyna oraz klindamycyna w tych nośnikach jest obecnie w fazie badań klinicznych.

Polimerosomy

Polimerosomy są to amfifilowe cząstki przypominające swoją dwuwarstwową budowę błony biologicznej. Zamiast łańcuchów fosfolipidowych składają się z syntetycznych kopolimerów, umożliwiają aplikowanie zarówno związków lipofilowych, jak i hydrofilowych. Wykazują dużą stabilność i biogodność. W polimerosomach są zamykane substancje lecznicze, enzymy, peptydy oraz przeciwciała o działaniu miejscowym lub ogólnym. W porównaniu do liposomów polimerosomy są bardziej elastyczne i w związku z tym bez przeszkód pokonują barierę warstwy rogowej [5].

Niosomy

Niosomy są zbudowane z niejonowych związków powierzchniowo czynnych. W porównaniu do liposomów są one bardziej elastyczne i stabilne, jednak często ograniczają przenikanie leków przez skórę [1–3].

Katesomy

Katesomy są to niefosfolipidowe pęcherzyki obdarzone ładunkiem dodatnim. Są stosowane do podawania substancji rozpuszczalnych w tłuszczach, na przykład pochłaniających promieniowanie UV i ceramidów lub substancji leczniczych rozpuszczalnych w wodzie, na przykład pantenolu [1–3].

Stałe nanocząstki lipidowe

Inkorporowanie leków w nanocząstki lipidowe pozwala ominąć problemy związane ze słabą rozpuszczalnością substancji leczniczych w wodzie oraz ich stabilnością. Rozmieszczenie inkorporowanego leku w nanocząstce zależy od właściwości poszczególnych składników (lipidów, surfaktantów i substancji leczniczej) oraz od metody otrzymywania. Lek może być równomiernie rozproszony w matrycy nanocząstki lub być obecny w rdzeniu albo otoczce. Lokalizacja substancji leczniczej w nanocząstce wpływa na szybkość uwalniania.

Prowadzone są liczne badania nad zastosowaniem stałych nanocząstek lipidowych do przezskórnego podawania leków, takich jak: isotretinoina, flurbiprofen, ketoprofen, naproksen, prednikarbat, retinol.

Wydaje się, że największą szansę powodzenia ma zastosowanie stałych nanocząstek lipidowych w kosmetykach, zwłaszcza w kremach z filtrami przeciwsłonecznymi oraz w preparatach do podawania substancji leczniczych do mieszków włosowych [6].

Mikroemulsje

Mikroemulsje są to układy składające się z fazy wodnej i olejowej oraz surfaktantów. Mikroemulsje uważane są za bardzo dobre płynne nośniki leków, gdyż charakteryzują się dużą stabilnością, łatwością formułacji, małą lepkością, zwiększeniem rozpuszczalności substancji leczniczej oraz małymi rozmiarami kropli [1–3].

Modyfikacje właściwości warstwy rogowej skóry

Okluzja

Okluzja powoduje zwiększenie nawodnienia warstwy rogowej naskórka poprzez uniemożliwienie parowania wody ze skóry. W celu wytworzenia warunków okluzyjnych stosuje się nieprzepuszczalne dla pary wodnej folie, a także specjalne opatrunki. Okluzję zapewnia również wazelina lub preparaty silikonowe, a więc podłoża niemające powinowactwa do wody i nieprzepuszczające pary wodnej. Warunkom okluzyjnym towarzyszy często zwiększenie przepływu krwi w naczyniach skórnych oraz podwyższenie temperatury powierzchni skóry. Wszystkie te czynniki zwiększają przenikanie leków przez skórę [1–3].

Okluzja została wykorzystana do zwiększania wchłaniania leków znieczulających miejscowo aplikowanych przed drobnymi zabiegami na skórze. Substancje te charakteryzują się właściwościami hydrofilowymi, a więc w standardowych warunkach aplikacji nie przenikałyby przez warstwę rogową skóry. Okluzja zalecana jest też przy aplikacji niektórych kortykosteroidów, na przykład w zapaleniach skóry czy łuszczycy. Okluzja występuje także przy aplikacji systemów transdermalnych.

Niestety, warunki okluzyjne przy dłuższym stosowaniu mogą powodować macerację skóry, a zwiększona wilgotność sprzyja rozwojowi bakterii. Kortykosteroidy stosowane w sposób niekontrolowany w warunkach okluzyjnych mogą wywoływać zmiany zanikowe skóry i, na skutek zbyt dużego wchłaniania do krwi, ogólnoustrojowe działania niepożądane. Również w przypadku wielu innych leków nieświadome stworzenie warunków okluzyjnych może być powodem ich nadmiernego wchłaniania i wystąpienia działań niepożądanych.

Promotory wchłaniania

Promotory wchłaniania (sorpcji) przenikają do warstwy rogowej i zwiększają jej przepuszczalność, głównie poprzez zaburzenie układu lipidów międzykomórkowych [1–3]. Idealny promotor sorpcji powinien charakteryzować się następującymi właściwościami:

- szybko przenikać do warstwy rogowej skóry i ulegać tam czasowej kumulacji;
- wywoływać odwracalne zmiany w przepuszczalności *stratum corneum*;

- być nieaktywny farmakologicznie;
- być nietoksyczny, niedrażniący i nieuczulający;
- nie wchodzić w niekorzystne interakcje z innymi składnikami preparatu;
- być organoleptycznie akceptowalny – bezwonny i bezbarwny.

Istotną cechą charakteryzującą bezpieczny promotor sorpcji jest jego odwracalne działanie, tak aby po aplikacji preparatu przywrócona została bariera warstwy rogowej. Przywrócenie *stratum corneum* pełnej funkcji bariery następuje wraz z naturalną eliminacją promotora sorpcji z tej warstwy. Przede wszystkim promotor sorpcji, tak jak i inne substancje podawane na skórę, ulega z czasem dyfuzji do naskórka i krążenia ogólnego. Eliminacja lotnych substancji (na przykład etanolu lub terpenów) może także zachodzić na drodze parowania, co jest z pewnością korzystniejsze,

ponieważ zmniejsza niebezpieczeństwo wchłaniania promotora sorpcji do krwi. Najczęściej jako promotory sorpcji wykorzystywane są alkohole (etanol), glikole (glikol propylenowy), nienasycone kwasy tłuszczowe (kwas olejowy), terpeny (mentol). Rzadziej w pracach doświadczalnych wykorzystuje się azon, sulfotlenki (dimetylosulfotlenek), substancje powierzchniowo czynne (surfaktanty) i inne związki z grup podanych wyżej. Specyficznym promotorem sorpcji jest woda – silne nawodnienie warstwy rogowej powoduje zmianę jej przepuszczalności.

Mechanizm działania promotorów wchłaniania zależy głównie od ich polarności. Związki te umiejscawiając się w warstwie rogowej naskórka mogą, w zależności od właściwości fizykochemicznych:

- zaburzać uporządkowany układ lipidów międzykomórkowych warstwy rogowej,
- upłynniać lub rozpuszczać lipidy międzykomórkowe,
- zmieniać hydratację grup polarnych lipidów.

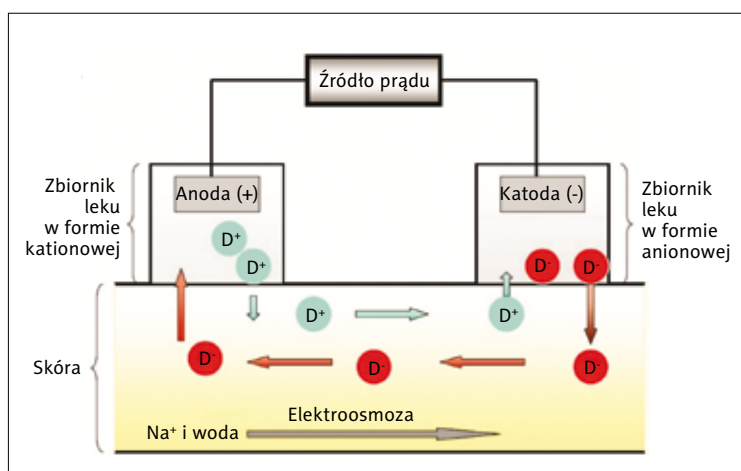
Nie bez znaczenia jest fakt, że dzięki własnej rozpuszczalności w lipidach warstwy rogowej, promotory sorpcji zwiększają rozpuszczalność substancji leczniczej w tej warstwie, zwiększając w ten sposób jej współczynnik podziału między *stratum corneum* a podłoże.

Metody i urządzenia wykorzystujące prąd elektryczny

Jonoforeza

W jonoforezie, jako czynnik zwiększający wchłanianie leku, wykorzystany jest prąd elektryczny przepływający między dwoma elektrodami (anodą i katodą) umieszczonymi na skórze. Metoda ta służy głównie do podania substancji dysocjujących, a więc najtrudniej ulegających wchłanianiu. Substancja ulegająca dysocjacji jest obecna w roztworze (również w postaci żelu) i aplikowana w ten sposób, że pozostaje w kontakcie z elektrodą o tym samym ładunku (dodatnim lub ujemnym). Druga elektroda umieszczona jest w innym miejscu i zamyka obwód elektryczny. W momencie włączenia przepływu prądu jony substancji leczniczej są odpychane od elektrody pod którą się znajdują i migrują do elektrody o przeciwnym ładunku. Proces ten zachodzi w całej grubości skóry (**rycina 4**). Nie bez znaczenia jest fakt, że już pod wpływem samego prądu elektrycznego przepuszczalność skóry zwiększa się na skutek zaburzenia układu międzykomórkowych lipidów *stratum corneum* [1–3].

Metoda jonoforezy umożliwia nie tylko dostarczanie przez skórę substancji w postaci jonowej, ale także zwiększa przez nią przenikanie leków niezdisocjowanych. Wykorzystuje się tu zjawisko elektroosmozy, czyli migracji endogennych jonów Na^+ do katody, czemu towarzyszy również migracja cząsteczek wody z rozpuszczoną substancją leczniczą. Jonoforeza została wykorzystana w jonoforetycznych transdermalnych systemach terapeutycznych



Rycina 4. Mechanizm jonoforetycznego zwiększania przenikania substancji leczniczych przez skórę [2]



Rycina 5. Jonoforetyczny transdermalny system terapeutyczny z lidokainą i epinefryną

zawierających lidokainę z epinefryną (LidoSite®, **rycina 5**) lub fentanyl (Ionsys™).

Elektroporacja

Zjawisko elektroporacji polega na wytworzeniu wodnych kanałów w międzykomórkowych warstwach lipidowych *stratum corneum* pod wpływem krótkich (mikro- do milisekund) impulsów elektrycznych (napięcie 10–1000 V). Podejrzewa się, że przyłożone napięcie powoduje również topienie się lipidów warstwy rogowej, dodatkowo zwiększając jej przenikalność. Na uwagę zasługuje fakt, że dzięki zastosowaniu elektroporacji można podawać przezskórną także substancje wielkocząsteczkowe [1–3].

Sonoforeza

Sonoforeza (fonoforeza) wykorzystuje energię fal dźwiękowych do zwiększenia przenikania substancji przez skórę. Pod wpływem przyłożonych ultradźwięków w przestrzeniach międzykomórkowych warstwy rogowej powstają pęcherzyki gazowe, które zaburzają układ lipidów i powodują zwiększenie przestrzeni międzykomórkowych. Dodatkowo, w miejscu działania ultradźwięków zwiększa się o kilka stopni temperatura tkanki. Sonoforeza wykorzystywana jest do aplikacji leków w nerwobólach, chorobach zwyrodnieniowych i zapalnych stawów i mięśni [1–3].

Metody omijające lub usuwające warstwę rogową skóry

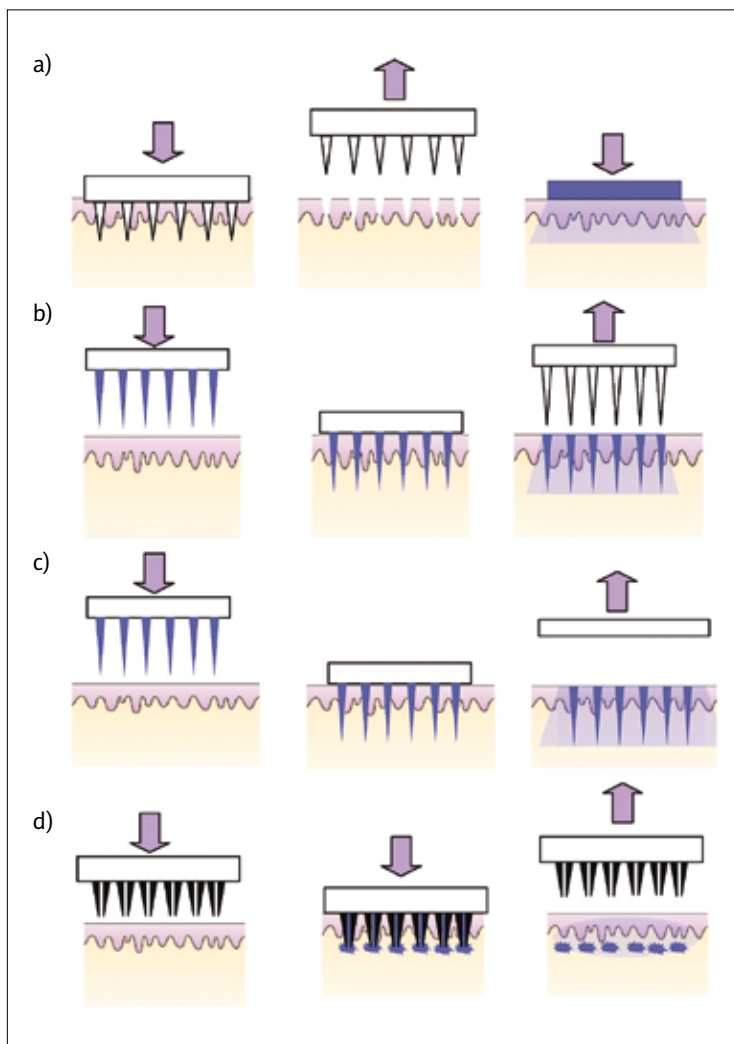
Tape-stripping

Tape-stripping jest metodą polegającą na zastosowaniu taśmy adhezyjnej i usuwaniu warstwy rogowej za pomocą jej kolejnych odcinków, a następnie aplikacji leku na odsłonięty żywy naskórek. Metoda ta jest niedroga, ale nie zapewnia powtarzalności wchłaniania i może być nieakceptowana przez pacjentów w rutynowym stosowaniu [1–3].

Ablacje

Warstwa rogowa skóry może być także usunięta za pomocą metod ablacyjnych. Ablacja termiczna pozwala przerwać ciągłość *stratum corneum* bez naruszenia głębiej położonych tkanek. Wysoka temperatura działa tylko na warstwę rogową skóry przez milisekundy, w tym czasie powstają pory o średnicy 30–70 μm. Na tak przygotowaną skórę nakładany jest preparat z substancją leczniczą. Ablacja „ssawkowa” wykorzystuje próżnię do wytworzenia pęcherza na skórze. Następnie stosowany jest epidermatom, za pomocą którego usuwany jest powstały pęcherz. Dermabrazja i mikronacienia wykorzystują cząsteczki tlenku glinu do zdzierania/uszkodzania *stratum corneum* [1–3, 7].

Systemy ablacji termicznej PassPort™ i ViaDerm™ są na etapie badań klinicznych. System PassPort™



Rycina 6. Rodzaje systemów mikroigłowych: (a) system z mikroigłami naktuwającymi warstwę rogową, (b) system z mikroigłami powleczonymi substancją leczniczą, (c) system z inkorporowaną w mikroigłach substancją leczniczą, (d) system z mikroigłami przeznaczonymi do wykonywania mikrowstrzyknięć roztworów/zawiesin substancji leczniczej [7]

zawiera szczepionki, interferon, erytropoetynę lub fentanyl, a system ViaDerm™ – granisetron lub parathormon.

Systemy mikroigłowe

Udaną próbą ominięcia bariery warstwy rogowej są plastry zawierające mikroigły o długości 150–1500 μm i grubości 50–250 μm przy podstawie i 1–25 μm na końcu mikroigły. Naktuwają one skórę, tworząc mikrootwory w warstwie rogowej skóry i dzięki temu zwiększają jej przepuszczalność. Substancja lecznicza, niezależnie od właściwości fizykochemicznych, przenika bezpośrednio do żywych warstw skóry. Wymiary mikroigieł gwarantują minimalne uszkodzenie *stratum corneum*, z możliwością jej szybkiej odbudowy – powstałe mikrootwory zanikają już po 2 godz. od usunięcia igieł lub po 24 godz. w warunkach okluzyjnych [7].

Aplikacja systemów mikroigłowych jest praktycznie bezbolesna, gdyż mikroigły nie docierają do zakończeń nerwowych obecnych w skórze. Mikroigły są najczęściej wykonane ze stali nierdzewnej, tytanu lub stopu żelaza i niklu oraz odpowiednich polimerów. Wyróżnić można cztery główne rodzaje systemów mikroigłowych (**rycina 6**):

- systemy (plastry) z mikroigłami tylko nakłuwającymi warstwę rogową, po czym następuje aplikacja właściwego preparatu,
- systemy z mikroigłami powleczonymi substancją leczniczą, co zapewnia szybkie uwolnienie leku,
- systemy z inkorporowaną w mikroigłach substancją leczniczą, mikroigły tego typu są zbudowane z polimerów biodegradowalnych lub rozpuszczalnych w wodzie, a po aplikacji pozostają w skórze zapewniając kontrolowane podawanie leku,
- systemy z mikroigłami przeznaczonymi do wykonywania mikrowstrzyknięć roztworów/zawiesin substancji leczniczej.

Systemy mikroigłowe z parathormonem są obecnie w trakcie badań klinicznych, a także prowadzone są badania nad systemami mikroigłowymi z naltreksonem, lekami peptydowymi oraz szczepionkami.

Wstrzykiwacze bezigłowe

Wstrzyknięcia bezigłowe są alternatywną metodą doskórnego/przezskórnego podania leku bez użycia igły i strzykawki. Substancja lecznicza jest wstrzykiwana z odpowiednio dużą prędkością (>100 m/s) i siłą potrzebną do przebicia warstwy rogowej, co uzyskuje się dzięki wykorzystaniu sprężonego gazu. Wyróżnia się wstrzykiwacze bezigłowe jednorazowego i wielokrotnego użytku, a wstrzyknięcia – proszkowe i płynne. Wstrzyknięcia bezigłowe bywają bolesne i mogą powodować zaczerwienienie, mrowienie, nadmierną pigmentację lub przebarwienia w miejscu podania. Wstrzyknięcia bezigłowe są stosowane w służbach wojskowych do różnych szczepień oraz badane pod

kątem szczepień masowych ludności, a także podawania insuliny, hormonu wzrostu czy leków przeciwnowotworowych [1–3, 7].

Podsumowanie

Na przestrzeni ponad 50 lat przezskórna aplikacja leków znalazła swoje miejsce w terapii wielu chorób. Większość metod zwiększania przenikania substancji leczniczych przez skórę opiera się na procesie dyfuzji biernej, często z zastosowaniem promotorów sorpcji lub odpowiednich nośników i dotyczy głównie substancji małocząsteczkowych o właściwościach lipofilowych. Nowoczesne metody zwiększania wchłaniania leków przez skórę, takie jak metody wspomagane prądem elektrycznym czy też metody omijające barierę warstwy rogowej, dają nadzieję na zwiększenie w niedługim czasie zakresu aplikowanych przezskórnie substancji leczniczych i poszerzenie obszarów zastosowań terapeutycznych.

Otrzymano: 2010.03.29 · Zaakceptowano: 2010.04.15

Piśmiennictwo

1. Cal K.: Across skin barrier: Known methods, new performances. W: Caldwell G.W., ur-Rahman A., Yan Z., Choudhary M.I. *Frontiers in Drug Design and Discovery*, Vol. 4. Bentham Science Publishers, 2009, 162–188.
2. Morrow D.I.J., McCarron P.A., Woolfson A.D., Donnelly R.F.: Innovative strategies for enhancing topical and transdermal drug delivery. *Open Drug Deliv. J.* 2007, 1: 36–59.
3. Benson H.A.E.: Transdermal drug delivery: Penetration enhancement techniques *Curr. Drug Deliv.* 2005, 2: 23–33.
4. Cevc G., Vierl U.: Nanotechnology and the transdermal route: A state of the art review and critical appraisal. *J. Control. Release* 2010, 141: 277–299.
5. Rastogi R., Anand S., Koul V.: Flexible polymerosomes – An alternative vehicle for topical delivery. *Colloids and Surfaces B: Bio-interfaces* 2009, 72: 161–166.
6. Wosicka H., Cal K.: Targeting to the hair follicles: Current status and potential. *J. Dermatol. Sci.* 2010, 57: 83–89.
7. Arora A., Prausnitz M.R., Mitragotri S.: Micro-scale devices for transdermal drug delivery. *Int. J. Pharm.* 2008, 364: 227–236.