

Vận chuyển thuốc qua da bằng kỹ thuật điện di ion: ưu, nhược điểm và phát hiện mới từ những nghiên cứu

Nguyễn Thị Hồng Đức, Võ Quốc Anh*

Trường Đại học Dược Hà Nội

Ngày nhận bài 17/5/2021; ngày chuyển phản biện 20/5/2021; ngày nhận phản biện 21/6/2021; ngày chấp nhận đăng 29/6/2021

Tóm tắt:

Kỹ thuật điện di ion đã được ứng dụng trong vật lý trị liệu và phục hồi chức năng từ nhiều thập kỷ trước. Tuy nhiên, ứng dụng của nó trong các lĩnh vực điều trị khác còn rất hạn chế vì một số lý do như: thiết bị phức tạp, kém an toàn và thiếu bằng chứng khoa học đầy đủ. Trong hơn một thập kỷ gần đây, kỹ thuật này đã có những cải tiến vượt bậc về thiết kế và tính an toàn của thiết bị. Quan trọng hơn, những nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật này trong việc tăng hấp thu thuốc qua da đã đạt được nhiều kết quả khả quan, cũng như đã chứng minh được tiềm năng trong việc bào chế thuốc hấp thu qua da có chứa các phân tử lớn và các tiểu phân nano. Trong bài báo này, nhóm tác giả trình bày tổng quan các ưu, nhược điểm của kỹ thuật điện di ion, những cải tiến thiết bị quan trọng và những phát hiện mới về ứng dụng của kỹ thuật này trong tăng cường vận chuyển thuốc qua da.

Từ khóa: điện di ion, đưa thuốc không xâm lấn, tăng vận chuyển thuốc qua da, vận chuyển protein/peptide, vận chuyển thuốc chủ động.

Chỉ số phân loại: 3.5

Đặt vấn đề

Kỹ thuật đưa thuốc qua da bằng điện di ion tương đối phổ biến trong vật lý trị liệu nhưng còn hạn chế trong việc áp dụng cho các thuốc điều trị khác do một số lý do như thiết bị phức tạp, kém an toàn, không phù hợp cho tự điều trị cũng như chưa có các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng đầy đủ. Tuy nhiên, trong hơn một thập kỷ gần đây, những nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật này đã đạt được nhiều kết quả rất khả quan trên cả tiền lâm sàng và lâm sàng. Kỹ thuật này đã chứng tỏ được tiềm năng trong việc vận chuyển nhiều loại dược chất không thể thâm qua da bằng cơ chế khuếch tán thụ động. Phương pháp này cho hiệu quả tốt ngay cả với các thuốc có phân tử lượng lớn như các peptide, protein và cả các tiểu phân nano mang thuốc. Thiết bị điện di cũng có những cải tiến đáng kể theo hướng nhỏ gọn, dễ sử dụng và an toàn trong khi vẫn phát huy tốt khả năng đưa thuốc. Sự ra đời của các thiết bị hiện đại đã mở đường và thúc đẩy các nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật này trong điều trị nhiều bệnh khác. Những phát hiện mới về tiềm năng của kỹ thuật điện di ion đã thu hút sự quan tâm của cả giới khoa học và các doanh nghiệp dược.

Phương pháp thu thập tài liệu

Tất cả các tài liệu được dùng để viết bài tổng quan này đều có ngôn ngữ tiếng Anh. Các bài nghiên cứu được tìm kiếm trên cơ sở dữ liệu điện tử Pubmed, ScienceDirect và Google Scholar đến tháng 2/2021 với các từ khóa “iontophoresis”, “transdermal”, “absorption across skin”, “bioavailability

enhancement”, “absorption enhancement” và “transdermal enhancement”. Các bài nghiên cứu được xem xét chi tiết nội dung để kiểm tra tính phù hợp với lĩnh vực tổng quan. Nếu có nhiều nghiên cứu gần giống nhau thì nghiên cứu đầy đủ, tiêu biểu nhất được lựa chọn.

Cơ chế vận chuyển thuốc bằng điện di ion

Điện di ion là kỹ thuật đưa thuốc chủ động qua da và niêm mạc, trong đó các phân tử dược chất được vận chuyển qua hàng rào hấp thu đồng thời bằng 3 cơ chế: dẫn điện (electric mobility), thẩm thấu điện (electroosmosis) và khuếch tán thụ động (permeability). Cơ chế dẫn điện xảy ra khi áp lên da một hiệu điện thế sẽ tạo ra điện trường phân bố ngay dưới các điện cực đẩy các điện tích cùng dấu là các phân tử thuốc dạng ion hoặc các tiểu phân tích điện mang thuốc hướng vào trong da. Cơ chế thứ 2 xảy ra do sự thẩm thấu điện tạo ra các dòng chất lỏng di chuyển trong các vi mao quản. Do thành mao quản trong lớp sừng có điện tích âm và lớp dung dịch sát thành mao quản tích điện dương, dòng chất lỏng sẽ chuyển dịch từ cực dương hướng vào trong da kéo theo các chất đã được hòa tan hoặc phân tán trong nó ngay cả khi không được tích điện. Cơ chế thứ 3 là điện di ion làm tăng sự hydrate hóa của lớp sừng, nhờ đó làm tăng sự khuếch tán thụ động của phân tử dược chất, đặc biệt là đối với các chất ít thân dầu [1]. Như vậy, kỹ thuật điện di ion tăng vận chuyển thuốc qua da không chỉ các phân tử thuốc ion hóa mà cả các thuốc không ion hóa, đặc biệt là các hoạt chất ít thân dầu.

*Tác giả liên hệ: Email: anhvoquoc@gmail.com

Enhancement of drug delivery across the skin barrier using iontophoresis technique: pros, cons, and novel findings from representative studies

Thi Hong Duc Nguyen, Quoc Anh Vo*

Hanoi University of Pharmacy

Received 17 May 2021; accepted 29 June 2021

Abstract:

Iontophoresis has been utilised to deliver medications in physical therapy for a long time, but its applications in treating diseases are still limited. This stemmed partly from its complicated and unsafe instrumentation as well as insufficient scientific evidence. Over the past decade, however, the design and safety aspects of iontophoresis devices have been dramatically improved. More importantly, various optimistic results were revealed from many scientific studies, especially its potential to actively transport large molecules and nanoparticles across the skin barrier that attracts great attention from both academia and industry. This paper aimed to review the advantages and disadvantages of the technique and representative transdermal enhancement studies using iontophoresis.

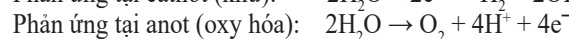
Keywords: active transportation of drugs, iontophoresis, noninvasive drug delivery, transdermal enhancement, transportation of proteins/peptides.

Classification number: 3.5

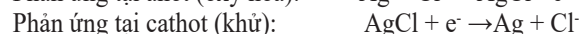
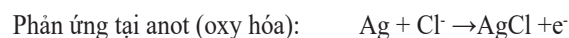
Sự phát triển của thiết bị điện di ion

Kỹ thuật điện di ion liên quan đến việc tạo ra một điện trường để điều khiển dòng chuyển động của các phân tử thuốc. Thiết bị điện di ion truyền thống gồm có nguồn điện nối với hai điện cực dạng bản mỏng và các tấm cotton được thấm ẩm bằng dung dịch thuốc hoặc dung dịch đệm, trong đó nguồn điện thường được biến đổi từ nguồn điện sinh hoạt (hình 1A). Thiết bị loại này có ưu điểm là tạo ra được vùng tiếp xúc rộng, tuy nhiên thiết bị cồng kềnh, không tiện lợi và ít an toàn do sử dụng dòng điện tương đối lớn. Thiết bị này phải được sử dụng dưới sự giám sát của người có chuyên môn. Chúng thường được dùng tại các cơ sở vật lý trị liệu, các cơ sở y tế, nơi có đầy đủ các phương tiện cấp cứu y tế, và không an toàn cho việc bệnh nhân tự dùng tại nhà.

Các tấm điện cực có thể được làm từ kim loại trơ, không tham gia vào các phản ứng điện cực. Tuy nhiên, hiện tượng điện phân nước tại các điện cực xảy ra làm thay đổi pH tại nơi tiếp xúc da và có thể gây rát hoặc bỏng da. Phương trình điện phân tại các điện cực xảy ra như sau:

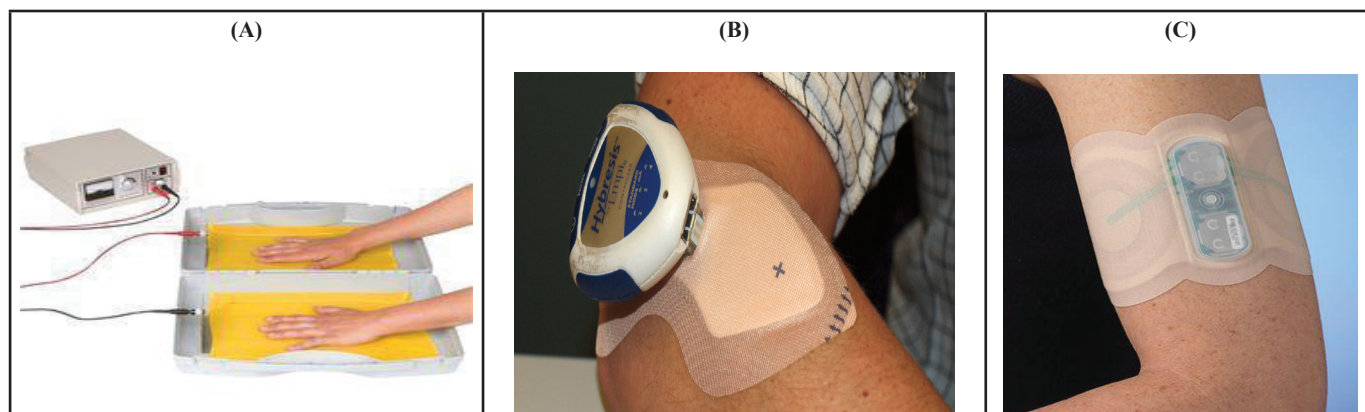


Điện cực AgCl/Ag được sử dụng rộng rãi nhằm khắc phục nhược điểm này của điện di ion. Trong đó, electron được giải phóng tạo ra dòng điện, trong khi AgCl không tan được tạo ra và kết tủa trên bề mặt của anot. Các phản ứng điện cực xảy ra như sau:



Như vậy, có thể thấy rằng, khi dùng cặp điện cực AgCl/Ag phản ứng tại điện cực xảy ra không ảnh hưởng đến pH của môi trường bao quanh điện cực, và do đó tránh được các tác hại có thể xảy ra tại vùng da điều trị khi dùng điện di ion.

Để tăng tính tiện lợi và khả năng tự điều trị của người bệnh, thiết bị điện di ion được thiết kế nhỏ gọn hơn, an toàn hơn do sử dụng nguồn điện nhỏ, không có khả năng gây hại cho cơ thể (thường có thể dùng pin cúc áo). Trong trường hợp này, thuốc được bào chế dưới dạng bán rắn (gel hoặc cream), sau đó được đưa vào miếng dán có lắp sẵn điện cực và nguồn điện một chiều có hiệu điện thế thấp. Nguồn điện có thể được tích hợp sẵn trong thiết bị hoặc thay thế được dưới dạng các viên pin nhỏ (hình 1B, C).



Hình 1. Các thiết bị điện di ion được áp dụng trong thực tế điều trị. (A) Bộ điện di ion đơn giản; (B) Bộ điện di ion Hybresis đa năng có thể dùng với nhiều loại thuốc; (C) Bộ điện di ion Zecuity chứa sumatriptan dùng điều trị đau nửa đầu.

Ưu, nhược điểm của kỹ thuật điện di ion

Kỹ thuật điện di ion ứng dụng trong vận chuyển thuốc qua da kế thừa tất cả các ưu điểm của dạng thuốc ngoài da. Đây là kỹ thuật đưa thuốc không xâm lấn, không gây đau, tránh được nguy cơ lây nhiễm, tăng sự tuân thủ phác đồ điều trị của người bệnh và giảm tải cho dịch vụ chăm sóc y tế. Thêm vào đó, so với đường uống, nó giúp tránh được các điều kiện khắc nghiệt của môi trường trong đường tiêu hóa, tránh thuốc bị phân hủy qua gan lần đầu, có thể tập trung thuốc với nồng độ cao khi điều trị các triệu chứng và bệnh tại chỗ.

Kỹ thuật điện di ion còn cải thiện được các nhược điểm cố hữu của thuốc ngoài da, đó là khắc phục được thời gian tiềm tàng trước khi thuốc phát huy tác dụng, ước tính được liều lượng đưa thuốc vào cơ thể, giảm sự biến động cá thể. Thuốc có thể phát huy tác dụng ngay sau khi áp điện thế và việc đưa thuốc được dừng lại ngay khi ngắt kết nối với nguồn điện. Ngoài ra, kỹ thuật này có thể ứng dụng cho các dược chất thân nước, dược chất có phân tử lượng lớn hoặc thuốc dạng siêu vi tiểu phân. Bình thường, khi được bào chế dưới các dạng thuốc ngoài da truyền thống, những dược chất và dạng bào chế này không thể thâm được trực tiếp qua da bằng cơ chế khuếch tán thụ động.

Ngoài chức năng đưa thuốc, kỹ thuật điện di ion còn được ứng dụng trong chẩn đoán, theo dõi nồng độ các chất điều trị mà không cần dùng đến các biện pháp cơ học để lấy mẫu sâu bên trong mô. Ưu điểm của kỹ thuật điện di ngược là không làm phá vỡ cấu trúc sinh lý da và niêm mạc nên không gây đau, tránh được nhiễm khuẩn, vi rút và các bệnh lây qua đường máu. Trên thực tế lâm sàng, điện di ion đã được ứng dụng để theo dõi nồng độ glucose trong máu và chẩn đoán cystic fibrosis.

Bên cạnh những ưu điểm nổi bật nêu trên, kỹ thuật điện di ion cũng có những nhược điểm không dễ khắc phục. Khác với các thuốc bôi ngoài da truyền thống, kỹ thuật này phải sử dụng các thiết bị chuyên dụng. Vì lý do an toàn, sự điện di ion bị giới hạn về thời gian áp điện thế và cường độ dòng điện. Nếu dùng dòng điện mạnh trong thời gian dài sẽ gây rát, bỏng hoặc kích ứng tại vị trí tiếp xúc với điện cực. Cũng vì các giới hạn này, điện di ion có thể không phù hợp với các thuốc có liều điều trị lớn. Tuy có khả năng vận chuyển các thuốc có trọng lượng phân tử lớn, protein và các siêu vi tiểu phân qua da nhưng trong thực tế tốc độ của quá trình này thường rất chậm, lượng thuốc thấm vào không đủ để gây tác dụng điều trị. Do đó, với những đối tượng này, điện di ion thường được kết hợp với các kỹ thuật khác tác động có kiểm soát vào tính toàn vẹn của lớp biểu bì bảo vệ để tăng cường khả năng vận chuyển thuốc bằng cơ chế vận chuyển điện và thẩm thấu điện.

Các nghiên cứu đại diện ứng dụng điện di ion trong vận chuyển thuốc qua da

Ứng dụng kỹ thuật điện di ion trong nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng

Kỹ thuật điện di ion đã được ứng dụng thành công trong điều trị các triệu chứng và bệnh tại chỗ, phổ biến là trong vật lý trị liệu và các bệnh da liễu [2]. Những thành công trên lâm sàng của kỹ thuật điện di ion đã thúc đẩy việc nghiên

cứ các ứng dụng mới. Số lượng nghiên cứu được công bố tăng 35 lần trong 20 năm qua (từ 40 đến hơn 1400 bản), trung bình có khoảng 70 bài báo được xuất bản mỗi năm [2]. Hoa Kỳ là nước đi đầu về số lượng các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng liên quan đến các ứng dụng của điện di ion trong chẩn đoán và điều trị chứng đau nửa đầu, bệnh thoái hóa thần kinh, ung thư, tim mạch hay nghiên cứu vắc xin [2]. Một số nghiên cứu lâm sàng và tiền lâm sàng tiêu biểu ứng dụng kỹ thuật điện di ion trong điều trị nhiều loại bệnh đã được tóm tắt trong bảng 1.

Bảng 1. Một số nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng ứng dụng kỹ thuật điện di ion.

Ứng dụng	Tên hoạt chất	Điều kiện điện di	Đưa thuốc qua mô	Tóm tắt kết quả
Điều trị triệu chứng đau nửa đầu	Sumatriptan	0,5 hoặc 1 mA/cm ²	Da người	Tác dụng kéo dài gấp 4 lần so với 6 mg đường tiêm và gấp 2 lần so với 50 mg đường uống [3].
Thoái hóa thần kinh	Tacrine	0,4 mA/cm ² ; 3 giờ	Da người	Nồng độ thuốc trong huyết tương tăng 1,4 lần [4].
Giảm các tổn thương trong ung thư da	Cisplatin	0,5 hoặc 1 mA/cm ²	Da người	50-100% không xuất hiện các tổn thương do ung thư da [5].
Nhiễm vi rút	Acyclovir	0,5 mA/cm ²	Da bụng người	Giảm 14 lần thời gian để đạt được nồng độ điều trị [6].
Giảm đau/viêm cơ xương	Dexamethasone	24 giờ	Da người	Giảm đáng kể 34-40% viêm, đau khuỷu tay. Sức bền và khả năng quay trở lại làm việc tốt hơn sau 6 tháng [7].
Bệnh tim mạch	Metoprolol	0,5 hoặc 0,08 mA/cm ²	Da thỏ	Giảm 30% huyết áp động mạch chủ [8].
Hormone tuyến cận giáp	Parathyroid	0,1 mA/cm ²	Da chuột	Đạt hiệu quả tương đương với tiêm 5 µg/kg/ngày [9].
Nấm móng	Terbinafine	0,5 mA/cm ²	Móng tay người	Thấm qua móng tăng gấp 6 lần so với khuếch tán thụ động [10].
Tiểu đường	Tiểu phân nano chứa Insulin	0,2 mA/cm ² ; 3 giờ	Chuột	Đường huyết giảm 33,3 và 28,3% so với mức ban đầu ở 4 và 6 giờ [11].

Ứng dụng điện di ion trong vận chuyển chủ động các thuốc có phân tử lượng nhỏ

Trái với việc hấp thu qua da bằng cơ chế khuếch tán thụ động, kỹ thuật dẫn thuốc chủ động bằng điện di ion có thể phát huy tác dụng tốt với các dược chất thân nước. Kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy kỹ thuật điện di ion đạt hiệu quả dẫn thuốc tốt với các dược chất có phân tử lượng thấp, có khả năng ion hóa và tan tốt trong nước. Một số dược chất tiêu biểu đã được chứng minh tăng khả năng thấm qua da lên nhiều lần bằng kỹ thuật điện di ion được trình bày trong bảng 2. Các dược chất phổ biến được nghiên cứu thuộc nhóm thuốc gây tê tại chỗ, NSAID, kháng sinh, các steroid, thuốc điều trị đau nửa đầu, thuốc an thần giảm đau và thuốc chống ung thư da. Kỹ thuật điện di ion có thể ứng dụng để đưa thuốc có tác dụng tại chỗ hoặc phát huy tác dụng toàn thân. Điện cực phổ biến được sử dụng trong các nghiên cứu là AgCl/Ag. Dòng điện thường dùng là dòng điện liên tục một chiều hoặc dòng điện xung với mật độ dòng điện từ 0,1-0,5 mA/cm². Khả năng thấm sâu của

được chất phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó tính chất của dược chất, kích thước phân tử dược chất, mật độ dòng điện, thời gian điện di, đặc điểm sinh lý của vùng da điều trị là những yếu tố đóng vai trò quan trọng.

Bảng 2. Một số hoạt chất tiêu biểu đã được nghiên cứu ứng dụng điện di ion.

Tên hoạt chất	Điều kiện điện di	Đưa thuốc qua mô	Tóm tắt kết quả
Diclofenac	5-20 mA; 20 phút	<i>In vivo</i> cơ bắp ở người	Tổng lượng thuốc hấp thụ sau 4 giờ tăng 8,2 lần, C _{max} tăng 9,4 lần, t _{max} giảm 2 lần. Tần suất tác dụng phụ 18,75% [12].
Ibuprofen	0,06 mA; 10 phút	Da chuột	Tổng thông lượng vận chuyển thuốc tăng 1,56 lần so với khuếch tán thụ động (7,103 so với 4,54 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$) [13].
Indemethacin	0,06 mA; 10 phút	Da chuột	Tổng thông lượng vận chuyển thuốc tăng 1,45 lần so với khuếch tán thụ động (0,263 so với 0,182 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$) [13].
5-Fluorouracil	0,5 mA/cm ² ; 15 ph, 6 giờ	Da lợn	Tăng hấp thụ thuốc 2 lần, giảm kích thước khối u 2 lần so với khi tiêm dưới da [14].
Ketoprofen	0,2 mA; 6 giờ	Da chuột	Tổng thông lượng vận chuyển thuốc tăng 35 lần và lưu giữ thuốc trong da gấp 22 lần [15].
Riboflavin	1 mA; 5 phút	<i>In vivo</i> mắt người	Thị lực được cải thiện: độ cong giác mạc và triệu chứng giảm đáng kể [16].
Sodium salicylate	0,1 mA; 8 giờ	Vòm miệng bò	Thời gian trẻ giảm từ 2,2-5,3 giờ; hệ số thẩm tăng 10 lần so với khuếch tán thụ động [17].
STAT3 siRNA với imatinib mesylate	0,5 mA/cm ² ; 2 giờ	<i>In vivo</i> ung thư da ở chuột	Thuốc thẩm vào da đến độ sâu 70-100 μm . Ức chế protein Stat và ức chế khối u lên đến 47,2 và 82,02%. Thể tích khối u giảm 4 lần [18].
Terazosin hydrochloride	0,1-0,5 mA/cm ²	Da lợn	Thuốc không hấp thụ khi không có dòng điện, tốc độ thẩm tăng từ 80-305 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ khi dòng điện tăng từ 0,1-0,5 mA/cm ² [19].

Kỹ thuật điện di ion còn có thể ứng dụng để phân phối đồng thời nhiều dược chất qua da nhằm phối hợp tác dụng và tăng hiệu quả điều trị. Cordery và cs (2019) [20] đã nghiên cứu đưa đồng thời hai dược chất buprenorphine hydrochloride và naltrexone hydrochloride qua da để điều trị cai nghiện ma túy. Thông lượng vận chuyển qua da của 2 dược chất này có thể điều khiển được bằng các thông số của quá trình điện di đạt đến nồng độ điều trị. Trong một nghiên cứu khác của tác giả Delgadillo và cs (2016) [21], granisetron, metoclopramide và dexamethason được điện di đồng thời vào trong da để điều trị buồn nôn và nôn do hóa trị liệu. Granisetron và metoclopramide được đưa vào khoang chứa dược chất ở ngăn anot trong khi dexamethason natri phosphate được hòa tan trong ngăn cathot. Kết quả nghiên cứu cho thấy tốc độ vận chuyển dược chất tỷ lệ thuận với nồng độ các dược chất tương ứng ở trong các khoang điện cực khi dùng dòng điện có mật độ 0,3 mA/cm². Mặc dù có các đặc tính lý hóa khá giống nhau, nhưng thông lượng vận chuyển metoclopramide nhanh hơn nhiều so với granisetron.

Ứng dụng kỹ thuật điện di ion để vận chuyển các peptide và protein qua da

Sự ra đời của sinh học phân tử và sự phát triển công nghệ sinh

học đã tạo ra các protein, peptide điều trị như insulin, các kháng thể đơn dòng hay các kháng nguyên có hiệu quả tốt trong điều trị và phòng bệnh. Các loại thuốc có bản chất protein ngày càng có vai trò quan trọng trong sản xuất các loại vắc xin và điều trị các bệnh khó chữa trị như viêm khớp, tiểu đường, loãng xương và ung thư. Do bản chất thân nước và kích thước phân tử lớn, các protein và peptide gần như không thể hấp thu qua da bằng cơ chế khuếch tán thụ động. Kỹ thuật điện di ion là một trong những giải pháp hứa hẹn có thể cải thiện được sinh khả dụng khi dùng qua da của các thuốc protein và peptide. Một số nghiên cứu tiêu biểu về ứng dụng kỹ thuật điện di ion trong vận chuyển các thuốc có bản chất là các phân tử lớn (protein và peptide) qua da được tóm tắt trong bảng 3.

Bảng 3. Một số nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật điện di ion để vận chuyển một số thuốc có nguồn gốc sinh học qua da.

Tên hoạt chất	Điều kiện điện di	Đưa thuốc qua mô	Tóm tắt kết quả
Vasopressin	0,78 và 0,47 mA/cm ² ; 4 giờ	<i>In vitro</i> da chuột	Thông lượng vận chuyển qua da tăng 50 và 500 lần [22].
Desmopressin	0,1 A; 5 phút/lần	Chuột	Hiệu quả kéo dài 6 giờ. Lập lại 3 lần trong 4 giờ, hiệu quả đến 11 giờ [23].
Thyrotropin Releasing Hormone, Leuprolide acetate	0,16, 0,31 và 0,47 mA/cm ² ; 12 giờ	<i>In vitro</i> da chuột	Tổng thông lượng vận chuyển thuốc tỷ lệ thuận với mật độ dòng điện và phụ thuộc vào pH [24].
Leutinizing Hormone Releasing Hormone	0,2 mA; 4 giờ	Da người	Nồng độ LHRH huyết thanh tăng từ 11,3-56,4 mIU/ml và hiệu quả điều trị bắt đầu xuất hiện từ phút 60 [25].
Insulin	0,62 mA/cm ² ; 4 giờ	Da chuột	Vận chuyển insulin qua da và tích lũy trong da tăng tuyến tính với nồng độ của khoang chứa thuốc [26].
Angiotensin	0,08; 0,17 và 0,28 mA/cm ²	Da chuột	Khả năng vận chuyển Angiotensin tăng 20 lần so với khuếch tán thụ động. Thông lượng điện di tỷ lệ tuyến tính với mật độ dòng điện [27].

Nghiên cứu tiên phong của Meyer và cs (1988) đã chứng minh kỹ thuật điện di ion có thể ứng dụng để vận chuyển hormone tạo hoàng thể qua da đạt được nồng độ điều trị. Tác giả đã so sánh sự hấp thụ qua da của leuprolide (một chất tương tự hormone giải phóng 9 axit amin) trong miếng dán trên da khi có dòng điện 0,2 mA và khi không có dòng điện. Nồng độ hormone luteinizing (LH) trong huyết thanh tăng đáng kể từ 11,3-56,4 mIU/ml ở nhóm dùng điện di ion, trong khi không có sự thay đổi về nồng độ LH ở nhóm còn lại. Điện di thuốc có hiệu quả tương đương với tiêm dưới da. Nghiên cứu cho thấy thuốc có khả năng dung nạp tốt và độc tính trên da không đáng kể [28].

Các nghiên cứu độc lập, đa trung tâm trên đối tượng là calcitonin (thyrocalcitonin-một hormone polypeptide mạch thẳng gồm 32 axit amin để điều trị chứng loãng xương, bệnh paget và tăng canxi huyết) đã chứng minh hiệu quả của việc phân phối calcitonin bằng kỹ thuật điện di ion trên các mô hình động vật [29, 30]. Đầu tiên, Santi và cs (1997) đã nghiên cứu sự vận chuyển calcitonin qua da nhờ điện cực AgCl/Ag, tần số 100 Hz, mật độ 0,8 mA/cm², hai điện cực đặt cách nhau khoảng 3-4 cm trên da bụng thỏ, thuốc được đặt ở cathot, dạng dung dịch hoặc đĩa tẩm thuốc được làm ẩm bằng nước. Mẫu máu được lấy từ tĩnh mạch tai

tho để định lượng nồng độ canxi huyết. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ canxi huyết giảm đến 20,8% (nhóm sử dụng dung dịch) và 19,3% (nhóm sử dụng đĩa tẩm thuốc) đối với các cá thể áp dụng điện di, trong khi không có đáp ứng hạ canxi huyết ở các cá thể được thử nghiệm tương tự nhưng không kết nối với nguồn điện [29]. Trong chuỗi nghiên cứu này, Chang và cs (2000) đã nghiên cứu sự vận chuyển calcitonin trên biểu bì da người bằng kỹ thuật điện di ion với điện cực AgCl/Ag. Kết quả nghiên cứu cho thấy không phát hiện được có sự vận chuyển của calcitonin qua lớp biểu bì khi chưa kết nối với nguồn điện và thuốc bắt đầu được phát hiện ở khoang nhận khi có dòng điện chạy qua. Thí nghiệm ở các mật độ dòng điện khác nhau từ 0,1-0,75 mA/cm² với thời gian điện đi 4 giờ cho thấy có mối quan hệ tuyến tính giữa thông lượng vận chuyển calcitonin và mật độ dòng điện. Điều đó gợi ý rằng có thể điều khiển liều lượng và thời gian vận chuyển calcitonin qua da bằng cách lập trình mật độ dòng điện theo thời gian [30].

Kết luận

Kỹ thuật điện di ion là một giải pháp đưa thuốc không xâm lấn có thể khắc phục một số hạn chế cố hữu của các thuốc ngoài da truyền thống, nhờ đó tăng hiệu quả của việc đưa thuốc qua da. Bên cạnh việc được chất vẫn có thể khuếch tán thụ động qua da, kỹ thuật này cho phép đưa thuốc chủ động với liều lớn hơn, nhanh hơn và có thể điều khiển được thông qua điện trường. Kỹ thuật này đã chứng tỏ khả năng vận chuyển được nhiều dược chất thân nước và các phân tử lớn vào trong da với thông lượng lớn hơn nhiều lần so với khuếch tán thụ động. Những thành công bước đầu trong các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng cùng với sự ra đời của các thiết bị điện di ion nhỏ gọn, an toàn đã và đang thúc đẩy việc nghiên cứu phát triển điện di ion thành một kỹ thuật đưa thuốc hiệu quả và phổ biến. Triển vọng trong thời gian tới chúng ta sẽ được chứng kiến sự ra đời của nhiều sản phẩm thương mại dựa trên kỹ thuật này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] A. Sieg and V. Wascotte (2009), "Diagnostic and therapeutic applications of iontophoresis", *J. Drug Target.*, **17**(9), pp.690-700.

[2] X. Ning, et al. (2019), "Iontophoresis enhanced transdermal drug delivery", *Augment. Cust. Strateg. CRM Digit. Age*, **12**, DOI: 10.1002/9783527814633.ch12.

[3] S.J. Siegel, et al. (2007), "A unique iontophoretic patch for optimal transdermal delivery of sumatriptan", *Pharm. Res.*, **24**(10), pp.1919-1926.

[4] T. Kankkunen, et al. (2002), "Transdermal iontophoresis of tacrine *in vivo*", *Pharm. Res.*, **19**(5), pp.705-708.

[5] B.K. Chang, et al. (1993), "A pilot study of iontophoretic cisplatin chemotherapy of basal and squamous cell carcinomas of the skin", *Arch. Dermatol.*, **129**(4), pp.425-427.

[6] N.M. Volpato, et al. (1998), "In vitro acyclovir distribution in human skin layers after transdermal iontophoresis", *J. Control. Release*, **50**(1-3), pp.291-296.

[7] A. Stefanou, et al. (2012), "A randomized study comparing corticosteroid injection to corticosteroid iontophoresis for lateral epicondylitis", *J. Hand Surg. Am.*, **37**(1), pp.104-109.

[8] C.A. Zakzewski and J.K.J. Li (1991), "Pulsed mode constant current iontophoretic transdermal metoprolol tartrate delivery in established acute hypertensive rabbits", *J. Control. Release*, **17**(2), pp.157-162.

[9] Y. Suzuki, et al. (2002), "Prevention of bone loss in ovariectomized rats by pulsatile transdermal iontophoretic administration of human PTH(1-34)", *J. Pharm. Sci.*, **91**(2), pp.350-361.

[10] A.B. Nair, et al. (2009), "Alteration of the diffusional barrier property of

the nail leads to greater terbinafine drug loading and permeation", *Int. J. Pharm.*, **375**(1-2), pp.22-27.

[11] H. Chen, et al. (2009), "Iontophoresis-driven penetration of nanovesicles through microneedle-induced skin microchannels for enhancing transdermal delivery of insulin", *J. Control. Release*, **139**(1), pp.63-72.

[12] R. Crevenna, et al. (2015), "Iontophoresis driven concentrations of topically administered diclofenac in skeletal muscle and blood of healthy subjects", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **71**(11), pp.1359-1364.

[13] Z. Jing, et al. (2014), "Transdermal enhancement effect and mechanism of iontophoresis for non-steroidal anti-inflammatory drugs", *Int. J. Pharm.*, **466**(1-2), pp.76-82.

[14] R. Petrilli, et al. (2018), "Skin cancer treatment effectiveness is improved by iontophoresis of EGFR-targeted liposomes containing 5-FU compared with subcutaneous injection", *J. Control. Release*, **283**, pp.151-162.

[15] S. Lobo and G. Yan (2018), "Improving the direct penetration into tissues underneath the skin with iontophoresis delivery of a ketoprofen cationic prodrug", *Int. J. Pharm.*, **535**(1-2), pp.228-236.

[16] H.Z. Jia, et al. (2017), "Iontophoresis-assisted corneal crosslinking using 0.1% riboflavin for progressive keratoconus", *Int. J. Ophthalmol.*, **10**(5), pp.717-722.

[17] W. Ren, et al. (2016), "Characterization of cornified oral mucosa for iontophoretically enhanced delivery of chlorhexidine", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **99**, pp.35-44.

[18] S. Labala, et al. (2017), "Effective melanoma cancer suppression by iontophoretic co-delivery of STAT3 siRNA and imatinib using gold nanoparticles", *Int. J. Pharm.*, **525**(2), pp.407-417.

[19] C. Jiang, et al. (2021), "Transdermal iontophoresis delivery system for terazosin hydrochloride: an *in vitro* and *in vivo* study", *Drug Deliv.*, **28**(1), pp.454-462.

[20] S.F. Cordery, et al. (2019), "Simultaneous transdermal delivery of buprenorphine hydrochloride and naltrexone hydrochloride by iontophoresis", *Mol. Pharm.*, **16**(6), pp.2808-2816.

[21] J.C. Delgadillo, et al. (2016), "Controlled transdermal iontophoresis for poly-pharmacotherapy: simultaneous delivery of granisetron, metoclopramide and dexamethasone sodium phosphate *in vitro* and *in vivo*", *Eur. J. Pharm. Sci.*, **85**, pp.31-38.

[22] P. Lelawongs, et al. (1989), "Transdermal iontophoretic delivery of arginine-vasopressin (I): physicochemical considerations", *Int. J. Pharm.*, **56**(1), pp.13-22.

[23] M. Nakakura, et al. (1998), "Safe and efficient transdermal delivery of desmopressin acetate by iontophoresis in rats", *Biol. Pharm. Bull.*, **21**(3), pp.268-271.

[24] R.R. Burnette and D. Marrero (1986), "Comparison between the iontophoretic and passive transport of thyrotropin releasing hormone across excised nude mouse skin", *J. Pharm. Sci.*, **75**(8), pp.738-743.

[25] M.C. Heit, et al. (1994), "Transdermal iontophoretic delivery of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH): effect of repeated administration", *Pharm. Res.*, **11**(7), pp.1000-1003.

[26] A.K. Banga and Y.W. Chien (1993), "Characterization of *in vitro* transdermal iontophoretic delivery of insulin", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **19**(16), pp.2069-2087.

[27] M. Clemessy, et al. (1995), "Mechanisms involved in iontophoretic transport of angiotensin", *Pharm. Res.*, **12**(7), pp.998-1002.

[28] B.R. Meyer, et al. (1988), "Successful transdermal administration of therapeutic doses of a polypeptide to normal human volunteers", *Clin. Pharmacol. Ther.*, **44**(6), pp.607-612.

[29] P. Santi, et al. (1997), "Drug reservoir composition and transport of salmon calcitonin in transdermal iontophoresis", *Pharm. Res.*, **14**(1), pp.63-66.

[30] S.L. Chang, et al. (2000), "Transdermal iontophoretic delivery of salmon calcitonin", *Int. J. Pharm.*, **200**(1), pp.107-113.