



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI “FEDERICO II”
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI PATOLOGIA SISTEMATICA
SEZIONE DI DERMATOLOGIA CLINICA,
ALLERGOLOGIA E VENEREOLOGIA
DIRETTORE: Prof. Fabio Ayala

DOTTORATO DI RICERCA XIII CICLO IN
DERMATOLOGIA SPERIMENTALE
COORDINATORE: Prof. Fabio Ayala

TESI DI DOTTORATO

Fattori che influenzano l'assorbimento da preparazioni topiche

COORDINATORE

Ch.mo Prof.
Fabio Ayala

CANDIDATO

Dott. Simona Ruggiero

ANNO ACCADEMICO 2004/2005

Indice

Introduzione	3
Struttura dell'epidermide e funzione barriera dello strato corneo	5
Composizione lipidica dello strato corneo	7
Acqua e NMF (natural moisturizing factor)	11
Vie di assorbimento percutaneo	13
Assorbimento percutaneo e legge di Fick	16
Principali fattori che influenzano l'assorbimento percutaneo	18
Sistemi chimici di incremento della veicolazione: gli enhancers	25
Sistemi fisici di incremento della veicolazione (sonoforesi, ionoforesi e iontoforesi, elettroporazione, criolettroforesi, idroelettroforesi, onde laser).....	27
Nuove frontiere delle tecniche di assorbimento percutaneo	37
Liposomi e niosomi	38
Ciclodestrine	45
Microparticelle	50
Nanoparticelle	54
Nanotopes™	57
Reservoir polimerici	58
Bibliografia.....	59

INTRODUZIONE

L'assorbimento percutaneo di una preparazione topica consiste nella sua diffusione dal veicolo nella biofase cioè la cute e comprende l'intero processo che conduce una sostanza, applicata sull'epidermide, attraverso gli strati superficiali della cute fino al raggiungimento della barriera dermo-epidermica. I farmaci topici dermatologici devono essere formulati in modo da attraversare lo strato corneo, l'epidermide e raggiungere il derma papillare, ma non il derma reticolare e l'ipoderma. L'eventuale effetto sistemico, dovuto alla presenza in circolo del principio attivo, non è generalmente ricercato ed è spesso ritenuto un effetto indesiderato. Se per i farmaci sistemici si conoscono bene i processi di distribuzione, metabolismo ed escrezione, poco note, invece, sono le fasi dell'assorbimento percutaneo dei farmaci per uso topico; infatti questo processo è estremamente complesso poichè numerosi fattori, da quelli biologici a quelli biofarmaceutici e chimico-fisici, influenzano l'assorbimento percutaneo. La principale funzione di "barriera" della cute risiede quasi interamente nello strato corneo. La bassissima permeabilità del corneo a sostanze idrosolubili è legata alla matrice extracellulare lipidica costituita da ceramidi, colesterolo, acidi grassi a lunga catena in definito rapporto molare, critico e funzionale alla integrità della barriera. Le sostanze possono attraversare il corneo per via intercellulare, per via intracellulare, attraverso l'apparato pilosebaceo e le ghiandole eccrine. La prima

via d'accesso è costituita dai follicoli piliferi, che per alcuni farmaci, come gli steroidi, può addirittura essere l'unica via. Ai fini dell'assorbimento percutaneo l'opportunità di modificare la permeabilità di barriera è di grande interesse perché consente di incrementare l'efficacia terapeutica delle formulazioni dermatologiche. Per aumentare la diffusione percutanea è possibile utilizzare dei promotori dell'assorbimento, i cosiddetti "enhancers", ovvero agenti in grado di ridurre l'efficienza della barriera dello strato corneo con meccanismi diversi, chimici o fisici. Negli ultimi anni la ricerca dermocosmetica è impegnata nello sviluppo di nuove tecnologie sempre più avanzate e sofisticate che migliorino l'assorbimento e contemporaneamente minimizzino i potenziali effetti collaterali delle sostanze applicate sulla cute. Gli obiettivi dei tecnici farmaceutici sono: realizzare un veicolo appropriato che possa aumentare la stabilità ed il rilascio graduale del principio attivo, prevenire l'incompatibilità tra i diversi componenti di una stessa preparazione, evitare i fenomeni irritativi legati al contatto diretto tra la cute ed il principio funzionale o all'assorbimento sistemico del principio stesso. Gli studi stanno proseguendo nell'ambito dello sviluppo di formulazioni dermocosmetiche contenenti sistemi colloidali e nella verifica della loro efficacia mediante l'utilizzo di tecniche diagnostiche non invasive.

STRUTTURA DELL'EPIDERMIDE E FUNZIONE BARRIERA DELLO STRATO CORNEO

L'epidermide è un epitelio pavimentoso pluristratificato dello spessore di 0,04 – 1,6 mm (1). Partendo dallo strato più profondo si distinguono: *strato basale* o germinativo, *strato spinoso* o di Malpigli, *strato granuloso*, *strato lucido*, *strato corneo*. Lo *strato basale* o germinativo è formato da cellule (cheratinociti) disposte a palizzata, poste a contatto col derma papillare, irregolarmente cilindriche, indifferenziate, che presentano citoplasma intensamente basofilo, grande quantità di acido ribonucleico e nucleo ad attivo metabolismo. I cheratinociti sono in continuo stato di proliferazione per produrre nuovi elementi che si spostano in superficie per sostituire le cellule eliminate. Nello *strato spinoso* o di Malpigli i cheratinociti assumono una forma poliedrica, nucleo rotondeggiante e citoplasma basofilo nel quale si distinguono filamenti cheratinici che conferiscono notevole resistenza e formano piccoli spazi tra una cellula e l'altra in cui si riversano glicoproteine, secrete dai corpi lamellari dell'apparato del Golgi. A livello dello *strato granuloso* le cellule cominciano ad appiattirsi con asse maggiore parallelo alla superficie dell'epidermide e nel citoplasma si formano corpi rotondeggianti fortemente basofili detti "granuli di cheratojalina". Lo *strato lucido* rappresenta un momento di passaggio tra lo stato granuloso e lo stato corneo: la cellula ha ormai perduto il nucleo, si nota un maggior

appiattimento con formazione di incastri tra cellule confinanti ed il citoplasma è quasi completamente sostituito da una sostanza detta “eleidina”. Lo *strato lucido* è visibile solo nelle zone del corpo esposte ad attrito, come le superfici palmari delle mani e le piante dei piedi ed è il responsabile principale dell'impermeabilità della cute. Lo *strato lucido* è costituito da 1-2 assise di cellule appiattite, prive di nucleo, a citoplasma omogeneo per la presenza di una sostanza detta eleidina. In questa zona, ricca di gruppi sulfidrilici, vengono utilizzati gli aminoacidi solforati per la sintesi della cheratina. Le cellule dello strato lucido entrano a far parte di una lamina di sostanza ialina, simile ad un gel, importante perché ostacola la fuoriuscita dell'acqua e la penetrazione di sostanze tossiche. Nello *strato corneo* le cellule, anucleate e metabolicamente inattive, sono ridotte a lamelle e si disidratano progressivamente fino a desquamare ed essere eliminate. Queste cellule, chiamate più propriamente *corneociti*, hanno un contenuto proteico costituito da cheratina, involucrina, filaggrina e prodotti di scissione e sono immerse in una matrice extracellulare lipidica organizzata in lamelle a doppio strato (2). Il compito principale dei lipidi intercellulari è quello di prevenire la perdita d'acqua dai corneociti, oltre alla funzione di coesione per lo strato corneo e di regolamentazione del processo di assorbimento percutaneo.

COMPOSIZIONE LIPIDICA DELLO STRATO CORNEO

La matrice lipidica in cui sono immerse le cellule cheratinizzate dello strato corneo (SC) è composta in piccola parte dai prodotti di secrezione delle ghiandole associate ai follicoli piliferi ed in gran parte dai lipidi derivati da organuli lamellari detti anche “Corpi di Odland” o cheratinosomi, che si trovano nei cheratinociti dello strato spinoso. Si tratta di organuli visibili al microscopio elettronico in prossimità dell'apparato del Golgi. Nelle porzioni alte dello strato granuloso i corpi lamellari migrano verso il polo apicale della cellula: la loro membrana si fonde con il plasmalemma ed il loro contenuto viene estruso verso lo spazio intercellulare (3). Ogni granulo è composto da un impilamento di dischi lamellari contenenti sfingolipidi, glicolipidi, steroli liberi ed enzimi idrolitici. Negli spazi intercellulari ogni singolo disco lamellare subisce un processo di fusione con altri dischi precedentemente estrusi in modo da produrre le lamine multiple intercellulari. Considerando la composizione lipidica epidermica, si può osservare una evoluzione che procede parallelamente alla differenziazione cellulare. Negli strati basale e spinoso si trovano steroli liberi e fosfolipidi, mentre nel granuloso questi ultimi si riducono ed aumentano invece glicosfingolipidi ed esteri del colesterolo. A livello del corneo sia glicosfingolipidi che fosfolipidi sono assenti, mentre si trovano ceramidi, colesterolo e acidi grassi a catena lunga. L'idrolisi dopo estrusione spiega queste

modificazioni di contenuto. La perdita di fosfolipidi e glicolipidi nello SC rende i doppi strati resistenti all'acqua in modo tale da evitare la macerazione quando vi è umidità. La assenza di zuccheri e di fosforo inoltre aumenta la resistenza ai batteri e fa sì che il film lipidico sia in fase gel a temperatura corporea (4). Il contenuto in ceramidi, colesterolo e acidi grassi nello strato corneo si trova in rapporto molare 1:1:1 (rapporto in peso: ceramidi 50%, colesterolo 35-40%, acidi grassi saturi 10-15%) (5). Questo rapporto molare è critico e funzionale alla normalità della barriera (6): la diminuzione della concentrazione di uno di questi tipi di lipidi, alterando il rapporto molare, compromette l'integrità della barriera. L'elemento principale della barriera lipidica è costituito dalle ceramidi, molecole il cui nome deriva dalla presenza di un legame ammidico (7) (fig.1).

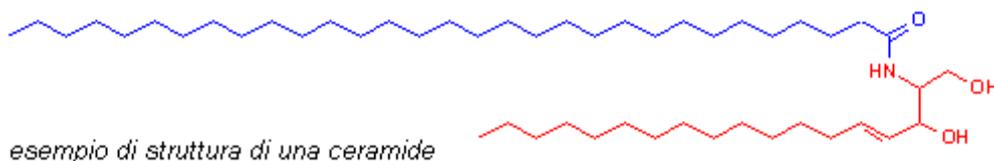


Fig.1

La tipologia, la struttura e la disposizione a livello intercorneocitario delle ceramidi influenzano in modo determinante la funzione barriera della cute e le sue capacità di lasciar penetrare o meno le sostanze su di essa applicate. Le ceramidi chimicamente possono essere distinte in base alla loro polarità. La più polare e nello stesso tempo meno rappresentata è la ceramide 1 che grazie alla sua struttura tridimensionale stabilizza la struttura tridimensionale della membrana

creando interconnessioni tra le varie catene (8). Infatti l'acido linoleico della ceramide 1, essendo legato ad un omega-idrossi-acido della lunghezza di ben 30-32 atomi di carbonio, si lega alla membrana cellulare e risulta indispensabile per stabilizzare tutta la struttura. La 1 è la ceramide più grande e complessa presente a livello dello SC e funge da collegamento tra i corneociti; la sua carenza provoca sempre comparsa di xerosi cutanea (9). Le ceramidi legate ad un residuo zuccherino sono chiamate cerebrosidi o glucosil-ceramidi ed è sotto questa forma che si trovano inizialmente le ceramidi nelle vescicole. La rimozione dello zucchero dalla molecola permette una particolare disposizione di questi grassi tra gli strati superficiali di cellule, ormai ridotte a piccole scaglie, quasi del tutto prive d'acqua. La rimozione avviene ad opera di particolari enzimi detti cerebrosidasi: l'importanza della loro perfetta funzionalità è stata dimostrata dall'osservazione che la loro mancanza o il malfunzionamento portano ad imponenti effetti negativi sulla pelle, come avviene nei pazienti dove essi mancano per motivi genetici (10). La funzione delle ceramidi non è solo quella di sostanza di giunzione. Una piccola parte di ceramidi può andare incontro ad un'ulteriore trasformazione: gli enzimi ceramidasi le trasformano in fitosfingosina e sfingosina, sostanze che possono influenzare l'attività dell'epidermide, in quanto regolatrici della proliferazione e della differenziazione cellulare (11). Assieme ai lipidi intercellulari disposti in lamelle, anche la membrana di rivestimento che ricopre ogni singolo corneocita risulta fondamentale per la funzione barriera dello strato corneo e per il controllo della omeostasi cutanea (12). Una qualsiasi

anomalia a livello della membrana lipido-proteica induce un cattivo funzionamento della barriera anche quando i lipidi intercorneocitari sono regolarmente presenti e vengono prodotti in maniera normale. La fluidità delle membrane cellulari ed il passaggio attraverso di esse sono strettamente correlati al tipo di lipidi presenti nella loro struttura (13). La membrana sarà più elastica (più fluida e permeabile) quando ci sono più acidi grassi insaturi, e più rigida (meno permeabile) quando prevalgono acidi grassi saturi e colesterolo. Il colesterolo, infatti, con i suoi quattro anelli rigidi, rende la membrana meno flessibile e meno permeabile. Per questo motivo lo strato granuloso (SG) e soprattutto lo SC hanno grandi quantità di glicosilceramidi, ceramidi e colesterolo in quanto aumentano la rigidità di membrana e quindi ne diminuiscono la permeabilità.

ACQUA E NMF (natural moisturizing factor)

Sembra una contraddizione, ma anche la fase acquosa, proveniente dal sudore e dalla perspiratio insensibilis, è una componente indispensabile all'effetto barriera dello SC. Negli strati più profondi dell'epidermide l'acqua è presente ad una concentrazione del 60% ed è un veicolo fondamentale di tutte le reazioni chimiche. Nello SC il contenuto di acqua è del 10-15% ed è dovuto alla presenza di sostanze igroscopiche (14). Tali sostanze sono in grado di trattenere l'acqua in modo da poter conferire alla cute elasticità e morbidezza, mentre il film idrolipidico che avvolge lo SC evita la perdita delle sostanze igroscopiche solubili in acqua (15). Il grado di idratazione dello strato corneo dipende dalla quantità di acqua assorbita dagli strati sottostanti, dalla quantità di acqua persa per evaporazione, determinata da fattori ambientali quali temperatura, umidità e ventilazione e dalla capacità di questo strato di trattenere l'acqua (16). La regolazione dell'idratazione della cute sembra essere dovuta al NMF (fattore di idratazione naturale), un insieme di sostanze solubili in acqua presenti nello strato più esterno della cute. Queste sostanze, in parte, provengono dalla secrezione delle ghiandole sudoripare e sebacee e, in parte, dalla degradazione della cheratina e dei lipidi. La composizione del NMF è data da: aminoacidi 40% , acido pirolutamico 12% , lattato di sodio 12% , urea 7% , glucidi 4% , sali 25%

(17). Queste sostanze, oltre all'idratazione, regolano anche il pH cutaneo in un range di 5,5-6,5 (funzione tampone). Questo pH acido impedisce la proliferazione di funghi opportunisti, muffe, batteri che spesso causano infezioni. Il ruolo del NMF è basato sul fatto che i suoi costituenti sono tutti altamente idrosolubili e fortemente igroscopici e quindi il fattore NMF tende a catturare acqua a livello dello SC anche quando il livello di umidità relativa è stabile al di sotto del 50%. Da un punto di vista biologico, il NMF ha un ruolo importante perché può mantenere la pelle idratata e può promuovere il regolare turnover cellulare (18).

VIE DI ASSORBIMENTO PERCUTANEO

La penetrazione di una preparazione topica applicata sulla cute può avvenire attraverso gli annessi ghiandolari (apparato pilosebaceo e ghiandole eccrine) e per via transepidermica (attraverso un percorso intercellulare e/o transcellulare) (19). *Le ghiandole eccrine* hanno un'importanza minima per l'assorbimento, infatti ricoprono meno dello 0,1% della superficie corporea e presentano un rivestimento che è scarsamente permeabile. In ogni caso esse possono rappresentare una via di assorbimento marginale solamente per sostanze altamente idrosolubili. *L'apparato pilosebaceo*, che include le ghiandole sebacee ed i follicoli piliferi, rappresenta un'utile e rapida via di assorbimento per molecole liposolubili di grandi dimensioni, quali ad esempio gli steroidi (20). Tuttavia, anche in questo caso la superficie di assorbimento è relativamente piccola, infatti, solo lo 0,1-0,5% della superficie corporea è occupata da queste strutture. Durante questa fase si osserva un periodo di latenza in cui il farmaco entra in equilibrio con l'epidermide con una cinetica di primo ordine. Dopo il raggiungimento dell'equilibrio farmaco-epidermide, comincia un flusso costante di penetrazione la cui entità è proporzionale alla concentrazione del farmaco. A questo punto la via transepidermica diventa la tappa dominante dell'assorbimento percutaneo e l'assorbimento attraverso l'apparato pilosebaceo rimane responsabile solo di una piccola frazione dell'assorbimento cutaneo (21) (fig.2).

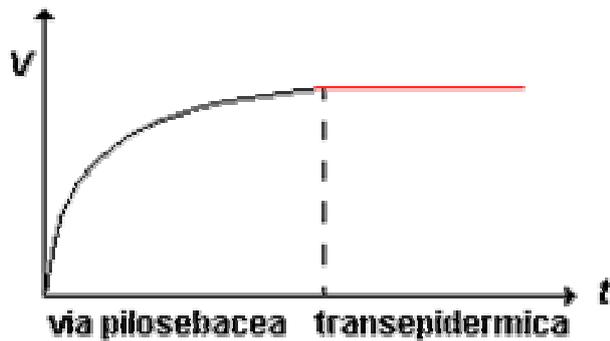


Fig.2: Fasi di assorbimento percutaneo

Nella penetrazione transepidermica il superamento della barriera cornea può avvenire per via intercellulare e intracellulare. Alla via intercellulare è stato attribuito fin'ora un ruolo secondario, ma si è visto che essa rappresenta la via di penetrazione preferenziale per i composti polari ad alto peso molecolare (PM>2000 Da). Il vantaggio della via intercellulare rispetto a quella transcellulare consiste nel fatto che la sostanza si troverebbe di fronte a un mezzo omogeneo dal punto di vista della composizione chimica. Oltre a ciò è praticamente nulla la possibilità che la sostanza venga metabolizzata dal momento che la maggior parte degli enzimi è localizzata all'interno della cellula. La maggior parte delle sostanze esogene a seconda delle loro caratteristiche chimico fisiche e soprattutto in base alla solubilità e alle dimensioni molecolari attraversano la cute penetrando direttamente all'interno dei corneociti. La penetrazione transcellulare diretta consiste nel passaggio della molecola dapprima attraverso la parete cellulare del corneocita, che proprio per le sue caratteristiche strutturali è uno degli ostacoli

principali, e successivamente nella migrazione delle molecole polari verso le zone acquose del corneocita e delle molecole liofile verso le zone a maggior contenuto lipidico. E' evidente che l'intero processo si basa sul principio di diffusione passiva. Studiando le condizioni che favoriscono il passaggio transcellulare, si è visto che un basso peso molecolare ($PM < 2000$ Da) ed una sufficiente solubilità nei lipidi e nell'acqua garantiscono l'assorbimento delle sostanze applicate sulla cute(22).

ASSORBIMENTO PERCUTANEO E LEGGE DI FICK

Per chiarire i meccanismi di trasporto e le funzioni di barriera della cute, quest'ultima può essere considerata come una membrana, o un insieme di membrane per il cui studio sono applicabili principi matematici (23). Il trasporto attraverso lo strato corneo è un processo di diffusione passiva governato dalla legge di diffusione di Fick:

$$\frac{dq}{dt} = \frac{R \cdot D_s \cdot A \cdot C_v}{h}$$

dove:

C_v = concentrazione del principio attivo nel veicolo;

R = coefficiente di ripartizione del principio attivo tra veicolo e barriera;

D_s = coefficiente di diffusione del principio attivo attraverso l'epidermide;

A = superficie interessata all'assorbimento;

h = spessore attraversato.

Da questa legge si evince che il trasporto attraverso lo strato corneo è direttamente proporzionale alla solubilità ed alla diffusibilità della sostanza applicata.

La solubilità relativa di un soluto è espressa dal coefficiente di ripartizione corneo/veicolo e si riferisce al rapporto tra la solubilità della sostanza nel corneo rispetto a quella nel veicolo. Questo parametro indica, quindi, l'affinità del

farmaco per lo strato corneo e la sua capacità di separarsi dal veicolo (24). La diffusibilità è la capacità di un soluto di attraversare la barriera ed è influenzata da vari fattori, compresa la tortuosità del percorso intercellulare. Come espresso dalla legge di Fick, la velocità di assorbimento – flusso – è direttamente proporzionale alla concentrazione del farmaco disciolto nel veicolo ed alla superficie di applicazione, mentre è inversamente proporzionale allo spessore dello strato corneo. Pur essendo calcolabili tutti i parametri, per la complessità della barriera cornea la legge di Fick ha solamente valore orientativo in quanto non tiene conto di molti fattori sia biologici, sia biofarmaceutici sia chimico-fisici che influenzano l'assorbimento percutaneo .

PRINCIPALI FATTORI CHE INFLUENZANO L'ASSORBIMENTO PERCUTANEO

Età, sesso, razza

L'età può rendere conto di alcune differenze (25). La cute dell'infante ha uno strato corneo molto più sottile e idratato rispetto all'adulto il che conduce a una aumentata capacità di assorbimento (26). Nell'anziano il turnover dello strato corneo è ridotto, come ridotti sono lo spessore e la capacità di ripristino della barriera in seguito a danneggiamento. Inoltre nell'anziano il numero ed il diametro dei follicoli piliferi è ridotto così come l'ammontare dei lipidi intercorneocitari . Sesso e razza non comportano grosse differenze o, quantomeno, non sistematiche, sebbene, ad esempio, rispetto agli europei, gli africani e gli asiatici mostrino una minore capacità assorbente per i nicotinati (27).

Sede anatomica

Regioni diverse della superficie corporea presentano cute di spessore e permeabilità diversi (25). In ordine di permeabilità crescente abbiamo le seguenti regioni: plantare, avambraccio, cuoio capelluto, scroto, faccia posteriore del padiglione auricolare. Non si tratta solo di differenza di spessore, ma sussistono anche altri fattori che determinano il grado di penetrazione come la densità degli

annessi (28), l'area superficiale dei corneociti (29), il contenuto di lipidi intercellulari (30).

Condizione cutanea

La pelle costituisce una robusta barriera alla penetrazione solo se integra: tagli, abrasioni, lesioni ulcerative, ustioni e altre patologie creano discontinuità dello strato corneo attraverso cui i farmaci possono rapidamente diffondere nel tessuto connettivale sottostante e da qui raggiungere la circolazione sistemica. È stato dimostrato che la penetrazione di idrocortisone aumentava considerevolmente (di più di 50 volte) dopo ripetuti "stripping" cutanei effettuati con cerotto dermico (21). Ovviamente la funzione di barriera è inficiata da condizioni patologiche che comportino una riduzione dello spessore dello strato corneo e della cheratinizzazione; tutto ciò che invece induce un ispessimento a suo carico porta ad una ridotta penetrazione. I processi patologici possono compromettere la barriera in più modi: influenzando direttamente la composizione di proteine e lipidi (per esempio: ittiosi, dermatite atopica e dermatite da contatto) (31), oppure causando una modificazione dello strato corneo per alterazione del processo di proliferazione dei corneociti (per esempio: psoriasi) (32). Anche l'esposizione ai raggi ultravioletti provoca una modificazione dello SC, se cronica, comporta un incremento della barriera per

aumento del contenuto lipidico della cute, se acuta, comporta una riduzione della funzione barriera associata ad intensa desquamazione (33).

Gradiente di concentrazione

L'aumento del gradiente di concentrazione incrementa la quantità di farmaco trasferibile per unità di tempo. Ad esempio, la resistenza ai corticosteroidi può essere superata impiegando concentrazioni più elevate di farmaco.

Modalità di dosaggio

La cute, per le sue proprietà fisiche, rappresenta un sito di deposito per una serie di farmaci. Quindi il tempo di emivita può essere sufficientemente lungo da consentire un'unica applicazione quotidiana di farmaci con tempi di emivita ridotti: ad esempio, un'applicazione singola di corticosteroidi può essere altrettanto efficace di applicazioni multiple. Si è visto, infatti, che tali composti si depositano prima sulla parte superiore del corneo legandosi più o meno stabilmente alla cheratina e quando le molecole raggiungono una condizione di sovrassaturazione, cominciano a permeare gli strati più interni (gli steroidi sono in grado di restare sulla cute per 6-7 giorni).

Stato della pelle

Riveste molta importanza lo stato di idratazione della pelle (34), in quanto aumenta le dimensioni dei pori e favorisce la velocità di assorbimento delle

sostanze idrosolubili. L'idratazione comporta una dilatazione degli spazi intercheratinici associata non solo ad un cambiamento dello stato fisico dello strato corneo, ma anche ad un aumento del coefficiente di diffusione e di attività dell'agente penetrante.

Grado di ionizzazione del farmaco

Quando un farmaco si trova in uno stato parzialmente ionizzato, la sua diffusione viene influenzata dal fatto che le membrane cellulari presentano una maggior permeabilità verso la sua forma non ionizzata rispetto a quella ionizzata, in quanto quest'ultima è meno liposolubile. Come conseguenza, il passaggio di molti farmaci nelle cellule ed attraverso altre membrane, avviene in funzione del pH dell'ambiente e del pK_a del farmaco stesso. In tal senso è importante anche la scelta del veicolo: per esempio un veicolo acido migliora l'assorbimento dei principi attivi con caratteristiche acide in quanto questi, rimanendo nello stato indissociato, sono assorbiti più facilmente.

Caratteristiche del prodotto

Come specificato precedentemente la pelle ha un'azione selettiva nei confronti di varie sostanze, di modo che alcune passano attraverso la via percutanea altre attraverso la via pilo-sebacea.

Temperatura della cute

Quando la temperatura cutanea aumenta migliorano le condizioni di assorbimento di un preparato per uso topico in quanto aumenta la viscosità del sebo.

Caratteristiche del veicolo

Un veicolo è definito dal tipo di preparazione (crema, unguento, gel, etc.) e dagli eccipienti (acqua, paraffina, glicole propilenico, etc.). E' ormai lontano il tempo in cui i veicoli erano considerati sostanze inerti, oggi si sa che essi hanno un ruolo attivo e fondamentale nel potenziare l'assorbimento percutaneo in quanto in grado di influire sulle caratteristiche dello strato corneo, come la sua idratazione, e sul coefficiente di ripartizione/diffusione del principio attivo (35). Per idratare la cute si possono usare, per esempio, veicoli con caratteristiche occlusive tali che la loro applicazione formi una pellicola in grado di impedire l'evaporazione dell'acqua. In questo modo, l'acqua che è presente negli strati più profondi della pelle raggiunge gli strati superficiali aumentandone l'idratazione. Nelle medicazioni occlusive il grado di idratazione dello strato corneo può passare dal normale 10% a circa 50%; in queste condizioni la penetrazione di corticosteroidi attraverso la cute può aumentare di circa 100 volte (21).

Fra i sistemi occlusivi si preferiscono i derivati del petrolio (ad esempio vaselina) che formano sulla pelle un film impermeabile e prevengono quindi la perspiratio insensibilis. I solventi aprotici (come il dimetilsolfossido, DMSO) aumentano

significativamente la velocità di penetrazione dei farmaci attraverso la cute, ma sono dotati di una certa tossicità ed il loro uso è pertanto limitato. Al contrario i glicoli (sotto forma liquida o di gel), assorbendo acqua endogena dall'epidermide, diminuiscono l'idratazione dello SC e come tali diminuiscono la permeabilità (35).

Gli emulsionanti e tutte le sostanze tensioattive in genere offrono la possibilità di accelerare la penetrazione di un farmaco svolgendo un'azione complementare al veicolo. Il loro meccanismo d'azione consiste nell'emulsionare il sebo ed i liquidi di superficie incorporandoli nel veicolo, ma, in un secondo momento, possono intaccare la barriera costituita dallo strato corneo e indebolirla; pertanto devono essere usati nella quantità più bassa possibile (35).

Tra le diverse forme farmaceutiche gli idrogeli, le sospensioni acquose e le emulsioni O/A si comportano sulla pelle come mezzi acquosi, mentre gli unguenti, le paste anidre e le emulsioni A/O funzionano come sistemi lipidici. Possono essere indicate due situazioni estreme, il veicolo possiede un'alta tensione di vapore (alcoli, eteri...) e risulta volatile dopo breve tempo dall'applicazione lasciando sulla pelle un film sottile di farmaco, oppure il veicolo resta sulla superficie cutanea senza cambiare composizione (vaselina ed analoghi sistemi occlusivi). Fra questi due estremi si collocano vari tipi di veicoli. Se evapora la componente acquosa del veicolo variano sia la struttura del veicolo che la concentrazione del farmaco. Il fenomeno è tipico delle emulsioni O/A in cui si verifica la perdita dell'acqua ed un effetto raffreddante. Nel caso delle

emulsioni A/O, invece, l'acqua evapora più lentamente e l'effetto raffreddante è minore mentre l'effetto occlusivo è più marcato per la maggiore affinità dell'emulsione A/O nei riguardi dei lipidi di superficie. Gli unguenti anidri, la vaselina e analoghi eccipienti lipidici viscosi formano uno strato impermeabile e impenetrabile che non viene modificato da fattori esterni e molto poco dai lipidi cutanei.

Non va dimenticato, però, che anche se un veicolo occlusivo facilita la penetrazione del farmaco nella cute, la cessione di principi attivi lipofili da questi veicoli è molto ridotta; pertanto veicoli liofili, come unguenti o creme grasse, si preferiscono per farmaci poco liposolubili che, per la loro bassa affinità per il veicolo stesso, vengono facilmente ceduti a vantaggio della penetrazione cutanea. Altre variabili che intervengono nella scelta del veicolo dipendono dall'estensione della superficie da trattare, dalla sede anatomica e da eventuali condizioni patologiche in atto.

SISTEMI CHIMICI DI INCREMENTO DELLA VEICOLAZIONE: GLI ENHANCERS

Per aumentare la diffusione percutanea il veicolo può essere integrato con sostanze chimiche, i cosiddetti “enhancers, in grado di modificare reversibilmente le caratteristiche di barriera della cute agendo in più modi: incrementando la diffusibilità della sostanza all'interno della barriera per interazione con la cheratina intracellulare, con i desmosomi, con i lipidi intercorneocitari; aumentando la solubilità nel veicolo; migliorando il coefficiente di partizione. Sebbene numerose sostanze siano state identificate come promotori di assorbimento, le conoscenze attuali sulla loro relazione struttura-attività sono limitate. In generale gli enhancers possono essere divisi in due grandi gruppi: a) solventi polari con basso peso molecolare come etanolo, propilenglicole, dimetilsolfossido ; b) composti anfifilici contenenti una testa polare ed un dominio idrofobico come acidi grassi, alcool, 1-dodecilazepan-2-one (Azone), 2-nonil-1,3- dioxolane (SEPA 009) e dodecil-2-dimethylaminopropanoate (DDAIP) (36). Molti di questi non hanno raggiunto ampia diffusione, ad eccezione dell'acido oleico, a causa del loro effetto irritante per cui il loro utilizzo viene valutato nelle diverse preparazioni (37).

Eccipienti come etanolo e propilenglicole e il DMSO (dimetilsolfossido) possono aumentare la diffusione, alterando la organizzazione dei lipidi dello strato corneo

e la struttura della barriera (38); inoltre, le loro proprietà solventi influenzano positivamente la solubilità delle sostanze attive nel veicolo ed il coefficiente di partizione (tuttavia con qualche possibile effetto spiacevole come bruciore o dermatite irritativa). Questi enhancers incrementano anche l'effetto *reservoir*. Interessante è l'approccio *metabolico*: le strategie che interferiscono con la sintesi, l'organizzazione, l'attivazione delle lamelle extracellulari, possono alterare la struttura della barriera e quindi incrementare la penetrazione. Sono anche stati provati metodi di interferenza degli enhancers con la secrezione e organizzazione dei lipidi (come brefeldina A, monetina o cloroquina) (39). Questi sistemi portano all'alterazione del *rapporto molare critico* (v. sopra) tra ceramidi, colesterolo ed acidi grassi: se si ha delezione o eccesso di uno dei 3 lipidi chiave, il componente lipidico in eccesso non può conservare la organizzazione lamellare pertanto, si ottiene una separazione delle fasi con interstizi più permeabili e creazione di ulteriore via di penetrazione. In realtà ogni alterazione dei componenti e della miscela critica dei tre tipi di lipidi ritarda la riparazione della barriera alterata (40). L'efficacia degli enhancers può essere aumentata inibendo le reazioni metaboliche che tendono a riformare e a mantenere la funzione di barriera. Sono stati utilizzati enzimi inibitori della sintesi di ceramidi o di acidi grassi, che alterano il rapporto critico molare dei lipidi sopra menzionati e determinano discontinuità nel sistema lamellare a doppio strato (41). L'incremento della permeabilità può essere raggiunto attraverso modifica della polarità, indotta da enhancers (42).

SISTEMI FISICI DI INCREMENTO DELLA VEICOLAZIONE

Alcuni metodi strumentali sono stati sperimentati per incrementare la penetrazione di sostanze attive per ottenere un effetto loco-regionale, cioè sistemi con l'obiettivo di aiutare il farmaco a raggiungere l'area da trattare in concentrazione adeguata e senza dispersione in circolo (come invece avviene per i sistemi transdermici) (43).

– Sonoforesi

La *sonoforesi* (o fonoforesi o ultrasuonoforesi) costituisce la strategia più promettente per ottenere incremento degli effetti di farmaci ed altri principi attivi utilizzati in campo dermatologico (44). Gli ultrasuoni (US) producono alterazioni nella struttura dello strato corneo e permeabilizzazione (45).

Le frequenze utili in Dermatologia sono recentemente risultate quelle tra i 20 e i 25 KHz (46). Gli effetti biologici prodotti possono essere raggruppate in: effetti *micromeccanici*, effetti *termici* e di *cavitazione*.

L'effetto *micromeccanico* provoca traslazioni, deformazioni di varia entità ed eventuale rottura delle molecole biologiche con conseguente disgregazione dello strato più superficiale della cute. Possibili vie di penetrazione sono attribuite alla formazione di transitorie modificazioni (“pori” di circa 20 micron) (47), che

risultano in condizioni sperimentali sufficienti per la penetrazione di molecole di farmaci di alto peso molecolare (48).

L'effetto *termico* è da attribuire al cosiddetto "effetto Joule": l'effetto meccanico, inducendo oscillazioni a livello molecolare, aumenta l'energia cinetica e quindi la temperatura. L'innalzamento della temperatura favorisce l'aumento della permeabilità delle membrane .

Il fenomeno della *cavitazione* (fig. 3) è indotto dal passaggio di fase dallo stato liquido a quello di vapore del liquido applicato sulla cute. Si formano microbolle che, implodendo sulla superficie cutanea, generano un'elevata pressione idrostatica responsabile dell'esfoliazione dello strato corneo.

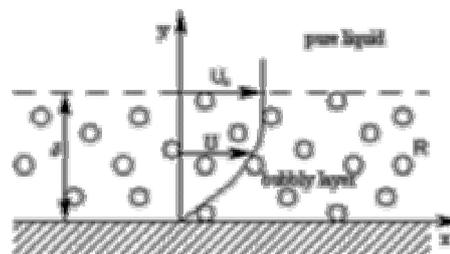


Figura 3: formazione delle microbolle sulla superficie cutanea nel fenomeno della cavitazione.

La *cavitazione* sembra sia il fattore principale responsabile della diminuzione della funzione di barriera.

Recenti studi hanno focalizzato l'attenzione sulla possibile presenza di regioni localizzate ad alta permeabilità (localized transport regions), che avrebbero una

maggiore sensibilità nei confronti degli ultrasuoni; ciò si tradurrebbe in una maggiore perturbazione strutturale con aumento probabile della permeabilità (49). Un'altra componente importante sembra legata al tempo di applicazione: l'uso di ultrasuoni a bassa frequenza, per lunghi periodi di tempo, mediamente superiori ad un'ora, ha mostrato aumentare marcatamente la permeabilità cutanea (50).

La combinazione di US con surfactanti (sodilauril-solfato) accresce il trasporto, e richiede minore energia.

L'assorbimento sonoforetico varia in rapporto ai diversi farmaci (51), e la frequenza a 20 KHZ può incrementare l'assorbimento di cortisonici (esperimenti in vitro con clobetasolo 17-propionato) (52). Sono stati studiati anche effetti biologici su cute umana e possibili applicazioni (53).

L'attivazione mediante US di farmaci apre un'interessante prospettiva in campo oncologico (54). Infine, un interessante studio riporta l'effetto sinergico degli ultrasuoni a bassa frequenza con altri enhancers chimici e con la *iontoforesi* (55).

- Ionoforesi e Iontoforesi

La *ionoforesi* e la *iontoforesi* (derivati dal greco ion, iontos=ione e foresis=trasporto) sono tecniche utilizzate per il trasporto attraverso la cute integra di ioni di sostanze medicamentose grazie all'applicazione di una corrente elettrica di bassa intensità. Il farmaco utilizzato può avere polarità negativa o positiva ed in base a questo verrà posto sull'elettrodo della sua stessa carica, rispettivamente

sull'anodo o sul catodo, (l'elettrodo non viene posto a diretto contatto con la cute ma con l'interposizione di una spugnetta), l'altro elettrodo si bagna con acqua (56). Attraverso la corrente erogata il medicamento viene veicolato da un polo all'altro attraversando così la sede affetta da patologia e rilasciando lo specifico principio attivo che vi agirà con sue caratteristiche fisico-chimiche.

La *ionoforesi* sfrutta una corrente continua o galvanica di intensità da 0 a 250 microampere = 0.25 mA. La *iontoforesi* utilizza campi elettrici bipolari con corrente alternata. Il trasporto avviene a livello interstiziale nel corneo, attraverso pori acquosi (57) e coinvolge sia sostanze ionizzabili, incluse macromolecole, sia sostanze non ionizzate ma solo polari.

Numerose affezioni possono trarre giovamento da una corretta applicazione di *ionoforesi* medicamentosa che viene pertanto impiegata in vari campi della medicina, dalla traumatologia alla reumatologia, dalla medicina sportiva alla neurologia. Trova inoltre valide applicazioni anche in campo estetico, dove viene impiegata per trattamenti anticellulite, per rassodare e tonificare i muscoli e per molti altri trattamenti. La *ionoforesi* non può essere utilizzata in soggetti con pace-maker, lesioni cutanee in atto, epilessia.

L'utilizzo di farmaci ionizzati nella *iontoforesi* potrebbe dar luogo ad un aumento di 20-60 volte della penetrazione rispetto alla sola applicazione topica. La quantità del farmaco trasportato è proporzionata alla intensità della corrente applicata. Per quel che riguarda gli effetti collaterali, nella *ionoforesi* in seguito ad uso prolungato la corrente continua (o galvanica) può indurre riscaldamento

del tessuto, eritema ed anche ustione, nonché formicolio nella area di applicazione degli elettrodi. Viceversa nella *iontoforesi* a causa delle numerose interruzioni della corrente, si eliminerebbe il surriscaldamento cutaneo dato dalla corrente galvanica. La *iontoforesi* è stata suggerita per varie terapie in diversi campi della Medicina. La sua utilità in campo dermatologico è stata preconizzata da *Gangarosa* (58) per l' anestesia locale, per la neuralgia posterpetica, e per la terapia con corticosteroidi topici. Studi sperimentali recentissimi indicano nuove prospettive introducendo sostanze con funzione di cooperazione: *iontoforesi a idrogel*. Recentemente sono stati proposti dei sistemi "autonomi" di *iontoforesi* che si basano sulla applicazione di un cerotto al cui interno è presente una batteria ultrasottile generatrice di una corrente di 80 mA/minuto per una durata di 24 ore. La migrazione nelle 24 ore permette di creare nella zona di interesse un deposito di farmaco sottocutaneo, con effetti terapeutici maggiori rispetto a quelli tradizionali; inoltre la bassissima intensità di corrente evita in maniera considerevole i rischi di irritazione della pelle; questo sistema consente al paziente ampia libertà di movimento (59). Recentemente la *iontoforesi* è stata proposta in combinazione con gli ultrasuoni a bassa frequenza (60).

- Elettroporazione

La *elettroporazione* utilizza correnti di bassa intensità fornite da un elettrodo della stessa carica della polarità del farmaco, creando nuovi percorsi

extracellulari. L'elettroporazione agisce direttamente sulla pelle aumentando transitoriamente la permeabilità dei tessuti (61). Questa si verifica quando in una cellula, tramite un impulso elettrico, viene generato un potenziale di transmembrana tra 0,5 e 1,5 volt; il doppio strato lipidico della cellula è sottoposto a un temporaneo riassetto, con la formazione di canali acquosi nella membrana cellulare, generalmente definiti elettropori (fig.4). Questa alterazione consente alla membrana cellulare una maggiore permeabilità a una grande varietà di molecole idrofile che, altrimenti, non riuscirebbero ad entrare nella cellula (62-63). Una volta formati, tali elettropori restano aperti per un lungo periodo in relazione alla lunghezza dell'impulso, in genere da pochi secondi a pochi minuti.

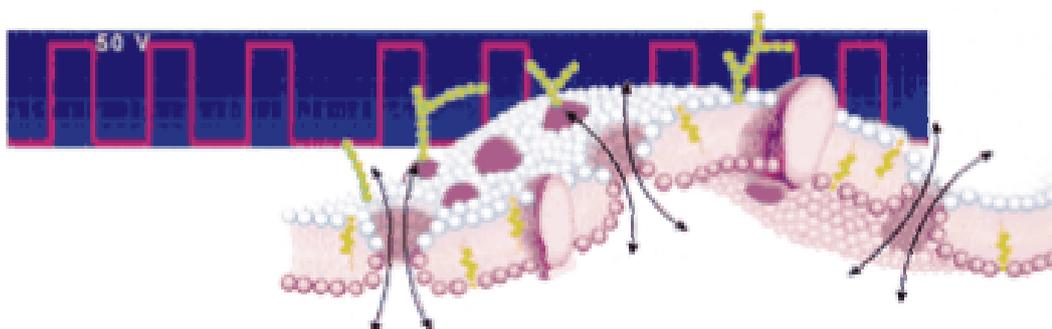


Fig.4: Membrana cellulare dopo l'elettroporazione

La *elettroporazione* è una metodica ancora fasi di sviluppo. Secondo qualche autore, maggior incremento potrebbe essere raggiunto dalla combinazione di *elettroporazione* con *iontoforesi* e ultrasuoni.

- Crioelettroforesi

La *crioelettroforesi* è una tecnica mirata di veicolazione transcutanea profonda per via elettrica di farmaci o principi attivi naturali opportunamente congelati, ancor meglio se ionizzabili, che consente, tramite una specifica apparecchiatura, la penetrazione e l'assorbimento a livelli profondi (6-8 cm) in quantità più elevata rispetto ad altri metodi, con impatto sistemico di entità molto ridotta (0,04%) e di conseguenza senza effetti collaterali.

Rispetto alla ionoforesi, la sostituzione del "pad" dell'elettrodo attivo con una soluzione congelata contenente il farmaco determina un effetto di vasocostrizione per cui nella *crioelettroforesi* si ha una maggiore efficacia terapeutica e una riduzione del numero di sedute necessarie alla terapia e al mantenimento.

La Crioelettroforesi utilizza corrente elettrica alternata, di frequenza e polarità variabile a seconda del peso molecolare della sostanza da introdurre e alla profondità da raggiungere (64). Il trasporto del farmaco/sostanza avrebbe luogo con i seguenti meccanismi e fenomeni fisico-chimici:

- a) diffusione (fortemente potenziata dall'effetto di porazione della corrente oscillante adoperata);
- b) elettrosmosi, per questo fenomeno vengono trasportate sia l'acqua sia le sostanze disciolte; quando il farmaco non si dissocia o quando lo ione attivo è positivo, l'elettrosmosi rafforza sia la diffusione sia la elettroforesi;
- c) elettroforesi, che rafforza la diffusione dei farmaci ionizzabili.

Soltanto la elettroforesi richiede la dissociazione elettrolitica del farmaco: gli altri fenomeni consentono il passaggio anche alle molecole neutre (64).

La corrente alternata realizzerebbe anche un effetto di porazione.

La sostanza attiva è sciolta in ghiaccio che è messo in contatto diretto con la cute, con gli elettrodi da entrambe le parti della regione da trattare. La corrente passa essenzialmente attraverso la soluzione liquida che origina dalla fusione del ghiaccio, e attraversa i tessuti verso l'altro elettrodo trasportando gli ioni della sostanza attiva. Modificando i parametri della corrente si avrebbe una definita direzione del flusso ionico nei tessuti profondi con alta concentrazione solo locale. Questa modalità di iontoforesi rende possibile l'aumento di molte volte (200-300%) della intensità massima e rispettivamente della intensità totale della corrente senza danni e sensazioni spiacevoli: gli effetti negativi del freddo, della corrente elettrica e del farmaco vengono neutralizzati reciprocamente. L'effetto vasocostrittore provocato dalla bassa temperatura impedisce una non desiderata rimozione del farmaco tramite il flusso ematico locale. Sono state calcolate formule da Aloisi e coll. (64) circa la quantità di farmaco che può passare. Da queste risulta anche che il farmaco somministrato non dipende dalla quantità disciolta nella soluzione ma soltanto dalla carica elettrica che passa nel circuito e dalla frazione molare. Con il procedere della ricerca e della sperimentazione clinica la Criolettroforesi sta allargando sempre di più il campo delle sue applicazioni, in particolare essa si dimostra molto efficace in medicina fisica e sportiva nel trattamento delle patologie articolari e tendinee, in medicina estetica

(varici, cellulite, lifting del viso) nonché per il trattamento di alcune forme urologiche .

-Idroelettroforesi

Costituisce un diverso metodo di iontoforesi che adopera correnti pulsate, di diversa forma e frequenza, con formulazioni in gel. Una funzione importante è affidata al gel (es. gel di agaroso) nel quale è disperso l'agente attivo con un enhancer di mobilità. Il gel migliora la migrazione durante l'azione del campo elettrico e la soluzione con l'enhancer crea la forza ionica appropriata per il tipo di agente attivo trasportato, ionizzato o non . La idroelettroforesi consente all'agente attivo di penetrare nei tessuti da 0,5 fino a circa 10 cm, evitando la dispersione precoce e creando un flusso direzionale (65), indicato per una terapia loco-regionale. Un dispositivo computerizzato fornisce onde elettriche di diversa forma e frequenza (tuttavia limitate ad alcune possibilità predefinite), rapportate alla profondità che deve raggiungere l'agente attivo. Potrebbe essere utilizzata nella terapia del dolore, con applicazioni della durata di 15-30 minuti.

- Onde laser

La compressione fotomeccanica con laser (laser a rubino Q-switched) è stata sperimentata ultimamente per modulare la permeazione del corneo (66). Il

materiale (polistirene) includente la soluzione col principio attivo (es. ALA) assorbe la radiazione (che ne provoca ablazione), mentre la soluzione incrementa la propagazione nel corneo dello stress indotto dagli impulsi laser. La via di penetrazione sarebbe extracellulare come per la sonoforesi e ionoforesi. L'effetto è solo temporaneo e la funzione di barriera viene a ricostituirsi.

NUOVE FRONTIERE DELLE TECNICHE DI ASSORBIMENTO PERCUTANEO

Negli ultimi anni la ricerca dermocosmetica è impegnata nello sviluppo di nuove tecnologie formulative sempre più avanzate e sofisticate che migliorino l'assorbimento e contemporaneamente minimizzino i potenziali effetti collaterali delle sostanze applicate sulla cute. Queste tecnologie possono essere suddivise in tre tipi: vescicolari (liposomi e niosomi), molecolari (ciclodestrine), particellari (microcapsule e matrici particellari) (67) e sono basate su tre diversi sistemi (68-70) chiusi, aperti e sistemi di riserva. I sistemi chiusi consistono in una totale incapsulazione in cui il principio attivo è chiuso e intrappolato in un guscio o muro continuo; a questa categoria appartengono liposomi, ciclodestrine, microcapsule, submicrocapsule / microsferi, nanosferi (71). I sistemi aperti non hanno un guscio continuo, ma la fase interna e esterna sono in contatto attraverso piccoli canali presenti nella matrice. Sia i sistemi chiusi che quelli aperti contengono sostanze solide, che legano il loro componente idrofilo o lipofilo.

Il terzo sistema *polymeric reservoir*, non è un solido, ma un *reservoir* polimerico basato su un meccanismo di ripartizione.

Gli studi stanno proseguendo nell'ambito dello sviluppo di formulazioni dermocosmetiche contenenti sistemi colloidali e nella verifica della loro efficacia mediante l'utilizzo di tecniche diagnostiche non invasive.

LIPOSOMI E NIOSOMI

I liposomi sono piccole vescicole di diametro di 50-500 nm circondate da una o più membrane a doppio strato di fosfolipidi al cui interno si trova materiale in fase acquosa (fig.5).

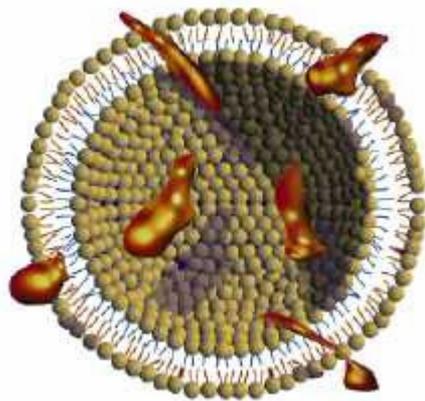


Fig.5: Liposoma

I liposomi, studiati e conosciuti da tempo, solo negli ultimi anni sono stati impiegati come veicoli in quanto capaci di racchiudere nello spazio acquoso composti idrofili e nello strato bimolecolare composti liofili (72).

L'interesse dei liposomi è relativo alla loro membrana (costituita da colesterolo e fosfolipidi naturali come la fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina o lecitina), la cui struttura, composizione e proporzioni sono praticamente identiche al "cemento" intercorneocitario epidermico. I fosfolipidi naturali, avendo catene insature, sono soggetti a ossidazione, per questo motivo spesso si ricorre a

prodotti ottenuti per parziale idrogenazione degli stessi. Il colesterolo e i suoi derivati, sono usati per l'allestimento delle preparazioni liposomiali per le loro proprietà "collanti" in quanto influiscono positivamente sulla struttura delle vescicole. Allo scopo di migliorare le caratteristiche di stabilità delle dispersioni liposomiali a base di lecitina e colesterolo, spesso si aggiungono sostanze come il diacilglicerolo e sterilamina, fosfolipidi carichi capaci di determinare una distribuzione di cariche, positive o negative, sulla superficie delle vescicole. La fosfatidilserina è un esempio di lipide incluso nella formulazione di liposomi per conferire cariche superficiali agli stessi, generalmente una quantità pari al 10% è sufficiente per ridurre l'eventuale tendenza alla flocculazione. E' possibile classificare i liposomi in base alle loro diverse e più rilevanti caratteristiche: le dimensioni, la lamellarità (numero di doppi strati lipidici di cui è composto il liposoma) ed il metodo di preparazione adottato (73). Questi parametri, oltre che definire le differenze fra i liposomi, comportano significative caratteristiche, quali stabilità, farmacocinetica, biodisponibilità. Queste caratteristiche possono influenzare notevolmente le possibilità di utilizzo dei liposomi. Per quanto riguarda il numero dei componenti, i liposomi sono definiti come unilamellari e multilamellari, a loro volta i liposomi unilamellari sono comunemente classificati sulla base delle loro dimensioni.

I liposomi *multilamellari* (MLV, diametro tra i 500 e i 10000 nm), che presentano in genere più di cinque strati concentrici, si possono ottenere per semplice idratazione di un film fosfolipidico o industrialmente attraverso un metodo

(*injection technique*) che prevede la dispersione in mezzo acquoso, sotto pressione, di una soluzione di fosfolipidi in solventi organici. Con questa tecnica di microfluidizzazione è possibile incapsulare un numero più alto di principi attivi sia lipofili che idrofili. In situazioni di contatto energetico, per esempio in caso di disintegrazione con ultrasuoni, i liposomi multilamellari si trasformano in unilamellari. *I liposomi unilamellari* sono delle piccole sfere cave costruite da una sola membrana esterna che contengono una fase acquosa. Il diametro dei liposomi unilamellari varia tra i 25 e i 100 nm. Di conseguenza si distinguono qui microvescicole (small uni-lamellar vesicles, SUV) e macrovescicole (large uni-lamellar vesicles, LUV).

La grandezza delle vescicole è determinata dalla quantità di energia utilizzata.

I liposomi hanno elevata affinità per lo strato corneo e apportano una profonda idratazione grazie alla somiglianza delle loro membrane con il cemento intercorneocitario epidermico. Nonostante gli innumerevoli studi effettuati, il meccanismo con cui i liposomi interagiscono con la cute è ancora oggi oggetto di discussione (74). Non è noto se i liposomi vengono distrutti dall'interazione con i lipidi intercellulari o dagli enzimi fosfolipolitici appena raggiungono lo strato corneo. Alcuni autori ritengono che i liposomi, dopo applicazione topica, siano in grado di penetrare nelle membrane e di accumularsi a livello dello strato corneo senza raggiungere gli strati più profondi della pelle. Altri ricercatori hanno evidenziato che i liposomi sono in grado di penetrare intatti attraverso lo strato corneo e la loro efficacia dipenderebbe dall'interazione dei costituenti del bilayer

fosfolipidico con i componenti della pelle. Recentemente, si sono avute evidenze sperimentali che i fosfolipidi dei bilayers liposomiali possono miscelarsi con i lipidi intercellulari dello strato corneo formando, in tal modo, una sorta di deposito del principio attivo veicolato.

Variando i contenuti dei lipidi, la misura, la carica della superficie e il metodo di preparazione, i liposomi possono essere progettati in modo da adattarsi ad ogni esigenza e bisogno. I vantaggi offerti dalle preparazioni contenenti liposomi sono riassumibili in molti punti: a) i costituenti di base dei liposomi, sia di origine naturale (fosfolipidi o sfingolipidi) che sintetica (tensioattivi non ionici), risultano in generale completamente biocompatibili, senza dare indesiderati effetti tossici o allergici; b) sono in grado di incorporare e veicolare sostanze sia idrofile che lipofile; c) le sostanze veicolate risultano protette dall'azione di enzimi (proteasi, nucleasi) o da ambienti denaturanti (pH); d) sono in grado di ridurre la tossicità di agenti tossici o irritanti; e) sono biodegradabili, privi di tossicità e attualmente preparabili su larga scala. Accanto ai vantaggi, vi sono degli inevitabili elementi sfavorevoli. Per esempio, per la produzione dei liposomi sono necessarie apparecchiature che, per costi e difficoltà di gestione, non sono alla portata di tutte le industrie farmaceutiche. Inoltre, nel caso di liposomi che incorporano principi attivi, spesso non ne sono specificate le concentrazioni e la loro stabilità nei preparati liposomiali. Proprio a proposito della stabilità, occorre considerare le interazioni dei liposomi con i tensioattivi presenti nella formulazione. Queste interazioni possono portare a modificazione della permeabilità, con possibile

perdita del principio attivo incorporato nel liposoma, o all'aggregazione delle vescicole. La stabilizzazione delle preparazioni liposomiali può essere conseguita per esempio liofilizzando la dispersione acquosa. Per quanto riguarda la stabilizzazione dei fosfolipidi rispetto a fenomeni di degradazione ossidativi e/o idrolitica, gli approcci comunemente seguiti prevedono: 1) l'aggiunta di un antiossidante(alfatocoferolo); 2) l'utilizzo di fosfolipidi saturi rispondenti a particolari requisiti di purezza; 3) la conservazione del prodotto in atmosfera di gas inerte e/o in un mezzo sospendente di adeguata forza ionica e pH. La presenza di notevoli proporzioni di acqua nella preparazione liposomiale rende indispensabile anche l'aggiunta di un sistema conservante.

A seconda del tipo di liposoma, delle proprietà fisico-chimiche dell'ingrediente attivo e degli agenti ausiliari presenti nella formulazione, i liposomi possono essere usati per l'assorbimento cutaneo e in alcuni casi anche transdermico (74).

La prima forma farmaceutica liposomiale messa in commercio è stato un gel ai liposomi contenente un antimicotico , econazolo (Pevaryl[®] Lipogel); la specifica struttura dei liposomi consentirebbe un lento e costante rilascio dell'antimicotico tra gli spazi interlamellari dello strato corneo ove si annidano i miceti. Più recentemente formulazioni liposomiali di Clotrimazolo sono state sperimentate in vitro usando mucosa vaginale di coniglio in cella di Franz. I dati ottenuti hanno dimostrato che il sistema liposomiale aumenta la penetrazione di clotrimazolo nella mucosa ed è indicato per una terapia locale vaginale (75) . Per i vantaggi dimostrati anche in molti altri campi della dermatologia, l'impiego dei liposomi è

stato esteso anche alle terapie oftalmiche (76) e ai trattamenti cosmetologici (77). E' stata dimostrata l'utilità dei sistemi liposomiali nella formulazione di filtri solari nonché nella veicolazione di sostanze attive per la prevenzione ed il trattamento del fotoinvecchiamento cutaneo. Si è visto che i liposomi rappresentano un buon sistema di veicolazione di piccole molecole idrofile quali l'acido glicolico al fine di modularne la velocità di rilascio e mantenerlo in situ per alcune ore a concentrazioni efficaci riducendone così gli effetti collaterali. L'aggiunta di chitosano, inoltre, si è dimostrata efficace nel migliorare sia il livello di caricamento delle vescicole liposomiali sia nel rallentare il rilascio di acido glicolico, soprattutto quando il polimero viene aggiunto durante la fase di formazione dei liposomi e quindi rimane all'interno dei componenti acquosi. D'altra parte, la presenza di Chitosano è molto utile in applicazioni topiche per le sue proprietà bioadesive, cicatrizzanti e stimolanti la rigenerazione cellulare (78).

I liposomi sono stati impiegati anche per la veicolazione di sostanza il cui obiettivo terapeutico è il derma come antibiotici, corticosteroidi, acido retinico o per es. il Minoxidil (79). Dunque, i liposomi concepiti per queste sostanze attive devono avere proprietà diverse da quelli impiegati nei topici dermatologici. Questi particolari tipi di liposomi possono creare un deposito di farmaco localizzato nello strato corneo dal quale lentamente i principi attivi diffondono nel derma. I liposomi sembrerebbero appunto in grado di aumentare la localizzazione cutanea del principio attivo grazie all'interazione fra i fosfolipidi

di cui sono in buona parte costituiti, e i lipidi extracellulari dello strato corneo. Tale interazione (*molecular mixing*) sembrerebbe dar luogo, sfruttando l'acqua legata alle teste polari dei fosfolipidi, ad una fase lipidica emulsionata intercellulare che favorisce l'accumulo del principio attivo. In altre parole si costituirebbe un reservoir di farmaco dal quale successivamente si avrebbe una lenta e graduale cessione in situ; questo peculiare comportamento di rilascio cutaneo dei liposomi è conosciuto come *selected delivery*.

I *Niosomi* (non ionic liposomes) sono un'evoluzione dei liposomi, dove i fosfolipidi di membrana sono costituiti da lipidi anfifilici non ionici di sintesi addizionati di solito con colesterolo (80). I niosomi hanno dimensioni inferiori ai 200 nanometri, equivalenti allo spazio intercellulare presente nello strato corneale. Questa notevole miniaturizzazione aumenta il potere di diffusione delle sostanze all'interno della pelle. I liposomi non ionici sono molto più stabili di quelli fosfolipidici di natura anfotera; inoltre, non vengono distrutti dagli enzimi fosfolipidolitici dello strato corneo, e la loro struttura, simile a quella delle ceramidi epidermiche, consente di cementare le lamelle cornee e ridurre la disidratazione epidermica. Infine, essendo non ionici, i niosomi sono meno tossici delle vescicole prodotte con tensioattivi ionici. I metodi di preparazione, le proprietà chimicofisiche e quelle funzionali sono simili a quelle dei liposomi. Presentano però il vantaggio di una più facile preparazione con un costo minore delle materie prime e di avere stabilità chimica.

CICLODESTRINE

Le ciclodestrine (CD) sono degli oligosaccaridi ciclici (fig. 6) che contengono, generalmente, da sei a otto unità D-glucopiranosidiche ottenute dalla degradazione enzimatica dell'amido. Le tre forme più comuni sono la α -CD (6 unità), la β -CD (7 unità) e la γ -CD (8 unità, in figura 7)

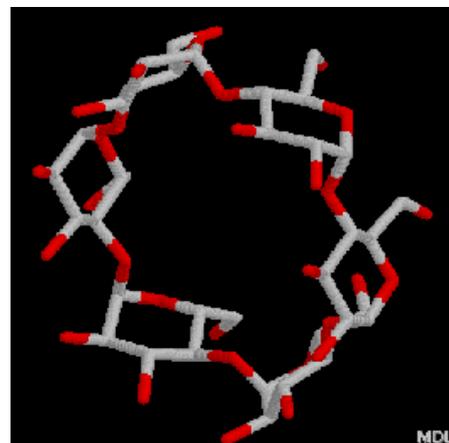
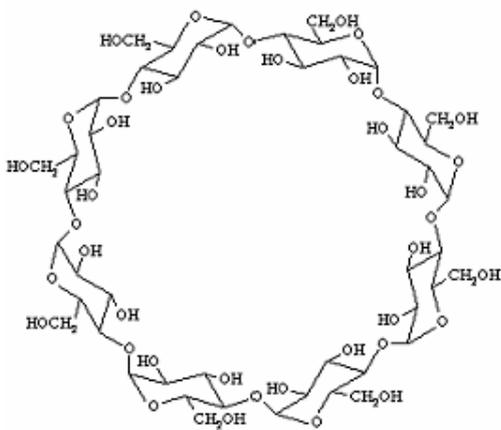


Fig. 6: γ -CD

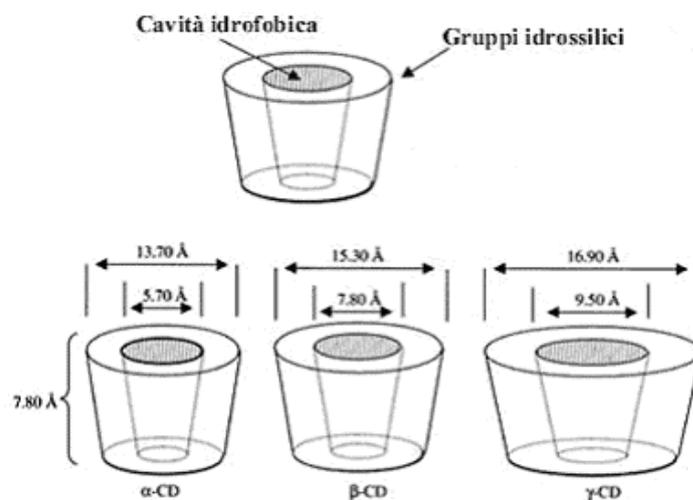


Fig. 7: Rappresentazione schematica delle ciclodestrine α , β , γ

Tali macromolecole, grazie alla formazione di legami d'idrogeno intramolecolari, assumono una struttura tridimensionale rigida di tipo toroidale, con una superficie esterna che contiene gruppi -CH₂OH ed una cavità interna che risulta essere idrofobica. Quest'ultima ha dimensioni che dipendono dal numero di unità costituenti la ciclodestrina. La presenza della cavità insieme con la solubilità in acqua, derivante dalle funzionalità alcoliche idrofiliche, conferisce alle ciclodestrine l'abilità di complessazione in soluzione acquosa.

Con molecole organiche le ciclodestrine tendono a formare un composto di inclusione 1:1, con l'ospite all'interno della cavità. La forza spingente per l'inclusione coinvolge una varietà di azioni quali accordo sterico, effetti idrofobici, interazioni di Van der Waals, interazioni dipolo-dipolo, interazioni elettrostatiche e legami idrogeno. La formazione del complesso determina una variazione di alcune proprietà chimico-fisiche del farmaco tra cui la solubilità acquosa apparente che risulta aumentata rispetto al farmaco tal quale (81).

L'impiego delle ciclodestrine nel campo dermatologico è aumentato negli ultimi anni e procede parallelamente alla scoperta delle loro proprietà. Esse infatti sono in grado di agire sulle membrane biologiche, di aumentare la stabilità delle formulazioni, di catturare cattivi odori, di ridurre l'effetto irritante di alcuni composti. Inoltre sono ampiamente utilizzate nella modulazione del rilascio dei farmaci (82).

Gli effetti delle ciclodestrine naturali e modificate sulle membrane biologiche sono stati valutati usando come modello di membrana vescicole lipidiche di

dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DPPC) e colesterolo (Chol). La β -CyD naturale e la dimetil beta ciclodestrina (DM- β -CyD) possono interagire col modello di membrana di DPPC e DPPC-Chol estraendo e complessando il materiale lipidico. In questo modo le due ciclodestrine possono alterare l'ordine di impacchettamento lipidico della membrana incrementando l'assorbimento dei farmaci. Al contrario la idrossipropilbetaciclodestrina (HP- β -CyD) non mostra affinità per il DPPC e per il Chol. La Trimetil- β -CyD (TM- β -CyD) mostra la capacità di complessare il colesterolo e probabilmente può interagire con la parte idrofobica del doppio strato biologico (83). Sulla base di questi risultati è stata anche valutata l'efficacia delle ciclodestrine come enhancer di penetrazione per la somministrazione topica di farmaci usando la pelle dell'addome di ratto montata in una cella di Franz. La papaverina è stata usata come modello farmacologico (84) per la sua bassa capacità di penetrare la membrana a causa delle sue caratteristiche chimico-fisiche. L'inclusione di PAP in ciclodestrina aumenta il flusso attraverso la cute a causa di una azione di solubilizzazione sul farmaco a pH 7.4 e attraverso una interazione con la pelle a pH 3.5. Le ciclodestrine trovano impiego nei preparati dermatologici non solo come enhancers di penetrazione, ma grazie al fenomeno della complessazione, sono usate per rendere più stabili e resistenti a fattori ambientali (ossidazione, degradazione a temperatura e aria, etc) le sostanze contenute, sia liposolubili che idrosolubili, migliorandone quindi la conservazione e la manipolazione. Tale aspetto è particolarmente rilevante per i filtri solari di natura organica per i quali

la fotostabilità rappresenta una delle caratteristiche essenziali. Dati riportati in letteratura dimostrano come sia possibile migliorare la fotostabilità di molecole farmacologicamente attive e di sostanze di interesse dermocosmetico mediante inclusione in ciclodestrine. E' stato dimostrato che la formazione di complessi con ciclodestrine può migliorare la stabilità chimica e fotochimica di due tra i più diffusi filtri solari: il *trans*-2-etilesil-p-metossicinnamato (*trans*-EHMC) (85) e il butilmetossidibenzoilmetano (BM-DBM) (86). I risultati ottenuti hanno indicato che i complessi di inclusione con ciclodestrine rappresentano dei sistemi efficaci per ridurre la formazione di radicali liberi che si formano in seguito ad irraggiamento, minimizzando così il danno dei fotoprodotto sulle macromolecole biologiche .

Un altro aspetto importante per assicurare l'efficacia dei filtri UV è quello che le molecole non vengano assorbite in seguito ad applicazione topica del prodotto solare, ma che restino sulla superficie cutanea per poter esplicare e mantenere la loro funzione protettiva. Infatti, un eventuale assorbimento potrebbe essere causa di effetti indesiderati a livello sistemico. E' stata quindi esaminata l'influenza della complessazione con CD sull'assorbimento attraverso pelle umana *ex vivo* dei filtri BM-DBM (87) e Oxybenzone (88). Gli studi condotti hanno mostrato che il complesso con Hp- β -CD (idrossipropilbetaciclodestrina) si comporta come il filtro libero lasciando invariata la percentuale del filtro presente nello strato corneo e nell'epidermide, mentre il complesso con la solfobutiletere-7-ciclodestrina (SBE7-CD) riduce la concentrazione del filtro nell'epidermide

lasciando invariati i livelli presenti nello strato corneo. Per quanto riguarda l'Oxybenzone, la complessazione con Hp- β -CD determina un accumulo del filtro sugli strati superficiali mentre il complesso con SBE7-CD diminuisce la presenza del filtro a tutti i livelli .

I risultati ottenuti hanno quindi evidenziato come i complessi di inclusione con le ciclodestrine costituiscono dei sistemi utili anche per modulare l'assorbimento percutaneo di principi attivi.

Le ciclodestrine, sempre per le loro proprietà di complessazione , assicurano una diminuzione significativa di eventuali dermatiti irritative indotti dalla sostanza in forma libera. La complessazione con ciclodestrine è stata infatti sfruttata per sinergizzare l'azione cheratolitica ed esfoliante dell'acido glicolico; ciò assicura una quantità di acido presente sulla cute costante nel tempo, difatti esso viene liberato gradualmente dal complesso, favorendo così l'attività cheratolitica e diminuendo significativamente il potere irritante dell' acido in forma libera.

L'analisi matematica qualitativa dei fenomeni di trasporto del farmaco in presenza di complessante ha consentito di individuare nella costante di stabilità del complesso e nel rapporto farmaco/complessante i parametri chiave, agendo sui quali, è possibile rallentare la cinetica di rilascio del farmaco (89) . Studi FTIR hanno permesso di dimostrare l'esistenza di interazioni insulina/CD in microsfere di acido poli (lattico-co-glicolico) (PLGA) (90) . Tali interazioni si traducono nella modulazione della velocità di rilascio della proteina dalle microsfere.

MICROPARTICELLE

La microincapsulazione è un processo mediante il quale un sottilissimo strato di materiale inerte o polimerico viene depositato attorno a particelle di solidi o goccioline di liquidi contenenti i principi attivi. Il materiale di copertura può essere scelto tra una vasta serie di polimeri naturali o sintetici e deve essere non reattivo nei confronti del materiale interno. Il processo di microincapsulazione generalmente comprende : 1) fase di emulsione, 2) formazione di un film insolubile intorno alle particelle, 3) solidificazione (se necessaria) del muro delle microcapsule, 4) rimozione della fase liquida esterna se necessario ottenere le microcapsule in ambiente disidratato. I prodotti così formati sono noti come microparticelle e non superano i 2 mm. Per quelle particelle con dimensioni inferiori ad 1 μ si preferisce la denominazione nanoparticelle. Le microparticelle comprendono due tipologie di forme: *microcapsule* e *microsfere*. Le microcapsule hanno un nucleo contenente il principio attivo circondato da una membrana, sono cioè sistemi “a serbatoio”, mentre le microsfere sono sistemi matriciali , cioè che contengono il principio attivo omogeneamente disperso nella matrice solida (fig.8). Questi veicoli innovativi hanno permesso di prevenire i fenomeni ossidativi e la decomposizione di sostanze particolarmente sensibili ad agenti esterni quali l’ossigeno e la luce , come ad esempio l’acido ascorbico e il tocoferolo (91) ed hanno anche reso possibile promuovere uno più specifico e

mirato assorbimento topico di molti principi attivi talvolta non in grado di attraversare una barriera così selettiva come la pelle (92). Inoltre, con la microincapsulazione, si riesce anche ad ottenere un rilascio ritardato e graduale dei principi attivi (93). Naturalmente la cessione dipenderà dalle caratteristiche chimico-fisiche del polimero, dalla grandezza del principio attivo, dal processo di produzione. E' possibile ottenere in base alla tecnica di produzione diversi tipi di strutture fisiche quali sfere mononucleari o multinucleari. Il polimero potrà così risultare: macroporoso, con pori della dimensione di 0,1-1,0 mm; microporoso, con pori della dimensione di 50-200 Å; non poroso, cioè privo di pori.

Nei polimeri porosi il principio attivo verrà rilasciato lentamente e continuamente attraverso i pori di apertura, mentre nel tipo non poroso l'assorbimento avverrà per osmosi e sarà più o meno veloce in dipendenza del polimero o utilizzato (94).

L'esigenza di rivestire sostanze con caratteristiche molto diverse implica una particolare attenzione nella scelta del materiale più adatto per realizzare il film di rivestimento, che deve presentare caratteristiche di adesività con la sostanza da rivestire ed essere compatibile fisicamente e chimicamente. Il film di rivestimento deve essere stabile nel tempo e, a seconda dei casi, deve essere permeabile o impermeabile; per il rivestimento sono utilizzati polimeri idrofili (gomma arabica, amido, gelatina, polivinilpirrolidone, carbossimetilcellulosa, alcol polivinilico, alginati, pectine, poliacrilati), polimeri idrofobi (resine, etilcellulosa, acetato o nitrato di cellulosa, polietilene, polipropilene, siliconi, nylon, ecc.), paraffina ed alcune cere e grassi.

Un nuovo tipo di microsfere chiamate Microspugne sono rivestite di silicone e sono in grado di trattenere i principi attivi al loro interno e di disperderli lentamente. Questi sistemi polimerici, producono un rilascio controllato, ma sono costosi e utilizzabili solo per sostanze liofile. I polimeri organici hanno un ulteriore svantaggio in quanto non garantiscono la fotostabilità necessaria per esempio per i prodotti solari ed inoltre sono permeabili a piccole molecole che possono diffondere all'interno o all'esterno di essi (95).

Un altro interessante sistema aperto può essere prodotto con vetro silicato inorganico (96). La matrice ottenuta è un vetro poroso in cui sono intrappolate le molecole organiche. Con questi sistemi, a differenza di quelli in silicone, si possono facilmente controllare le dimensioni medie dei pori e quindi la distribuzione superficiale del principio attivo. Questi silicati sol-gel, trasparenti alle radiazioni UV in un range al di sopra di 250 nm, possono aumentare la stabilità termica e fotochimica delle molecole intrappolate. La formulazione finale ha una consistenza gradevole ed è trasparente sulla pelle (97).

Le microsfere di nylon sono un'altra metodologia innovativa applicata soprattutto nella formulazione di cosmetici per creare un film opaco e sottile sulla pelle, necessario per un aspetto naturale e un effetto lunga tenuta del prodotto (98). Queste microsfere sono un sistema singolare per far assorbire ingredienti attivi idrofili in un mezzo disidratato e liofilo e riescono anche a controllare l'eccessiva secrezione di sebo della pelle.

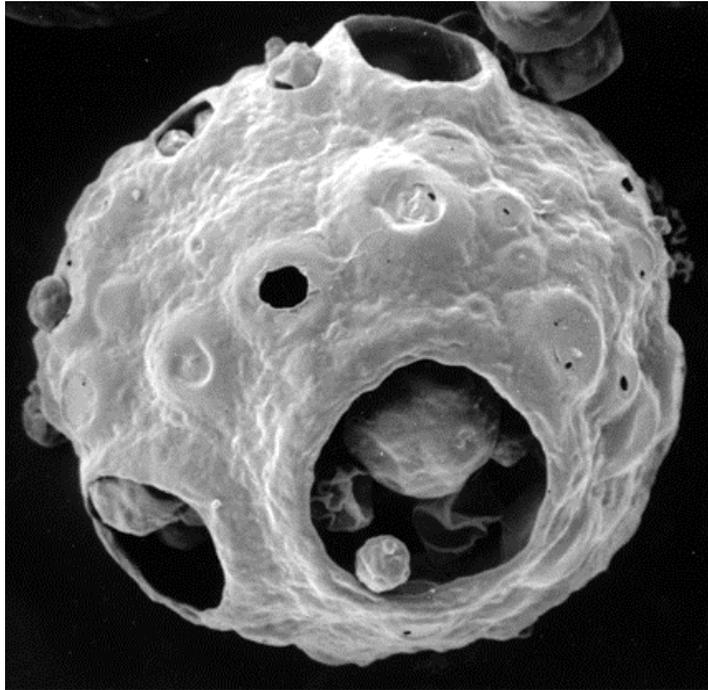


Fig.8: Immagine al microscopio elettronico della morfologia di una microcapsula

NANOPARTICELLE

Sono sistemi colloidali con dimensioni inferiori ad 1 μ , generalmente formate da polimeri. I principi attivi incapsulati sono per lo più dispersioni o miscele in olio. I polimeri possono essere derivati della cellulosa, gelatina, derivati acrilici come i polialchilcianoacrilati o derivati di copolimeri come stirene, acido lattico, glicolico, etc. Le nanoparticelle sono state originariamente studiate per il rilascio modificato dei farmaci o per migliorarne la stabilità, ma vengono oggi prese in considerazione anche come carrier per la veicolazione di principi funzionali in preparazioni dermocosmetiche (99). Gli scopi della veicolazione possono essere vari: aumento della stabilità del principio funzionale; rilascio graduale del principio attivo; prevenzione dell'incompatibilità tra diversi ingredienti di una stessa preparazione; prevenzione di fenomeni irritativi legati al contatto diretto tra la cute ed il principio funzionale. Le piccolissime dimensioni delle nanoparticelle (al di sotto del μm) ne facilitano l'incorporazione in formulazioni dermocosmetiche, con il risultato di una piacevole sensazione sulla pelle. I sistemi nanoparticellari utilizzati in campo tecnologico si possono classificare in due categorie:

-*nanosfere*, sistemi matriciali nei quali il principio funzionale si può presentare disperso all'interno della matrice o adsorbito sulla superficie;

-*nanospugne*, costituite invece da un guscio polimerico che racchiude un core di principio funzionale. In queste ultime raramente l'ingrediente attivo risulta adsorbito sulla superficie.

Il campo di utilizzazione dei sistemi colloidali in dermocosmesi è molto ampio e diverse sono le categorie di agenti veicolabili. E' stato possibile realizzare, per esempio, particelle di ossido di zinco del diametro medio di 2/3 nanometri che, inserite in creme protettive solari, possono agire da schermo fisico nei confronti dei raggi ultravioletti A e B (100). Infatti questa speciale preparazione a base di ossido di zinco è in grado di formare sulla pelle uno schermo trasparente che riflette tutti i raggi ultravioletti agendo come la superficie di uno specchio.

A differenza dei "vecchi" preparati all'ossido di zinco che creano sulla pelle uno strato bianco, la formulazione del prodotto in nanoparticelle è completamente trasparente. Attualmente la nanotecnologia è una scienza in continua evoluzione il cui scopo è quello di estendere le competenze tecniche e scientifiche anche ad alti campi di utilizzo . Sarà per esempio possibile riprodurre nanoparticelle di tessuti artificiali, del tutto simili a quelli naturali, per la riparazione di tessuti quali la pelle, la cartilagine o l'osso. Diverse di queste nanoparticelle, appositamente prodotte ed introdotte nell'organismo, potranno servire per la ricerca biomedica e per effettuare particolari diagnosi o eseguire speciali terapie (101). Altre nanoparticelle potranno essere utili per il trasporto dei farmaci direttamente negli organi prescelti, senza che vadano ad agire in altre sedi creando degli effetti indesiderati che ogni farmaco purtroppo provoca (102-103).

Infine speciali nanoparticelle introdotte in cosmetici innovativi e clinicamente corretti potrebbero sostituire o indurre la rigenerazione del collagene ed elastina che si riduce notevolmente per i noti fenomeni dell'invecchiamento cutaneo, riuscendo così ad eliminare antiestetiche rughe e cicatrici (104). Questo e altro si potrà ottenere in un prossimo futuro con il progredire della nanoscienza.

NANOTOPES™

Sono dei nuovi sistemi di trasporto utilizzati in campo cosmetico e costituiti da particelle sferiche di diametro minore di 30 nm e quindi più piccole dei pori intercorneocitari (105). A differenza dei sistemi di membrane fosfolipidiche, lo strato unico di membrana dei così chiamati Nanotopes™ comprende sia fosfolipidi sia uno specifico cosurfattante in rapporto definito. Il fattore cosurfattante agisce come uno stabilizzante di membrana ed è inserito col suo grande gruppo di testa idrofilo a forma di cono tra le molecole di fosfolipidi a forma cilindrica. La combinazione di coni e cilindri mantiene più omogenea e densa l'architettura di membrana rispetto ai sistemi convenzionali di membrane fosfolipidiche.

RESERVOIR POLIMERICI

Sono sistemi in cui la velocità di rilascio del farmaco è controllata dalla diffusione attraverso un polimero insolubile. I sistemi riserva sono costituiti da un nucleo di farmaco circondato da una membrana polimerica solo parzialmente solubile. Man mano che si scioglie l'involucro, si creano pori da cui il farmaco può diffondere. Per la realizzazione della membrana si usano alcune sostanze, da sole o in combinazione, quali metil- o etil-cellulosa, poliidrossimetacrilati, idrossipropilcellulosa, polivinilacetato. Nei sistemi riserva la cessione del farmaco è regolata dalla prima legge di Fick sulla diffusione e varia secondo la composizione della membrana polimerica. Gli esteri polimerici e gli uretani utilizzano un meccanismo di partizione che controlla la diffusione dei principi attivi (106). La dimensione e la geometria dei polimeri controlla il grado di diffusione del principio attivo nello strato corneo. Infatti, la ripartizione del principio attivo nello SC è basata sulla sua solubilità relativa. Questo significa che il principio attivo deve essere più solubile nel poliestere che nella pelle. Per le loro caratteristiche questi poliesteri si usano come sistemi topici in formulazioni contenenti sia sostanze lipofile che idrofile. Essi sembrano offrire una buona alternativa alla tecnologia topica corrente.

BIBLIOGRAFIA

1. Caputo R., Alessi E. Istologia della cute e degli annessi cutanei. In: Serri F., Giannetti A., Trattato di dermatologia Vol. 1. Piccin ed. 2001. Cap.3. pp: 5-18.
2. Lampe M.A., Burlingame A.L. Whitney J., et al. Human stratum corneum lipids: characterization and regional differences. *J Lipid Res* 1983; 24: 120.
3. Lampe M.A., Williams M.L., Elias P.M. Human epidermal lipids: characterization and modulations during differentiation. *J Lipid Res* 1983; 24:131-40.
4. Friberg S.E., Osborne D.W. Small angle x-ray diffraction. Patterns of stratum corneum and a model structure for its lipids. *J Dispers Sci Technol* 1985; 6:485-91.
5. Elias P.M., Menon G.K. Structural and lipid biochemical correlates of the epidermal permeability barrier. *Adv Lipid Res* 1991; 24: 1.
6. Elias P.M., Tsai J.C., Menon G.K. et al. Skin barrier, percutaneous drug delivery and pharmacokinetics. 1969-78 in *Dermatology*, vol 1. Mosby, 2003.
7. Bouwstra J.A., Dubbelaar F.E.R., Gooris G.S., Weerheim A., Ponc M. The role of ceramidi composition in the lipid organization of the skin barrier. *Biochem. Biophys. Acta*, 1419:127-136,1999.

8. Bouwstra J.A., Gooris G.S., Dubbelaar F.E.R., Ijzerman A.P., Weerheim A., Ponc M. Role of ceramide 1 in the molecular organization of the stratum corneum lipids. *J.Lipid Res.*, 38:186-196,1998.
9. Choi M.J., Maibach H.I. Role of ceramides in barrier function of healthy and diseased skin. *Am J Clin Dermatol.* 2005; 6(4):215-23.
10. Marsh N.L., Elias P.M., Holleran W.M. Glicosylceramides stimulate murine epidermal proliferation. *J.Clin.Invest.*,95:2903-2909, 1995.
11. Schubert R., Schmidt K.H. *Biochemistry*, 1988, 27:87.
12. Nemes Z., Steinert P.M. Bricks and mortar of the epidermal barrier. *Exp. Mol. Med.*, 31:5-19, 1999.
13. Elias P.M., Menon G.K. Structural and lipid biochemical correlates of the epidermal permeability barrier. In: Elias P.M. ed., *Advances in Lipid Research*, Vol.24. *Skin Lipids*. San Diego, Academic Press, 1-26, 1991.
14. Yamamura T., Tezuka T. The water-holding capacity of the stratum corneum measured by ¹H-NMR. *J Invest Dermatol.* 1989 Jul; 93(1):160-4.
15. Rawlings A.V., Harding C.R. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther.* 2004;17 Suppl 1:43-8. Review.
16. Middleton J.D. The mechanism of water binding in stratum corneum. *Br J Dermatol* 1986; 80:437.
17. Marty JP. NMF and cosmetology of cutaneous hydration. *Ann Dermatol Venereol.* 2002 Jan; 129(1 Pt 2):131-6.

18. Nakagawa N., Sakai S., Matsumoto M., Yamada K., Nagano M., Yuki T., Sumida Y., Uchiwa H. Relationship between NMF (lactate and potassium) content and the physical properties of the stratum corneum in healthy subjects. *J Invest Dermatol.* 2004 Mar; 122(3):755-63.
19. Diembeck W., Eskes C., Heylings J.R., Langley G., Rogiers V., van de Sandt J.J., Zuang V. Skin absorption and penetration. *Altern Lab Anim.* 2005 Jul; 33 Suppl 1:105-7.
20. Meidan VM, Bonner MC, Michniak BB. Transfollicular drug delivery-Is it a reality? *Int J Pharm.* 2005 Dec 8;306(1-2):1-14. Epub 2005 Nov 2.
21. Fesce R., Fumagalli G., *Farmacocinetica da: Farmacologia Molecolare e cellulare, Clementi e Fumagalli, UTE.*
- 22.1 Tayar N., Tsai R.S., Testa B., Carrupt P.A., Hansch C., Leo A., Percutaneous penetration of drugs: a quantitative structure-permeability relationship study. *J Pharm Sci.* 1991 Aug; 80(8):744-9.
23. Watkinson A.C., Brain K.R. Basic mathematical principles in skin permeation p 61-88: in *Dermatological and Transdermal Formulations*. vol 119. Marcel Dekker, Inc. New York 2002.
24. Rougier A., Rallis M., Krien P., Lotte C. In vivo percutaneous absorption: a key role for stratum corneum/vehicle partitioning. *Arch Dermatol Res.* 1990; 282(8):498-505.

25. Rougier A., Lotte C., Corcuff T.P. et al. Relationship between skin permeability and corneocyte size according to anatomic site, age and sex in man. *J Soc Cosmet Chem* 1988; 39: 15.
26. Berardesca E., Maibach H.I. Racial differences in skin pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 667.
27. Berardesca E., Maibach H. Racial differences in pharmacodynamic response to nicotines in vivo in human skin: Black and white. *Acta Derm Venereol* 70:63-66, 1990.
28. Tur E., Maibach H.I., Guy R.H. Percutaneous penetration of methyl nicotinate at three anatomical sites: Evidence for an appendageal contribution to transport. *Skin Pharmacol* 4:230-234, 1991.
29. Lampe M.A., Burlingame A.L., Whitney J., Williams M.L., Brown B.E., Roitman E., Elias P.M. Human stratum corneum lipids: Characterization and regional differences. *J Lipid Res* 24:120-130, 1983.
30. Elias P.M., Menon G.K. Structural and lipid biochemical correlates of the epidermal permeability barrier. *Adv Lipid Res* 24:1-26, 1991.
31. Williams M.L. Ichthyosis: Mechanism of disease 9:365-368, 1992.
32. Christophers E., Sterry W. Psoriasis; in Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg-ill, pp.489-514, 1993.
33. Parrish J.A. The response of skin to visible and ultraviolet radiation; in Goldsmith A. (ed). *Biochemistry and Physiology of the skin*. Oxford university Press, pp. 713-733, 1983.

34. Inokawa G. Skin moisturizers: development and clinical use of ceramides. On: Dry skin and moisturizers-chemistry and functions. Kodan M, Maibach (Eds) CRC Press, Boca Raton 2000.
35. Scarpignato S. Principi di farmacologia cutanea. In: Serri F., Giannetti A., Trattato di dermatologia Vol I. Piccin ed. 2001. Cap 29, pp.10-11.
36. Vavrova K, Zbytovska J, Hrabalek A. Amphiphilic transdermal permeation enhancers: structure-activity relationships. *Curr Med Chem.* 2005; 12(19):2273-91.
37. Patil S., Singh P., Szolar-Platzer C. et al. Epidermal enzymes as penetration enhancers in transdermal drug delivery? *J Pharm Sci* 1996; 85: 249.
38. Mitragotri S. Synergistic effects of enhancers for transdermal drug delivery. *Pharm Res* 2000; 17: 1354.
39. Surber C., Davis A.F. Bioavailability and Bioequivalence of Dermatological Formulations p401-498. in: *Dermatological and Transdermal Formulations.* vol 119. Marcel Dekker, Inc. New York 2002.
40. Tsai J.C., Guy R.H., Thornfeldt C.R. et al. Metabolic approaches to enhance transdermal drug delivery. 1. Effect of lipid synthesis inhibitors. *J Pharm Sci* 1996; 85: 643.
41. Johnson M.E., Mitragotri S., Patel A. et al. Synergistic effects of chemical enhancers and therapeutic ultrasounds on transdermal drug delivery. *J Pharm Sci* 1996; 12: 326.

42. Choi E.H., Lee S.H., Ahn S.K .et al. The pretreatment effect of chemical skin penetration enhancers in transdermal drug delivery. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1999; 12: 326.
43. Kassan D.G. et al. Physical enhancement of dermatologic drug delivery: iontophoresis and phonophoresis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 657.
44. Ka-yun Ng, Yang Liu. Therapeutic ultrasound: its application in drug delivery. *Medicinal Research reviews* 2002; Vol. 22, issue 2; 204.
45. Merino G., Kalia Y.N., Guy R.H. Ultrasound-enhanced transdermal transport. *J Pharm Sci* 2003, 92: 1125.
46. Santoianni P., Nino M., Calabro' G. Intradermal drug delivery by low-frequency sonophoresis (25 KHz). *Dermatology Online Journal* 2004; 10: 24.
47. Tezel A., Sens A., Mitragotri S. Description of transdermal transport of hydrophilic solutes during low-frequency sonophoresis based on a modified porous pathway model. *J Pharm Sci* 2003; 92: 381.
48. Le L., Kost J., Mitragotri S. Combined effect of low-frequency ultrasound and iontophoresis: applications for transdermal heparin delivery. *Pharm Res* 2000; 17: 1151.
49. Kushner J., Blankschtein D., Langer R. Experimental demonstration of the existence of highly permeable localized transport regions in low-frequency sonophoresis. *J Pharm Sci* 2004; 93: 2733.

50. Cancel L.M., Tarbell J.M., Ben-Jebria A. Fluorescein permeability and electrical resistance of human skin during low frequency ultrasound application. *J Pharm Pharmacol*. 2004 Sep;56(9):1109.
51. Mitragotri S., Blankschtein D., Langer R. An explanation for the variation of the sonophoretic transdermal transport enhancement from drug to drug. *J Pharm Sci* 1997; 86: 1190.
52. Fang J., Fang C., Sung K.C., Chen H. Effect of low frequency ultrasound on the in vitro percutaneous absorption of clobetasol 17-propionate. *Int J Pharm* 1999;191:33.
53. Machet L., Boucaud A. Phonophoresis: efficiency, mechanisms and skin tolerance. *Int J Pharm* 2002; 243: 1.
54. Katsuro Tachibana, Shunro Tachibana. Application of Ultrasound Energy as a New Drug Delivery System. *Japanese J Appl Phys* 1999. Vol. 38 Part 1, No. 5B p.3014-3019.
58. Mitragotri S., Kost J. Low-frequency sonophoresis: a review. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56(5):589.
59. Mc Elnay J.C., Benson H., Hadgraft J., Murphy T.M. The use of ultrasound in skin penetration enhancement. In: Waters K.A., Hadgraft J., editor. *Pharmaceutical skin penetration enhancement*. New York: Marcel Dekker Inc., 1993:293-309.
57. Menon G.K., Elias P.M. Morphologic basis for a pore-pathway in mammalian stratum corneum. *Skin Pharmacol* 1997; 10: 235.

58. Gangarosa L.P. & Hill J.M. Modern iontophoresis for local drug delivery. *Int J Pharm* 1995; 123:159.
59. Wolf S.L. *Electrotherapy, clinics in physical therapy*. Churchill Livingstone, 1981.
60. Le L., Kost J., Mitragotri S. Combined effect of low-frequency ultrasound and iontophoresis: applications for transdermal heparin delivery. *Pharm Res* 2000; 17: 1151.
61. Potts R.O. Transdermal peptide delivery using electroporation. In: *Proceedings of the Thrid TDS Technology Symposium: polymers and peptides in transdermal delivery*. 47-67, 1993.
62. Sharma A., Kara M., Smith F.R., Krishnan T.R. Transdermal drug delivery using electroporation. I. Factors influencing in vitro delivery of terazosin hydrochloride in hairless rats. *J Pharm Sci* 2000; 89:528.
63. Sharma A., Kara M., Smith F.R., Krishnan T.R. Transdermal drug delivery using electroporation. II. Factors influencing skin reversibility in electroporative delivery of terazosin hydrochloride in hairless rats. *J Pharm Sci* 2000; 89: 536.
64. Aloisi A., Matera M., Potenza M., et al. Cryoelectrophoresis: Painless administration of drugs through a suitable association of thermal and electrical techniques *American Institute of Phisics Conference Proceedings Vol 513(1) pp. 19-22. April 7, 2000.*

65. Misefari M., D' Africa A., Sartori M., Morabito F. Transdermal transport by hydroelectrophoresis: a novel method for delivering molecules. *J Biol Regul Homeost Agents* 2001; 15: 381.
66. Makoto Ogura, Shunichi Sato, Masahiko Kuroki, et al. Transdermal delivery of photosensitizer by the laser-induced stress wave in combination with skin heating. *Japanese J Appl Phys* 2002. Vol. 41 Part2, pp. L814.
70. Madgassi S., Toitou E. Cosmeceutics and delivery systems. In: Madgassi S, Touitou E, editors. *Novel cosmetic delivery systems*. New York: Marcel Dekker Inc., 1999; 1-7.
68. Imbert D., Wickett R. Topical delivery with liposomes. *Cosmetic Toiletries* 1995; 110: 32-45.
69. Nacht S. Encapsulation and other topical delivery systems. *Cosmetic Toiletries* 1995; 110: 25-30.
70. Smith D., O'connor A., Siegfried R. Polyesters as topical delivery systems. *Cosmetic Toiletries* 1998; 113: 77-87.
71. Smith D., Siegfried R., Young D. Topical delivery systems for the new millennium. In: *Conference Proceedings*. Bangkok, Thailand, London: Step Publishing Ltd, 2000: 66-77.
72. Posner R. Liposomes. *J Drugs Dermatol*. 2002 Sep; 1(2): 161-4.
73. Cortesi R., Esposito E., Luca G., Nastruzzi C. Production of lipospheres as carriers for bioactive compounds. *Biomaterials*. 2002 Jun; 23(11): 2283-94.

74. Stanzl K. Liposomes. In: Madgassi S., Touitou E. editors. Novel cosmetic delivery systems. New York: Marcel Dekker Inc., 1999; 233- 65.
75. Ning M., Gu Z., Pan H., Yu H., Xiao K. Preparation and in vitro evaluation of liposomal/niosomal delivery systems for antifungal drug clotrimazole. Indian J Exp Biol. 2005Feb; 43(2):150-7.
76. Schmid M.H., Korting H.C. Liposomes: a drug carrier system for topical treatment in dermatology. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 1994; 11(2-3):97-118.
77. Morganti P.F., Ruocco E., Wolf R., Ruocco V. Percutaneous absorption and delivery systems. Clinics in dermatology 2001; 19: 489.
78. Perugini P., Vettori M., Conti B. et al. "Nuovi approcci tecnologici per la prevenzione del fotoinvecchiamento cutaneo", Cosmetic Technology Rivista di scienze cosmetologiche 5/2004.
79. Choi M.J., Maibach H.I. Liposomes and niosomes as topical drug delivery systems. Skin Pharmacol Physiol. 2005 Sep-Oct;18(5):209-19. Epub 2005 Jul 5.
80. Devaraj G.N., Parakh S.R., Devraj R., Apte S.S., Rao B.R., Rambhau D. Studies on Niosomes Containing Fatty Alcohols as Bilayer Stabilizers Instead of Cholesterol. J Colloid Interface Sci. 2002 Jul 15;251(2):360-365.
81. Carfagna C., De Maria A. Applicazioni tessili delle ciclodestrine ,2005 Scienzaonline.com Numero 11-12 - Anno 217 Gennaio 2005.

82. Loftsson T., Olafsson J.H. Cyclodextrins: new drug delivery systems in dermatology. *Int J Dermatol.* 1998 Apr; 37(4):241-6.
83. Puglisi G., Ventura C.A., Spadaro A., Campana G. and Spampanato S. J. *Pharm. Pharmacol.*, 47 (1995) 120-123.
84. Ventura C.A., Fresta M., Paolino D., Pedotti S., Corsaro A. and Puglisi G. *J. Drug Targeting*, 9 (2001) 379-393.
85. Scalia S., Villani S., Casolari A. Inclusion complexation of the sunscreen agent 2-ethylhexyl-p-dimethylaminobenzoate with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin: effect on photostability. *Pharm Pharmacol.* 1999 Dec; 51(12):1367-74.
86. Scalia S., Simeoni S., Barbieri A., Sostero S. Influence of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin on photo-induced free radical production by the sunscreen agent, butyl-methoxydibenzoylmethane. *J Pharm Pharmacol.* 2002 Nov; 54(11):1553-8.
87. Simeoni S., Scalia S., Benson H.A. Influence of cyclodextrins on in vitro human skin absorption of the sunscreen, butyl-methoxydibenzoylmethane. *Int J Pharm.* 2004 Aug 6; 280(1-2):163-71.
88. Felton L.A., Wiley C.J., Godwin D.A. Influence of cyclodextrin complexation on the in vivo photoprotective effects of oxybenzone. *Drug Dev Ind Pharm.* 2004 Jan; 30(1):95-102.
89. Quaglia F., Varricchio G., Miro A., La Rotonda M. I., Larobina D. and Mensitieri G.. Modulation of drug release from hydrogels by using

- cyclodextrins: the case of nicardipine/ β -cyclodextrin system in crosslinked polyethyleneglycol. *J. Contr. Rel.* 71, 329-337, 2001.
90. De Rosa G., Larobina D., La Rotonda M.I., Musto P., Quaglia F., Ungaro F. How cyclodextrin incorporation affects the properties of protein-loaded PLGA-based microspheres: the case of insulin/hydroxypropyl- β -cyclodextrin system. *J. Contr. Rel.* 2004.
91. Morganti P. Novità in Dermocosmesi: la vitamina C, *Cosmetica*, 3: 74-77, 2001.
92. Morganti P., Bigini G. Microanatomy of the epidermis, *Eurocosmetics Asia* issue, 6: 25-30, 2001.
93. Chien Y.W. Controlled and Modulated Release Drug Delivery Systems. In: Swarbrick J. and Boylan J.C. Eds., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Marcell Dekker, Inc., New York, pp. 280-313, 1990.
94. Edgren D. et al. Controlled release technology (Pharmaceutical). In: Kroschwitz J.I., Howe-Grant M. Eds., *Encyclopedia of Chemical Technology*, John Wiley & Sons, New York, pp. 274-300, 1995.
95. Nacht S. Encapsulation and other topical delivery systems. *Cosmetic Toiletries* 1995; 110: 25-30.
96. Brincker C.J., Scherer CW. *Sol-gel Science*, San Diego; Academic Press, 1990: 1-227.

97. Rottman C., Gans O., Lapidot N. Superior proprieties of sunscreen Uv absorbers entrapped in glass microcapsules. In: UV Sunfilters Conference Proceedings, Paris: Step Publishing LTD, 3-4 Nov.1999; 155-62.
98. Parison V. Delivery by nylon particles. In: Madgassi S, Touitou E, editors. Novel cosmetic delivery systems. New York ; Marcell Dekker Inc., 1999; 333-51.
99. Soppimath K.S., Aminabhavi T.M., Kulkarni A.R., Rudzinski W.E. (2001) Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. J Control Release 70:1-20.
100. Wissing S.A., Muller R.H. (2001) Solid lipid nanoparticles SLN-a novel carrier for UV –blockers. Pharmazie 56:783-786.
101. Hill D. (1998) Design engineering for medical devices. John Wiley & Son . England.
102. Hench L.L. (1998) Biomaterials: a forecast for future. Biomaterials 19:1419-24.
103. Webwe D.O. (1998) Nanomedicine. Health Forum J.42 (n718)489-501.
104. Morganti P., Biagini G. (2001) What lies beneath. SPC.74 (n4)67-70.
105. Roding J. Nanotopes, a highly efficient carrier system for cosmetic actives with great stability against surfactants. In: In-cosmetic proceedings, Paris; Ziolkowsky H, Ed., 1999; 218-28.

106. Smith D., O'Connor A., Siegfried R. Enhanced delivery of skin care actives via specialized polymeric technology, Proceedings Personal Care Ingredients Turnbridge Wells, UK: Asia, Step Publishing, 2000:227-42.

