

Kết hợp điện di ion với các kỹ thuật xâm lấn tối thiểu làm tăng hiệu quả vận chuyển thuốc qua da

Nguyễn Thị Hồng Đức, Võ Quốc Anh*, Lý Công Thành, Nguyễn Anh Vũ

Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, quận Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 7/3/2022; ngày chuyển phản biện 11/3/2022; ngày nhận phản biện 4/4/2022; ngày chấp nhận đăng 7/4/2022

Tóm tắt:

Kỹ thuật đưa thuốc chủ động bằng điện di ion đã chứng minh được khả năng làm tăng đáng kể hấp thu thuốc qua da của nhiều dược chất, đặc biệt đối với các phân tử lớn. Mặc dù vậy, kỹ thuật này vẫn còn bộc lộ những hạn chế trong việc phân phối thuốc đạt nồng độ điều trị đối với nhiều dược chất có liều cao, các protein và tiểu phân nano. Việc kết hợp điện di ion với các biện pháp không xâm lấn hoặc phá vỡ có kiểm soát cấu trúc lớp sừng nhằm làm tăng hơn nữa khả năng đưa thuốc qua da là giải pháp tiềm năng mở rộng phạm vi ứng dụng của thuốc qua da cho nhiều dược chất và hệ mang thuốc. Bài báo tổng quan cơ chế tác dụng và kết quả của các nghiên cứu ứng dụng giải pháp kết hợp điện di ion với các phương pháp xâm lấn tối thiểu để đưa thuốc qua da, gồm: tạo kênh dẫn thuốc bằng xung điện, tác nhân hóa học, mẫn vi kim, siêu âm tần số thấp và áp từ trường.

Từ khóa: điện di ion, đưa thuốc chủ động qua da, tăng vận chuyển thuốc qua da, xâm lấn tối thiểu.

Chỉ số phân loại: 3.5

1. Đặt vấn đề

Trong một thập kỷ gần đây, các nghiên cứu đưa thuốc qua da được phát triển mạnh mẽ do những ưu điểm vượt trội của đường đưa thuốc này như không xâm lấn, tránh lây nhiễm, bệnh nhân có thể tự điều trị, tính tuân thủ phác đồ điều trị cao. Tuy nhiên, hạn chế lớn nhất của đường đưa thuốc này là khó đưa thuốc đủ liều điều trị và phạm vi áp dụng hạn chế, chỉ áp dụng được cho một số dược chất có tính chất lý hóa đặc biệt, trong đó lớp sừng là hàng rào chính ngăn cản sự hấp thu thuốc. Việc sử dụng tác nhân hóa học làm tăng tính thấm hoặc điều chỉnh đặc tính lý hóa của thuốc là 2 cách tiếp cận truyền thống để cải thiện khả năng thẩm qua da của dược chất. Tuy nhiên trong nhiều trường hợp, hiệu quả của phương pháp này không được như mong đợi, đặc biệt là với loại thuốc thân nước và các phân tử lớn. Kỹ thuật điện di ion được biết đến như một phương pháp đưa thuốc chủ động, không xâm lấn đã chứng tỏ được tiềm năng trong việc vận chuyển nhiều loại dược chất không thể thẩm qua da bằng cơ chế khuếch tán thụ động. Phương pháp đã được chứng minh có khả năng đưa thuốc hiệu quả với nhiều dược chất và một số protein/peptide. Tuy nhiên, điện di thuốc vẫn còn hạn chế đối với các thuốc có liều điều trị cao, các protein có trọng lượng phân tử lớn và tiểu phân nano. Giải pháp kết hợp kỹ thuật điện di thuốc với các phương pháp xâm lấn tối thiểu là hướng đi mới nhằm cải thiện hơn nữa khả năng đưa thuốc qua da để có thể áp dụng cho các thuốc có liều điều trị cao, các protein phân tử lượng lớn và các hệ mang thuốc dạng tiểu phân nano. Những kết quả nghiên cứu đạt được cho thấy tiềm năng lớn của việc kết hợp điện di thuốc với các kỹ thuật tăng tính thấm khác trong việc tạo ra các hệ điều trị qua da áp dụng cho phổ rộng các dược chất và protein trong điều trị nhiều bệnh toàn thân.

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

2. Phương pháp thu thập tài liệu

Tất cả các tài liệu được dùng để viết bài tổng quan này được tìm kiếm trên cơ sở dữ liệu điện tử Pubmed, ScienceDirect và Google Scholar đến tháng 6/2021 với các từ khóa “iontophoresis”, “conjugation technique”, “minimally invasive”, “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.

3. Giới thiệu về điện di ion

Da là cơ quan lớn nhất của cơ thể đóng vai trò như một rào cản vật lý và hàng rào miễn dịch thực hiện chức năng bảo vệ ngăn cản sự mất nước cũng như sự xâm nhập của các tác nhân bên ngoài [1]. Da là đường đưa thuốc tiềm năng nhưng cũng là rào cản lớn của quá trình hấp thu thuốc, chủ yếu đến từ sự bảo vệ của lớp sừng. Về mặt cấu trúc, lớp sừng là lớp ngoài cùng của biểu bì, được hình thành bởi các tế bào chứa keratin trên nền lipid có chứa ceramide, cholesterol và axit béo tạo nên kiểu cấu trúc “gạch - vữa”. Lớp sừng có cấu trúc đặc khít, tỷ trọng lớn (xấp xỉ 1,4 g/cm³), có tính chất kỵ nước, điểm đẳng điện tại pH 4-4,5 và do đó tích điện âm ở điều kiện pH sinh lý. Các thuốc bôi trên da điều trị các bệnh trong da và toàn thân trước tiên phải thẩm được qua lớp sừng [1].

Các dạng thuốc ngoài da chủ yếu đưa thuốc bằng cơ chế khuếch tán thụ động, dựa trên sự chênh lệch gradient nồng độ của thuốc trên và trong da. Khả năng thẩm dược chất vào trong da thường rất thấp, chỉ giới hạn ở các chất phân

Conjugation of iontophoresis and minimally invasive techniques to improve transdermal drug delivery

Thi Hong Duc Nguyen, Quoc Anh Vo*,
Cong Thanh Ly, Anh Vu Nguyen

Hanoi University of Pharmacy,
13-15 Le Thanh Tong Street, Hoan Kiem District, Hanoi, Vietnam

Received 7 March 2022; revised 4 April 2022; accepted 7 April 2022

Abstract:

Iontophoresis is an active drug delivery technique that has been demonstrated to significantly enhance the transdermal permeability of numerous active pharmaceutical ingredients (APIs), especially with hydrophilic drugs and large molecules. However, the technique poses limitations in delivering medications reaching therapeutic concentrations of high-dose drugs, proteins, and nanoparticles. Conjugation of iontophoresis with minimally invasive delivery techniques for further improving transdermal absorption is a potential approach to those limitations. Succinylcholine possesses great potential to widen the application range of topical dosage forms to various APIs and drug carrier systems. This article aimed to review the fundamental as well as results of studies applying the approach of combining iontophoresis with minimally invasive drug delivery techniques, namely electroporation, chemical enhancers, low-frequency ultrasound, microneedle arrays, and magnetophoresis.

Keywords: active transdermal delivery, iontophoresis, minimally invasive, transdermal enhancement.

Classification number: 3.5

từ nhỏ và có đặc tính lý hóa đặc biệt. Đối với phần lớn dược chất, khuếch tán thụ động không đủ để đưa thuốc đạt nồng độ điều trị, khó kiểm soát tốc độ và mức độ hấp thu. Nhiều phương pháp vật lý và hóa học khác nhau đã được nghiên cứu áp dụng nhằm tăng tính thấm, thay đổi cấu trúc của lớp sừng hoặc tạo động lực vận chuyển thuốc vào trong hoặc qua da. Trong đó, kỹ thuật điện di ion đã chứng minh được khả năng làm tăng hiệu quả và kiểm soát việc đưa thuốc vào trong da đối với nhiều loại dược chất [2].

Điện di ion được ứng dụng như một kỹ thuật đưa thuốc chủ động, không xâm lấn vào trong hoặc qua da, trong đó động lực vận chuyển thuốc là dòng điện một chiều được tạo ra khi áp một hiệu điện thế phù hợp lên da. Điện di ion làm tăng khả năng vận chuyển thuốc thông qua 3 cơ chế: dẫn điện, thẩm thấu điện và khuếch tán thụ động. 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 và các hoạt chất ít thân dầu [3].

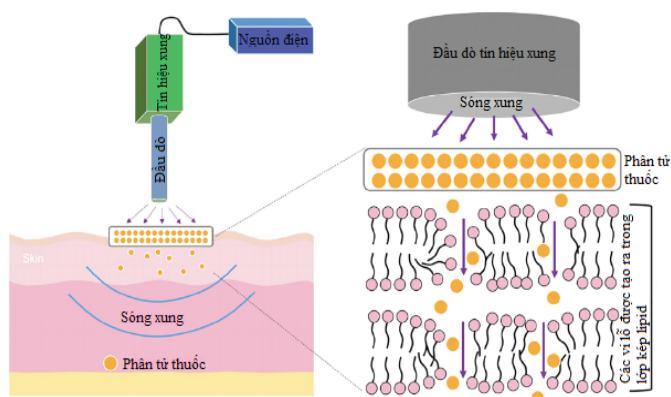
Các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng cho thấy, kỹ thuật điện di ion có thể được ứng dụng hiệu quả trong chẩn đoán và điều trị chứng đau nửa đầu, bệnh thoái hóa thần kinh, ung thư da, tim mạch hay nghiên cứu vắc xin [4]. Bên cạnh đó, kỹ thuật đạt hiệu quả dẫn thuốc tốt với các dược chất có phân tử lượng thấp, có khả năng ion hóa và tan tốt trong nước. Kỹ thuật này có thể ứng dụng để đưa thuốc phát huy tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Ngoài ra, kỹ thuật điện di ion cũng đã được chứng minh là một giải pháp hiệu quả để vận chuyển qua da các thuốc protein/peptide, các chất thân nước, các phân tử lớn [4].

4. Kết hợp kỹ thuật điện di ion với các phương pháp xâm lấn tối thiểu

Mặc dù kỹ thuật điện di ion đã được chứng minh có thể vận chuyển qua da các thuốc phân tử nhỏ và một số protein/peptide nhưng ứng dụng của kỹ thuật này vẫn rất hạn chế đối với các dược chất có liều điều trị cao và các protein có trọng lượng phân tử lớn. Để đưa thuốc qua da bằng điện di đạt được nồng độ điều trị, có thể phải dùng dòng điện mạnh trong khoảng thời gian dài, trên một diện tích da đủ rộng, điều đó tiềm ẩn những tác dụng bất lợi, rủi ro và ảnh hưởng đến sự tuân thủ phác đồ điều trị của người bệnh. Việc kết hợp điện di ion với các biện pháp xâm lấn tối thiểu, thay đổi có kiểm soát cấu trúc của lớp sừng là giải pháp có thể làm tăng hơn nữa hiệu quả vận chuyển thuốc mà vẫn giữ được các ưu điểm của thuốc dùng qua da. Sự kết hợp này làm giảm sự cản trở của biểu bì da đối với việc di chuyển của dược chất qua da. Nhờ đó, thuốc được vận chuyển dễ dàng hơn và hiệu quả hơn, không chỉ bằng cơ chế dẫn điện mà cả cơ chế khuếch tán thụ động. Tuy có sự thay đổi cấu trúc của biểu bì nhưng chỉ là các thay đổi nhỏ và nhanh chóng hồi phục sau khi ngừng tác động các tác nhân gây ra sự biến đổi.

4.1. Kết hợp điện di thuốc với tạo kênh dẫn thuốc bằng xung điện

Tạo kênh dẫn thuốc bằng xung điện là kỹ thuật sử dụng điện áp lớn (10-1000 V) trong thời gian rất ngắn (từ vài micro giây đến vài mili giây). Dưới tác dụng của điện trường mạnh tính lưỡng cực của các phân tử lipid trong lớp sừng bị thay đổi và có sự sắp xếp lại tạo nên các vi mao quản trong lớp sừng. Cơ chế tạo kênh dẫn thuốc bằng xung điện được mô hình hóa ở hình 1. Bên cạnh đó, xung điện còn có tác dụng làm tăng linh độ điện, khả năng khuếch tán và độ dẫn điện của các phân tử [5, 6]. Kết quả là dòng thuốc được vận chuyển vào bên trong da tăng đáng kể. Độ dài xung và cường độ xung là 2 yếu tố quyết định đến sự tạo vi kênh trong lớp sừng. Khi dừng việc áp điện thế lớn, các vi kênh vẫn tồn tại trong một thời gian giúp tăng dòng vận chuyển điện tích, dòng thẩm thấu điện cũng như khả năng khuếch tán thuốc qua lớp sừng.



Hình 1. Cơ chế đưa thuốc bằng xung điện [1].

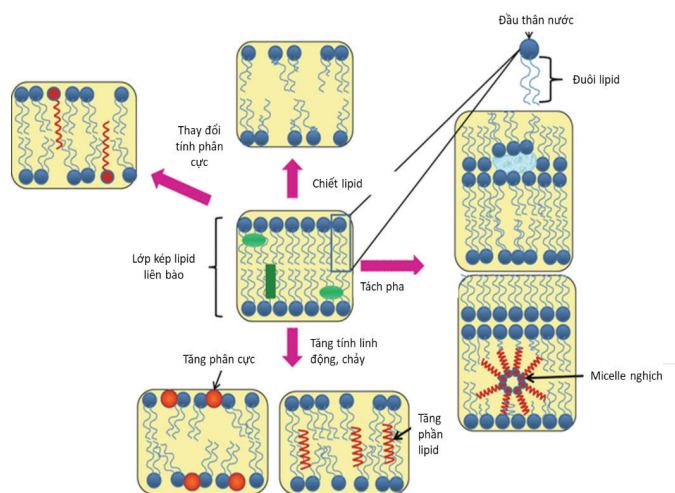
Tạo kênh dẫn thuốc bằng xung điện có ưu điểm là thuốc tác dụng nhanh, vận chuyển được các thuốc có trọng lượng phân tử lớn, tổn thương da nhẹ hoặc không đáng kể. Kết hợp tạo kênh dẫn thuốc bằng xung điện và điện di ion làm tăng cường hơn nữa vận chuyển thuốc qua da, đồng thời cho phép phân phối nhanh và kiểm soát chính xác liều lượng. Tuy nhiên, trong một số trường hợp tác dụng kết hợp 2 kỹ thuật này cho kết quả thấp hơn so với sử dụng đơn lẻ từng kỹ thuật [7]. Một số nghiên cứu điển hình ứng dụng kết hợp tạo kênh dẫn thuốc bằng xung điện và điện di ion được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Ứng dụng kết hợp điện di ion với điện xung tạo kênh.

Ứng dụng	Dược chất	Đưa thuốc qua mô	Điều kiện tiên hành	Tóm tắt kết quả
Điều trị bệnh tiểu đường	Insulin	Da chuột	150 V, 300 V (10 ms), 10 xung, 0,4 mA/cm ² , 60 (120) phút	Nồng độ insulin/huyết tương tăng 12,2, 3, 23 và 53% khi dùng điện di, xung điện, hoặc kết hợp ở 150 và 300 V (tương ứng) [6]
Điều trị ung thư	5-fluorouracil	In vitro da chuột	300 V (200 ms), 20 xung (1 xung/30 giây), 0,5 mA/cm ² , 3 giờ	Độ thấm 5-fluorouracil tăng so với khuếch tán thụ động, lên đến 31,41 µg/cm ² .h. Cao hơn so với chỉ dùng điện di hoặc điện xung [8]
Điều trị tăng canxi huyết	Calcitonin	In vitro da người	500 V (200 ms), 15 xung (1 xung/phút), 5 mA/cm ² , 4 giờ	Thông lượng vận chuyển calcitonin là 1247 ng/cm ² .h khi dùng điện di ion và tăng lên đến 2586 ng/cm ² .h khi kết hợp với xung điện [7]
	Hormone tuyến cận giáp (PTH)			Kết hợp xung điện tăng đưa thuốc gấp 17 lần so với điện di. Hấp thu PTH/24 giờ khi sử dụng điện di là 0,54 µg/cm ² và lên đến 4,8 µg/cm ² khi kết hợp với xung điện [7]
Điều trị bệnh tim mạch	Timolol	Da bụng người	400 V (10 ms), 10 xung, 0,5 mA/cm ² , 9 giờ	Thông lượng vận chuyển Timolol là 3, 40, 240 và 150 µg/cm ² .h tương ứng khuếch tán thụ động, xung điện, điện di ion, giải pháp kết hợp. Tích lũy thuốc ở 21 giờ là 640 và 483 µg/cm ² tương ứng khi sử dụng điện di và giải pháp kết hợp [9]
	Atenolol		400 V (10 ms), 10 xung, 0,25 mA/cm ² , 3 giờ	Thông lượng vận chuyển Atenolol cao hơn khi kết hợp 2 kỹ thuật. Thuốc tích lũy ở 20 giờ là 1.089 và 2.459 µg/cm ² tương ứng khi sử dụng điện di và giải pháp kết hợp [9]

4.2. Kết hợp điện di thuốc với các tác nhân hóa học tăng tính thấm

Các chất tăng khả năng thấm qua da hoạt động dựa trên nhiều cơ chế khác nhau làm thay đổi cấu trúc hoặc các tính chất của da. Các chất tăng khả năng thấm qua da có thể làm thay đổi cấu trúc lipid kép liên bào, chiết lipid ra khỏi da tạo nên các kênh khuếch tán thuốc, tăng tính linh động của lipid kép trong lớp sừng, tăng tính thân nước của tế bào sừng, hoặc thay đổi thành phần protein trong da [10]. Một số chất tăng hấp thu thuốc qua da còn có thể thúc đẩy tạo ra trạng thái siêu bão hòa của dược chất và cải thiện sự phân bố thuốc trong da [11]. Cơ chế tăng tính thấm qua da bằng tác nhân hóa học được mô hình hóa ở hình 2. Các hóa chất tăng tính thấm dùng trong dược phẩm phải đáp ứng được yêu cầu là trơ, ít độc hại, ít gây dị ứng, phản ứng nhanh và các chức năng hàng da phải phục hồi nhanh chóng sau khi hóa chất được loại bỏ [12]. Các chất làm tăng tính thấm dược chất qua da được dùng phổ biến thường thuộc các nhóm chất sau: sulfoxides, azone, pyrrolidone, acid béo, alcohol, chất điện hoạt, ureas, terpenes.



Hình 2. Cơ chế tăng tính thấm qua da bằng các tác nhân hóa học [13].

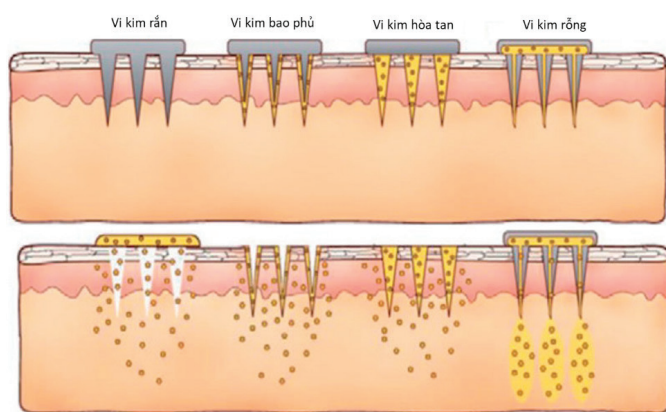
Việc sử dụng các tác nhân hóa học tăng tính thấm có thể làm giảm sự cản trở khuếch tán thuốc của lớp sừng, giảm điện trở của da và có thể tạo ra các kênh dẫn thuốc. Do vậy, nếu da đã được tăng tính thấm trước bằng các tác nhân hóa học, khi áp lên da một điện thế, dược chất sẽ di chuyển qua da dễ dàng hơn, với tốc độ lớn hơn, dẫn đến tăng thông lượng vận chuyển thuốc qua da [14]. Sự kết hợp 2 kỹ thuật này một mặt có thể làm giảm lượng dùng cần thiết của các tác nhân hóa học; mặt khác có thể rút ngắn được thời gian, điện thế áp dụng và diện tích da tiếp xúc với điện cực. Điều đó có thể làm tăng tính an toàn cũng như khả năng kiểm soát chủ động việc đưa thuốc qua da. Một số nghiên cứu đại diện ứng dụng giải pháp kết hợp tác nhân hóa học với điện di ion được trình bày ở bảng 2.

Bảng 2. Ứng dụng kết hợp kỹ thuật điện di ion với tác nhân hóa học.

Ứng dụng	Hoạt chất	Đưa thuốc qua mô	Tác nhân hóa học	Tóm tắt kết quả
Kiểm soát đi tiểu	Tolterodine tartrate	Da thỏ	Nerolidol	Thông lượng vận chuyển tăng 1,75 lần so với điện di đơn thuần. Cải thiện khả năng kiểm soát đi tiểu [15]
Giảm đau, kháng viêm	Kali diclofenac	Da lợn	Geraniol	Thông lượng vận chuyển tăng 4,75 lần so với điện di đơn thuần [16]
			l-menthol	Thông lượng vận chuyển tăng 4,49 lần so với điện di đơn thuần [16]
			Thymol	Thông lượng vận chuyển tăng 4,33 lần so với điện di đơn thuần [16]
Ngăn ngừa và điều trị HIV/AIDS	Zidovudine	Da chuột	Geraniol	Hiệu quả chống viêm tăng gấp 2 lần so với điện di đơn thuần [16]
			Propylene glycol	Thông lượng điện di tăng 5-7 lần so với điện di đơn thuần [14]
Điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực	Bisoprolol hemifumarate	Ex vivo da chuột	Axit oleic	Thông lượng điện di tăng 11-15 lần so với điện di đơn thuần [14]
			Cellosolve	Thông lượng vận chuyển tăng 1,5 lần so với điện di đơn thuần. C_{max} gấp 1,9 lần, T_{max} giảm 0,7 lần, sinh khả dụng đạt 201,44% so với viên nén [17]

4.3. Kết hợp điện di thuốc với các màng vi kim

Đưa thuốc qua da bằng màng vi kim là kỹ thuật đưa thuốc với sự xâm lấn tối thiểu nhờ phá vỡ có kiểm soát lớp sừng của biểu bì, qua đó tạo ra các kênh rất nhỏ dẫn thuốc vào trong da. Màng vi kim được tạo thành từ nhiều cấu trúc 3 chiều chứa được chất, có hình kim kích thước từ vài chục tới dưới 1.000 μm . Chúng có thể xuyên qua lớp sừng của biểu bì đến lớp hạ bì nhưng không tiếp xúc với dây thần kinh hoặc mạch máu. Do đó, sử dụng màng vi kim ít đau, thoải mái hơn so với tiêm dưới da và đặc biệt là an toàn sinh học [18]. Khi điều trị bằng các màng vi kim, thuốc khuếch tán hoặc vận chuyển trực tiếp từ các đầu kim vào trong da mà không cần thẩm qua lớp sừng, nhờ đó loại bỏ được hàng rào ngăn cản sự hấp thu thuốc qua da. Cơ chế tác dụng của màng vi kim được mô hình hóa ở hình 3.



Hình 3. Cơ chế tác dụng của các màng vi kim [19].

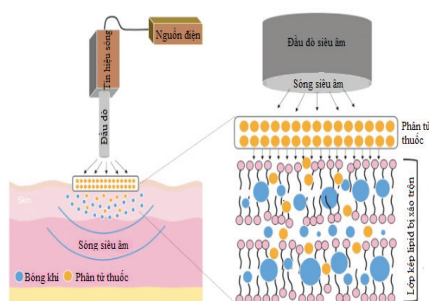
Có nhiều loại vi kim được nghiên cứu ứng dụng trong việc phân phối thuốc qua da như vi kim hòa tan, vi kim chứa tiểu phân mang thuốc, vi kim tách rời, vi kim rỗng, vi kim tạo gel... [20] và có thể chia làm 2 nhóm: màng vi kim rắn và vi kim rỗng. Vi kim rắn có cấu trúc đặc khít, thuốc được bao bên ngoài hay phân bố đều trong cấu trúc vi kim. Khi điều trị, được chất hòa tan giải phóng từ vi kim và khuếch tán vào trong da. Vi kim rỗng có cấu trúc bên trong rỗng như tên gọi của nó. Khi điều trị, thuốc có thể được đưa vào trong da liên tục từ bên ngoài thông qua cấu trúc rỗng của vi kim bằng các cơ chế khác nhau, như dùng áp suất đẩy thuốc, khuếch tán, hay dùng dòng điện dẫn thuốc. Kỹ thuật này cho phép đưa thuốc được nhiều hơn và có khả năng kiểm soát tốt được liều lượng và tốc độ đưa thuốc [21]. Một số nghiên cứu đại diện ứng dụng màng vi kim để tăng vận chuyển thuốc qua da được tóm tắt ở bảng 3.

Bảng 3. Ứng dụng kết hợp kỹ thuật điện di ion với các màng vi kim.

Sản phẩm/ ứng dụng	Hoạt chất	Đưa thuốc qua mô	Điều kiện tiến hành	Tóm tắt kết quả
Tappy Tok Tok/cải thiện vóc dáng	Hormone tăng trưởng tái tổ hợp (rhGH)	Da chuột	20 vi kim trên bề mặt được xếp hình tròn. Vi kim dài 750, đường kính 130 μm , 2 lỗ châm/giấy, lực châm không đổi; 0,5 mA/cm ² , 4 giờ	Tích lũy thuốc lần lượt tăng 2 và 7 lần so với điện di và màng vi kim. Thông lượng vận chuyển thuốc là 1,86, 2,02 và 11,75 ng.cm ⁻² .h ⁻¹ tương ứng khi sử dụng điện di, màng vi kim và kết hợp 2 kỹ thuật [22]
Miếng dán thẩm thấu qua da IDPMAP/ điều trị tiểu đường	Insulin	In vivo da chuột	138 vi kim được xếp hình nón. Vi kim dài 800, đường kính 400 μm , khoảng cách giữa 2 vi kim liên kế là 1 mm; 1 mA, 12 giờ	Khả năng thẩm qua da tăng 99%, độc tính không đáng kể, tương thích sinh học tốt, không kích ứng da. Tác dụng hạ đường huyết mạnh, duy trì ổn định đường huyết thấp hơn 2,7 lần so với tiêm dưới da và 1,7 lần so với chỉ sử dụng điện di [23]
Điều trị chống đông máu	Dẫn chất huỳnh quang của dextrans	In vitro da chuột	Màng 9 vi kim cao 400, rộng 200 μm , đầu nhọn góc 28°, 1,6 kg/cm ² trong 10 giây; 0,3 mA/cm ² , 5 giờ	Được chất không thẩm qua khi điện di. Kết hợp với màng vi kim có thể vận chuyển được phân tử có trọng lượng 200 kDa vào trong da. Lượng tích lũy qua da lớn, thời gian trễ dài lên đến 2,82 giờ [24]
Theo dõi, điều hòa đường huyết	Insulin	Da người	Điện cực Ag/AgCl. Màng vi kim 4,3 cm ² x 32 kim/cm ² . Vi kim cao 600, rộng 400 μm . Điện thế điều khiển bằng cơ chế feedback	Theo dõi nồng độ glucose trong máu và phân phối insulin theo nhu cầu để kiểm soát liên tục, tự động đường huyết bằng cơ chế feedback. Theo dõi và điều khiển bằng Apps trên điện thoại thông minh [25]
Điều trị đau nửa đầu	Sumatriptan	Gottingen minipigs	Điện cực Ag/AgCl, dòng điện 100, 300 và 500 μA /cm ² trong 6 giờ; màng 600 vi kim/ 0,785 cm ² ; vi kim hòa tan với cốt PVP	Không định lượng được được chất khi dùng điện di. Kết hợp điện di và màng vi kim tăng đến trên 2 lần thông lượng vận chuyển thuốc và không có thời gian trễ. Kỹ thuật kết hợp có thể đưa thuốc đạt nồng độ điều trị tương đương với trị liệu tiêm dưới da [26]
Kiểm soát đường huyết trong điều trị tiểu đường	Insulin ở dạng tiểu phân nano mang thuốc, tích điện dương	Thỏ New Zealand	Điện cực Ag/AgCl, dòng điện 1,2,3 mA. Màng vi kim 15x15 cao 600, rộng 200 μm	Phối hợp điện di với màng vi kim tăng khả năng đưa thuốc trên 4 lần so với điện di và trên 2 lần so với màng vi kim. Hiệu quả kiểm soát đường huyết tốt, an toàn với nguồn điện yếu lấy từ điện thoại. Tốc độ đưa thuốc đáp ứng tốt với việc bật và tắt dòng điện [27]

4.4. Kết hợp điện di ion với sóng siêu âm tần số thấp

Phương pháp này sử dụng sóng siêu âm ở tần số 20-100 kHz làm thay đổi cấu trúc lớp kép lipid của lớp sừng. Khi tiếp xúc với sóng siêu âm, các khoang trống và bóng khí được tạo ra gây xáo trộn lớp kép lipid của lớp sừng. Sóng siêu âm hoạt động theo 2 cơ chế là hiệu ứng nhiệt và tạo khoang trống. Khi áp dụng siêu âm, nhiệt độ tại vùng da tiếp xúc tăng lên do hấp thụ năng lượng sóng siêu âm, nhờ đó làm tăng tính linh động của da và tăng thông lượng khuếch tán thuốc vào da. Cơ chế tạo khoang trống là hiện tượng hình thành - phá vỡ và dao động của các bóng khí dưới tác dụng của sóng siêu âm tạo nên các kênh dẫn thuốc, làm giảm sự cản trở của lớp sừng đối với sự khuếch tán, vận chuyển thuốc [28, 29]. Đây cũng là cơ chế chính của việc tăng tính thấm của da bằng siêu âm. Cơ chế vận chuyển thuốc khi sử dụng sóng siêu âm được mô hình hóa trong hình 4.



Hình 4. Cơ chế đưa thuốc bằng sóng siêu âm [1].

Sự kết hợp giữa kỹ thuật điện di ion với siêu âm tần số thấp giúp tăng cường vận chuyển thuốc qua da gấp nhiều lần so với áp dụng đơn lẻ từng phương pháp. Siêu âm làm giảm sự cản trở hấp thụ và vận chuyển thuốc của da, tạo điều kiện cho dòng vận chuyển thuốc bằng điện di nhanh hơn và hiệu quả hơn. Một số ứng dụng về sự vận chuyển thuốc qua da kết hợp 2 phương pháp này được thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4. Ứng dụng kết hợp kỹ thuật điện di ion với sóng siêu âm.

Ứng dụng	Dược chất	Đưa thuốc qua mô	Điều kiện tiến hành	Tóm tắt kết quả
Dưỡng da	Axit glutamic	Da lưng lợn	280 (350) kHz, 500 mW/m ² , 100, 150, 200 µA/cm ² , 24 giờ	Lượng thuốc thấm qua da sau 24 giờ tăng dần theo thứ tự: dùng siêu âm, điện di, kết hợp siêu âm và điện di. Sự kết hợp 2 kỹ thuật này cho khả năng thấm cao nhất lên đến 240% ở 350 kHz so với nhóm đối chứng [30]
Điều trị tăng nhãn áp	Mannitol	In vitro da chuột	20 kHz, 1,1 W/m ² , 1 phút; 0,4 mA/cm ² , 4 giờ	Thông lượng vận chuyển thuốc khi điện di là 3 ng/cm ² .h. Giá trị này phản bổ rộng, đạt đến 800 ng/cm ² .h khi sử dụng siêu âm tần số thấp và đạt 2046 ng/cm ² .h khi kết hợp siêu âm với điện di [31]
Giảm đau, hạ sốt	Dendrimer-ketoprofen	Ex vivo và in vivo da chuột	7-8 W/cm ² , 30 phút; 0,38 mA/cm ²	Khả năng hòa tan trong nước ≥5 lần so với Ketoprofen đơn thuần (58,54 µg/ml). Lượng Dendrimer Ketoprofen thấm qua da cao, lớn hơn 7 lần so với Ketoprofen đơn thuần [32]

4.5. Kết hợp điện di ion với từ trường

Tạo ra từ trường phù hợp có thể giúp vận chuyển thuốc chủ động qua da [33]. Từ trường ứng dụng trong đưa thuốc thường được tạo ra bởi nam châm vĩnh cửu có cường độ từ trường nằm trong khoảng 10⁻²-5.10⁻² mT. Các phân tử được chất có thể được vận chuyển qua hàng rào hấp thụ đồng thời bằng 2 cơ chế: dẫn từ và thẩm thấu từ. Cơ chế dẫn từ (magnetorepulsion) dựa trên hiện tượng chuyển động có hướng của các hạt nhiễm từ trong điện từ trường. Từ trường áp lên da sẽ đẩy các phân tử/tiểu phân thuốc có mang từ tính hoặc bị nhiễm từ vào da. Cơ chế thứ 2 xảy ra do sự thẩm thấu từ (magnetohydrokinesis) tạo ra các dòng chất lỏng di chuyển hướng vào trong da dưới tác động của từ trường [34]. Kết quả là sự vận chuyển nước được tăng cường kéo theo sự vận chuyển các chất hòa tan cũng được tăng cường.

Sự kết hợp của liệu pháp điện trường, từ trường và điện di ion giúp nâng cao hiệu quả trong điều trị bằng điện hóa trị liệu cho một vùng trên da. Sự kết hợp này tạo ra hiệu ứng điện hóa trị liệu được gọi là “điện truyền dịch”. Ứng dụng đầu tiên được đưa ra là hệ thống phân phối thuốc qua da bằng thiết bị quần điện di động. Thuốc và các chất điện giải được hấp thụ nhanh chóng trên khắp da khi một điện từ trường được áp dụng trên thiết bị này [35]. Phát minh của [35] được tiếp tục phát triển một hệ thống cung cấp thuốc tự động qua da bằng miếng dán thẩm thấu. Miếng dán này có thể vận chuyển được các thuốc có trọng lượng phân tử lớn một cách hiệu quả đến đúng vị trí cần điều trị.

5. Kết luận

Sự kết hợp kỹ thuật điện di ion với các phương pháp phá vỡ có kiểm soát lớp sừng đã được nghiên cứu rộng rãi trong những năm gần đây. Sự kết hợp này tạo ra tác dụng hợp đồng trong tăng hiệu quả đưa thuốc qua da bằng cách làm giảm sự cản trở của lớp sừng và vận chuyển thuốc chủ động bằng dòng điện, trong khi vẫn giữ được các ưu điểm của đường dùng thuốc qua da. Kỹ thuật phối hợp này có thể giúp đưa thuốc qua da đạt nồng độ điều trị đối với các thuốc có liều điều trị cao, trọng lượng phân tử lớn, các protein/peptid và các hoạt chất thần nước. Những tiến bộ đạt được trong sự phát triển của thiết bị điện từ, công nghệ bảo chế và vật liệu mở ra nhiều ứng dụng của điện di ion trong điều trị bệnh trên lâm sàng. Điều này góp phần thúc đẩy sự phát triển của việc ứng dụng công nghệ hiện đại vào phát triển các bào chế mới hiệu quả hơn, an toàn hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] D. Ramadon, M.T.C. McCrudden, A.J. Courtenay, et al. (2021), “Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: Current trends and applications”, *Drug Deliv. Transl. Res.*, **12**(4), pp.758-791, DOI: 10.1007/s13346-021-00909-6.
- [2] K. Ita (2016a), “Transdermal iontophoretic drug delivery: Advances and challenges”, *J. Drug Target.*, **24**(5), pp.386-391, DOI: 10.3109/1061186X.2015.1090442.
- [3] D.T.H. Nguyen, Q.A. Vo (2021a), “The mechanism of action and kinetics of drug delivery using iontophoresis technique applied in increasing drug delivery through the skin”, *Hanoi National University of Education Journal of Science*, **2**, pp.16-27.

- [4] N.T.H. Duc, V.Q. Anh (2021b), "Enhancement of drug delivery across the skin barrier using iontophoresis technique: Pros, cons, and novel findings from representative studies", *Vietnam Journal of Science and Technology B - MOST*, **63(9)**, pp.39-43, DOI: 10.31276/VJST.63(9).39-43 (in Vietnamese).
- [5] M.L. Yarmush, A. Golberg, G.Serša, et al. (2014), "Electroporation-based technologies for medicine: Principles, applications, and challenges", *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, **16**, pp.295-320, DOI: 10.1146/annurev-bioeng-071813-104622.
- [6] K. Ita (2016b), "Perspectives on transdermal electroporation", *Pharmaceutics*, **8(1)**, DOI: 10.3390/pharmaceutics8010009.
- [7] B.M. Medi, B. Layek, J. Singh (2017), "Electroporation for dermal and transdermal drug delivery", *Percutaneous Penetration Enhanc. Phys. Methods Penetration Enhanc.*, Springer, pp.105-122, DOI: 10.1007/978-3-662-53273-7_7.
- [8] J.Y. Fang, C.F. Hung, Y.P. Fang, et al. (2004), "Transdermal iontophoresis of 5-fluorouracil combined with electroporation and laser treatment", *Int. J. Pharm.*, **270(1-2)**, pp.241-249, DOI: 10.1016/j.ijpharm.2003.10.025.
- [9] B. Ghosh, D. Iyer, A.B. Nair, et al. (2012), "Prospects of iontophoresis in cardiovascular drug delivery", *J. Basic Clin. Pharm.*, **4(1)**, pp.25-30, DOI: 10.4103/0976-0105.109407.
- [10] M.N. Anurova, N.B. Demina, E.O. Bakhrushina (2021), "Permeability enhancers in transdermal delivery system technology (review)", *Pharm. Chem. J.*, **54(11)**, pp.1162-1169, DOI: 10.1007/s11094-021-02336-w.
- [11] A. Kováčik, M. Kopečná, K. Vávrová (2020), "Permeation enhancers in transdermal drug delivery: Benefits and limitations", *Expert Opin. Drug Deliv.*, **17(2)**, pp.145-155, DOI: 10.1080/17425247.2020.1713087.
- [12] A.C. Williams, B.W. Barry (2012), "Penetration enhancers", *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **64**, pp.128-137, DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.032.
- [13] H. Benson (2005), "Transdermal drug delivery: Penetration enhancement techniques", *Curr. Drug Deliv.*, **2(1)**, pp.23-33, DOI: 10.2174/1567201052772915.
- [14] X. Ning, R.Z. Seeni, C. Xu (2019), "Iontophoresis enhanced transdermal drug delivery", *Imaging Technologies and Transdermal Delivery in Skin Disorders*, Wiley, **12**, DOI: 10.1002/9783527814633.ch12.
- [15] D. Prasanthi, P.K. Lakshmi (2013), "Synergistic effect of iontophoresis and chemical enhancers on transdermal permeation of tolterodine tartrate for the treatment of overactive bladder", *Int. Braz. J. Urol.*, **39(1)**, pp.63-75, DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.01.09.
- [16] S. Arunkumar, H.N. Shivakumar, S.N. Murthy (2018), "Effect of terpenes on transdermal iontophoretic delivery of diclofenac potassium under constant voltage", *Pharm. Dev. Technol.*, **23(8)**, pp.806-814, DOI: 10.1080/10837450.2017.1369110.
- [17] M.H. Teaima, M.A.A. Mohamed, R.T.A. El Rehem, et al. (2021), "Enhanced transdermal delivery of bisoprolol hemifumarate via combined effect of iontophoresis and chemical enhancers: Ex vivo permeation/ in vivo pharmacokinetic studies", *Pharmaceutics*, **13(5)**, DOI: 10.3390/pharmaceutics13050682.
- [18] A.M. Helmy (2021), "Overview of recent advancements in the iontophoretic drug delivery to various tissues and organs", *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **61**, DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102332.
- [19] S. Darvishha, S. Amiri (2019), "(Trans) dermal insulin delivery based on polymeric systems", *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.*, **68(18)**, pp.1118-1132, DOI: 10.1080/00914037.2018.1534113.
- [20] L.K. Vora, K. Moffatt, I.A. Tekko, et al. (2021), "Microneedle array systems for long-acting drug delivery", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **159**, pp.44-76, DOI: 10.1016/j.ejpb.2020.12.006.
- [21] S. Dharadhar, A. Majumdar, S. Dhoble, et al. (2019), "Microneedles for transdermal drug delivery: A systematic review", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **45(2)**, pp.188-201, DOI: 10.1080/03639045.2018.1539497.
- [22] G. Noh, T. Keum, J.E. Seo, et al. (2018), "Iontophoretic transdermal delivery of human growth hormone (HGH) and the combination effect of a new type microneedle, Tappy Tok Tok®", *Pharmaceutics*, **10(3)**, DOI: 10.3390/pharmaceutics10030153.
- [23] Y. Li, J. Yang, Y. Zheng, et al. (2021), "Iontophoresis-driven porous microneedle array patch for active transdermal drug delivery", *Acta Biomater.*, **121**, pp.349-358, DOI: 10.1016/j.actbio.2020.12.023.
- [24] X.M. Wu, H. Todo, K. Sugibayashi (2007), "Enhancement of skin permeation of high molecular compounds by a combination of microneedle pretreatment and iontophoresis", *J. Control. Release*, **118(2)**, pp.189-195, DOI: 10.1016/j.jconrel.2006.12.017.
- [25] X. Li, X. Huang, J. Mo, et al. (2021), "A fully integrated closed-loop system based on mesoporous microneedles-iontophoresis for diabetes treatment", *Adv. Sci.*, **8(16)**, pp.1-15, DOI: 10.1002/adv.202100827.
- [26] J.P. Ronnander, L. Simon, A. Koch (2019), "Transdermal delivery of sumatriptan succinate using iontophoresis and dissolving microneedles", *J. Pharm. Sci.*, **108(11)**, pp.3649-3656, DOI: 10.1016/j.xphs.2019.07.020.
- [27] J. Yang, Y. Li, R. Ye, et al. (2020), "Smartphone-powered iontophoresis-microneedle array patch for controlled transdermal delivery", *Microsystems Nanoeng.*, **6(1)**, DOI: 10.1038/s41378-020-00224-z.
- [28] B.E. Polat, D. Hart, R. Langer, et al. (2011), "Ultrasound-mediated transdermal drug delivery: Mechanisms, scope, and emerging trends", *J. Control. Release*, **152(3)**, pp.330-348, DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.01.006.
- [29] A. Azagury, L. Khoury, G. Enden, et al. (2014), "Ultrasound mediated transdermal drug delivery", *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **72**, pp.127-143, DOI: 10.1016/j.addr.2014.01.007.
- [30] J. Park, H. Lee, G.S. Lim, et al. (2019), "Enhanced transdermal drug delivery by sonophoresis and simultaneous application of sonophoresis and iontophoresis", *AAPS PharmSciTech*, **20(3)**, DOI: 10.1208/s12249-019-1309-z.
- [31] S. Tokumoto, N. Higo, H. Todo, et al. (2016), "Effect of combination of low-frequency sonophoresis or electroporation with iontophoresis on the mannitol flux or electroosmosis through excised skin", *Biol. Pharm. Bull.*, **39(7)**, pp.1206-1210, DOI: 10.1248/bpb.b15-00696.
- [32] A.R. Hegde, P.V. Rewatkar, J. Manikkath, et al. (2017), "Peptide dendrimer-conjugates of ketoprofen: Synthesis and ex vivo and in vivo evaluations of passive diffusion, sonophoresis and iontophoresis for skin delivery", *Eur. J. Pharm. Sci.*, **102**, pp.237-249, DOI: 10.1016/j.ejps.2017.03.009.
- [33] S.M. Mirvakili, R. Langer (2021), "Wireless on-demand drug delivery", *Nat. Electron.*, **4(7)**, pp.464-477, DOI: 10.1038/s41928-021-00614-9.
- [34] S.N. Murty, S.M. Sammeta, C. Bower (2010), "Magnetophoresis for enhancing transdermal drug delivery: Mechanistic studies and patch design", *J. Control. Release*, **148(2)**, pp.197-203, DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.08.015.
- [35] Google Patents (2021), "Electrophoretic cuff apparatus drug delivery system", <https://patents.google.com/patent/US5983134A/en>, accessed 15 January 2022.