

# Sendagaien administrazioa azalean



16. gaia

# Edukien indizea

---

1. Sarrera
2. Azalaren egitura
3. Azal-bidezko xurgapena
4. Azal-bidezko xurgapenaren zinetika
5. Azal-bidezko xurgapena baldintzatzen duten faktoreak
6. Azal-bidezko xurgapena aztertzeke metodoak
7. Xurgapenaren sustatzaileak
8. Azalean erabiltzeke forma farmazeutikoak
9. Askapen transdermikoak lortzeke sistemak
10. Iontoforesia
11. Sonoforesia

# Sarrera

---



**Produktu topikoak**



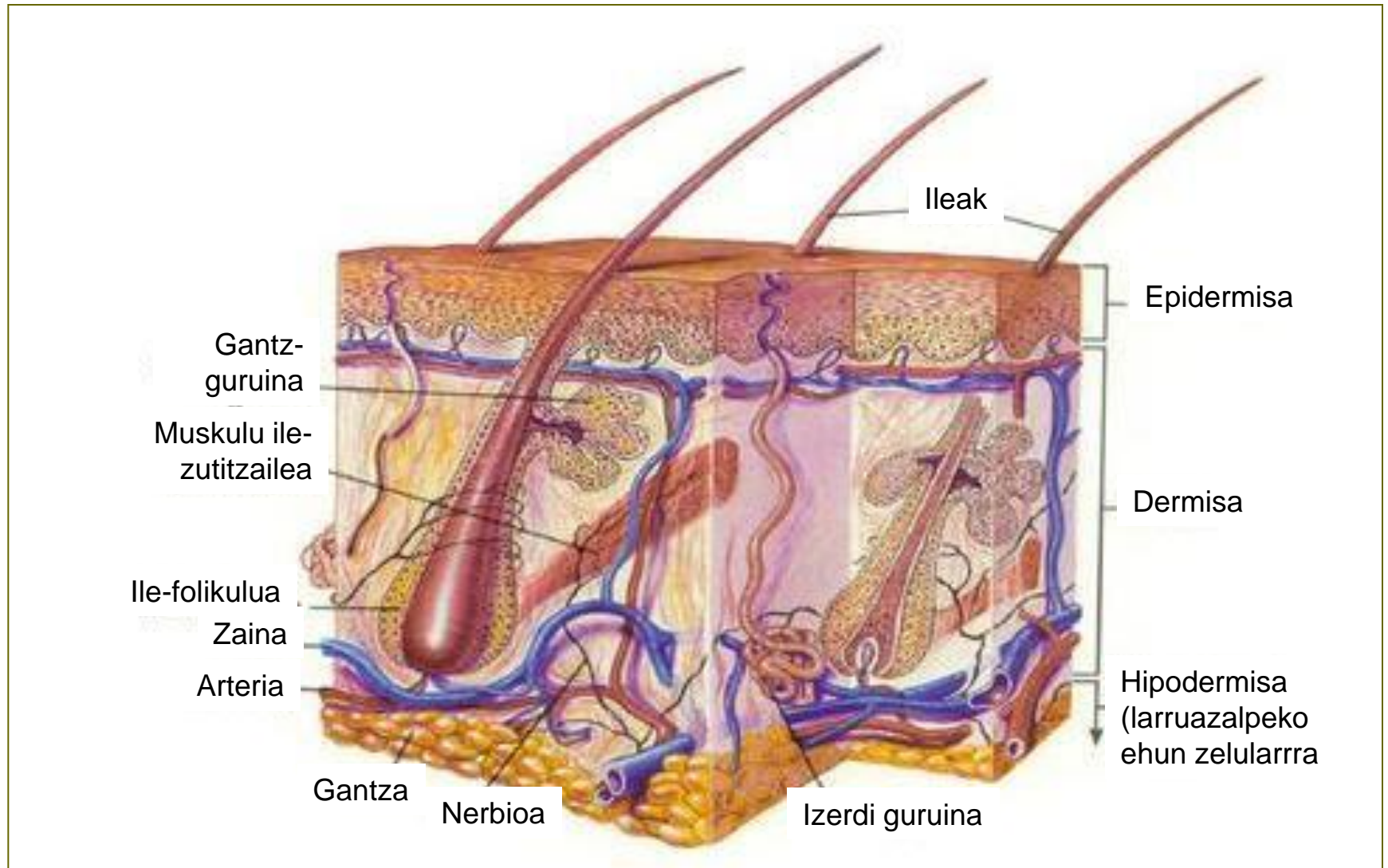
**Produktu transdermikoak**

# Azalaren egitura

---

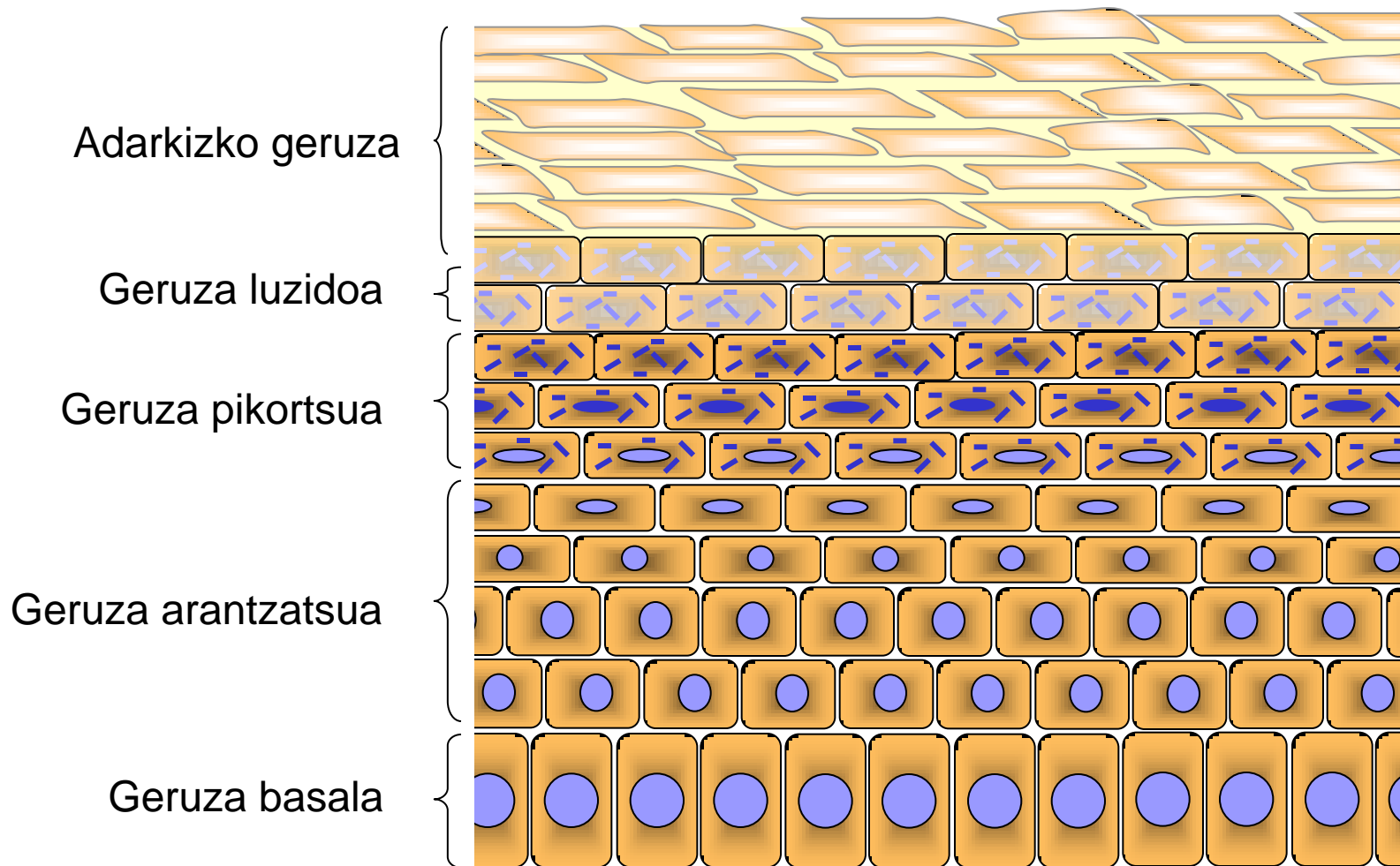
1. EPIDERMISA
2. DERMISA
3. HIPODERMISA

# Azalaren egitura



Wikispaces-en argitaratua "Creative Commons Attribution Share-Alike 3.0 License" lizentziarekin. <http://microbiologyspring2010.wikispaces.com/Microbial+Diseases+of+the+Skin>

# Azalaren egitura: epidermisa



# Azala zeharkatzeko bideak

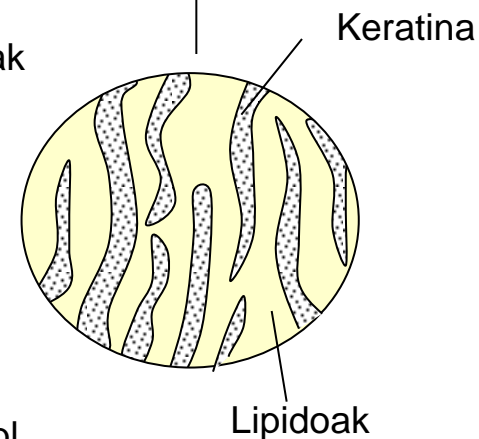
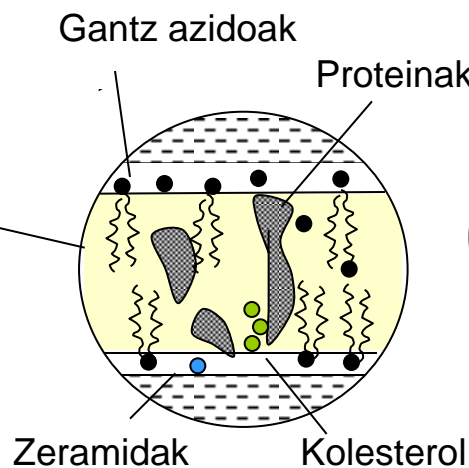
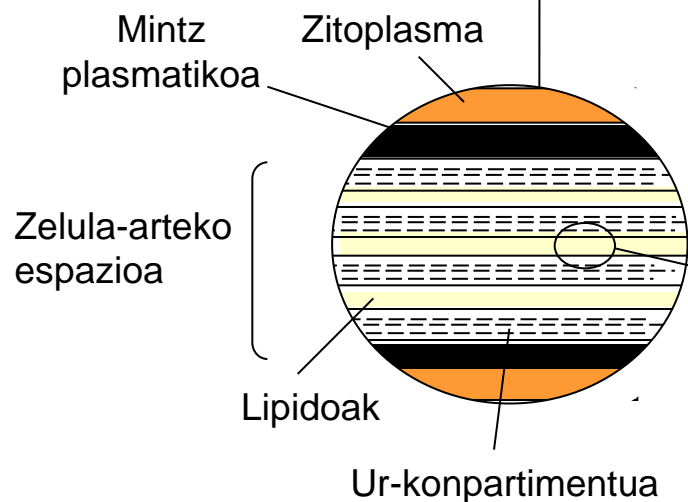
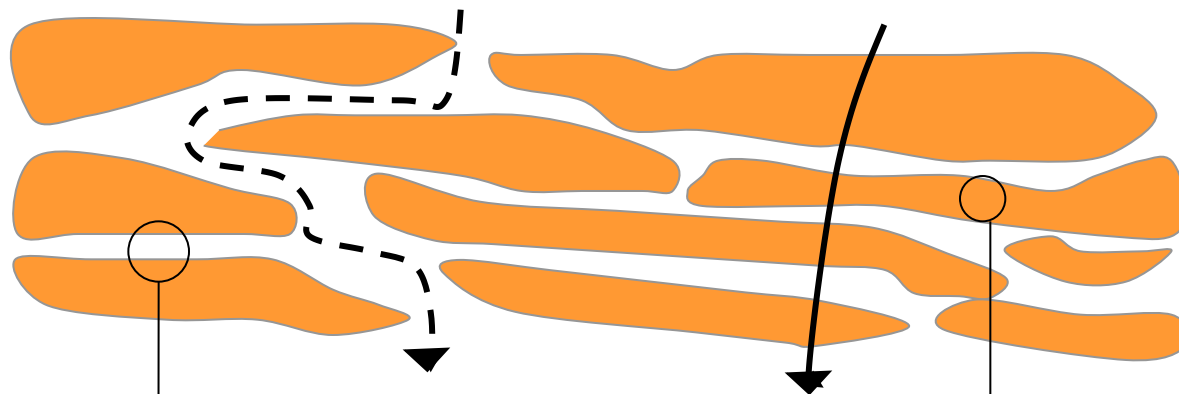
---

1. Bide transepidermikoa:
  1. Zelula-arteko bidea
  2. Zelula-barneko bidea
2. Bide transapendikularra:
  1. Folikuluen arteko bidea
  2. Izerdi guruinen arteko bidea

# Azala zeharkatzeko bideak

Zelula-arte bidea

Zelula-barne bidea





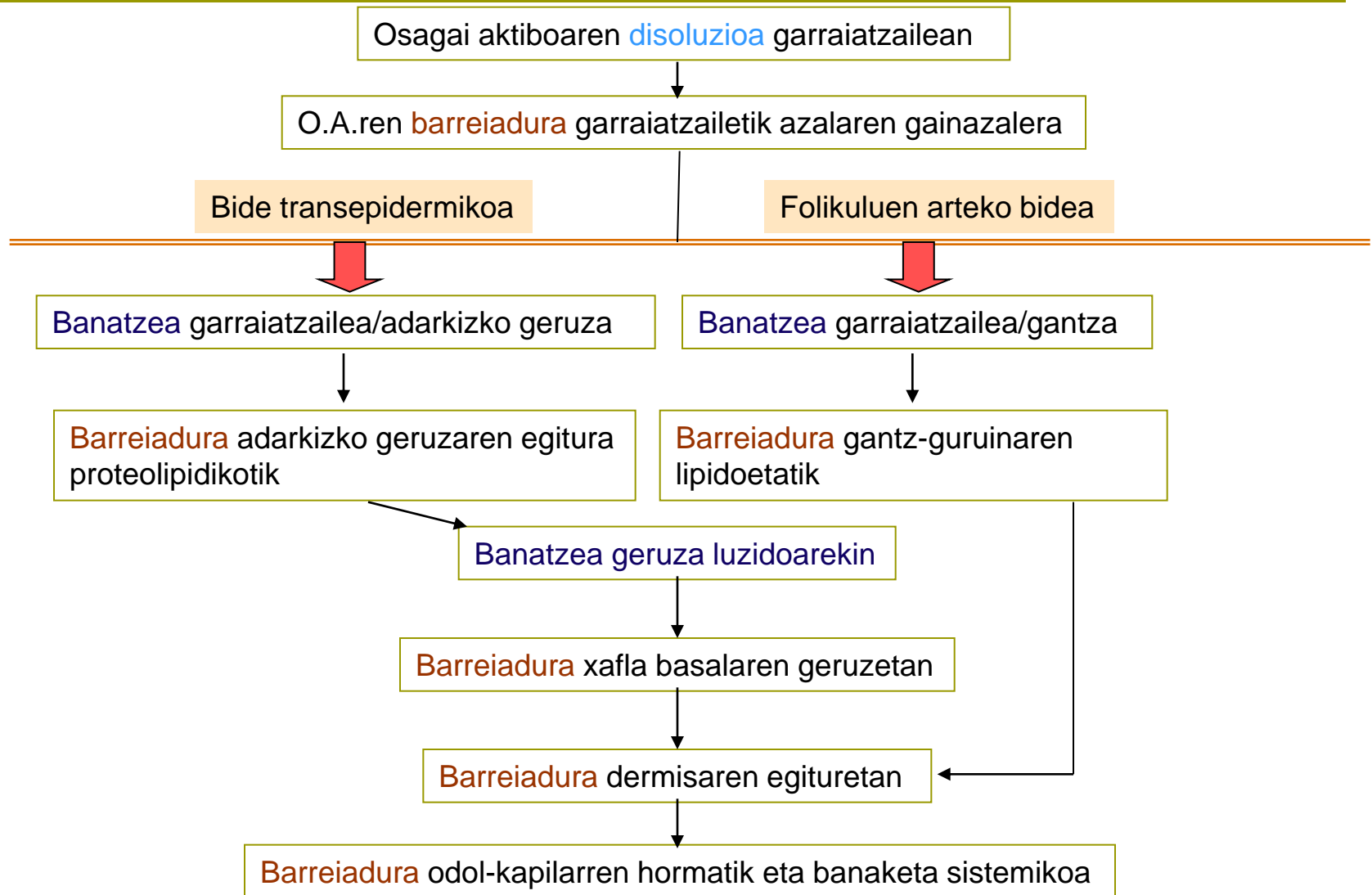
# Azalean jarri ondoren farmakoak jasan ditzakeen prozesuak

GORPUTZEKO ZONAK	SARRERA BIDEAK	ERABILERAK
Gainazal epidermikoak	Disoluzioa eta garraiatzailean barreiadura	Intsektuak uxatzeko produktua Antibiotikoak, Antimikotikoak Eguzki-babesleak
Adarkizko geruza epidermikoak	<b>Transepidermikoa</b> (Adarkizko geruza)	Emolienteak Esfoliatzailea
Itsatsitako egiturak	↓ <b>Transapendikularra</b> (guruinak)	Izerdiaren aurkako produktuak Esfoliatzailea Antibiotikoak, Antimikotikoak
Epidermisa	↓ Banaketa/barreiadura	Hantura-contrako produktuak Anestesikoak
Dermisa	↓	Azkuraren aurkako produktuak Antihistaminikoak

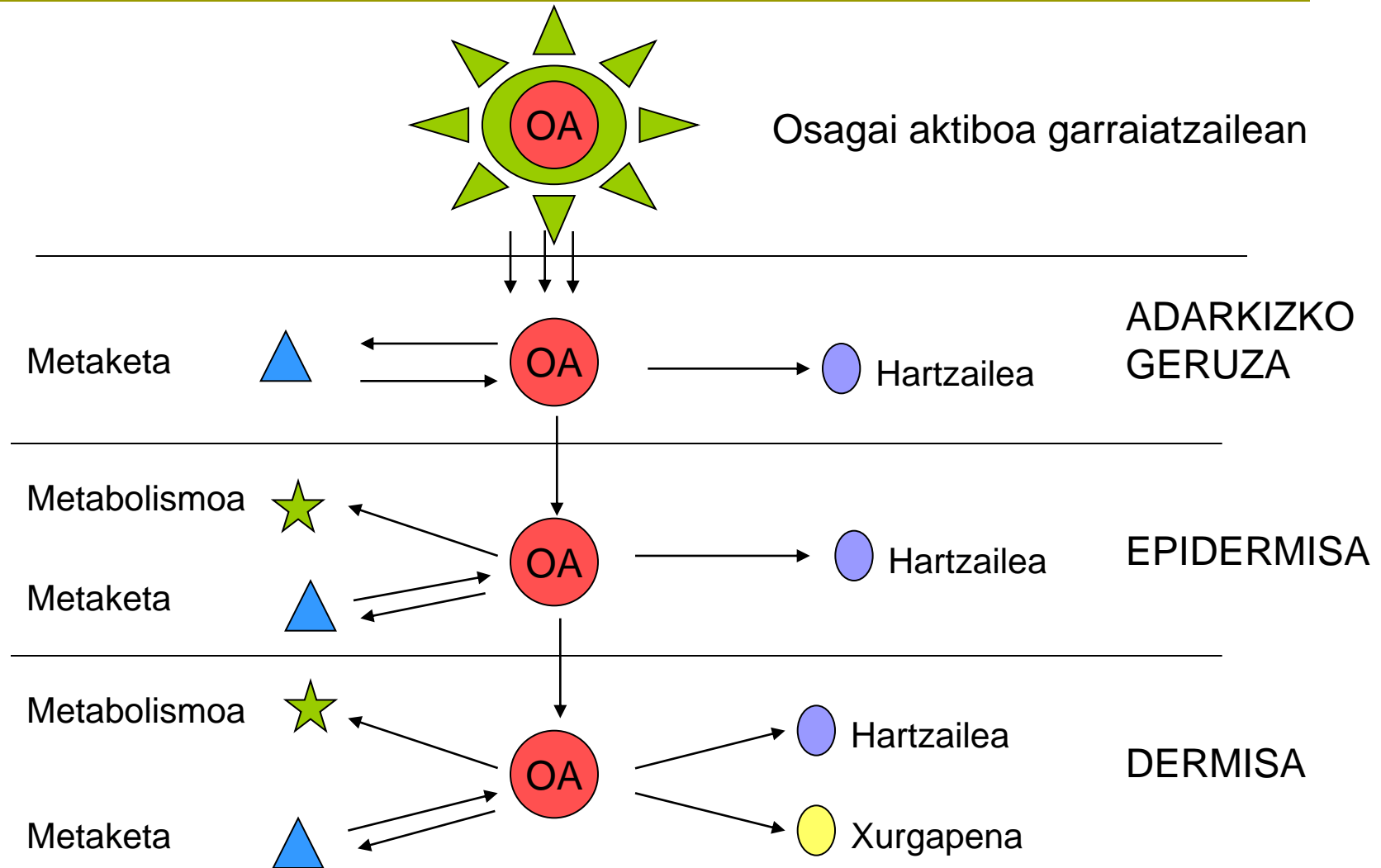
**Odol-kapilarrak**

**Sistema transdermikoak (eragin sistemikoa)**

# Azalean jarri ondoren farmakoak jasan ditzakeen prozesuak



# Azalean administratutako farmakoen disposizio prozesuak



# Azal-bidezko administrazioaren zinetika

---



Permeazio transdermiko profil baten irudikapen simulatua

# Azal-bidezko administrazioaren zinetika

---

$$\frac{dQ}{dt} = K_p \cdot S \cdot (C_1 - C_2)$$

non:

$dQ/dt$  = xurgatutako farmako kantitatea denbora unitateko

$K_p$  = iragazkortasun konstantea

$S$  = mintzaren azalera

$C_1 - C_2$  = mintzaren bi aldeen artean dagoen kontzentrazio gradientea

# Azal-bidezko administrazioaren zinetika

---

$$K_p = K_c = K_{m,c} \frac{D_c}{e_c}$$

$K_{m,c}$ : banatze koefizientea garraiatzailearen eta adarkizko geruzaren artean

$D_c$ : barreiadura konstantea

$E_c$ : lodiera

# Azal-bidezko xurgapena baldintzatzuten duten faktoreak

---

## 1. Azalaren baldintzak:

1. Azaleko zona
2. Azalaren egoera
3. Tenperatura
4. Adina
5. Hidratazio egoera
6. Animalia espeziea

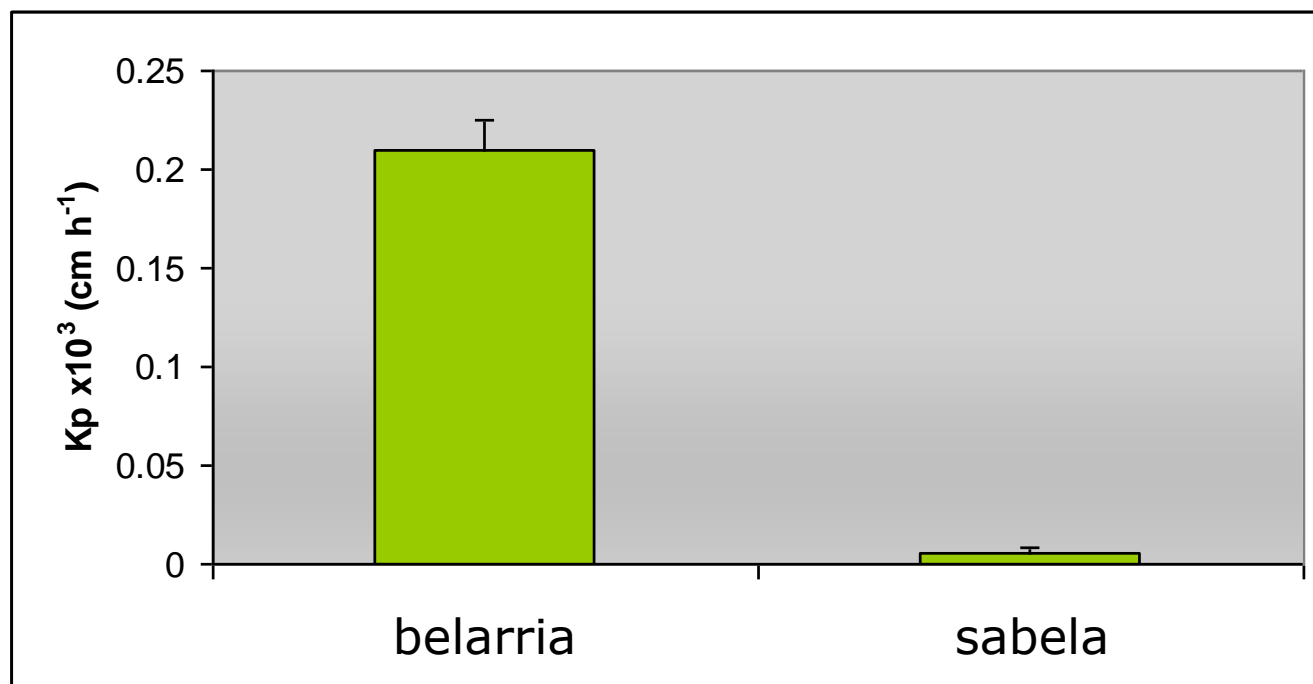
## 2. Osagai aktiboaren ezaugarri fisiko-kimikoak :

1. Banatze koefizientea
2. Pisu molekularra
3. Kontzentrazioa
4. Partikula tamaina
5. Polimorfismoa

## 3. Formulazioa:

1. Biskositatea
2. Lurrinkortasuna
3. pH
4. Eszipienteak

# Azaleko zona



Diklofenakoren iragazkortasun koefizientea txerri azalean mikroemultsio bezala administratu ondoren

*Iturri honetatik aldatua: Sintov AC, Botner S. Int J Pharmaceut 2006;311:55-62*



# Azaleko zona

Emate tokia	Xurgapen erlazioa
Besaurrea	1
Oinazpia	0,14 x
Orkatila	0,42 x
Esku-azpia	0,83 x
Bizkarra	1,7 x
Buru-azala	3,5 x
Besapea	3,6 x
Bekokia	6 x
Masailezur angeluan	13 x
Eskrotoa	42 x

Azalaren eragina hidrokortisonaren xurgapenean gizakietan

*Iturri honetatik aldatua: Fischer LB, Maibach HI. Arch Dermatol 1971;103:39-44*

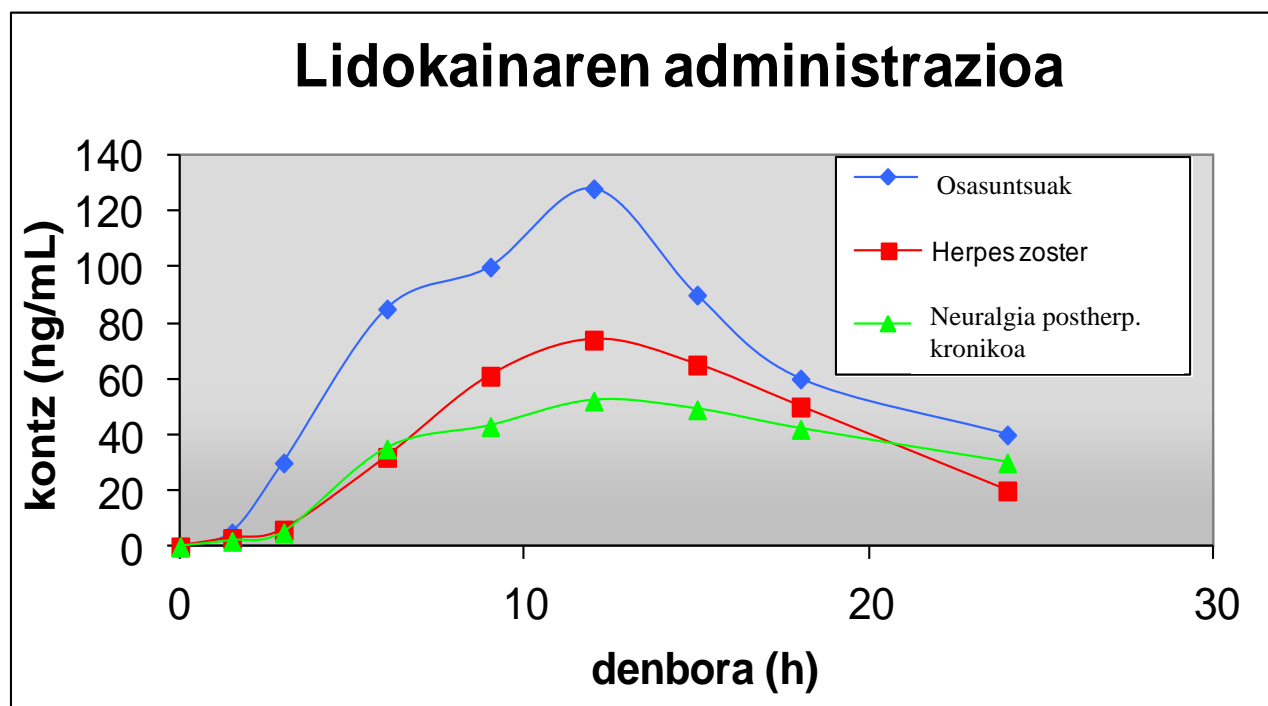
# Azaleko zona

---

□ Zonaren arabera ezberdintasunak azaltzen dituzten faktoreak:

1. Adarkizko geruzaren loditasuna
2. Hidratazio maila
3. Konposizio lipidikoan ezberdintasunak
4. Baskularizazio maila

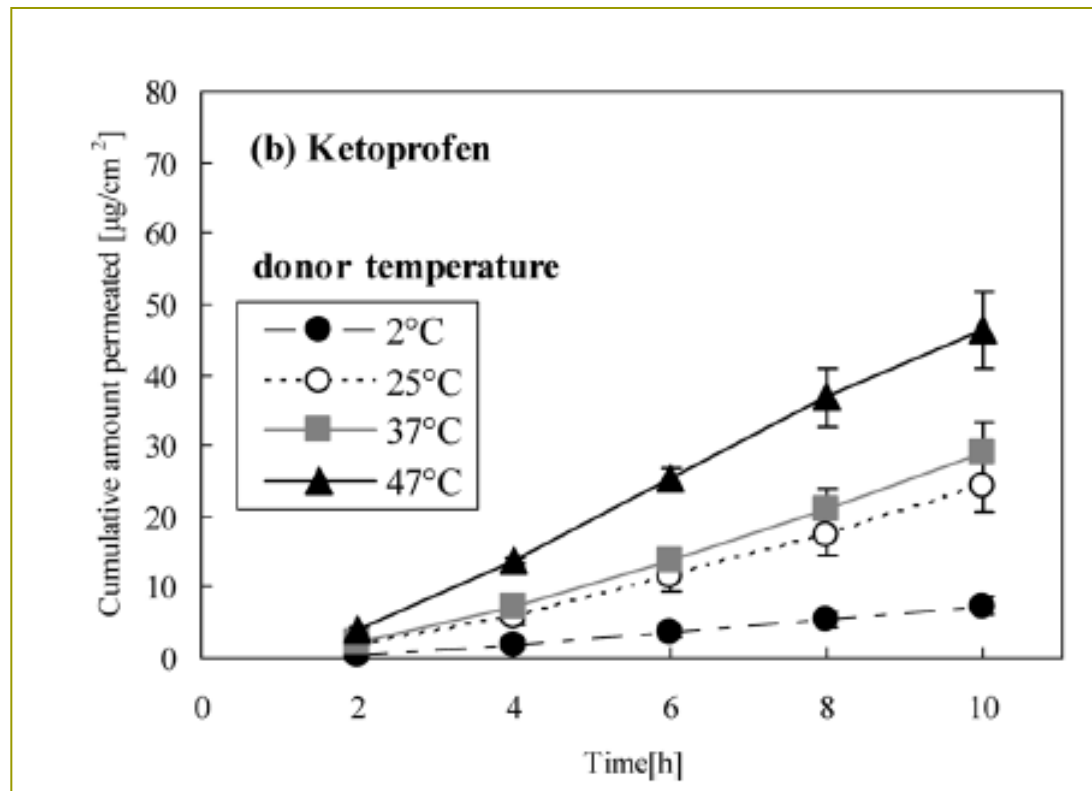
# Azalaren egoera



Lidokainaren kontzentrazio plasmaticoak partxetan administratu ondoren boluntario osasuntsuei, *Herpes zoster* duten gaixoei eta neuralgia postherpetiko kronikoa duten gaixoei

*Iturri honetatik aldatua: Campbell BJ, Rowbotham M, Davies PS, Jacob P, Benowitz NL. J Pharm Sci 2002;91:1343-50*

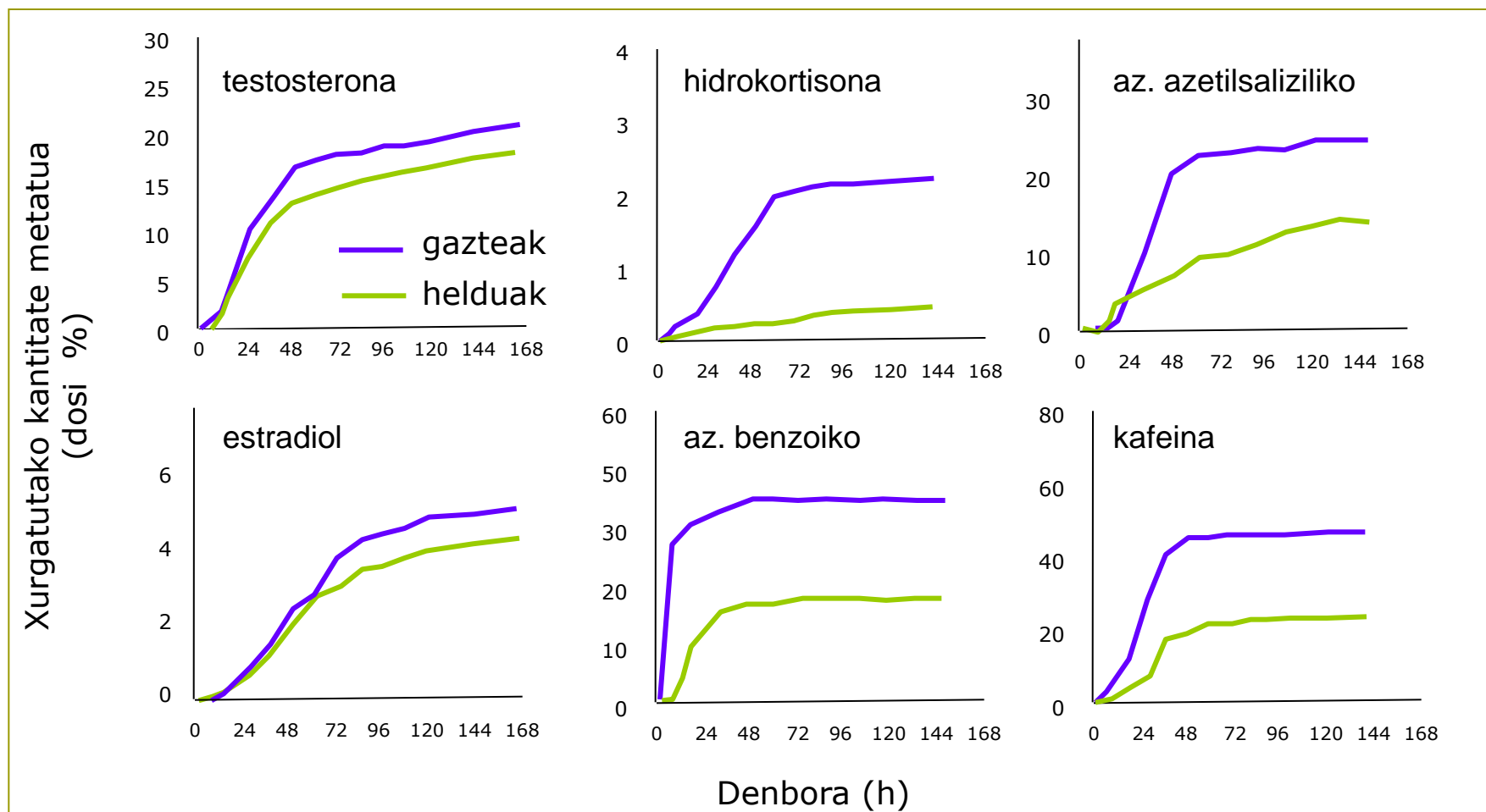
# Temperatura



Ketoprofenoren barneratze profila azaleko adarkizko geruzan temperatura ezberdinetan

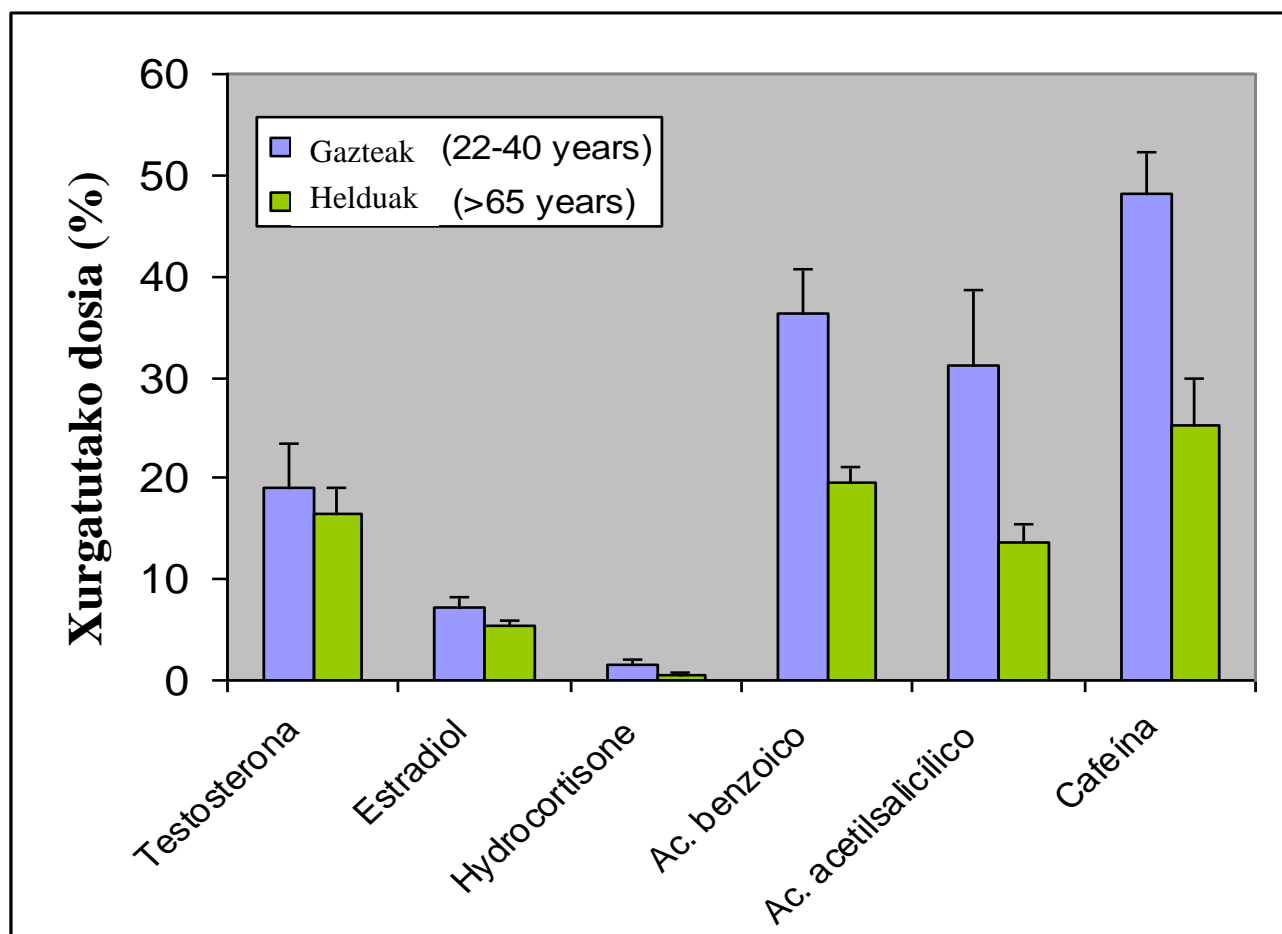
*Tominaga K, Tojo K. Biol Pharm Bull 2010;33:1983-1987*

# Adina



Iturri honetatik aldatua: Roskos KV, Maibach HI, Guy RH. J Pharmacokin Biopharm 1989;17:617-663

# Adina



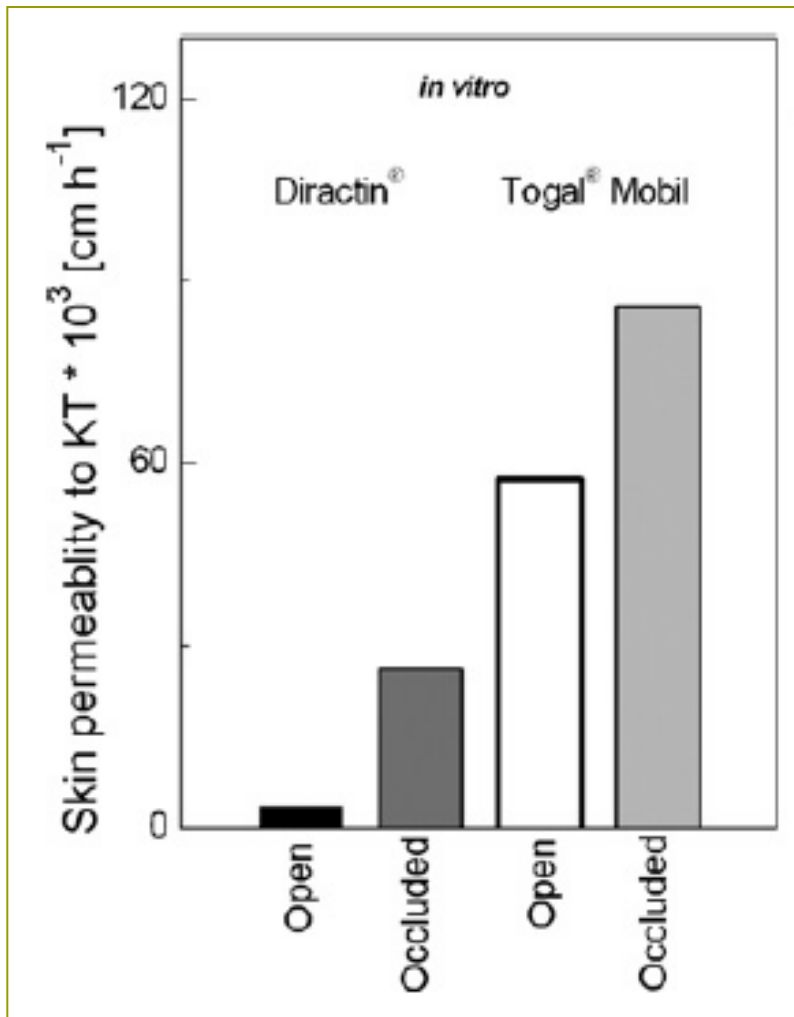
*Iturri honetatik aldatua: Konda S, Meier-Davis SR, Cayme B, Shudo J, Maibach HI. Skin Ther Let 2012; 17: 5-7*

# Adina

---

- Adarkizko geruzaren lehortasuna
- Gatz-guruinen aktibitatearen murrizketa, gainazaleko lipido kantitatea gutxituz
- Zelulen arteko loturen aldaketak
- Azaleko kapilarren atrofia, odol fluxuaren etengabeko murrizketa eragiten duena

# Hidratazio maila

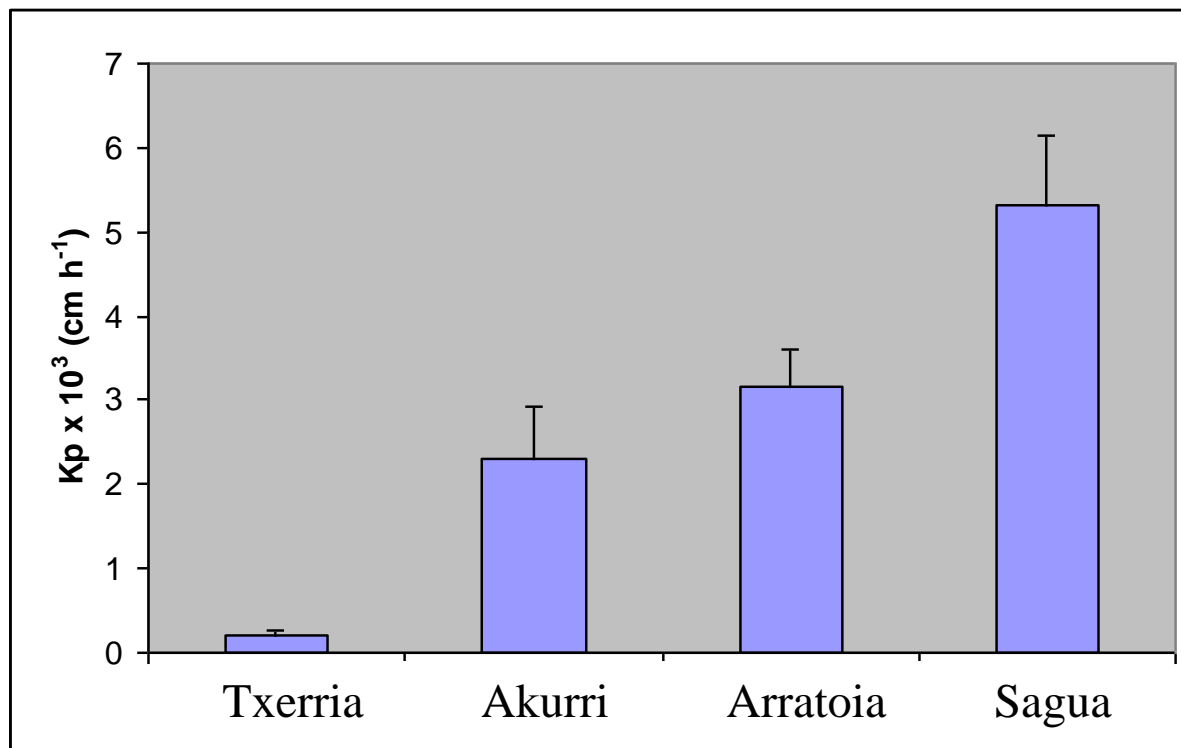


Ketoprofenoren iragazkortasuna bi formulazio komertzial giza-azalean administratu ondoren baldintza normaletan edo prestakina estaliz

Cevc G, Mazgareanu S, Rother M, Vierl U.  
*Int J Pharmaceut* 2008;359:190-197



# Espeziaren eragina



Diklofenakoren iragazkortasuna animalia espezie ezberdinetan sabelaldean mikroemultsio moduan administratzen denean

*Iturri honetatik aldatua: Sintov AC, Botner S. Int J Pharmaceut 2006;31:55–62*

# Azal-bidezko xurgapena baldintzatzuten duten faktoreak

---

## 1. Azalaren baldintzak:

1. Azaleko zona
2. Azalaren egoera
3. Tenperatura
4. Adina
5. Hidratazio egoera
6. Animalia espeziea

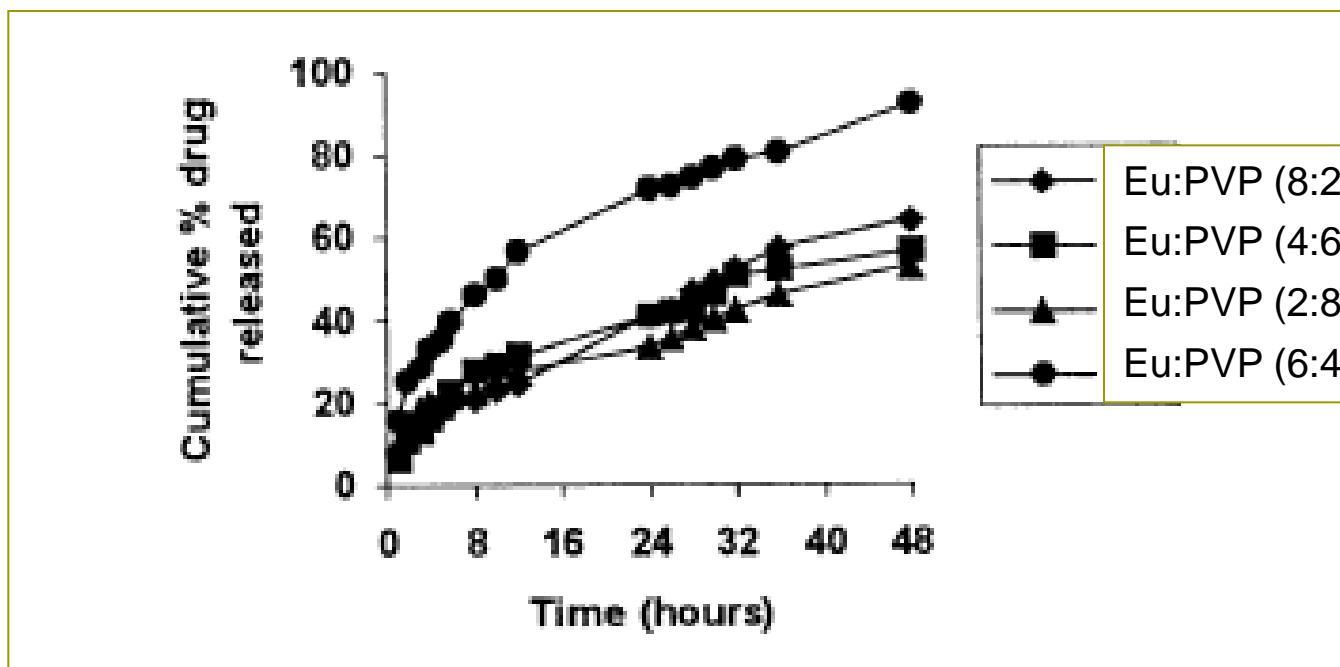
## 2. Osagai aktiboaren ezaugarri fisiko-kimikoak :

1. Banatze koefizientea
2. Pisu molekularra
3. Kontzentrazioa
4. Partikula tamaina
5. Polimorfismoa

## 3. Formulazioa:

1. Biskositatea
2. Lurrinkortasuna
3. pH
4. Eszipienteak

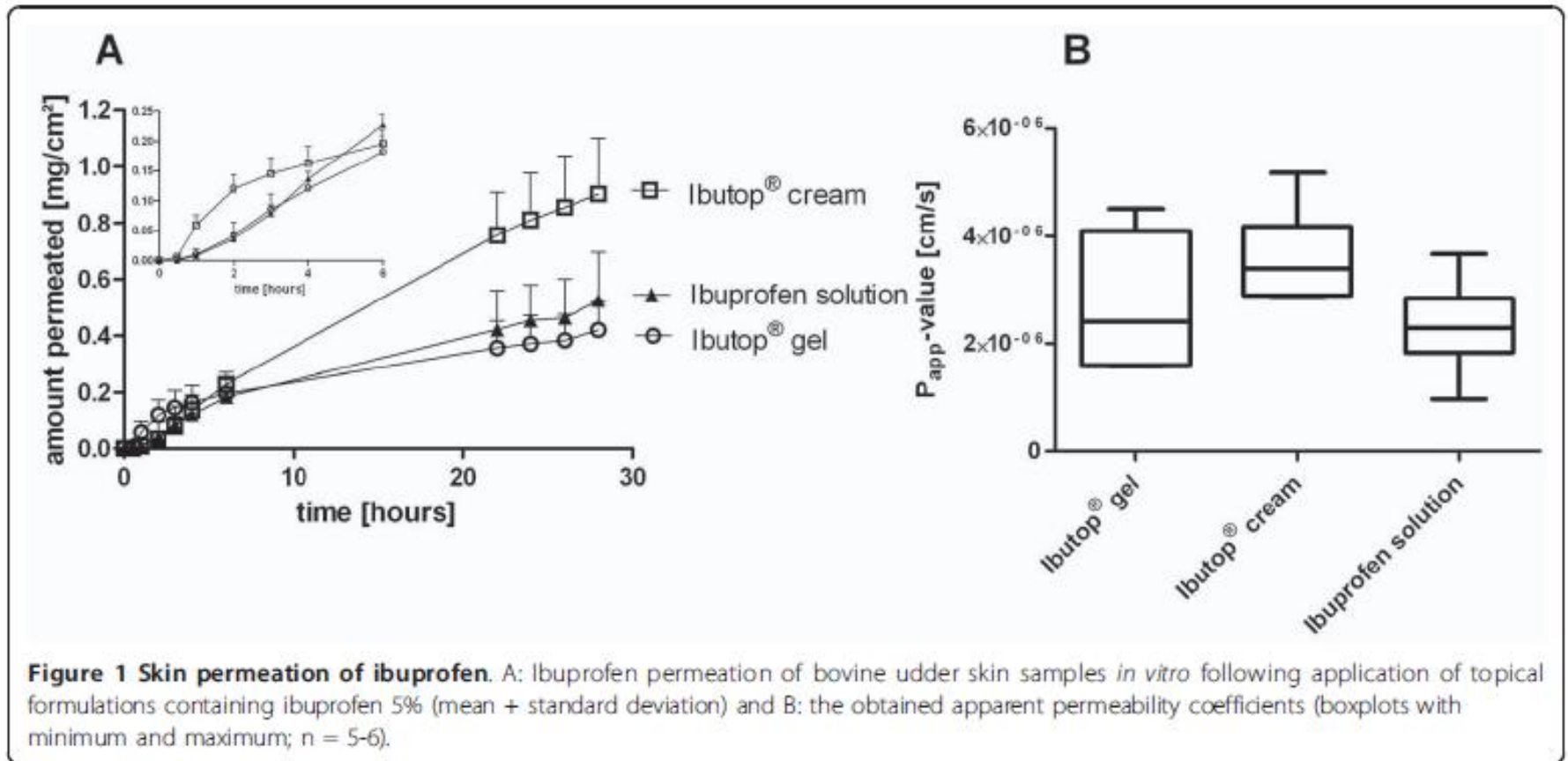
# Formulazioaren eragina



Pinazidiloren askapen profilak in vitro, Eudragit eta PVP (polivinilpirrolidona) eduki ezberdina duten 4 sistema transdermiko erabili ostean

*Iturri honetatik aldatua: Aqil M, Ali A. Eur J Pharm Biopharm 2002;54:161-164*

# Formulazioaren eragina



# Formulazio topikoak eta transdermikoak aztertzeke metodoak

---

## FORMULAZIO TRANSDERMIKOAK

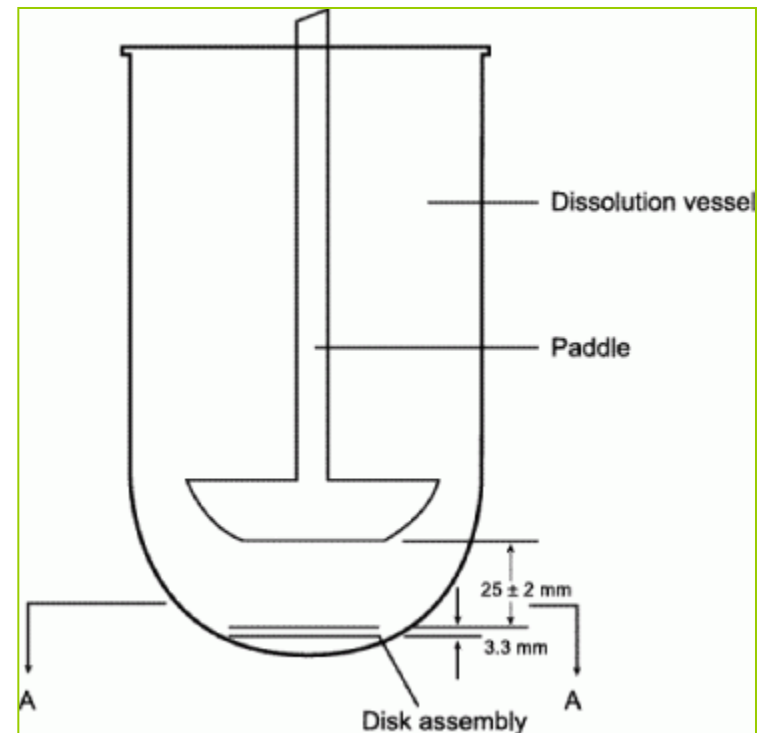
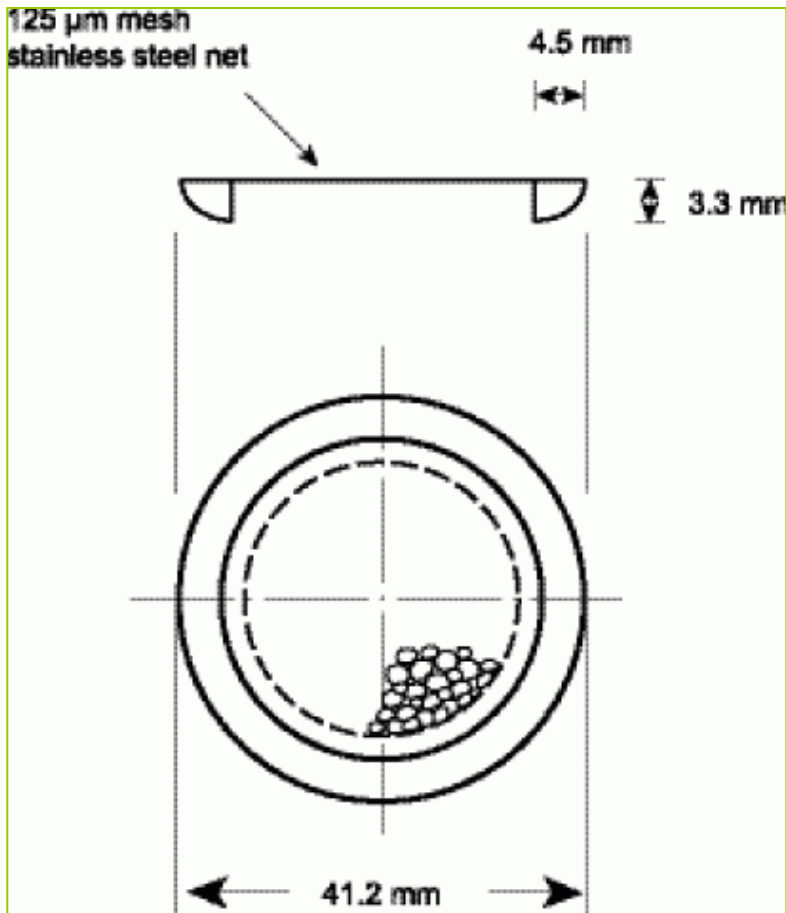
1. **In vitro**: disoluzio saioak (paletaduna):
  1. Diskoaren metodoa
  2. Gelaxkaren metodoa
  3. Zilindro birakorraren metodoa
2. **In vivo** (animaliak edo gizakiak):
  1. Odol, gernu,... kontzentrazioen neurketa
  2. Eragin farmakologikoaren neurketa

## FORMULAZIO TOPIKOAK

1. **In vitro**: disoluzio saioak (Franz motako barreiadura ganberak):
  1. Bertikalak
  2. Horizontalak
2. **In vivo**:
  1. Eragin farmakologikoaren neurketa (hodi-uzkurdura, hodi-zabalkuntza, hantura-aurkako eragina,..)
  2. Dermatofarmakozinetika
  3. Mikrodialisia
  4. Kontrolpeko ikerkuntza klinikoak: aknearen aurkako tratamenduak, antifungikoak

# Askapen-sistema transdermikoak

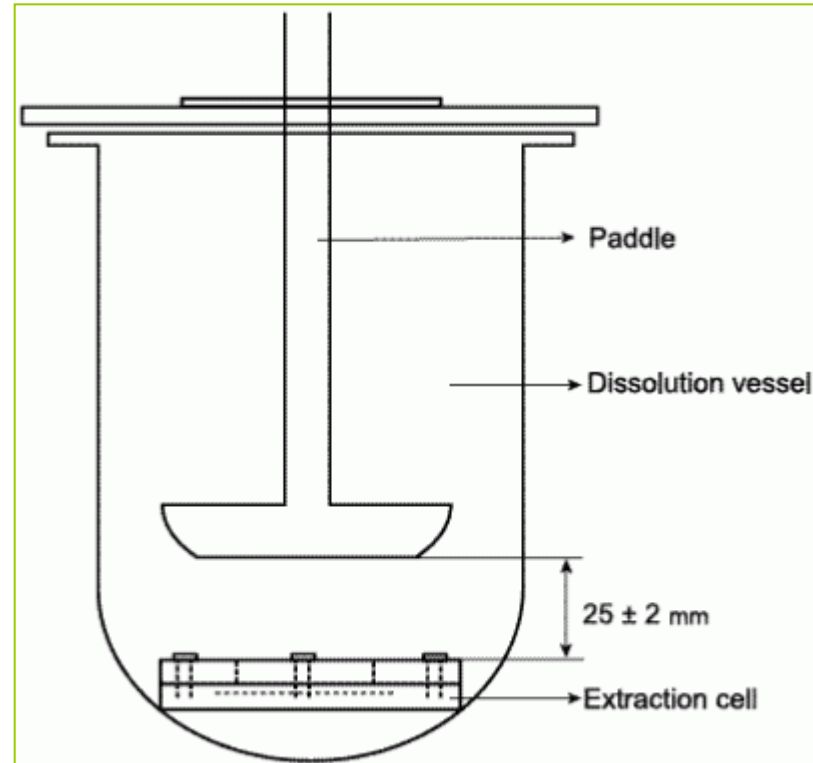
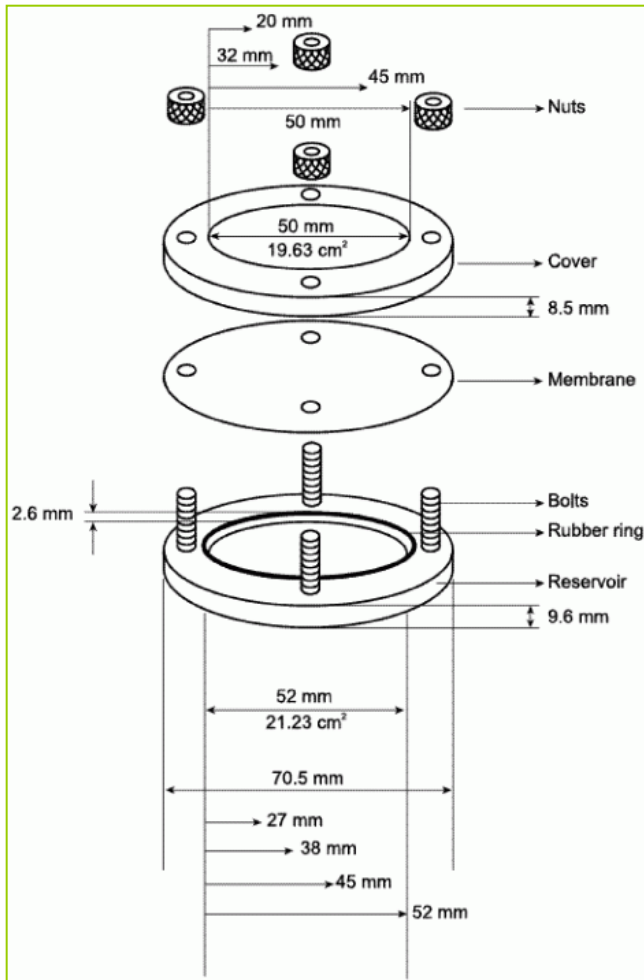
## Diskoaren metodoa



Europako Farmakopea 7.8

# Askapen-sistema transdermikoak

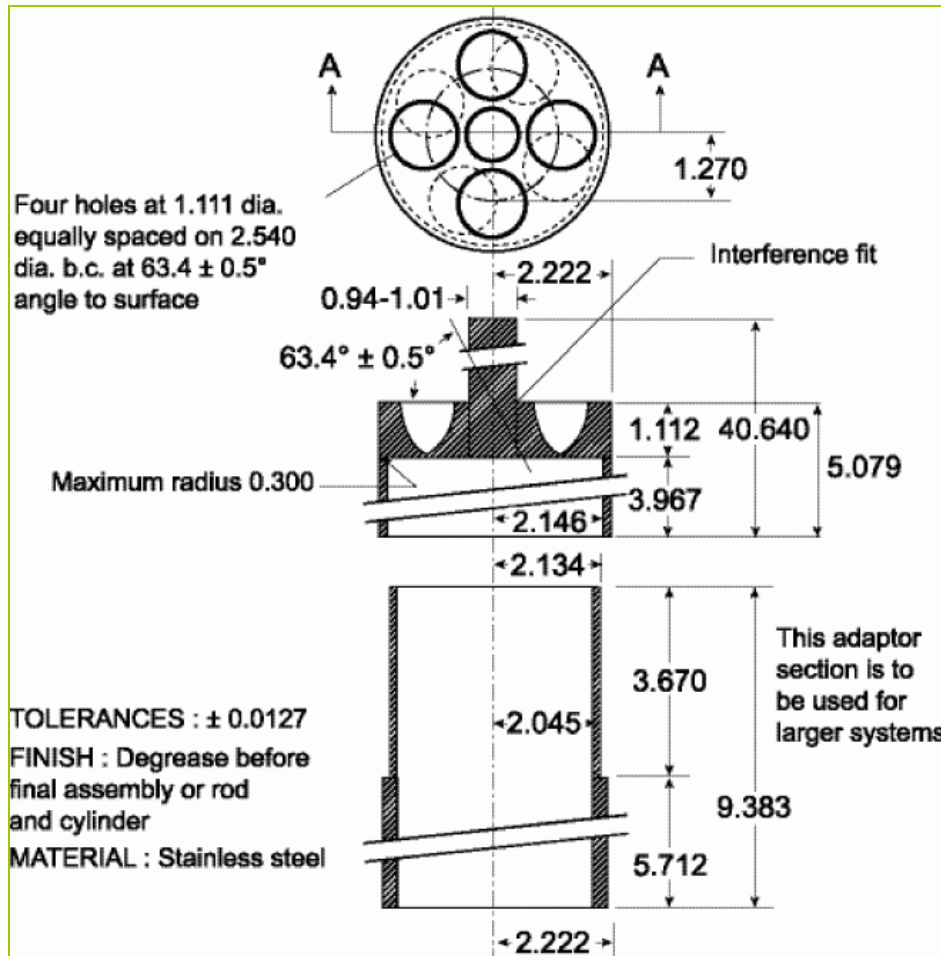
## Gelaxkaren metodoa



Europako Farmakopea 7.8

# Askapen-sistema transdermikoak

## Zilindro birakorraren metodoa



Europako Farmakopea 7.8



# Formulazio topikoak eta transdermikoak aztertzeke metodoak

---

## FORMULAZIO TRANSDERMIKOAK

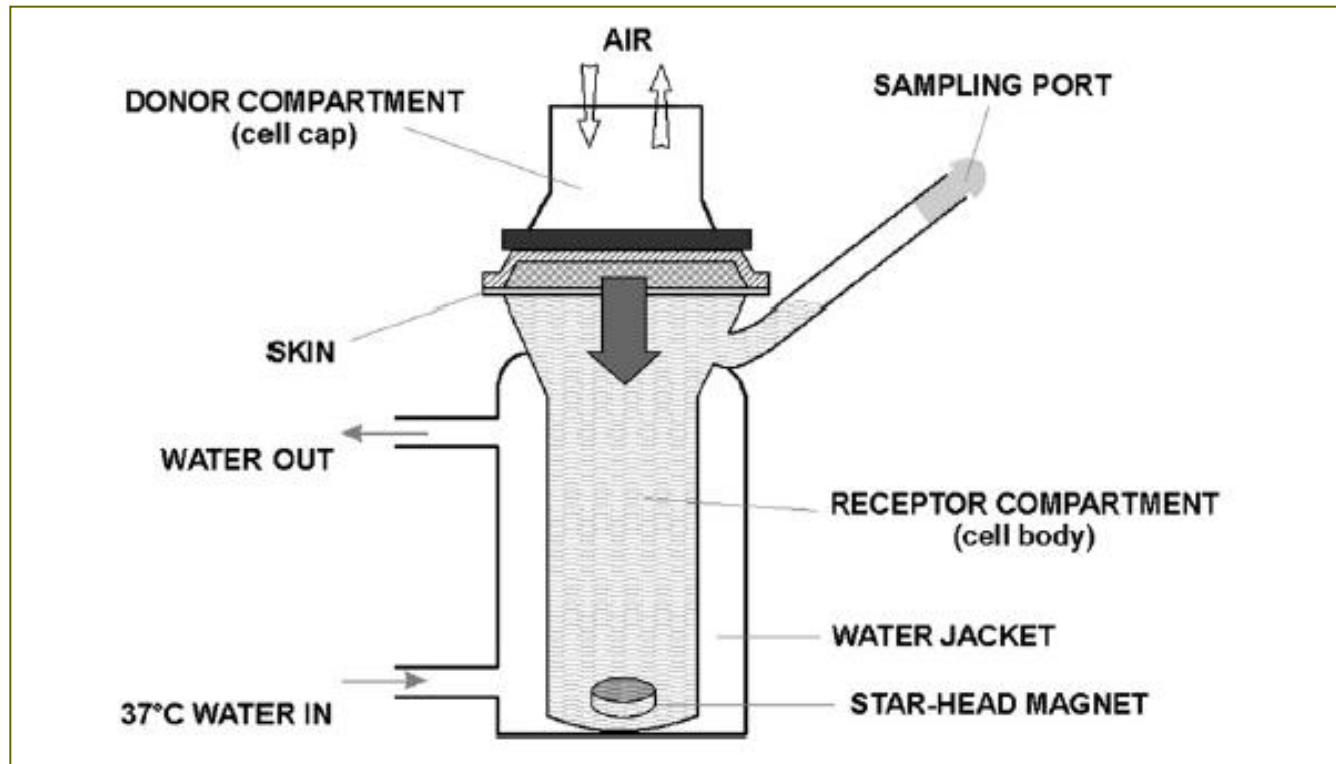
1. **In vitro**: disoluzio saioak (paletaduna):
  1. Diskoaren metodoa
  2. Gelaxkaren metodoa
  3. Zilindro birakorraren metodoa
2. **In vivo** (animaliak edo gizakiak):
  1. Odol, gernu,... kontzentrazioen neurketa
  2. Eragin farmakologikoaren neurketa

## FORMULAZIO TOPIKOAK

1. **In vitro**: disoluzio saioak (Franz motako barreiadura ganberak):
  1. Bertikalak
  2. Horizontalak
2. **In vivo**:
  1. Eragin farmakologikoaren neurketa (hodi-uzkurdura, hodi-zabalkuntza, hantura-aurkako eragina,..)
  2. Dermatofarmakozinetika
  3. Mikrodialisia
  4. Kontrolpeko ikerkuntza klinikoak: aknearen aurkako tratamenduak, antifungikoak

# Produktu topikoen ebaluazioa

## Barreiadura saioak azalean

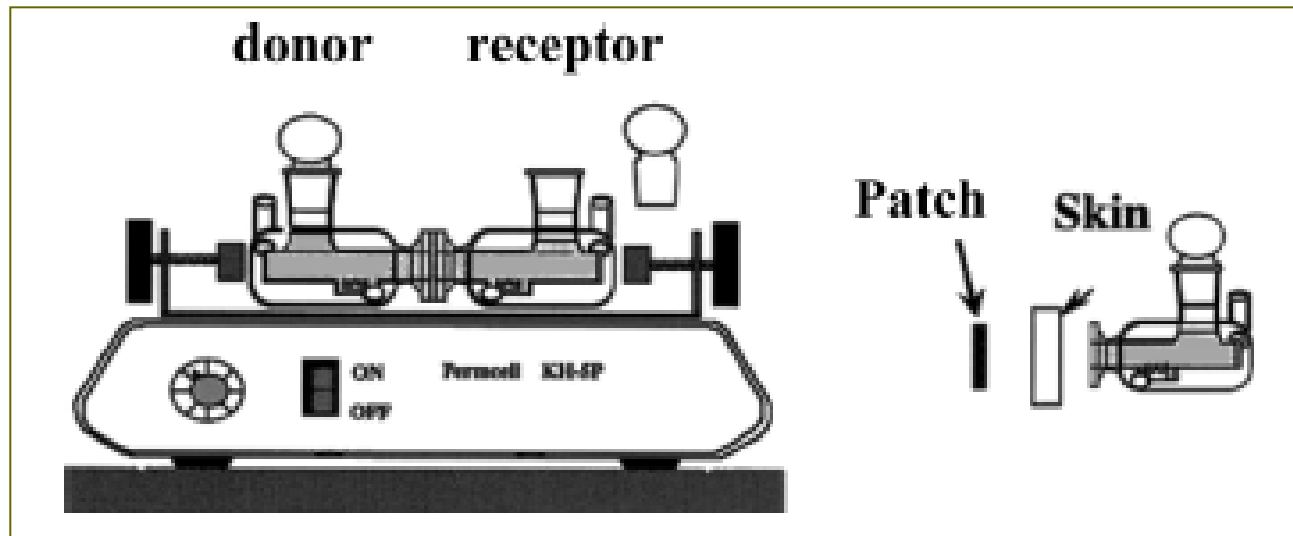


Franz motako barreiadura gelaxka

*Bonina FP, Giannossi ML, Medici L, Puglia C, Summa V, Tateo F. Appl Clay Sci 2008;41:165-171*

# Produktu topikoen ebaluazioa

## Barreiadura saioak azalean

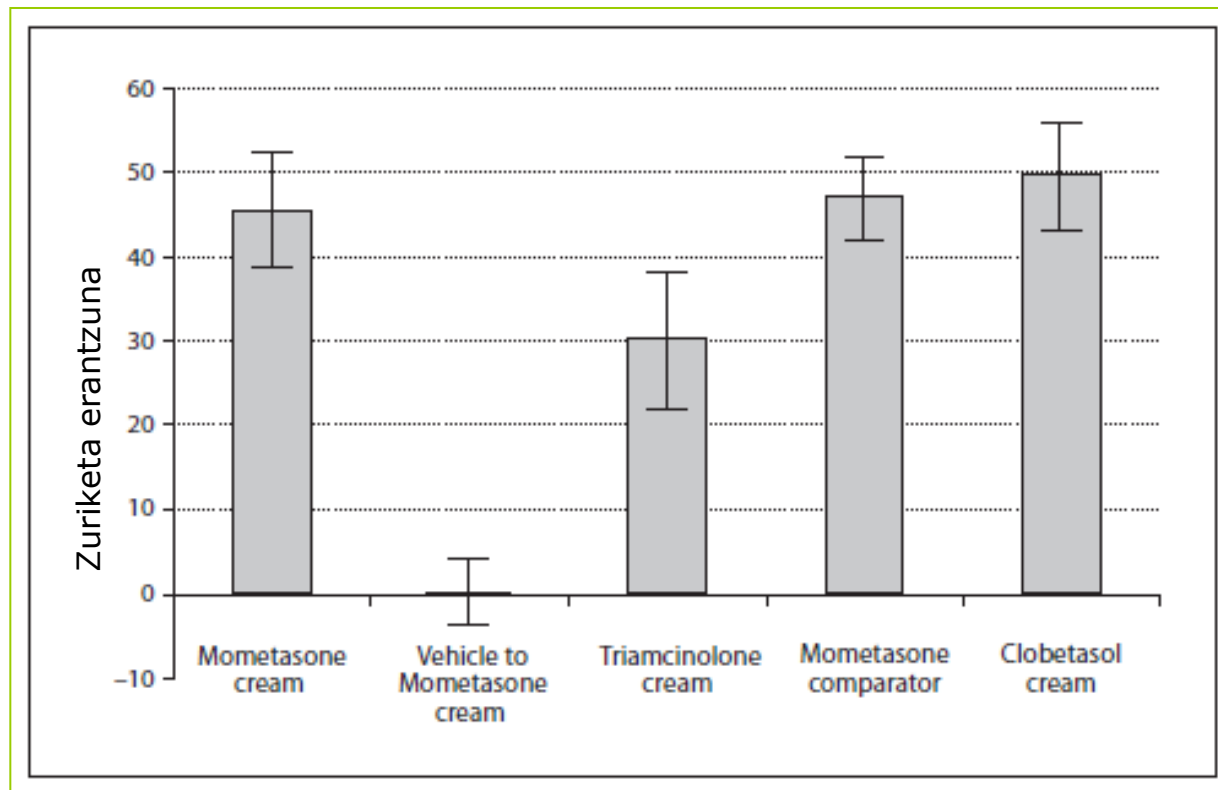


Azalean permeazioa aztertzeko ekipoa

*Tominaga K, Tojo K. Biol Pharm Bull 2010;33:1983-1987*

# Produktu topikoen ebaluazioa: Eragin farmakologikoaren ebaluazioa

Kortikoideen eragin hodi-uzkurtzailearen ondorioz azalaren zuriketa

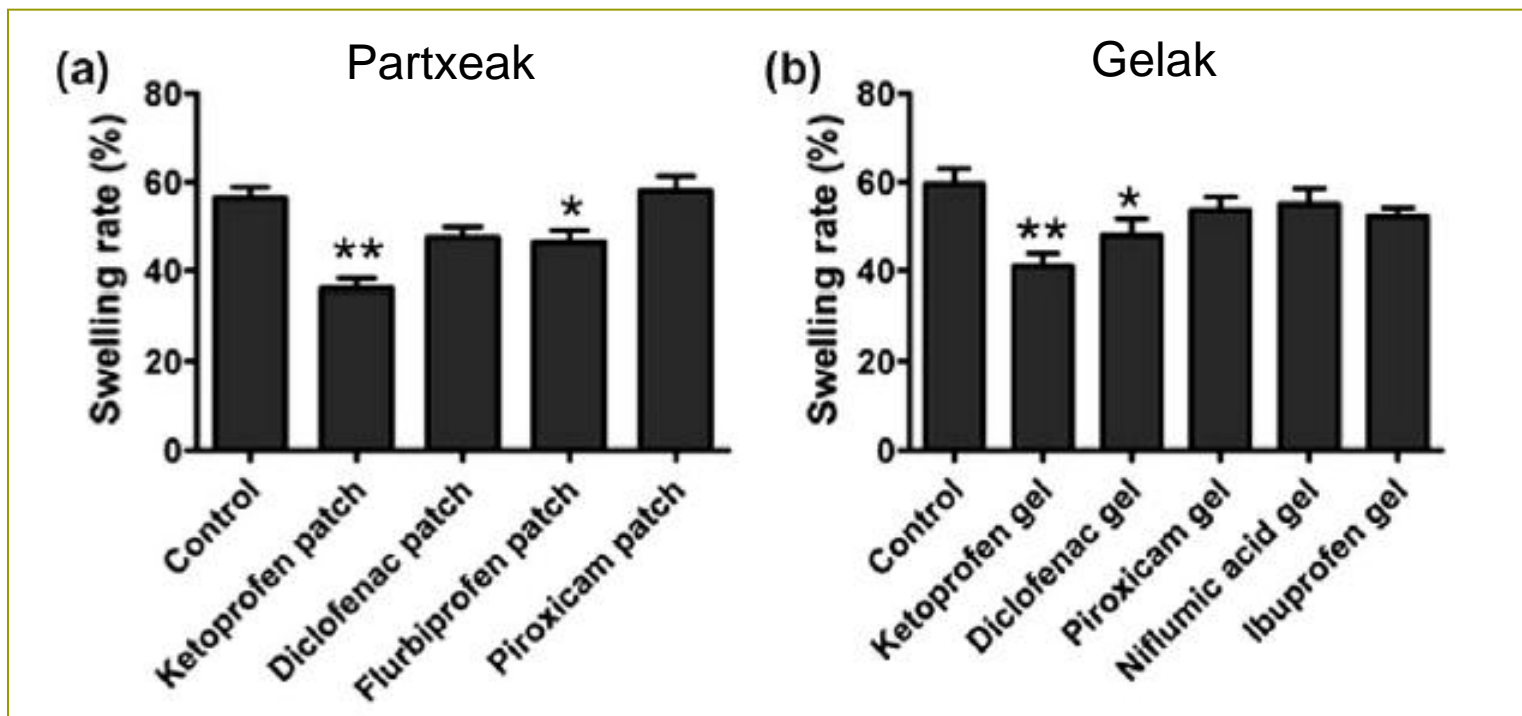


Kortikoide ezberdinek eragindako zuriketa

*Iturri honetatik aldatua: Korting HC, Schöllmann C, Willers C, Wigger-Alberti W. Skin Pharmacol Physiol 2012;25:133-141*

# Produktu topikoen ebaluazioa: Eragin farmakologikoaren ebaluazioa

Hantura-contrako erantzuna

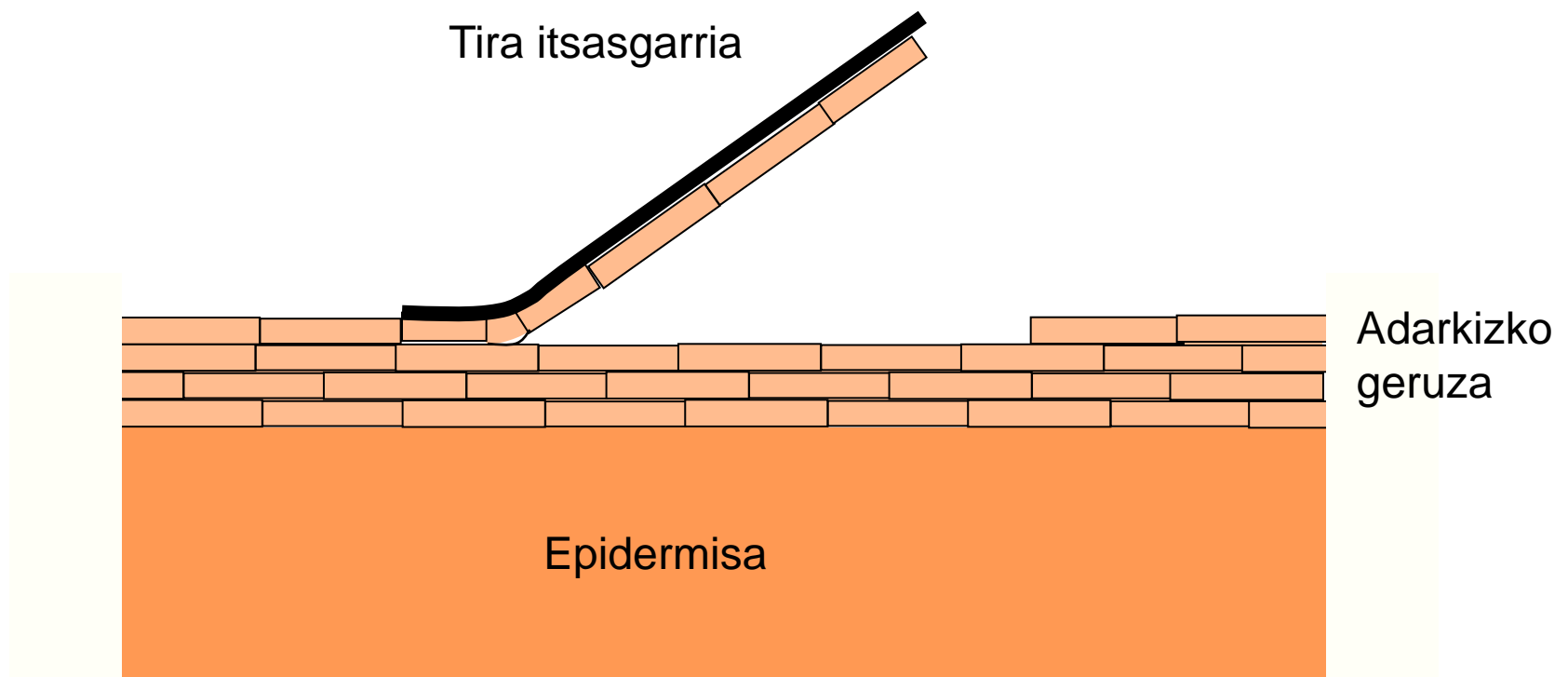


Antiinflamatorio ez-esteroideo ezberdinen hantura-aurkako erantzuna. Arratoi animalia eredua (\*: ezberdintasunak estatistikoki esanguratsuak).

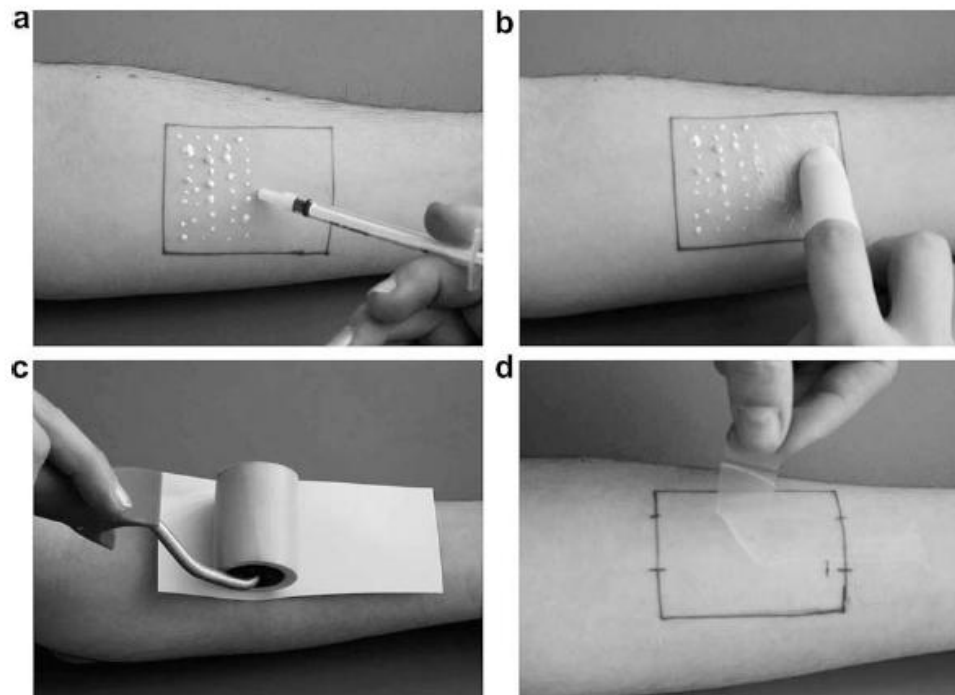
# Produktu topikoen ebaluazioa: Dermatofarmakozinetika

---

Farmakoaren kontzentrazioa adarkizko geruzaren



# Produktu topikoen ebaluazioa: Dermatofarmakozinetika

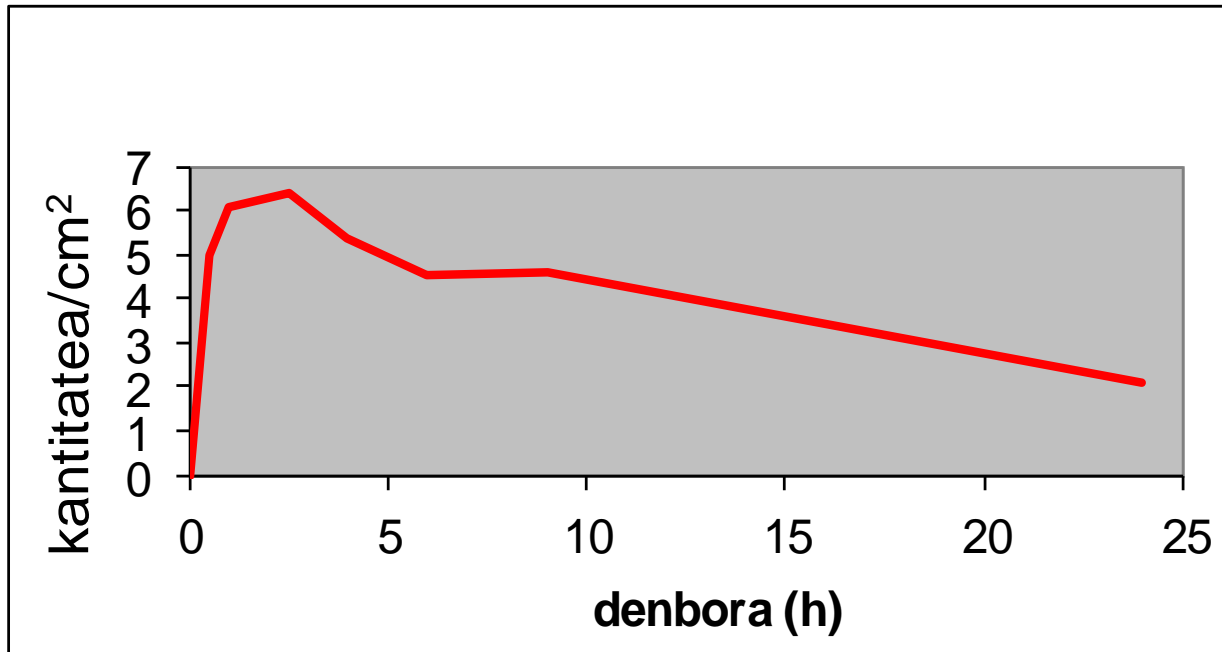


**Fig. 1.** Method of tape stripping (a) application of the formulation on a marked skin area; (b) homogeneous distribution; (c) the adhesive tape is pressed with a roller on the skin, an empty sheet of paper avoids the transfer of the formulation onto the back side of the tape; (d) removal of the tape.

*Lademann J, Jacobi U, Surber C, Weigmann HJ, Fluhr JW.  
Eur J Pharm Biopharm 2009;72:317-323*

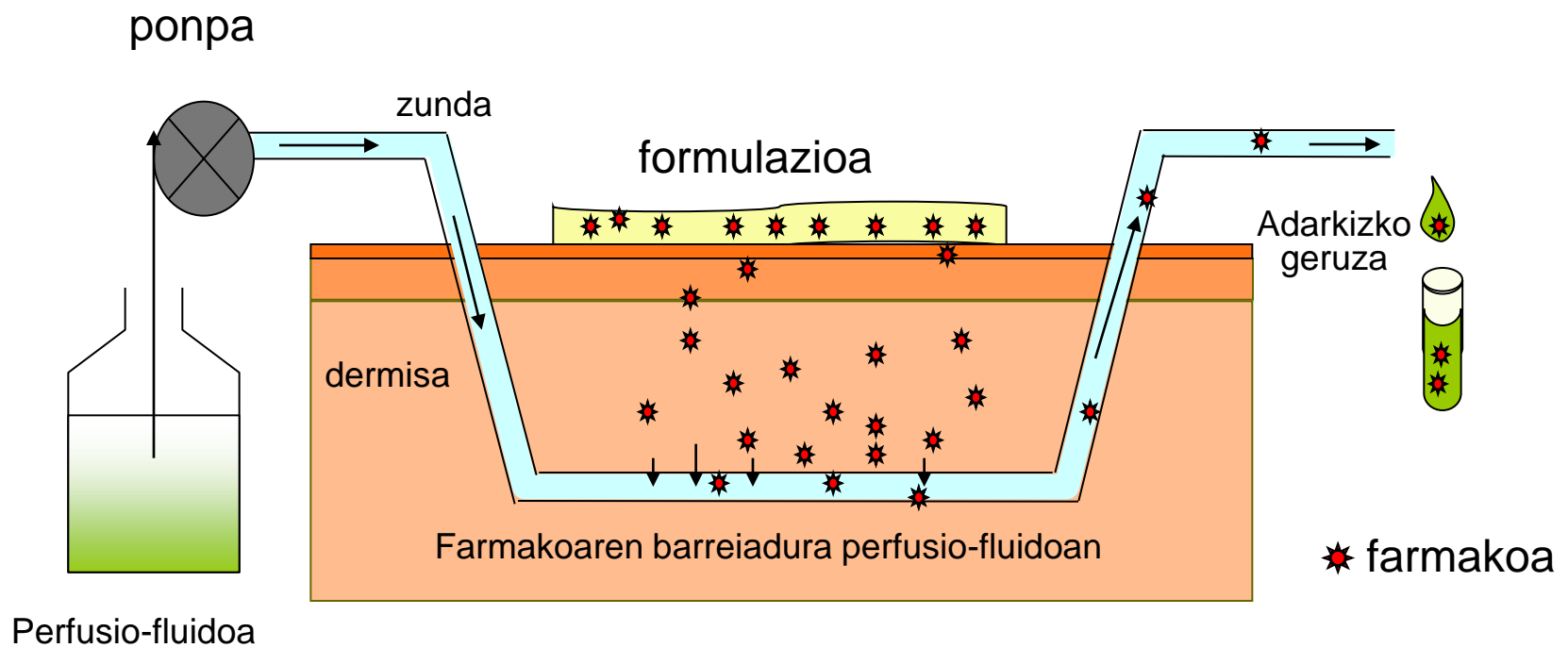
# Produktu topikoen ebaluazioa: Dermatofarmakozinetika

---

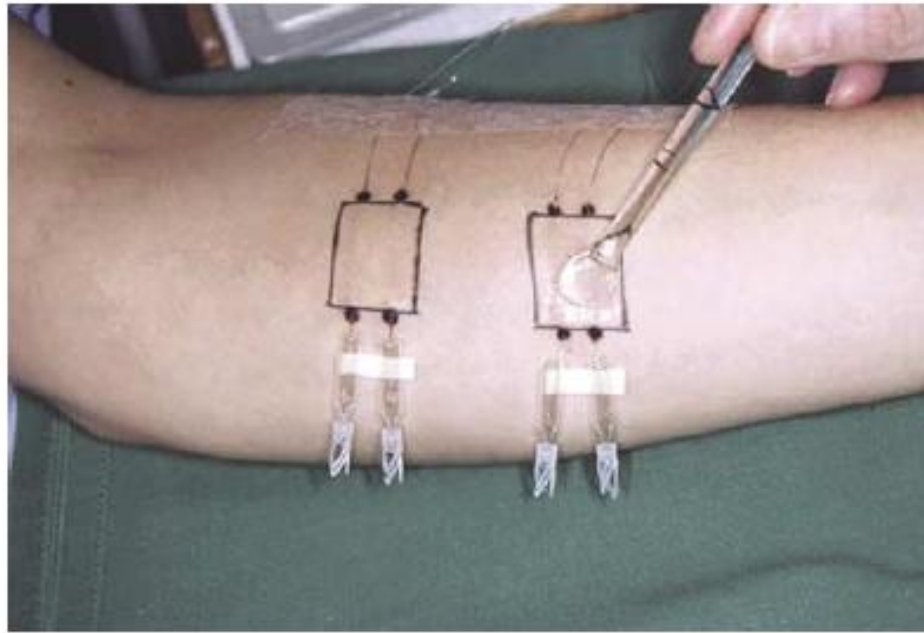




# Produktu topikoen ebaluazioa: Mikrodialisia



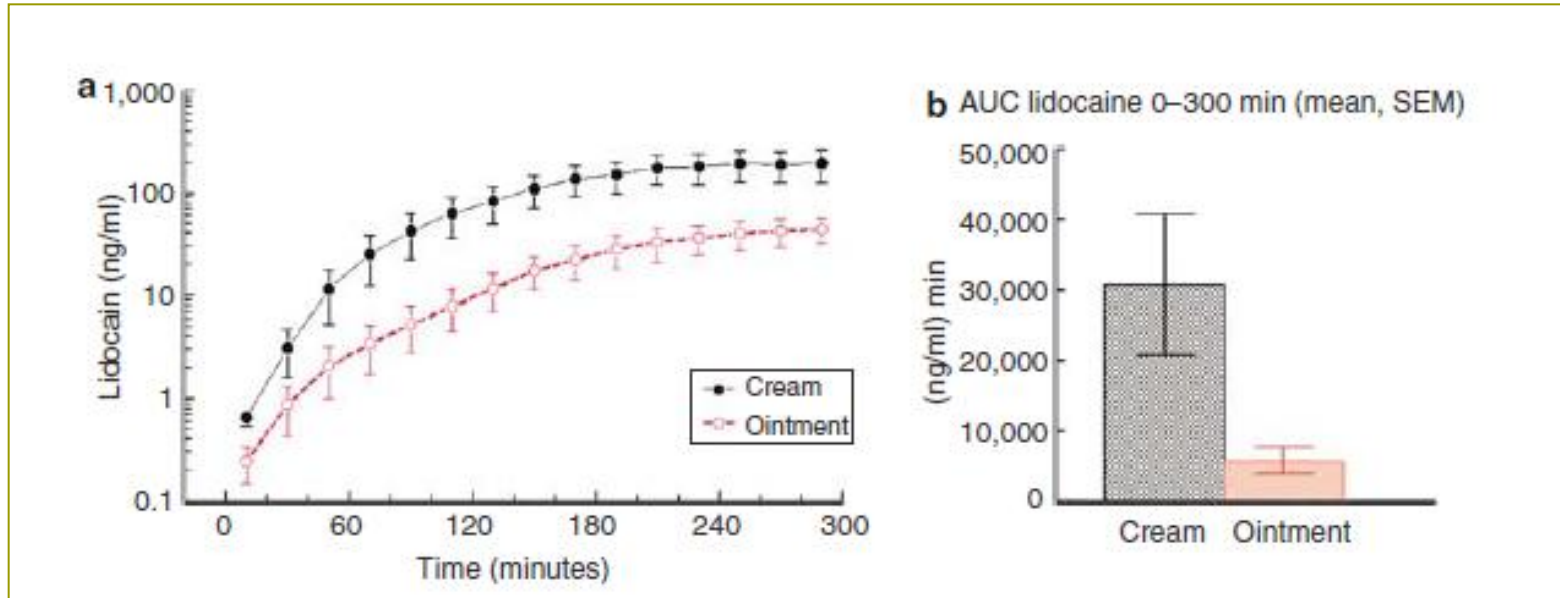
# Produktu topikoen ebaluazioa: Mikrodialisia



**Figure 1. Linear microdialysis probes *in situ* in the dermis.** The length accessible to microdialysis sampling is 3 cm. A microdialysis pump provides the perfusate flow of  $1.25 \mu\text{l}/\text{minute}$ . Samples of  $25 \mu\text{l}$  are collected every 20 minutes for 5 hours. At  $t=0$ , the topical formulation is applied in a dose of  $4 \text{ mg}/\text{cm}^2$  and left throughout the experiment. Markings for insertion of the guide cannula are circles in order to avoid the introduction of a tattoo.

*Benelfdt E, Hansen SH, Volund A, Menné T, Shah VP. J Invest Dermatol 2007;127:170-178*

# Produktu topikoen ebaluazioa: Mikrodialisia



Lidokainaren barneratzea bi formulazio ezberdin erabiltzen direnean (pomada eta krema): Neurketa mikrodialisi bidez egina

*Benelfdt E, Hansen SH, Volund A, Menné T, Shah VP. J Invest Dermatol 2007;127:170-178*

# Produktu topikoen ebaluazioa: Ikerkuntza klinikoak (eraginkortasuna)

- Aknearen aurkako produktuak: 275-500 paziente
- Antifungikoak: 275-300 paziente

# Xurgapen-sustatzaileak

---

## EZAUGARRI EGOKIENAK

1. Farmakologikoki geldoak
2. Toxikoak ez, narritagarriak ez, alergenikoak ez
3. Farmakoarekin eta eszipienteeekin bateragarria
4. Hasiera azkarra, eragin iraunkorra, errepikagarria eta egokia
5. Azalak hasierako ezaugarriak berreskuratu behar ditu
6. Formulatzen errazak
7. Kosmetikoki onargarriak: usain, zapore, kolore gabeak
8. Merkeak

# Xurgapen-sustatzailerak

---

- Gantz azidoak eta n-alkanolak (az. laurikoa)
- N-alkilazazikloheptanonak (Azona<sup>®</sup>)
- N-alkilpirrolidonak (N-metilpirrolidona)
- Tentsioaktiboak (sodio laurilsulfatoa)
- Beste eratorri alkilikoak (glizerilo oleatoa, glizerilo lauratoa)
- Terpenoak (d-limoneno, mentol)
- Alkohol hidrofiloak. Etanol eta poliolak
- Sulfoxidoak (DMSO)

# Xurgapen-sustatzailerak

Terpenoen eragina gel moduan formulatutako ofloxazinoren eta lidokainaren permeazioan

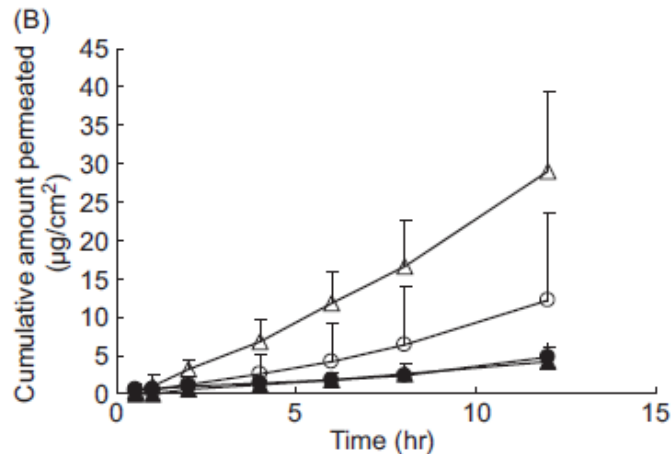
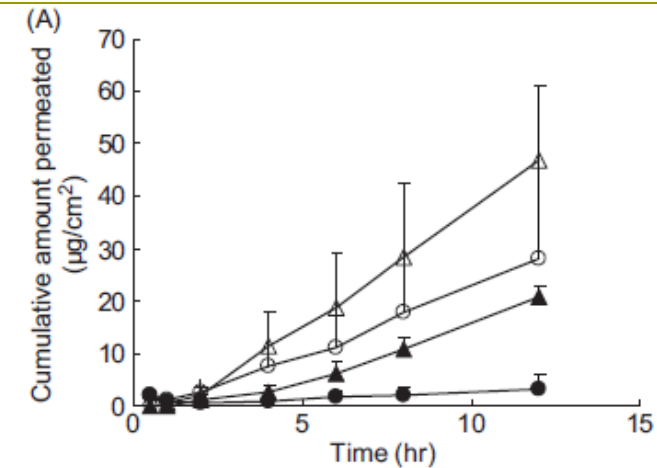


Figure 2. Effect of terpenes on the permeation of ofloxacin from mono-hydrogels (A) and mono-patches (B) through excised hairless mouse skin. ●: None, ○: cineole, ▲: *l*-menthol, △: *d*-limonene. Data were expressed as the mean  $\pm$  SD ( $n = 3$ ).

# Azalean erabiltzeko forma farmazeutikoak

---

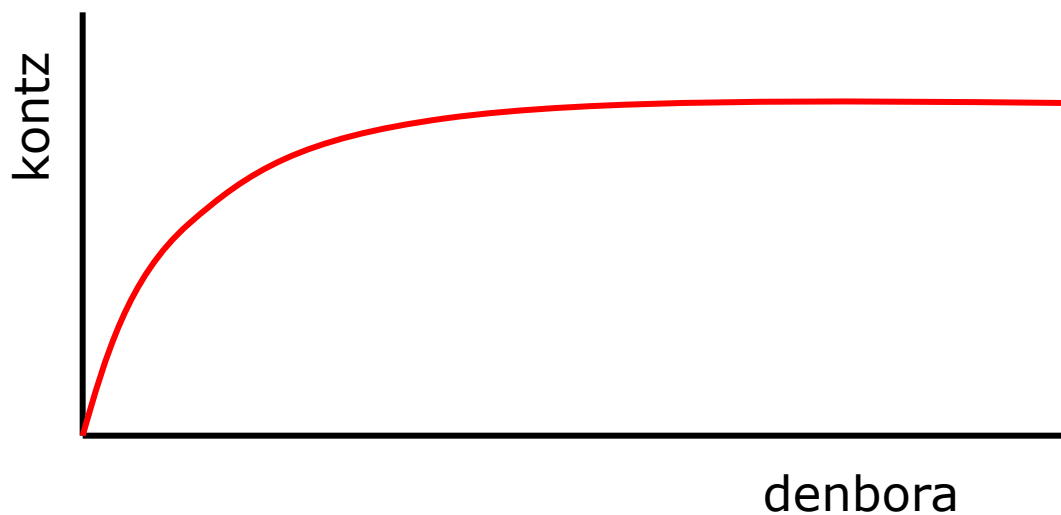
- Partxe transdermikoak (eragin sistemikoa)
- Azalena administratzeko hautsak
- Prestakin likidoak:
  - Disoluzioak
  - Emultsioak
  - Esekidurak
  - Adibideak: xanpuak (erdi-solidoak ere izan daitezke) eta azalerako aparrak
- Prestakin erdi-solidoak:
  - Pomadak
  - Kremak
  - Gelak
  - Pastak
  - Kataplasmak
  - Apositu itsasgarriak
  - Azaleko partxeak (tokiko eragina)



# Askapen-sistema transdermikoak

## Abantailak

1. Kontzentrazio plasmatico konstanteak (eraginkortasuna eta segurtasuna)
2. Gibelego lehen iragaite efektua ekiditen da
3. Guztizko dosia eta administrazio maiztasuna murrizten dira
4. Posologia errazago betetzen da



# Askapen-sistema transdermikoak

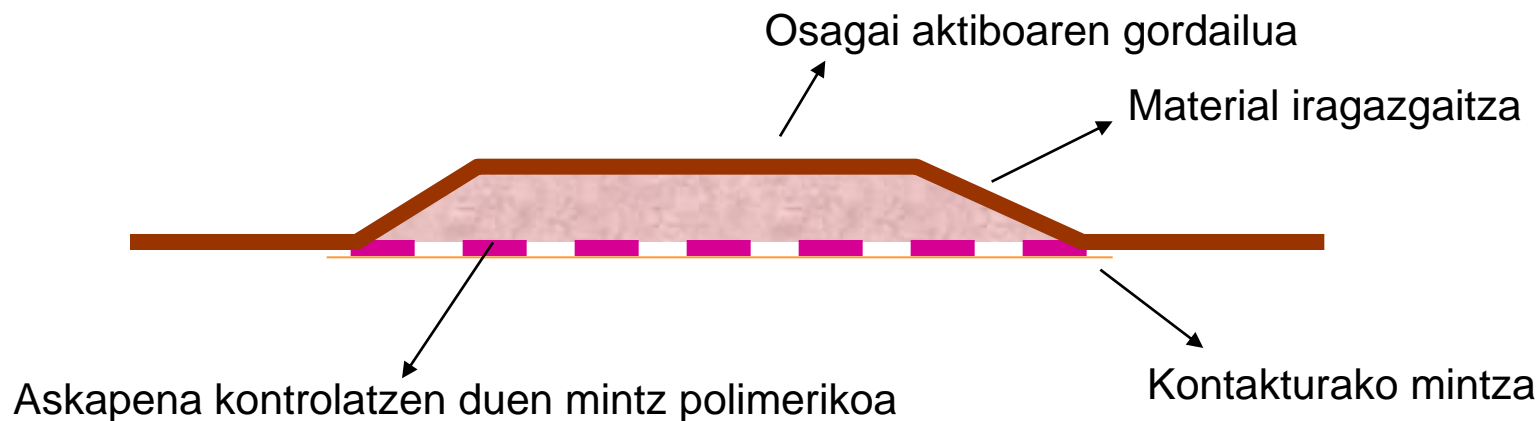
---

## Arazoak

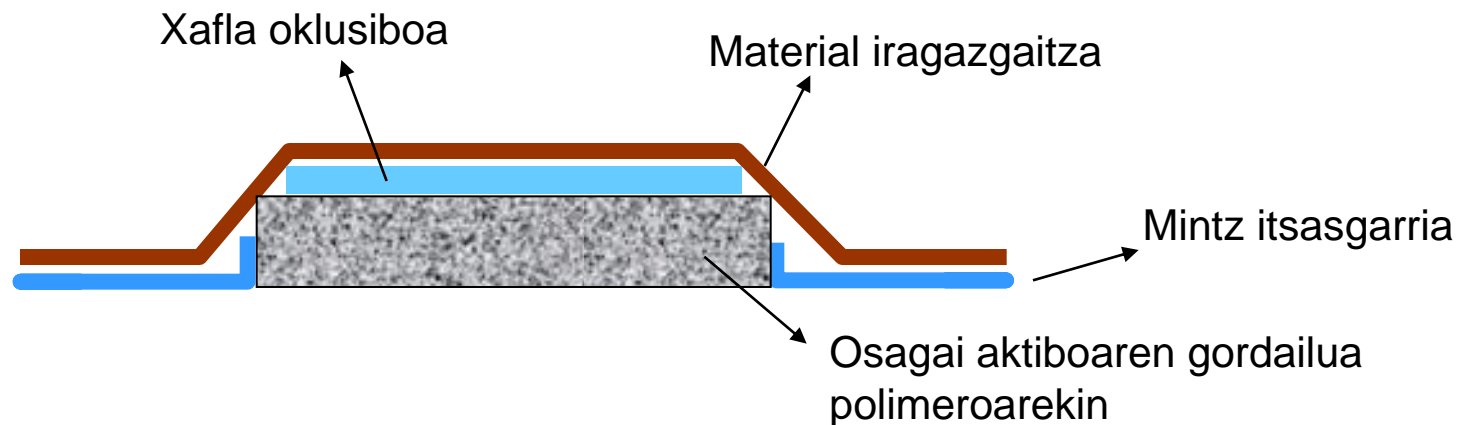
- Tolerantzia
- Narriadurak azalean
- Potentzia baxueko farmakoekin ezin erabili (dosi-mugaketa)
- Kostua

# Askapen-sistema transdermikoak

## Gordailu sistema (askapena kontrolatzen duen mintza)



## Sistema matriziala (matrize polimerikoak askapena kontrolatzen du)



# Askapen-sistema transdermikoak

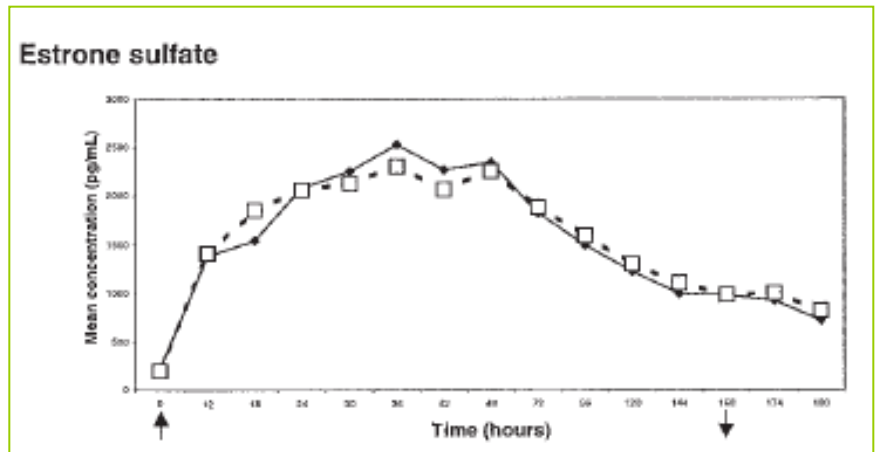
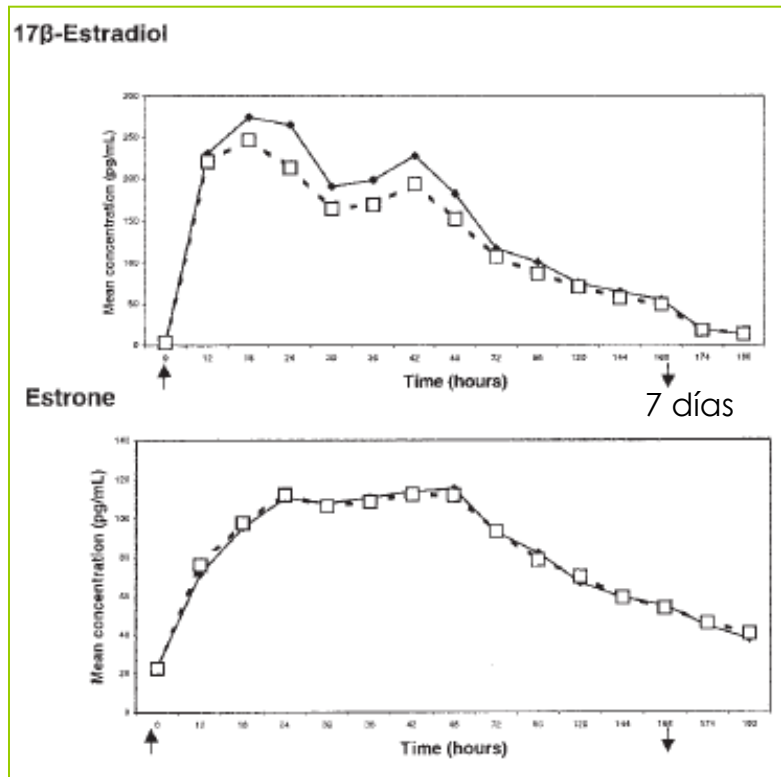


Figure 1. Mean serum concentrations of 17 $\beta$ -estradiol, estrone, and estrone sulfate uncorrected for baseline after application of the Estradiol Transdermal System ( $\blacklozenge$ ) or Climara ( $\square$ ) to the buttock of postmenopausal women for 7 days. Arrows indicate application and removal of the patches.

---

# IONTOFORESIA

# Iontoforesia

---

1. Kontzeptua
2. Ekintza mekanismoa
3. Abantailak
4. Arazoak

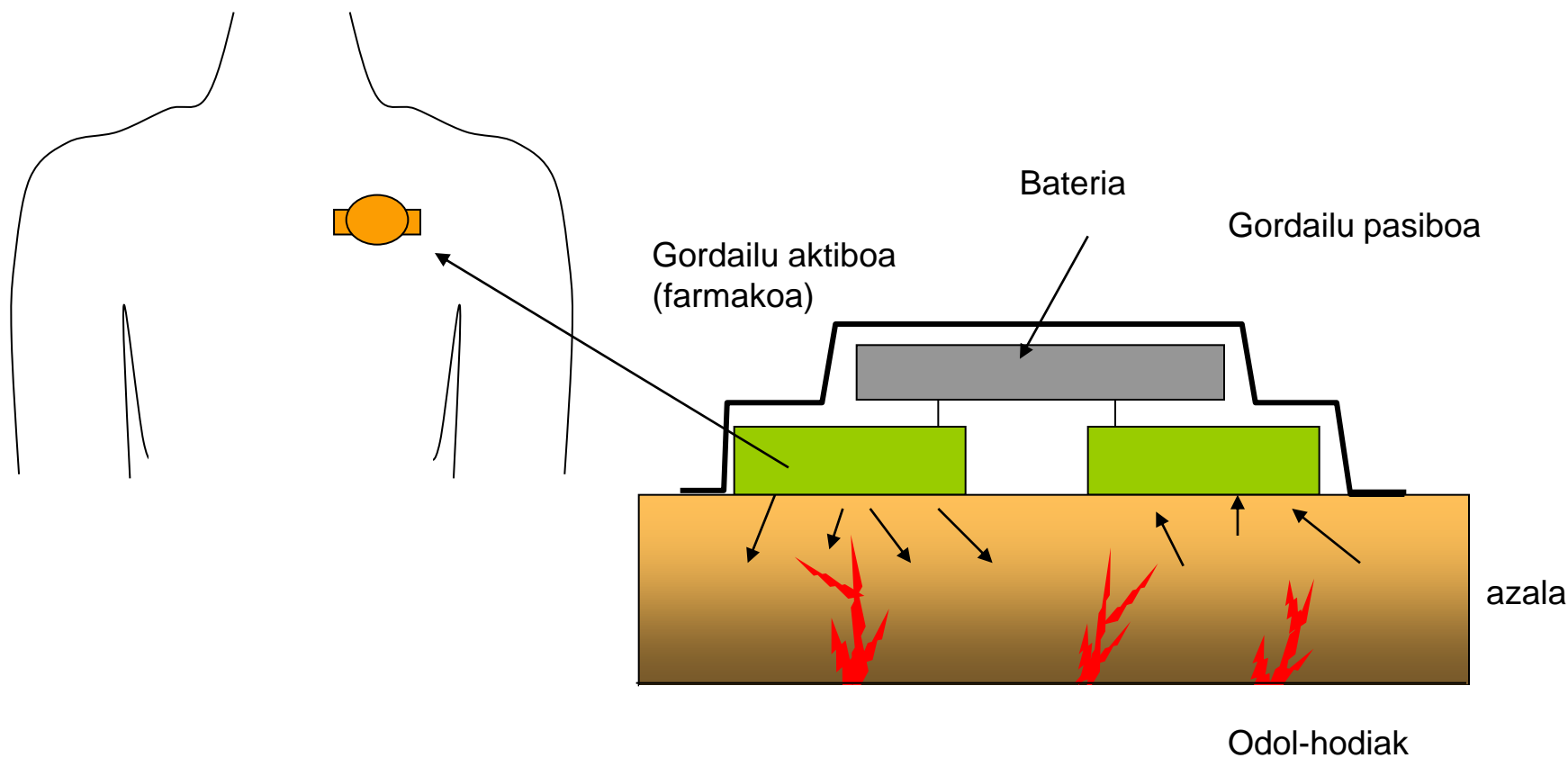
# Iontoforesia: Kontzeptua

---

*Izaera ionikoa duten agente terapeutikoen azalaren bidezko administrazioa korrante elektrikoa erabiliz*

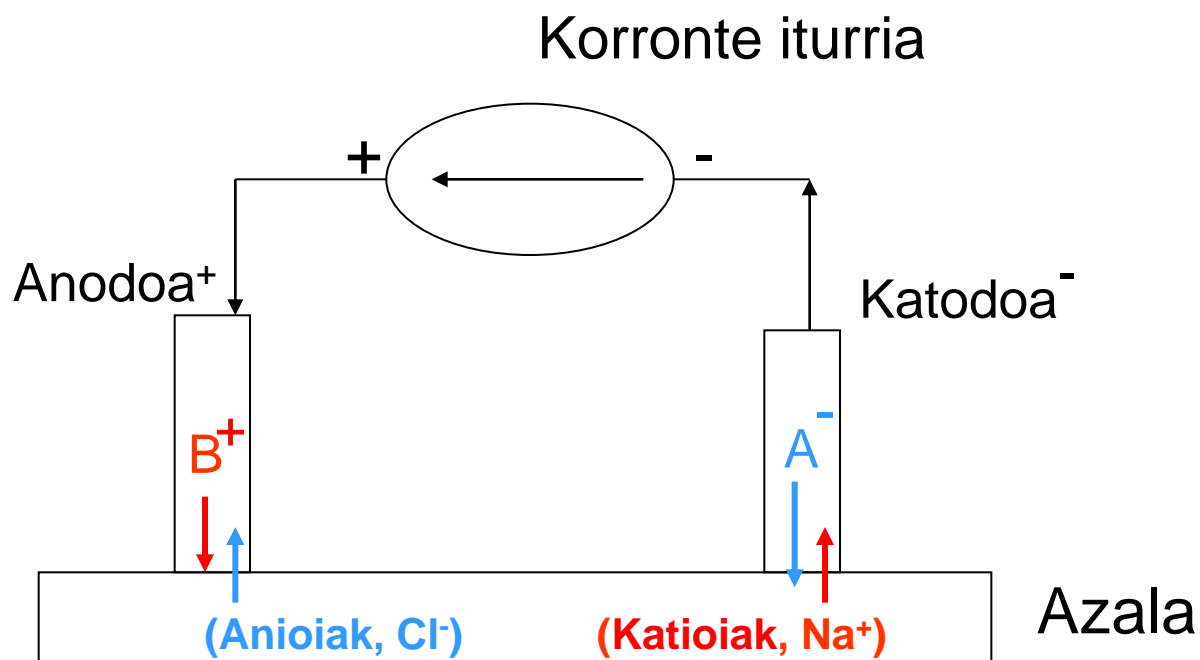
# Iontoforesia: Kontzeptua

*Izaera ionikoa duten agente terapeutikoen azalaren bidezko administrazioa korrante elektrikoa erabiliz*





# Iontoforesia: Kontzeptua



Iontoforesi sistemaren eskema

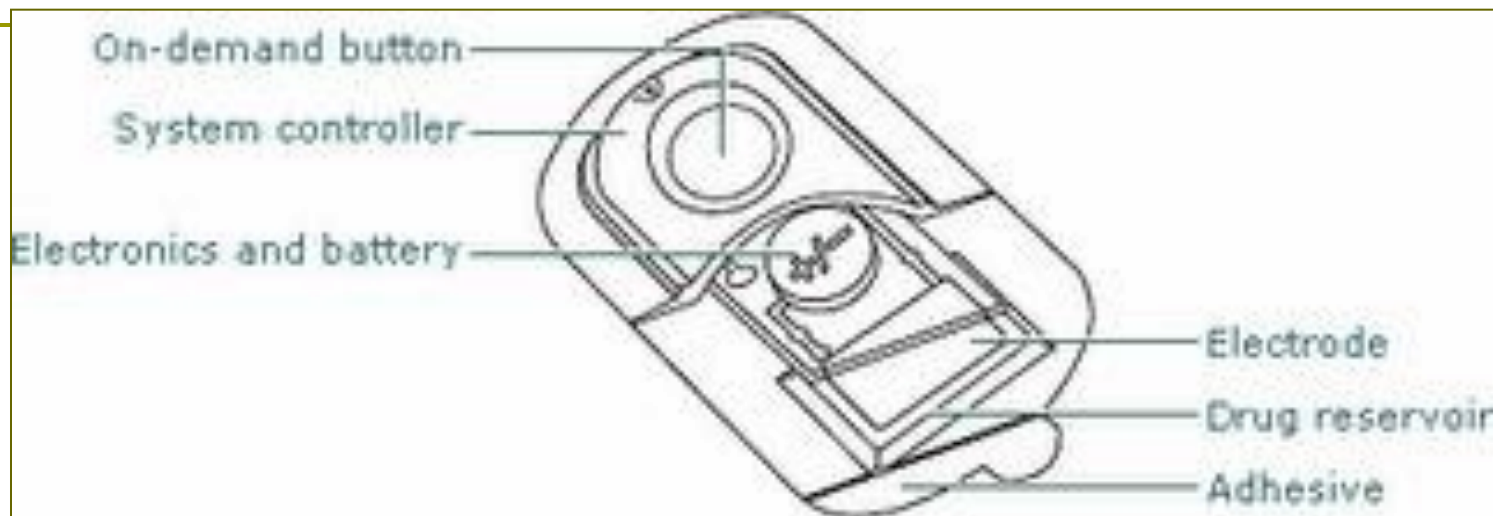
# Iontoforesia: tresneria

---



*Morphopedics-en argitaratua "Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 License" lizentziarekin. <http://morphopedics.wikidot.com/physical-therapy-management-of-lateral-epicondylitis>*

# Iontoforesia: tresneria



Ionsys: Fentanilo administratzeko iontoforesi sistema

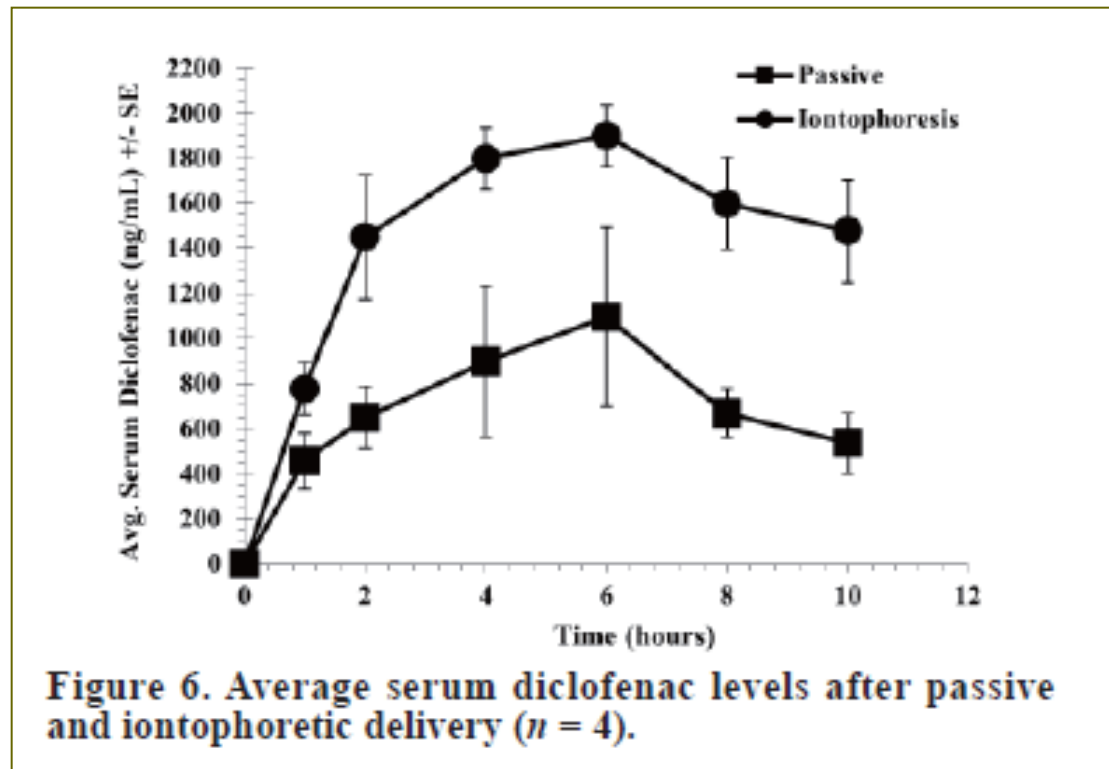
*"Creative Commons Attribution 2.5 License" lizentziarekin argitaratuak.*  
<http://docsurg.blogspot.com.es/2006/08/pain-relief-iontophoresis.html>

# Iontoforesia: tresneria

## Merkaturatutako hainbat iontoforesi sistema

Sistema	Konpainia	Erabilera
GlucoWatch® Biographer	Cygnus, Inc	Glukosaren monitorizazioa
Phoresor®	Iomed Inc.	Disolbagarritasun baxuko ionizatutako farmakoen administrazioa (lidokaina, adrenalina)
Iontophor® Microphor®	Life-Tech, Inc.	loi izaera duten farmakoen administrazioa Minaren tratamendurako erabili daiteke
Macroduct®	Wescor, Inc	Fibrosis kistikoaren diagnostikorako izerdia lortzeko
Nanoduct®	Wescor, Inc	Fibrosis kistikoaren diagnostikorako izerdia lortzeko jaioberrietan
Dupel®	Empi, Inc.	Disolbagarritasun baxuko ionizatutako farmakoen administrazioa
Drionic®	General Medical Co.	Hiperhidrosiaren tratamendurako

# Iontoforesis



Kasha PC, Anderson CR, Morris RL, Sembrowich WL, Chaturvedula A, Banga AK.  
*Drug Discov Ther* 2012; 6:256-262

# Eragin-mekanismoa

---

$$M_j = f \left( t \frac{i_j}{z_j} F \right)$$

*Faraday-ren legea*

$M_j$ : ioi molak

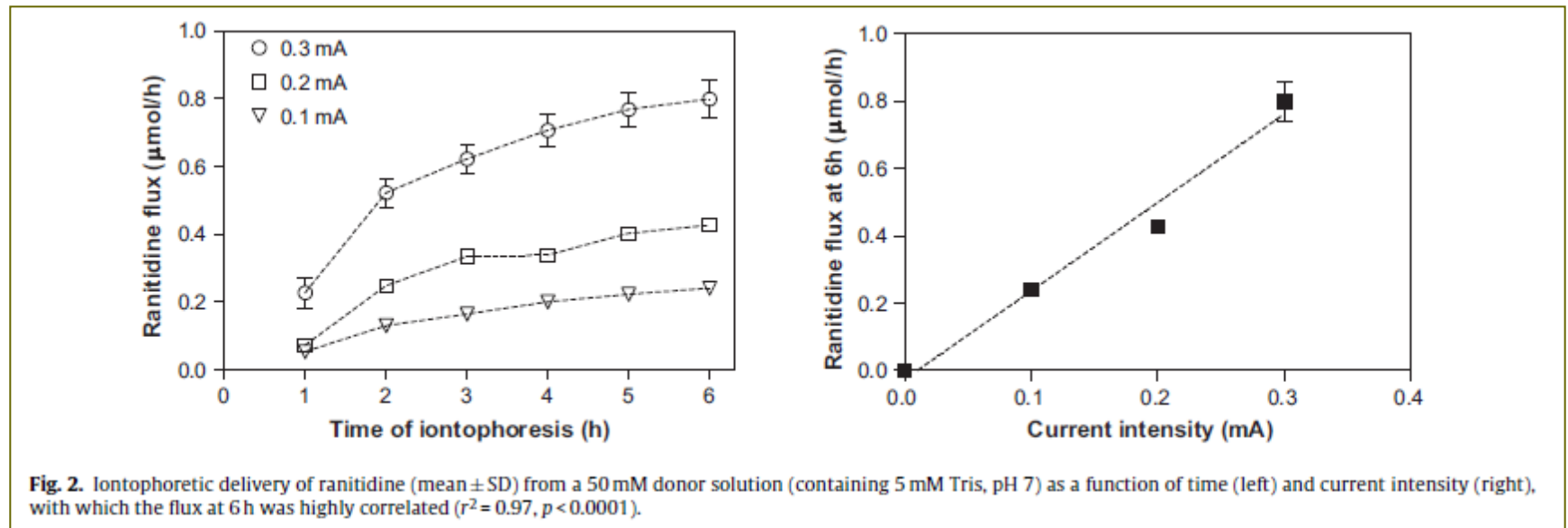
$t$ : denbora

$i_j$ : korrotearen intentsitatea

$z_j$ : ioiaren karga

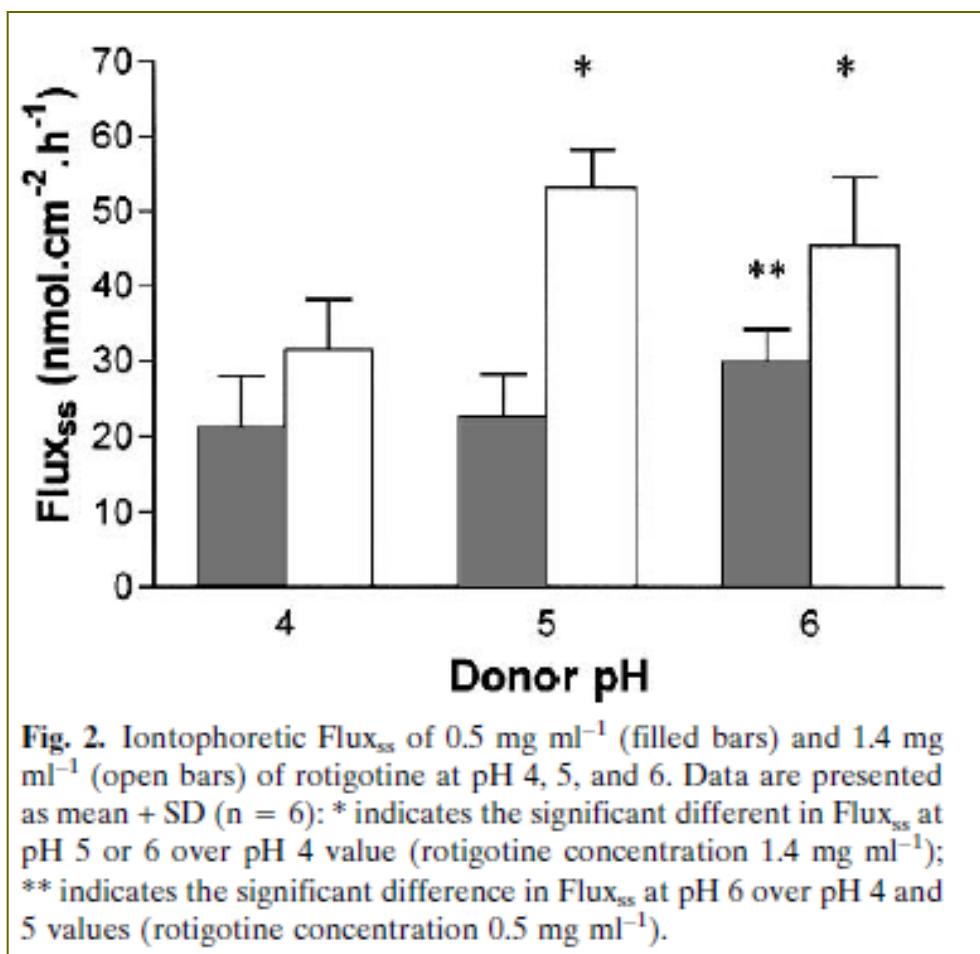
$F$ : Faraday-ren konstantea

# Iontoforesia: korrontearren intentsitatearen eragina



Djabri A, Guy RH, Delgado-Charro MB. *Int J Pharmaceut* 2012; 435:27-32

# Iontoforesis: pHren eragina





# Abantailak

---

1. Askapena programatu:
  1. Askapen konstantea
  2. Dosifikazio erregimenaren indibidualizazioa
2. Tratamenduaren betetzea hobetu
3. Segurtasuna

# Desabantailak

---

1. Farmakoak kargatuak egon behar dira
2. Dosia, printzipioz, ezezaguna da
3. Korrontearen eraginkortasuna
4. Garestia

---

# SONOFORESIA

# Sonoforesia

---

1. Kontzeptua
2. Parametroen aukeraketa
3. Ekintza mekanismoa
4. Segurtasuna

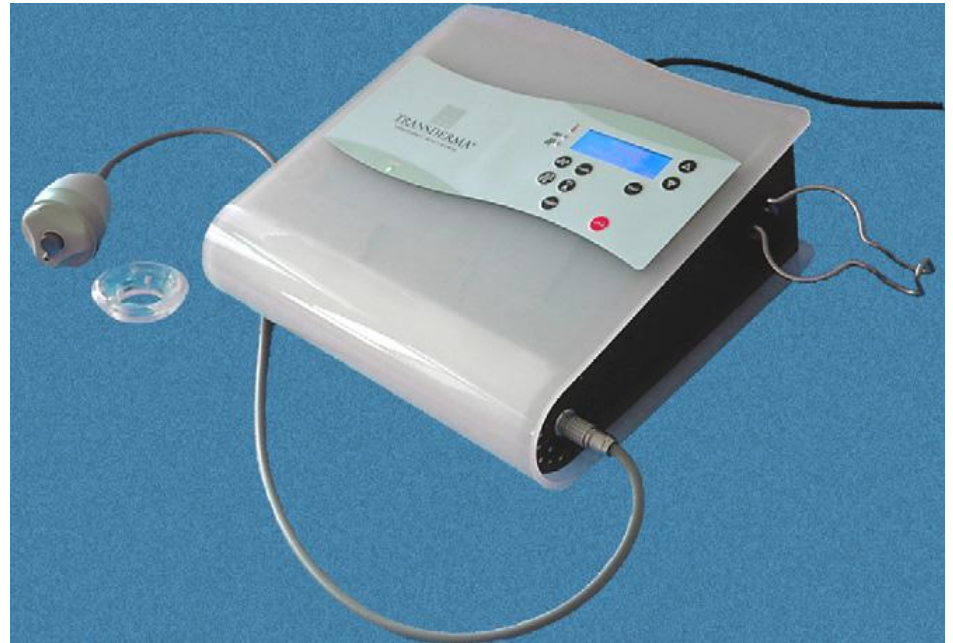
# Sonoforesia: kontzeptua

---

Farmakoen administrazioa azalean ultrasoinuak erabiliz

## Moduak:

1. Aldiberekoa
2. Tratamendu-aurrekoa



*Maruani, Macheta L, Giraudeaua B, BoucaudA. Int J Pharm 2010; 385:37-41*

# Sonoforesia: kontzeptua



**Figure 4.** Low-frequency ultrasound treatment in a clinical setting with the SonoPrep<sup>®</sup> device (Echo Therapeutics, Franklin, MA, USA). The patient holds a conductive polymer hand-piece and the device automatically stops when the skin impedance is decreased to the desired treatment level. Usual treatment times are on the order of 10 s (reprinted with permission from [92]).

# Sonoforesia: parametroen aukeraketa

---

Ultrasoinu frekuentziak: 20 KHz - 16 MHz

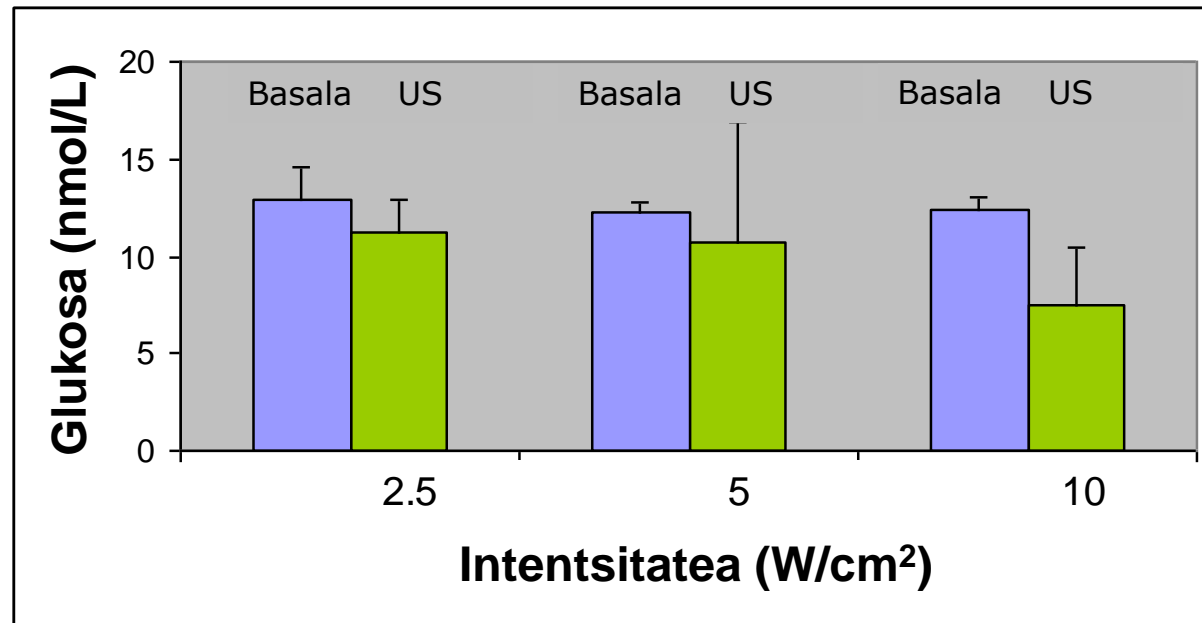
1. Frekuentzia terapeutikoa (1-3 MHz):  
frekuentzia  $\uparrow$   $\rightarrow$  eraginkortasuna  $\downarrow$
2. Frekuentzia altua (>3 MHz):  
Az salizilikoa: 10 MHz > 16 MHz > 2 MHz
3. Frekuentzia baxua (< 1 MHz): intsulina, interferoi  $\gamma$ , eritropoietina

Ultrasoinuen intentsitatea: 0,1 - 2 W/cm<sup>2</sup>

Pultsuak

Emate denbora

# Sonoforesia: intentsitatearen eragina

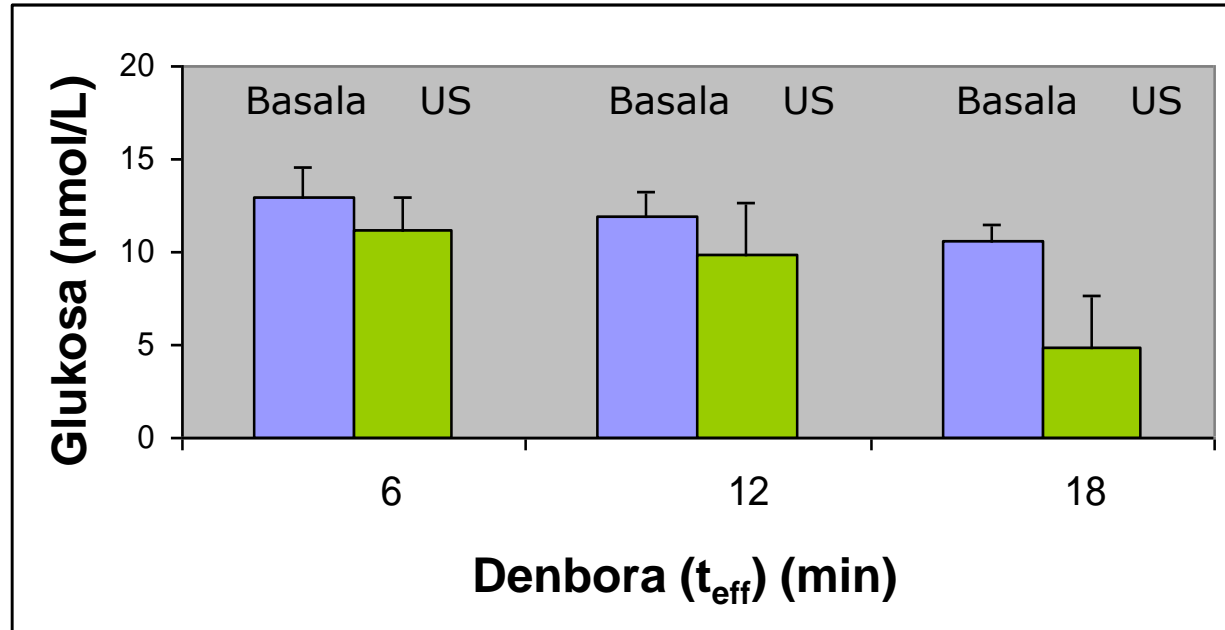


Intentsitate ezberdineko sonoforesia erabiliz arratoiei intsulina administratu ondoren neurtutako glukosa kontzentrazioak ( $t_{US}$  60 min,  $t_{eff}$  6 min,  $t_{on}$  0.1 s)

*Iturri honetatik aldatua: Boucaud A, Garrigue MA, Mchet L, Vaillant L, Patat F. J Control Release 2001;81:113-119*



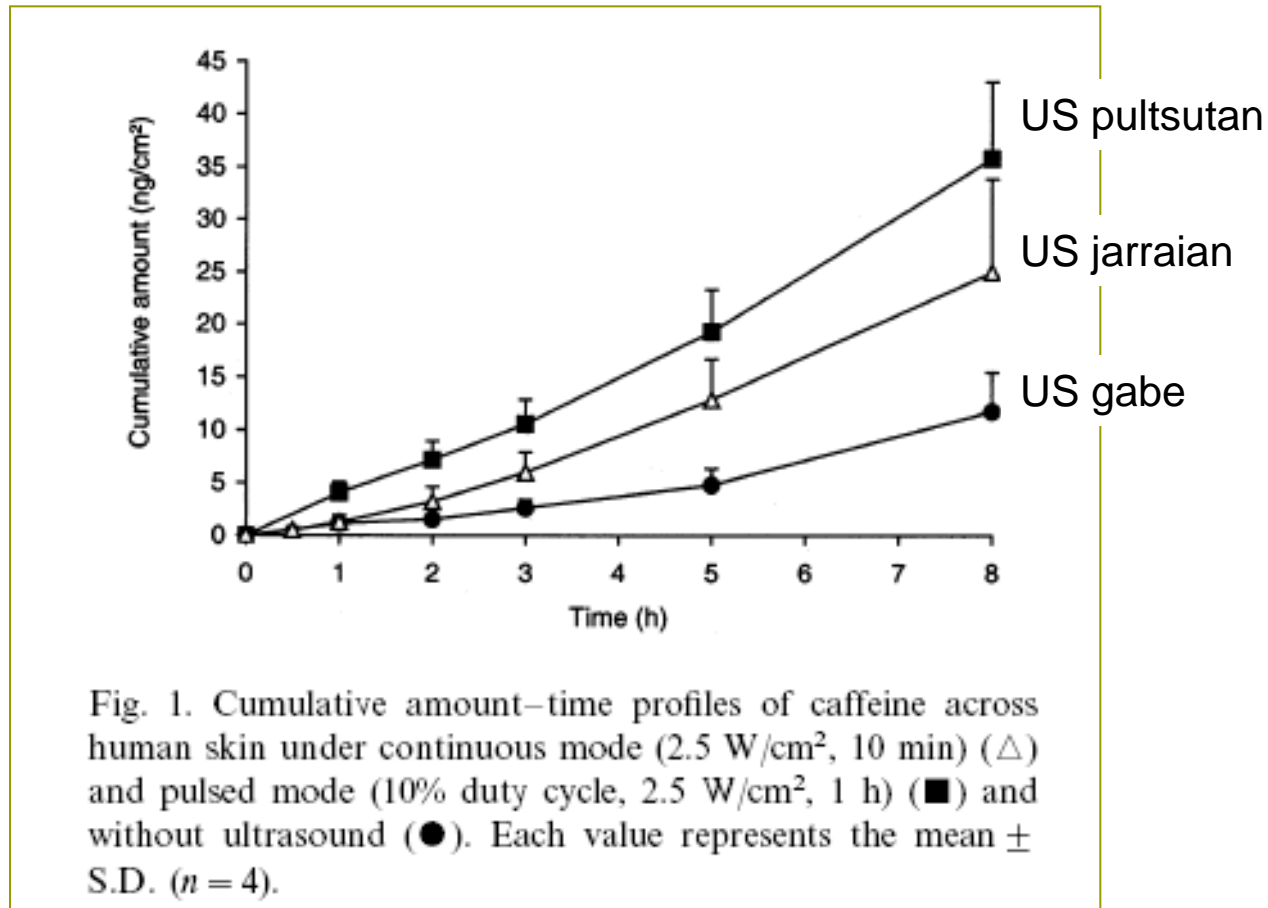
# Sonoforesia: esposizio-denboraren eragina



Denbora ezberdinean sonoforesia erabiliz arratoiei intsulina administratu ondoren neurtutako glukosa kontzentrazioak (I: 2.5 W/cm<sup>2</sup>;  $t_{\text{US}}$  60 min,  $t_{\text{on}}$  0.1 s)

*Iturri honetatik aldatua: Boucaud A, Garrigue MA, MAchet L, Vaillant L, Patat F. J Control Release 2002;81:113-119*

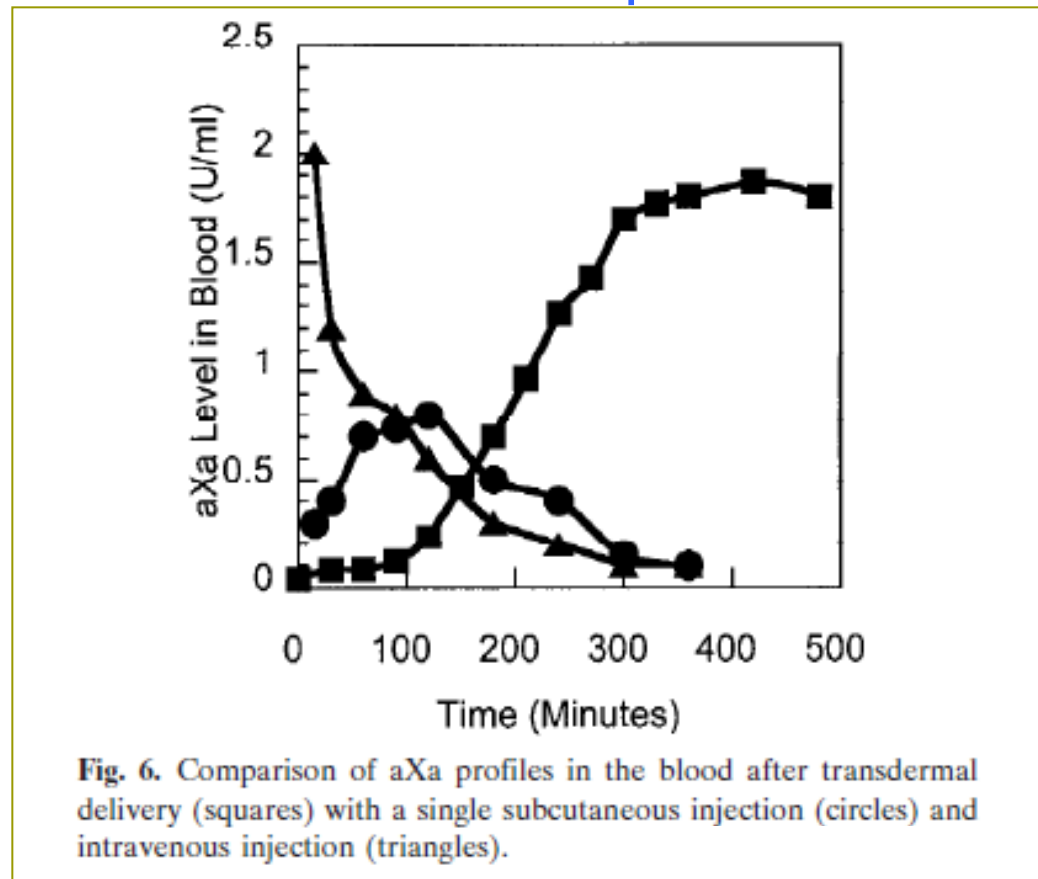
# Sonoforesia: administrazio modua



Boucaud A, Machet L, Arbeille B, MAchet MC, Sournac M, Mayon A, Patat F, VAillat L. *Int J Pharmaceut* 2001; 228

# Sonoforesia: adibideak

Pisu molekular baxuko heparinaren administrazioa



*Mitragotri S, Kost J. Pharm Res 2001; 18:1151-1156*

# Sonoforesia: adibideak

## Ikerkuntza klinikoa tokiko anestesiko batekin

- Plazebo
- Partxea + US
- ▨ Partxea US gabe

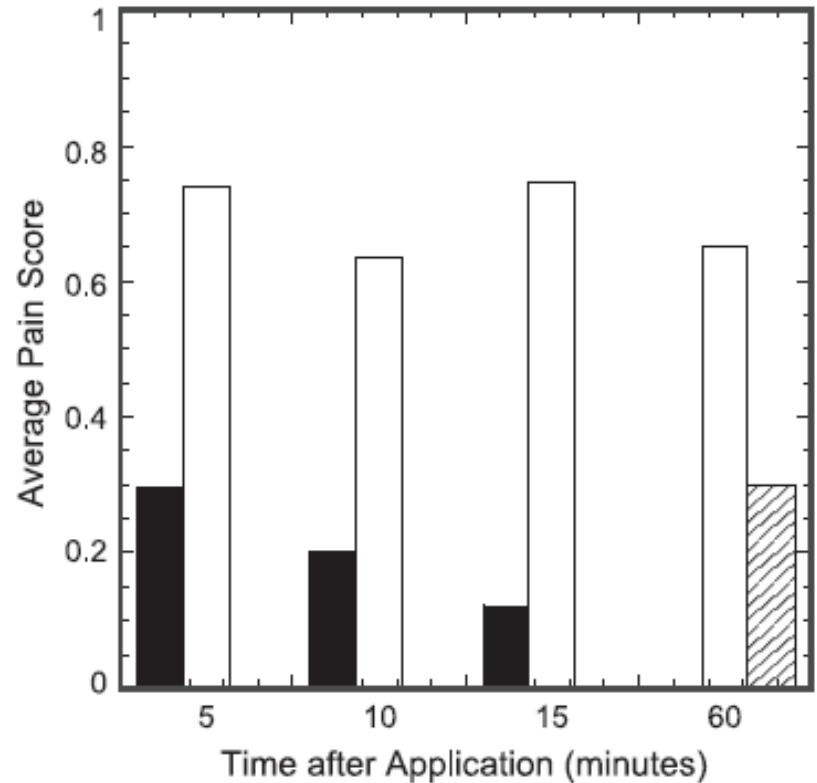
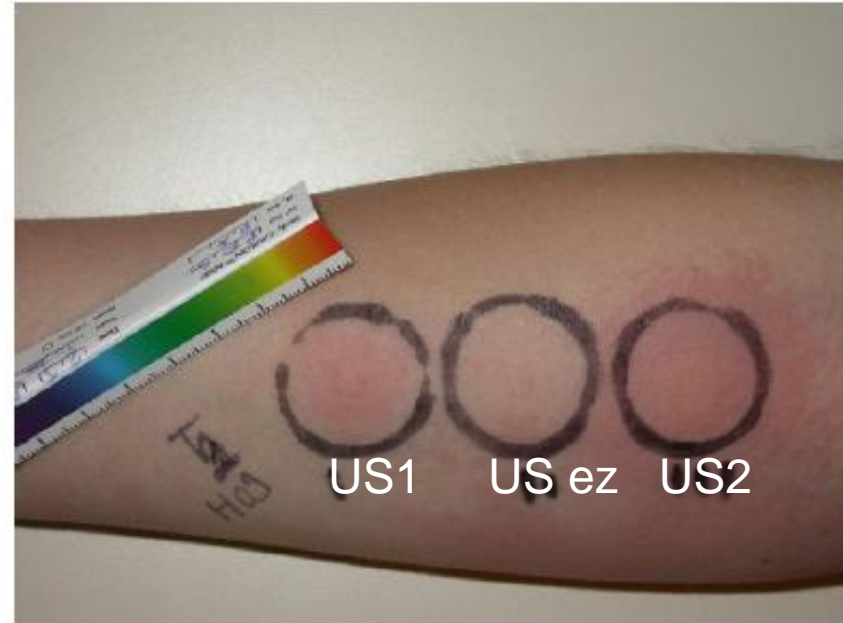


Fig. 3. Topical delivery of local anesthetic (EMLA) using low-frequency sonophoresis. White bars indicate pain score after placement of a placebo cream. Black bars indicate pain score after placement of EMLA on ultrasonically-treated skin. Hatched bar indicates pain score of EMLA on non-sonicated skin. Pain score after 5 min of EMLA + ultrasound is comparable to that of 60 min of EMLA alone.

# Sonoforesia: adibideak

## Histamina

- Frekuentzia: 36 KHz
- US1:
  - 2 s on/5s off
  - Intentsitatea I1 = 2.72 W/cm<sup>2</sup>
- US2:
  - 3 s on/5s off
  - I2 = 3.50 W/cm<sup>2</sup>



**Fig. 3.** Papules observed 30 min after the deposition of histamine on skin: one zone showed a large papule (zone III, after US<sub>2</sub>), one a moderate papule (zone I, after US<sub>1</sub>) and one no papule (zone II, no US previously applied).

**Table 1**

Area of papule induced by the deposition of histamine: measurements obtained 30 min after the application or not ultrasound in 10 patients.

	Number of subjects showing a papule	Area of the papule (mm <sup>2</sup> ), median [interquartile range]
No US	0	–
US <sub>1</sub>	9	39.3 [12.6–121.0]
US <sub>2</sub>	9	62.8 [16.5–141.4]

US: ultrasound; US<sub>1</sub>: ultrasound with intensity = 2.72 W/cm<sup>2</sup>; US<sub>2</sub>: ultrasound with intensity = 3.50 W/cm<sup>2</sup>.

# Sonoforesia: minbiziaren aurkako tratamendua

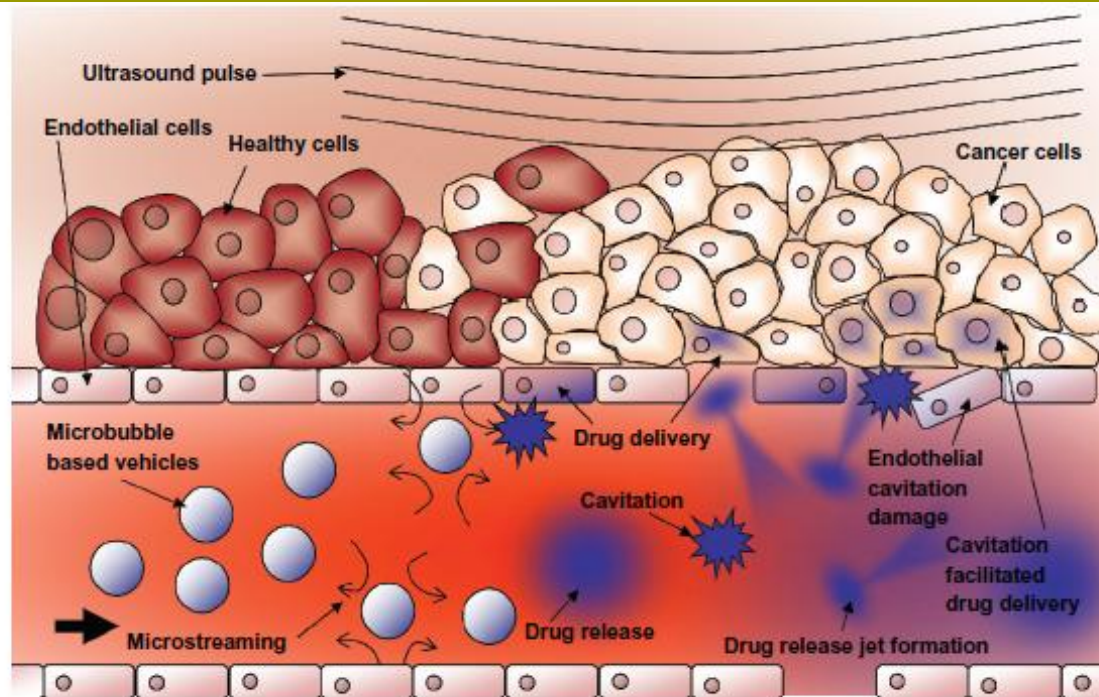


Figure 8 Schematic representation of ultrasound-triggered drug delivery on the cellular level.

Notes: Microbubble-based drug-delivery vehicles flow through the vasculature into the ultrasound focal zone within the tumor region where they undergo cavitation. Microbubbles on the edge of the focal zone undergo some vibration, resulting in microstreaming. These two mechanisms help to increase the permeability of the cell membranes of the nearby endothelial cells, facilitating drug delivery to the tumor neovasculature. The inherent leakiness of the tumor vasculature allows some of the released drug to gain access to the tumor cells, which can be enhanced through damage done to the vasculature by the inertial cavitation shockwave. The concentration of the drug in the tumor circulation increases with further ultrasound pulses that allow fresh vehicles to enter the tumor. Over time, the drug has a chance to spread further into the tumor tissue. Drug that is not taken up by the tumor is swept downstream where it is diluted into systemic circulation, creating a dramatically smaller systemic dose than would be encountered by simply injecting the free drug into circulation.

# Eragin biologikoak

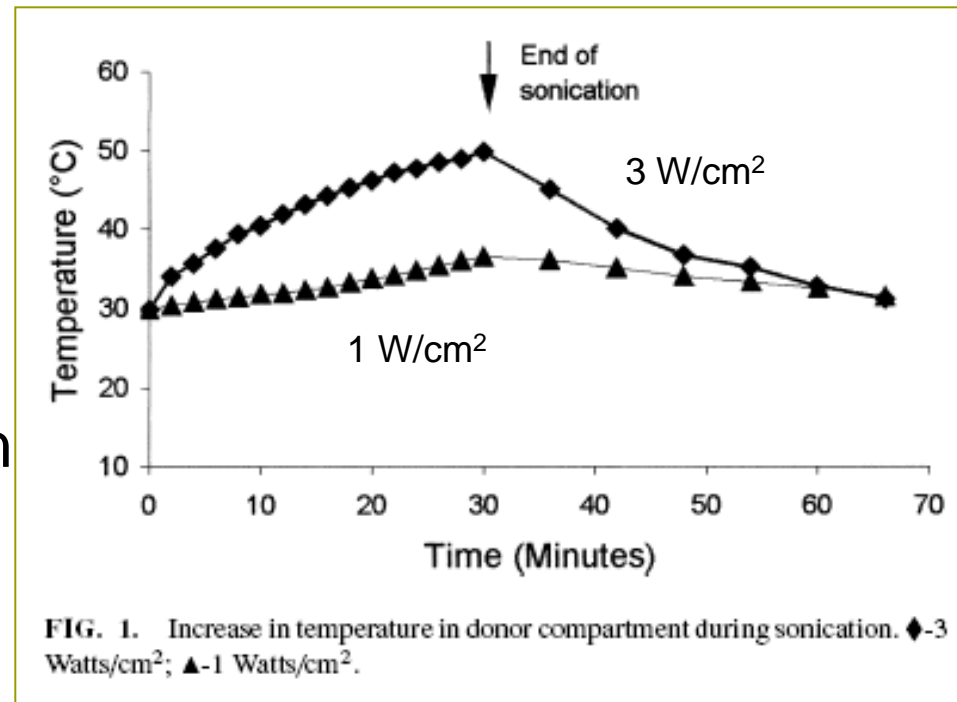
---

1. Eragin termikoak
2. Korronte akustikoa
3. Kabitazio-eragina



# Sonoforesia: Eragin termikoak

1. Ehunaren proteinen eduki altua
2. Baskularizazio ahula
3. Hezurak
4. Handitzen da:
  - a. Intentsitatearekin
  - b. Frekuentziarekin
  - c. Ezarpen denborarekin
  - d. Modu jarraian ezartzen denean





# Sonoforesia: Korronte akustikoa

---

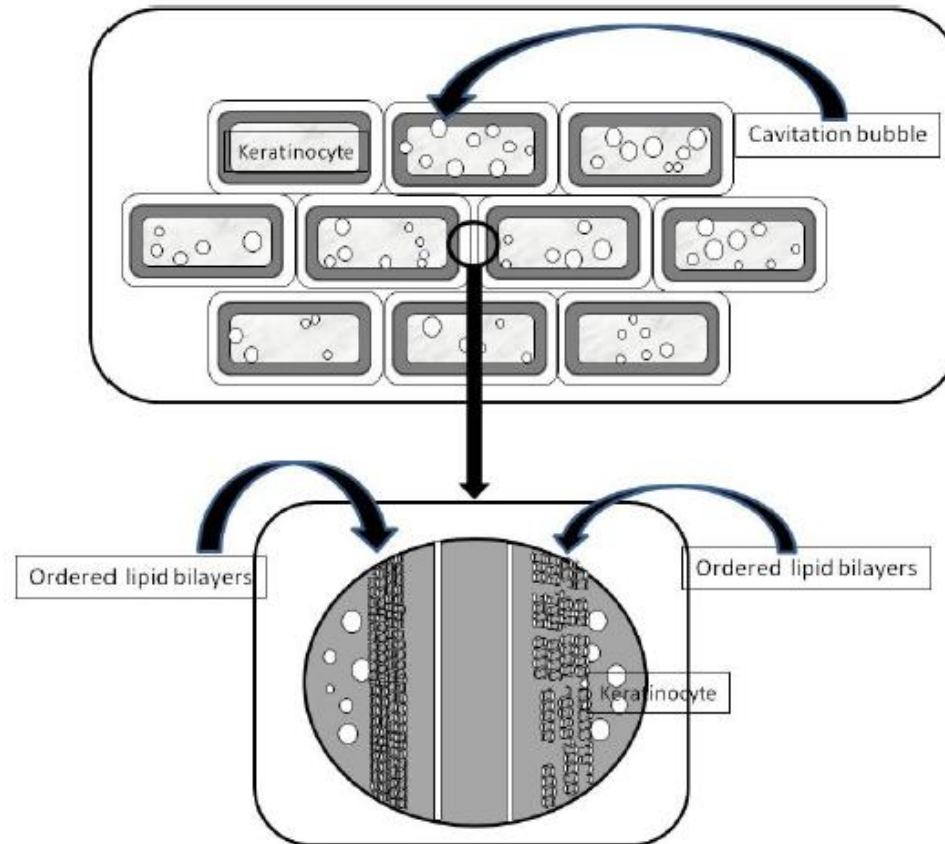
1. Fluido biologikoen mugimendua
2. Ultrasonuen erabilera modu jarraian

# Sonoforesia: kabitazio eragina

---

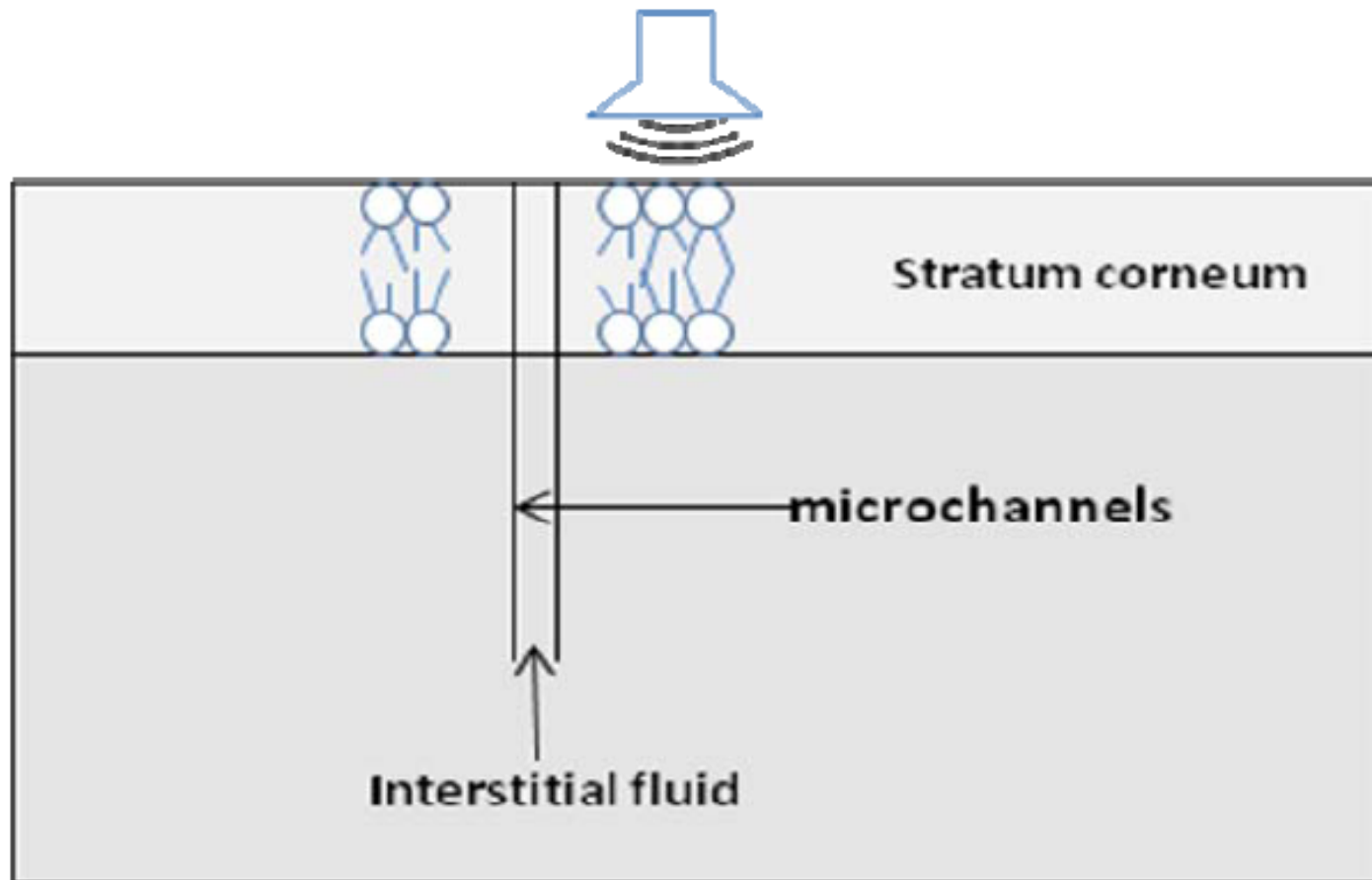
1. Frekuentzia baxuko eta intentsitate altuko ultrasoinuak
2. Ehunaren tenperatura ohikoa baino altuagoa

# Sonoforesia: kabitazio eragina



**Figure 4.** Schematic sketch of cavitation occurring in the keratinocytes. Cavitation occurs preferentially at the interface between the keratinocytes and the lipid bilayers

# Sonoforesia: kabitazio eragina



**Figure 3.** Picture of how ultrasound disrupts the stratum corneum