

MODERN TRANSDERMAL TERAPÖTİK SİSTEMLERİN TEDAVİDEKİ YERİ

MODERN TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS IN MEDICATION

Özge İNAL, Evren ALĞIN YAPAR, Tamer BAYKARA*

Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology,
06100 Tandoğan-Ankara, TURKEY

ÖZET

Modern transdermal terapötik sistemler gelişim sürecinde, özellikle oral yoldan verilemeyen veya verilisinde fazla miktarda kayıplar yaşanan etkin maddelerin verilışı amacıyla geliştirilen sistemlerdir. Bu sistemlerin en önemli avantajları arasında uzun süreli etki elde edilmesi ve etki veya yan etkinin istendiği anda sonlandırılabilmesi yer almaktadır. Transdermal sistemlerin en önemli dezavantajlarından biri ise fizikokimyasal özellikleri nedeniyle birçok etkin maddenin bu yolla verilememesidir. Bu problem kimyasal, fiziksel ya da mekanik geçiş artırıcı mekanizmaların yardımıyla çözülmeye çalışılmaktadır. Özellikle fiziksel ve mekanik yöntemlerden yararlanılan çalışmalar son yıllarda gündemdedir. Ancak, bu mekanizmaların üretim maliyetlerinin yüksek olması ve uygulandıkları alandaki güvenilirliklerinin tartışmalı olması dezavantajları bulunmaktadır. Bu nedenle de piyasada hala çok sayıda ticari transdermal cihaz olmadığı görülmektedir. Bu derlemede, 2009 yılında piyasada bulunan veya üzerinde klinik çalışmaları henüz devam eden ve elektriksel (iyontoforez, elektroforez, sonoforez), fiziksel (termal soyma, mikroıgneler) ya da mekanik (basınç dalgası) yöntemler ile geçiş arttıran transdermal ürün ve cihazlardan bahsedilmektedir.

Anahtar kelimeler: Transdermal, Geçiş yöntemleri, Terapötik sistemler, Ticari ürünler.

ABSTRACT

In their evaluation period, modern transdermal therapeutic systems have been evaluated for the delivery of active agents which can not be given especially by oral route or having loss on this route. The

major advantage of these systems are to obtain long term effect and to finish the effect or side effects, when it is necessary. One of the major disadvantage of transdermal systems is that many of the active agents can not be given by transdermal route related with their physicochemical properties. This problem has been trying to be solved by using chemical, physical or mechanical penetration enhancement mechanisms. Especially, physical and mechanical methods are on the agenda of the late years. However, these methods have the disadvantages of high production costs and the controversial safety on application areas. Thus, it can be seen that still there is not so many commercial transdermal devices on the market. In this review, transdermal products and devices which are commercial in 2009 or still evaluated clinically and using electrical (iontophoresis, electrophoresis, sonophoresis), physical (thermal ablation, microneedles) or mechanical (pressure wave) penetration enhancement mechanisms were discussed.

Key words: *Transdermal, Penetration methods, Therapeutic systems, Commercial dosage forms/products.*

GİRİŞ

Ağız yoluyla alındığında gastrointestinal sistemde etkinliğini kaybeden ya da karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayan ilaçların deriden emilerek sistemik dolaşıma karışacak şekilde uygulanması fikri oldukça eskidir. Ancak bu klasik uygulama şeklinde, uygulanacak ilacın mutlak miktarı ve uygulanan yüzey alanının değişmesi sonucu ilacın tekrarlanabilir dozda verilmesi zorlaşmaktadır (1). Oysa transdermal terapötik sistemlerde ilaç depolanmış sistem, deri üzerine yerleştirilmekte ve sistemin taşıdığı ilaç, kontrollü bir şekilde serbestleştirilerek deri üzerinden sistemik kan dolaşımına ulaşmaktadır. Bu tür sistemlerde ilaç dağıtım hızının sistem tarafından kontrol edilmesi amaçlanmaktadır (1).

DERİDEN GEÇİŞ

Deriden Geçiş Mekanizması

Anatomik olarak deri, kompleks yapıda değişik fonksiyonları ve düzeni olan pek çok tabakadan (temel olarak epidermis, dermis, hipodermis tabakalarından) oluşmuştur. Deri yoluyla verilen etkin maddeler geçtikleri her tabakada farklı derecelerde olmak üzere ayrı bir bariyer etkisiyle karşılaşırlar. Ana bariyer epidermis tabakasının en üst katmanı olan *stratum corneum* tabakasıdır. *Stratum corneum*'un ana hücrel materyalleri proteinler, lipidler ve suyun çeşitli kombinasyonlarından oluşmakta ve % 75'e varan oranda su tutabilme özelliği nedeniyle kuru halde 15 µm kalınlıkta iken, su alarak 48 µm'ye şişebilmektedir. Ayrıca *stratum corneum* tabakasının önemli derecede mekanik bir direnci de bulunmaktadır (2-4).

Deriden kimyasal maddelerin geçişi üç temel yolla olmaktadır;

- a) maddenin intrasellüler sıvıda çözünerek difüzyonu,
- b) intersellüler sıvıdan difüzyonu,
- c) deri yüzeyinde bulunan yapılardan (kıl folikülleri, ter ve yağ bezleri gibi) geçişi (4).

Perkütan absorpsiyon (deriden emilme), yerel uygulanan bir dozaj şekline ilacın salınması, deriye penetrasyonu ve daha sonra kılcallar vasıtasıyla kan dolaşımına katılmasıdır. Bu yollardan her biri, geçen molekülün tabiatına göre etkili olmaktadır. İlaçların deriden geçişleri çoğunlukla hücreler içinden olmaktadır, ancak geçiş yollarının birkaçı bir arada da gözlenebilmektedir. Örneğin; *Stratum corneum* vasıtasıyla epidermis tabakasına açılan kıl kökleri, ter ve yağ bezlerinin de emilimde belli ölçüde rolleri bulunmaktadır. Bilhassa kıl folükülü içindeki ince epidermadan emilim oldukça yüksektir. *Stratum corneum* tabakasının mekanik direnci nedeniyle alternatif olarak kıl foliküllerinden iyontoforez, elektroforez gibi yöntemler yardımıyla deriden etkin madde penetrasyonu çalışmaları son yıllarda yoğunluk kazanmıştır (2-5).

Deriden ilaç verililişinin en önemli avantajı etkin maddenin karaciğer ilk geçiş etkisinden ve gastrointestinal sistemde zarar görmesinden korunmuş olması, ayrıca etkin maddenin bizzat kendisinin de gastrointestinal sisteme zarar vermesi olasılığının önlenmesidir. Hasta uyuncunun artması da bir diğer avantajıdır. En önemli dezavantaj ise, her kimyasal maddenin deriden geçememesidir (6,7). Ayrıca transdermal yoldan sistemik etki elde edebilmek için deriden yüksek dozlarda uygulanan etkin maddelerin uygulama bölgesinde toksik ya da yan etkiler (iritasyon, duyarlılık) meydana getirmesi muhtemeldir. Çoğu durumda basit matris tipi yamalar yardımı ile derinin kendisinin sistemik dolaşıma katılacak etkin maddenin geçişini kontrol etmesi sağlanmaktadır. Deri üzerindeki yamaların, klasik oral dozlama ile karşılaştırılınca, etki süresinin sonuna kadar düzenli etkin madde kan düzeyleri sağladığı görülmektedir. Ancak, programlanmış etkin madde salımı klasik yamalarla kolayca sağlanamamaktadır; doz boşalması gözlenebilmekte ya da salım yetersiz kalabilmektedir (8). Bu sorunun çözümü olarak, transdermal sisteme kimyasal bir geçiş arttırıcının eklenmesi veya salımı fiziksel ya da mekanik bir yol ile arttıran/kontrol eden transdermal cihazlardan yararlanarak salımın modifiye edilmesi mümkündür.

2. Deriden Geçiş Arttırmaya Yönelik Yaklaşımlar

Deriden verilebilecek etkin maddelerin/aktif ajanların sayısının arttırılabilmesi amacıyla deriden geçiş arttırmaya yönelik stratejiler geliştirilmiş ve bunlar temel olarak kimyasal, fiziksel ve mekanik yöntemler olmak üzere üçe ayrılmışlardır. *Stratum corneum* bariyerinden geçiş arttırmak üzere etkin maddenin ön ilaç halinde kullanılması ya da doygun çözeltisinin

hazırlanmasından yararlanılabileceği gibi (9, 10); lipozom türevleri ve katı lipid partiküller de taşıyıcı olarak tek başına ya da elektriksel yöntemler ile kombine halde kullanılabilirler (11-18). Yine tek başına ya da diğer yöntemlerle kombine olarak kullanılabilen kimyasal penetrasyon arttırıcılar ise en sık başvurulan geçiş arttırma seçeneklerinden birisidir (19-24). Son yıllarda deneysel çalışmalarına daha sık rastlanan fiziksel yöntemler arasında; iyontoforez (4, 9, 20, 24-30), elektroforez (4, 25, 30-35) sonoforez (4, 25, 36-37) gibi elektriksel yöntemler; basınç dalgası (5, 38) gibi mekanik metodlar; mikroığneler, sıvı ya da toz jet enjektör sistemleri gibi iğnesiz yöntemler (39-43) yer almaktadır (Tablo 1). Bu derlemenin devamında ağırlıklı olarak fiziksel yöntemler ve bunlara ait ticari ürünlerden (klinik çalışmaları biten ya da devam eden) söz edilmektedir.

Tablo 1. Transdermal geçiş arttırma mekanizmaları ve örnekleri (3).

Taşıyıcı/İlaç Etkileşmeleri	Veziküller/Partiküller	St. Corneum modifikasyonu	St. Corneum atlatılması	Elektriksel metodlar
-İyon çiftleri ve koaservatlar	- Lipozomlar ve analogları <i>*Transfersome[®]</i>	- Hidrasyon <i>Okuzifyama</i>	- Mikroığne düzenekleri <i>*Makroflux[®]</i>	- Basınç Dalgası - Ultrason
- Ötektik sistemler	<i>*Etozom</i>	- Kimyasal arttırıcılar	<i>*Dermaroller[®]</i>	- Elektroforez
- Önilaç (prodrug) seçimi	- Katı lipid nanopartiküller		- Ablasyon <i>*PassPort</i>	- İyontoforez <i>*Glukowatch[®]</i>
- Süper doygun Çözeltiler	- Yüksek hızlı partiküller <i>*PowderJect[®]</i> <i>*IntraJect[®]</i>		<i>*ViaDerm</i>	<i>*Vyteris[®]</i> <i>*E-Trans[®]</i> <i>*Phoresor II[®]</i>

Transferzomlar (Transfersome[®])

Lipozomlar, niozomlar veya mikroemülsiyonlar gibi lipid-yapılı süspansiyonlar düşük riskli ilaç taşıyıcılar olup en önemli problemleri deri yüzeyinde kalmaları dolayısıyla etkin maddenin transferini etkili bir biçimde sağlayamamalarıdır. Bu problemi çözen ve Transfersome[®] (IDEA AG) adıyla patent alan transdermal ilaç taşıyıcı sistem elastik veziküllerin ilk örneklerindedir. Transferzomlar (deforme olabilen lipozomlar) fosfolipidler ile bitim (edge) aktivatörlerinden oluşur ve transkütan yol boyunca lokal hidrasyon gradyanı ile kuru deri yüzeyinden daha hidrate olan canlı dokulara doğru sürüklenerek deriye penetre olabilirler (3, 13, 15, 44). Böylelikle taşıyıcı deride yer alan porlardan organın biyolojik aktivitesi veya bariyer özelliklerini etkilemeden geçebilmektedirler. Bu penetrasyon mekanizması sayesinde transferzom taşıyıcılar deride

konsantre ilaç depolanmasını sağlayabilmekte, maddeleri subkutan dokunun derinlerine ulaştırabilmekte veya sistemik dolaşıma verebilmektedir (13). Transferzomlar lipozom üretimine göre hazırlanabilmekte vezikül büyüklüğü basınçlı homojenizasyon, ultrasonikasyon veya diğer mekanik yöntemlerle ayarlanabilmektedir (44).

Değişik boyut ve lipofilik özelliğe sahip moleküllerin (lidokain, tetrakain, siklosporin, diklofenak, tamoksifen, vs) yüklendikleri transferzomlar ile deriden geçebildiği belirlenmiştir. Kalsitonin, insülin, α -ve γ -interferon, Cu-Zn süperoksit dismutaz, serum albumini ve dekstran gibi polipeptidlerin transferzom taşıyıcılar ile başarılı olarak deriden geçişlerinin sağlandığı belirtilmiştir (13, 44).

Katı Lipid Nanopartiküler Sistemler

Katı lipid nanopartiküler sistemler (solid lipid nanoparticulate systems-SLN) geleneksel emülsiyonların avantajlarını da içeren, yüksek basınçlı homojenizasyon tekniği ile üretilen partiküler sistemlerdir. Çoğunlukla lipid yapıları maddelerden hareketle üretilmekte olup küçük çapları nedeniyle büyük bir spesifik yüzeye, küresel şekle ve uygun bir zeta potansiyeline sahiptirler. Prednizolon, retinol, koenzim Q10, güneş filtreleri ve esanslarda kullanım alanı buldukları belirtilmektedir (45-47).

Mikroiğneler

Hipodermik iğneler ile enjeksiyon veya infüzyon uygulamasının acı ve rahatsızlık verici olması transdermal verilise yönelimi arttırmış, mikrofabrikasyon teknolojisinin kullanılmasıyla 1998'den itibaren transdermal etkin madde salım çalışmalarında mikroiğnelerin kullanımı önem kazanmaya başlamıştır (48, 49). Hipodermik iğneler ve transdermal yamaların kombinasyonundan oluşan mikroiğne sistemlerinde, iğneler çoğunlukla katı silikondan ya da metalden (NiFe) yapılmış, mikron boyutlarında (10-100 μ m) olup metal olanları sıvı akışını daha etkin biçimde sağlaması amacıyla içleri boş olarak da üretilmişlerdir. Transdermal yama üzerinde yer alan mikroiğneler deriden geçişte ana bariyeri oluşturan 10-15 μ m kalınlıktaki *stratum corneum*'da mikroskopik delikler oluşturmakta ve bu bariyeri aşan etkin madde alt tabakalara geçebilmektedir (48, 49). Mikroiğneler, etkin madde verilisini sağlayacak derinliğe kadar ilerlemekte ancak sinirlere ulaşmadığından acı oluşturmamakta ve hasta uyuncunu da arttırmaktadır. Mikroiğnelerin kullanımında deri üzerinde delikler oluşturulduktan sonra transdermal yama uygulaması yaklaşımlardan biridir. Bunun yanı sıra bir elektrik akımı uygulaması da mümkündür. Diğer bir yaklaşım ise iğnelerin etkin madde ile kaplanması ve deri içersine etkin maddenin bir depo olmaksızın doğrudan uygulanmasıdır. Bu ikinci yaklaşımın bir diğer şekli ise etkin madde

çözeltilisine daldırılan iğneler ile cilt yüzeyinin kazınmasıdır. Mikro iğneler ile DNA, proteinler, oligonükleotidler ve nanopartiküllerin verilebileceği belirtilmektedir (39-43, 48-51).

İyontoforez

İyontoforez yöntemi temel olarak iyonik (yükü) ve polar etkin maddelerin deri yolu ile organizmaya verilmesinde az miktarda ve fizyolojik olarak kabul edilebilir düzeyde elektrik akımının uygulanmasıdır. Bu yöntemle deriden ilacın transportunu arttırmada itici güç olarak elektrik potansiyeli gradyanını kullanılmaktadır. İyontoforezin etki mekanizmasının temelinde elektriğin genel prensibi olan, benzer yüklerin birbirini itmesi ve farklı yüklerin birbirini çekmesi yaklaşımı yatmaktadır. Bu mekanizmanın kullanıldığı cihazlar, elektrotlar (anot ve katot) ve bir elektrik kaynağından oluşmaktadır. Elektrot çevresinde benzer polaritede çözünmüş molekül elektromotor itme gücüyle doku içine doğru sürüklenmekte, nötral moleküller ise elektroosmotik su akısına bağlı olarak ilerlemektedirler. İyontoforezin kullanımı sistemik iletimi kontrollü biçimde sunmasından, yükü moleküller üzerindeki potansiyel etkinliğinden ve özellikle de peptidler, proteinler gibi büyük moleküllü aktif maddelerin geçişini arttırmasından dolayı çok avantajlıdır (3-4, 52-55).

Ters iyontoforez ise bir molekülün vücuttan iyontoforez yardımıyla geri ekstraksiyonudur (52). Bu yöntem tanıda biyolojik sıvıların non-invazif olarak örneklenmesine olanak sağlanabilir, örneğin kan numunesi alınmaksızın klinik uygulamalar yapılmasına olanak sağlayabilir. Ters iyontoforez ilk kez sistik fibrozis tanısı amacıyla kullanılmış (56) ve bu yöntemden yola çıkılarak başka maddelerin de kandan geri ekstraksiyonu üzerinde çalışmalar yapılmıştır (57-62).

Elektroforez

Elektroforez yüksek voltaj uygulanarak lipid tabaka membranlarında geçici olarak karışıklık meydana getirme işlevidir. Devamlı ve küçük bir akımın uygulandığı iyontoforezin tersine, bu yöntemde yüksek voltajlı bir akım nabız atımı şeklinde ve çok kısa bir süre için uygulanmakta ve tek başına ya da diğer geçiş arttırıcı yöntemlerle kombine edilerek transdermal yolla çeşitli moleküllerin (makromoleküllere varan çeşitli büyüklükteki moleküller, lipofilik, hidrofilik, yükü veya nötral moleküllere) geçişine olanak sağlamaktadır. Yöntemin etkinliği elektriksel parametrelere ve aktif molekülün fizikokimyasal karakterine bağlıdır. *In vivo* uygulamalarda yüksek voltaj iyi tolere edilmekle beraber kas kontraksiyonu görülmektedir. Elektroforez genellikle 0,5-1,0 V'luk potansiyelin tabaka başına 0,01 - 10 ms arasında uygulanması ile gerçekleştirilir. Elektroforezin iyontoforez ile beraber kullanılması durumunda, hücrelerin belirgin bir elektrik akımına maruz kalması sonucu membran porları açılır ve makro moleküllerin hücreden geçişine olanak tanınmış olur. Bu şekilde transdermal yol ile protein ve oligonükleotid verilişi mümkün olmaktadır (3, 4, 54, 63-64).

Ultrason

Etkin madde salımı sırasında kesintisiz olarak ya da deri üzerine ön uygulama şeklinde ultrason dalgası uygulanması ile insülin, interferon, eritropoetin gibi proteinlerin terapötik dozlarda deriden geçişi sağlanabilmektedir. Sonoforez ya da fonoforez adıyla da bilinen bu yöntemde 20 kHz gibi düşük frekanslı ultrason dalgaları kullanılır. Kesintisiz uygulamada hastanın bir ultrason cihazını takması gereklidir ve cihazla uygulanan ultrason şiddeti düşüktür (yaklaşık 1 W/cm²). Ön uygulama şeklindeki ultrason ise, etkin madde verilmesi öncesinde birkaç saat süreyle deriyi yüksek geçirgenlik gösterecek hale getirmek amacıyla kullanılır. Terapötik amaçla kullanılan ultrason piezoelektrik disk üzerine hızlı biçimde voltaj değiştiren ve güç çevirici olarak adlandırılan bir mekanizmanın ilavesi ile oluşmaktadır. Güç çeviricideki hareket ile voltajın hızla değişmesi sonucu yüksek frekanslı basınç dalgası (ultrason) oluşmaktadır. Etkin madde ise, ultrasonik cihazdan enerjiyi deriye ileten bir temas ajanı (coupling agent) sayesinde verilmektedir. Ultrason dalgaları ile deride oluşan termal, mekanik ve kimyasal değişimler sonucunda *stratum corneum`* da keratinositlerde kaviteasyon (oyuk oluşumu) meydana gelmekte ve oluşan kaviteasyon hücre içi permeasyonun artmasına, hızlı bir biçimde geri dönüşümlü hücre hasarına neden olmaktadır (37, 65-66).

Basınç dalgaları

Lazer tarafından üretilmiş olan basınç dalgaları, optik kırılma, termal soyma (ablasyon) ve absorbe edilen ortamı hızla ısıtma (termoelastik jenerasyon) mekanizmalarını birlikte kullanır (5). Böylece, *stratum corneum* ve ek olarak da hücre membranının geçirgenliğini artırabilir. Basınç dalgaları fotomekanik etki yoluyla geçiş arttıran tek mekanizmadır. Fotomekanik etkiler arasında kaviteasyon, mikro-akım (microstreaming) ve basınçlı sıvı-akımı (jet) oluşumu da sayılabilmektedir. Bunlardan termal soyma basınç dalgası üretmek için güvenli bir yoldur. Bu metodta lazer radyasyonu hedef materyalin küçük parçalara ayrılmasını sağlar ve bu parçalar hedef yüzeyinden süpersonik bir hızla uzaklaşırlar. Basınç dalgasının pik basıncı, doğma zamanı ve süresi gibi özellikleri lazer parametrelerine bağlıdır (dalga boyu, atım süresi ve akı). Basınç dalgası oluşturmanın; “*lithotripter*” yardımıyla vücut dışında (ekstrakorporeal) şok dalgası oluşturmak veya şok dalgası tüpleri gibi enerjiler içeren farklı yolları da vardır; tüm bu yöntemler yüksek genlikli basınç dalgaları oluşturur ve etkin madde verilmesi için kullanılabilirler. Özellikle şok dalgası tüplerinin transdermal olarak kullanımı belirtilmiştir (5, 38). Basınç dalgası *stratum corneum`*da geçici bir süre için yeterli geçirgenlik sağlar ve makro moleküllerin dermis ve epidermisten difüzyonla geçişine izin verir. Basınç dalgası uygulaması sırasında herhangi bir ağrı ya da rahatsızlık görülmemiştir ve *stratum corneum`*ün bariyer fonksiyonu da tekrar eski haline dönmektedir (5).

MODERN TRANSDERMAL TERAPÖTİK SİSTEMLERİN TEDAVİDE KULLANIM ALANLARI ve TİCARİ ÜRÜNLER

Transdermal terapötik sistemler (TTS) üzerinde yapılan yıllar süren çalışmalar sonucu tedavide kullanılabilecek sistemler ticari ürün olarak geliştirilmiştir. Bunlardan 2009 yılı itibarıyla piyasada bulunan sistemler, içerdikleri etkin maddeler ve üretici firmaları Tablo 2’de yer almaktadır.

Tablo 2. Ticari ürün olarak bulunan transdermal terapötik sistemler (67).

Ticari adı	Etkin madde	Firma
Alora	Estradiol	Watson
Climara	Estradiol	Bayer HLTHcare
Estraderm	Estradiol	Novartis
Estradiol	Estradiol	Mylan
Vivelle-Dot	Estradiol	Novartis
Menostar	Estradiol	Bayer HLTHcare
Climara Pro	Ethinyl estradiol/levonorgestrol	Bayer HLTHcare
Ortho Evra	Ethinyl estradiol/norelgestomin	Ortho Meneil
Combipatch	Ethinyl estradiol/norethindrone	Novartis
Catapress	Clonidine	Boehringer Ingelheim
Oxytrol	Oxybutinin	Watson
Duragesic	Fentanyl	Alza
Fentanyl TDS	Fentanyl	Mylan
Fentanyl TDS	Fentanyl	Watson
Fentanyl TDS	Fentanyl	Lavipharm
Daytrana	Methylphenidate	Shire
Nicoderm CQ	Nicotine	Sanofi Aventis USA
Nicotine	Nicotine	Aveva
Habitrol	Nicotine	Novartis
Prostep	Nicotine	Aveva
Minitran	Nitroglycerine	3M
NG TDS	Nitroglycerine	Mylan
Nitrodur	Nitroglycerine	Key Pharms
Nitroglycerin	Nitroglycerine	Hercon Labs
Nitroglycerin	Nitroglycerine	Kremers Urban
EMSAM	Selegiline	Somerset
TD Scop	Scopolamine	Novartis
Androdrem	Testosterone	Watson
Exelon	Rivastigmine	Novartis
Neupro	Rotigotine	Schwartz Pharma

Ölçülü Doz Transdermal Sprey (MDTS™)

Estradiol içeren MDTS™ (Metered Dose Transdermal Spray) Victorian Eczacılık Koleji tarafından geliştirilmiş ve Acrux Ltd. (Avusturalya) tarafından piyasaya sunulmuştur. MDTS™ pasif ve non-okluzif salım sağlayan mikro-dozlu uçucu bir sistemdir (68-70). Sistem deri yüzeyine püskürtüldüğünde uçucu olan ve olmayan çözücülerden oluşan çözücü karışımı buharlaşır, deri üzerinde bir gözle görülmeyen depo oluşur (Patchless Patch™ Delivery, Acrux Ltd) ve Across™ (Acrux Ltd) adıyla patentli kimyasal penetrasyon artırıcı yardımı ile etkin madde *stratum corneum*'dan hızla penetre olur (68-70). MDTS™ çözücü sistemindeki hızlı kuruyan uçucu bileşen uygulama bölgesinde, alan başına düşen hacmi kesin olarak tanımlamaya olanak sağlar. Ayrıca, deri üzerinde taşıyıcı fazlası kalmaksızın homojen bir dağılım elde edilir. Bu şekilde kesin bir dozlama yapmak mümkün olmaktadır. Sistemdeki uçucu olmayan çözücü ise etkin maddenin buharlaşma sırasında çökmesini engeller. Bu çözücü *stratum corneum*'dan hızlı bir şekilde geçebilmeli ve interselüler lipid yapısı üzerinde etkili bir permeasyon artırıcı olmalıdır. Bu tür bir salım sistemi *stratum corneum* üzerinde gözle görünmeyen bir etkin madde ve penetrasyon artırıcı deposu oluşturmakta ve etkin madde buradan sistemik dolaşıma yavaşça absorbe olmaktadır. Bu şekildeki her bir uygulamayla 2-4 günlük salım süresi sağlanmaktadır (68).

D-TRANS Teknoloji

D-TRANS® transdermal terapötik sistemleri ALZA Şirketi (Mountain View, CA) tarafından biyoyararlanım arttırmak, dozlama sıklığını azaltmak, kullanım kolaylığı ve kontrollü etkin madde verilmesini sağlamak amacıyla geliştirilmiş sistemlerdir (52,71).

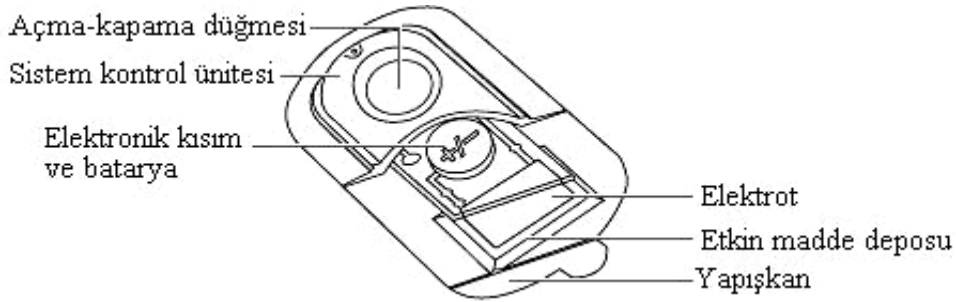
D-TRANS® transdermal terapötik sistemler, yama tarzında deri yüzeyine yapıştırılan küçük adezif bandajdan etkin maddenin hız kontrollü olarak verilmesini sağlayan sistemlerdir. Fonksiyonları sürekli intravenöz veya subkutan infüzyona neredeyse eşdeğerdir. Büyük bölümü, esnek ve ince sırt materyalinin altında etkin madde deposu, bunun altında da hız kontrol edici polimerik zar ve yapışkan kısımdan oluşmaktadır. Bu sistemlerde hız kontrol edici membran uygulamada etkin madde deposu ile deri arasında yer almakta ve etkin maddenin salımını kontrol etmektedir (52,71). Bu sistemin yer aldığı transdermal terapötik sistem örnekleri Tablo 3'te yer almaktadır.

Tablo 3. ALZA D-TRANS® teknolojisi içeren TTS ürünler (71).

Ürün adı	Etkin madde	Sistem tipi	Depo tipi
Testoderm TTS	Testosteron	Membran kontrollü	HPC
Testoderm	Testosteron	Matriks kontrollü	EVAC
Transderm Scop	Skopolamin	Membran kontrollü	PIB
Transderm Nitro	Nitrogliserin	Membran kontrollü	Silikon
Nicoderm CQ	Nikotin	Membran kontrollü	EVAC
Duragesic	Fentanil	Membran kontrollü	HEC
Estraderm	17 B-estradiol	Membran kontrollü	HEC
Catapress-TTS	Kklonidin	Membran kontrollü	PIB

E-TRANS Teknoloji

E-TRANS® elektrotransport transdermal terapötik sistemleri yine ALZA Şirketi (Mountain View, CA) tarafından geliştirilmiş olup terapötik ajanın girişimsel bir yöntem kullanmadan elektrik potansiyeli ile deriye geçişini sağlayan sistemlerdir. Bu tip bir sistem iyonik iletim sağlayan elektrot çiftinden oluşan bir güç kaynağı içermekte ve deri ile temasta aktive olmaktadır (Şekil 1). Etkin madde çıkış hızı uygulanan elektrik akımı ile orantılı olduğundan önceden belirlenen dozlamamın yapılması sağlanabilmektedir (52,72).



Şekil 1. E-TRANS® sistem ve bölümleri (52).

E-TRANS® hem lokal hem de sistemik olarak kullanılabilen, deriden aktif transport ile etkin madde geçirmek üzere düşük düzeyde elektrik enerjisi ile çalışmaktadır. Sistem geniş bir ilaç grubunu deriden uygulamak amacıyla geliştirilmiştir. Aynı zamanda Macroflux® teknolojisi ile beraber de kullanılabilir. Programlanabilir doz ve buna bağlı düşük maliyet, iğne kullanılmaması, yan etkilerin azaltılması ve hasta uyuncunun artırılması ve de farklı etkin maddeler ile uygulanabilme gibi avantajları mevcuttur (52).

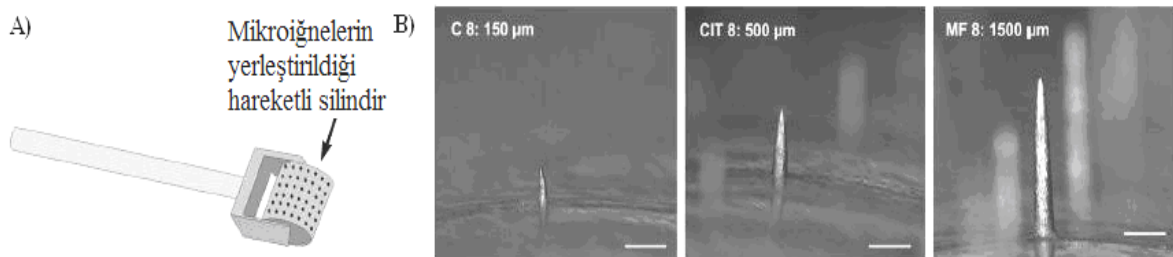
Macroflux® Teknolojisi

Macroflux® teknolojisi ALZA tarafından öne sürülen ve pek çok etkin maddenin transdermal verilisinde kullanılabilen bir sistemdir. Sistem paslanmaz çelik ya da titanyum bir mikroprojeksiyon dizilerinden oluşan bir düzendir. Bu düzenek el ile deriye uygulandığında içerdiği mikroprojektörler deriye penetre olur ve derinin bariyer tabakasından protein, aşı gibi terapötik maddelerin geçişine izin veren yüzeysel bir geçiş yolu oluştururlar. Mikroprojeksiyon sistemi etkin madde ile kaplanabilmekte ya da bir etkin madde deposundan pasif difüzyon veya elektriksel yardım ile geçiş sağlamak üzere kombine halde kullanılabilir (73,74).

Macroflux® entegre sistemler etkin madde ya da aşı kaplı mikroprojeksiyon dizisinin esnek bir polimerik sırt materyaline yapıştırılması (*Dry coated macroflux*) ile elde edilebildiği gibi D-TRANS® ya da E-TRANS® sistemleri ile kombine halde de kullanılabilir.

Dermaroller™ Teknolojisi

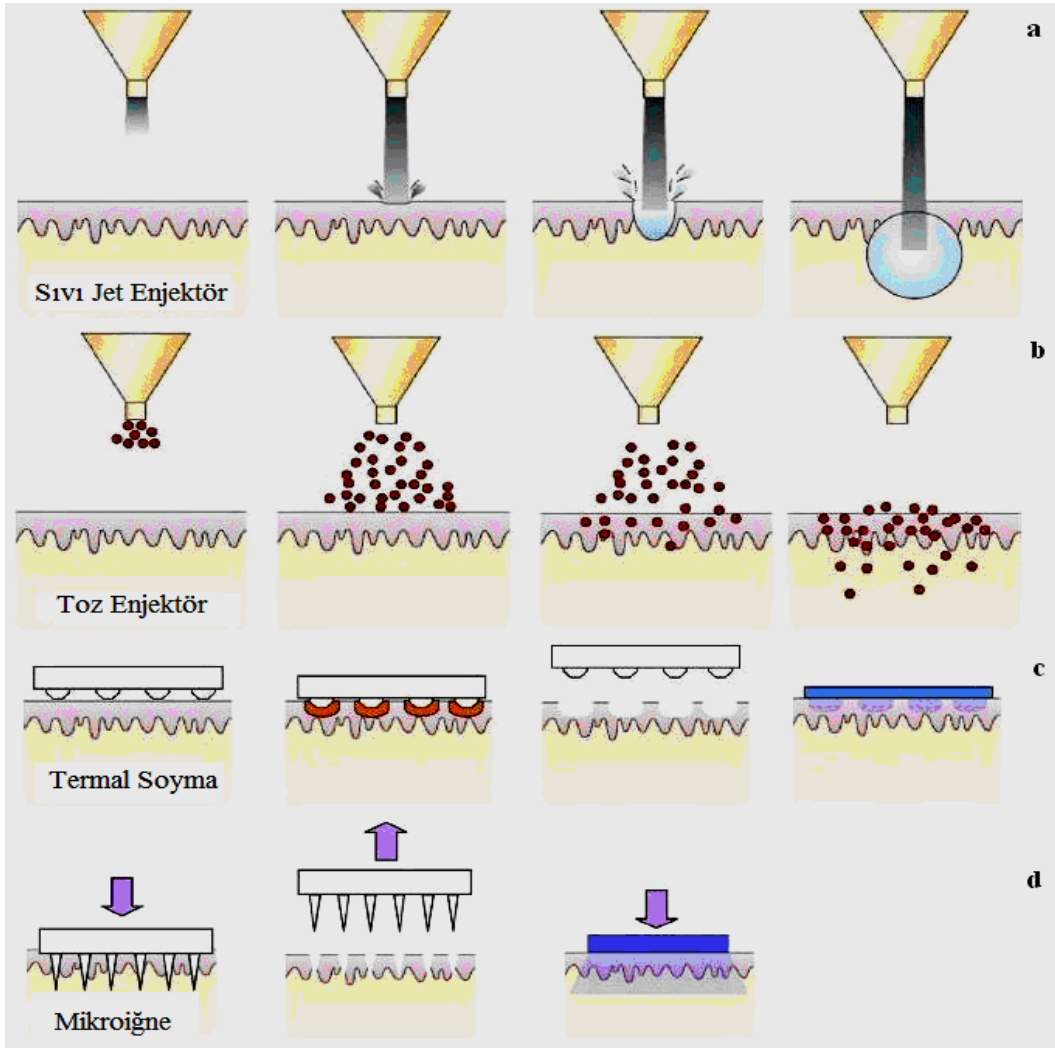
Dermaroller™, *stratum corneum* tabakasını ağırsız delme amacıyla kullanılan bir mikroigne teknolojisidir. Kozmetik amaçlarla, deride akne tedavisi ve yara iyileştirmede, kollajen uygulamalarında kullanılabilir gibi, deriden transdermal yol ile etkin madde verilisinde medikal amaçlarla da uygulanabilir (75,76). Sistem silindirik bir gövdeye yerleşik tiplerine göre çeşitli sayı, boy ve çaplarda iğneler içermektedir (Şekil 2). Bu iğneler mekanik olarak dayanıklı ve toksik olmayan özelliktedir (76). Örneğin, Dermaroller™'nin kozmetikte kullanılan C-8HE modelinde 200 µm boy ve 70 µm çaplı 192 adet iğne mevcut olup bu iğneli yüzeyin uygulama bölgesine 15 kere sürtülmesinden sonra bölgede 250/cm² delik açıldığı gösterilmiştir. Bu cihazın aşı uygulamalarında kullanımı belirtilmiştir. Yine C-8 modelinin deride 0,07 mm çaplı ve 0,13 mm derinlikte delikler açtığı, silindirik ana gövdenin kendisinin de bu deliklerden etkin maddenin içeri itilmesinde mekanik olarak etkili olduğu belirtilmiştir (75).



Şekil 2. Dermaroller™'nin şematik şekli (A), değişik modellerindeki iğnelere ait görüntüler (B) (76).

İğnesiz Jet Enjektör

İlk kez Antares Pharma, Inc. tarafından geliştirilen bu sistem küçük bir el feneri boyutunda helezonik bir yay şeklindedir. Enjektörü polikarbonat plastik şırınga ve pistondan oluşmakta ve şırınga kısmında geleneksel şırıngaların iğne taşıdığı yuvada küçük bir delik bulunmaktadır. Helezonik yay cihazı çalıştıracak enerjiyi sağlamakta ve sıvının hızla şırınga deliğinden salınmasını temin etmektedir. Bu şekilde oluşan “sıvı iğne” ile deri yüzeyinden yeterli basınçla penetrasyon sağlanmaktadır. Çalıştırmak için, yay üzerine sıkıştırma uygulandığında enjektör tek dozluk ilaç ile dolmakta ve deriye dik olarak tutularak tetik düğmesine basıldığında 0,5 mL hacimdeki ilaç ağrısız olarak uygulanmaktadır (41,42, 51,77). Şekil 3’te transdermal geçiş arttırmada kullanılan çeşitli mikro-cihazların çalışma şemaları yer almaktadır (50).



Şekil 3. Transdermal geçiş arttırmada kullanılan çeşitli mikro-cihazların çalışma şemaları (50); a) sıvı jet enjektör, b) toz enjektör, c) termal soyma, d) katı silikon mikro iğne

Dermal PowderJect Teknolojisi

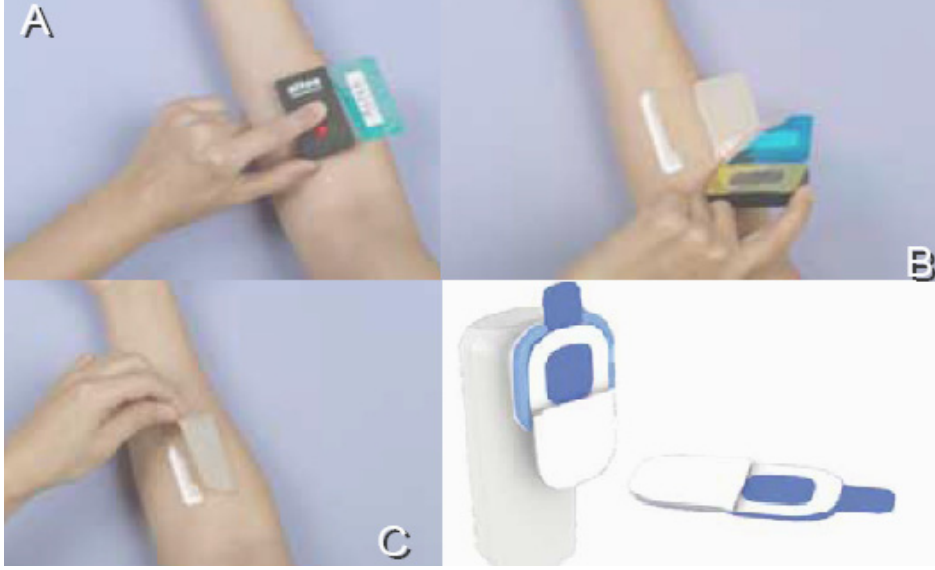
Çoğu hasta için, subkutan sıvı enjeksiyonunun yerini alan iğnesiz jet enjektörler bile tamamen ağrısız değildirler. Yama şeklindeki uygulamalar ağrısız olmakla beraber sadece küçük molekül ağırlıklı etkin maddeler için uygundur ancak PowderJect sisteminde molekül ağırlığı sınırlanmamıştır. PowderJect sistemi toz haldeki etkin maddenin yüksek hızda gaz akımı yardımıyla deriden itilmesidir. Bu iğnesiz yöntem nispeten ağrısız, kanamasız ve derideki hasarın ihmal edilebilir düzeyde olduğu bir sistemdir. PowderJect sistemi iki polikarbonat membran arasına yerleştirilmiş toz etkin madde ya da aşı içeren bir kasetten bir odacığa (boşluğa) etkin maddenin yüksek basınçta helyum gazının yardımıyla geçmesine izin veren bir metal gaz deposu içermekte ve bu basınçlı gaz yardımıyla etkin madde verilmesini sağlamaktadır (3, 51, 78).

Intraject Teknolojisi

Intraject sıvı ilaçların ve aşuların subkutan enjeksiyonunda kullanılan ön dolumlu, tek kullanımlık iğnesiz bir sistemdir. Ölçülmüş miktarda sıvı ilacın, deriden subkutan dokunun altına iğnesiz olarak verilebilmesi için itici gaz kaynağı olarak kompakt nitrojen kullanılmaktadır. Cihaz, işletici (aktivatör) ve kapsül olmak üzere iki kısımdan oluşmakta, işletici önden yüklenmiş gaz kaynağı ve tetik mekanizması içerirken, kapsül aseptik koşullarda birleştirilmiş bir etkin madde deposudur (3, 51,79).

PassPort™ Sistemi

Althea Therapeutics tarafından geliştirilen PassPort™, insülin içeren ve 12 saat süre ile etkili olabilen transdermal bir yama ve yamayı uygulamakta kullanılan aplikatörden oluşan bir sistemdir (Tablo 4, Şekil 3, Şekil 4). Sistemin esası termal soymadır. Yamanın aplikatörünün içerdiği mikron boyutlu tungsten tellerden oluşan resistanslar aniden ısınırlar (ohmik dirence dayalı) ve uygulama bölgesini de ısıtırlar. Deri geçirgenliğini de bu şekilde arttırırlar. Hidromorfon HCl, fentanil sitrat, apomorfin HCl gibi büyük moleküllü maddelerin bu sistemle verilmesi üzerinde çalışmalar bulunmaktadır. Hasta uyuncunu arttırdığı için enjeksiyona bir alternatif olarak geliştirilmiştir (3, 50, 80).



Şekil 4. PassPort™ insülin sistemi ve uygulanması (81).

Proteinlerin transdermal verilişinde kullanılan ticari mikro-cihaz örnekleri ve mikro-cihazları üzerindeki klinik çalışmaları devam eden bazı moleküller Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Piyasada olan/çalışmaları süren, proteinlerin transdermal verilişinde kullanılan sistemler(80).

Ürün adı	Firma
IntraJect	Aradigm
MacroFlux®	Zosano Pharma
PassPort™ Patch	Althea Therapeutics
PyraDerm™	Apogee Technology
TDS®	TransDermal Technologies, Inc.
TPM-02	Phosphagenics
ViaDerm	TransPharma Medical, Ltd.
<i>İnceleme altında olan ürünler</i>	
Insulin	Althea Therapeutics
Insulin	Phosphagenics
Human growth hormone	Zosano Pharma
Human growth hormone	TransPharma Medical, Ltd.
Human parathyroid hormone (1-34)	TransPharma Medical, Ltd.

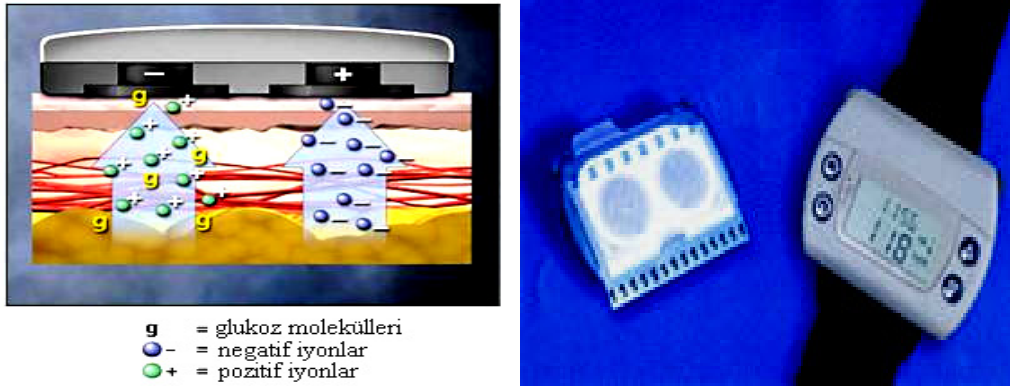
Tablo 5’te ABD piyasasında bulunan transdermal iyontoforez preparatları ve üretici firmalarından örnekler yer almaktadır (52).

Tablo 5. ABD piyasasında bulunan transdermal iyontoforez preparatlarından örnekler (52).

Üretici	Cihaz Markası	Electrot Markası/Tampon sistemi	Depo Tipi
Empi, Inc.	DUPEL	EBIE/ İyon değiştirici reçine	Polyester
Henley Intl.	Dynaphor	Iotrode/ % 0.9 tuz çöz.; % 0.5 KHPO ₄ ⁻	Koton/Rayon
Iomed	Phoresor II	Trans Q1-Q2-QE/ Ag ⁺ -AgCl	Hidrojel/sponge
Life Tech, Inc.	Iontophor PM/Dx	Meditode / % 0.9 tuz çöz.; % 0.5 KHPO ₄ ⁻	Koton /Rayon
	Microphor		
General Medical Co	Lectro Patch®	Lectro Patch/ istenmiyor	Polyester fleece
	Drionic®	Drionic/ istenmiyor	Polyester fleece/ yün
Westor, Inc.	Sweat-Check™	Pilogel® disk / I.N.A.	Jel depo
Scandipharm	CF Indicator ®	Built-in/ Ag ⁺ -AgCl	Hidrojel

GlucoWatch®-Gluowatch G2™ Biographer

Cygnus Inc. tarafından piyasaya sürülen ticari bir ürün olan G2™ Biographer ters iyontoforez ile çalışarak kandan (+) yüklü glukozu toplamak amacıyla deriye çok düşük bir elektrik akımı uygulamakta ve (-) yüklü iyonların da (+) kutuptan kana doğru yönelmesini sağlamaktadır. Oluşan iyon hareketi ile deriden toplanan glukoz molekülleri cihazın otosensöründeki iki jel toplama diskinin arasında birikmekte, toplanan glukozun düzeyi ile doğru orantılı olarak glukoz oksidaz ile katalizlenen bir reaksiyon sonucu elektriksel sinyal oluşmaktadır. G2™ Biographer bu sinyallerden yararlanarak glukoz miktarını hesaplamaktadır. Cihazın tedavide kullanıldığı alanlar, postprandiyal hiperglisemi, nokturnal hipoglisemi ve beslenmeye bağlı hiperglisemidir (82-84).



Şekil 5. *GlucoWatch®* sistemi ve uygulanması.

Vyteris lidokain salım sistemi (Vyteris)

Bu sistem ile pediatrikte katater takılmaksızın topikal anestezi uygulanması amaçlanmaktadır. Minimum ağrı ve hızlı dermal anestezi amacıyla geliştirilmiştir. İyontoforezin buradaki kullanımı elektrik alanını kullanarak etkin maddenin deriden geçişini arttırmak ve böylece hızlı bir “onset” etki elde etmektir. Vyteris sistemi ile lidokain ve epinefrin beraber verilmektedir.

Burada epinefrinin rolü bölgedeki kan akışını azaltmak ve böylece lidokainin hızlı yıkımını önlemektir. Sistem önceden doldurulabilen esnek bir yama, takılabilen bir batarya ile enerji sağlayan kontrol ünitesi ve iç kısımdan oluşmaktadır. Yama monolitik bir yapı olup, içersinde lidokain HCl/epinefrin disperse edilmiştir. Ag/AgCl elektrotlar bu hidrojel matris yapıya yerleştirilmiş olarak bulunmaktadır. Sistemin kontrol ünitesi ise LED arayüzey ve elektronik donanım için ev sahibidir. İlk klinik çalışmalar sonucunda sistem konfigürasyonu 5 cm² anot, 2,5 cm² katot, % 10 lidokain, % 0,1 epinefrin, 6-10 mm uygulama derinliği ve 10 dakika uygulama süresi şeklinde belirlenmiştir (51, 85).



Şekil 6. Vyteris lidokain salım sistemi (85).

Phoresor II[®]

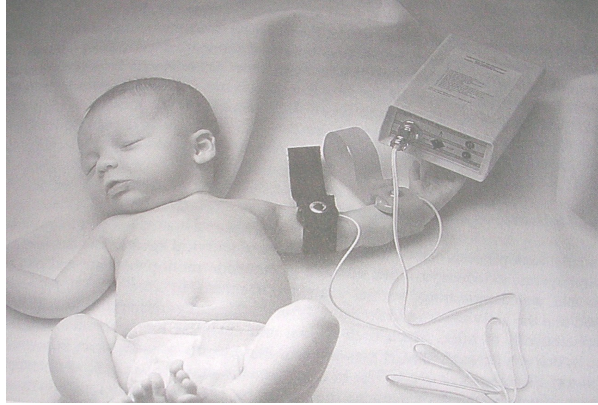
Iomed Inc. tarafından geliştirilen bu sistem (Phoresor Iontophoretic Drug Delivery System) lokal anestezi olarak lidokain ve epinefrin uygulanmasında kullanılan iyontoforez cihazlarından biridir. Lidokain HCl (% 2) ve epinefrin (% 0,001) topikal çözeltisi (Iontocaine[®]) hidrojel elektrot (Gel Sponge[®] ya da Numby Stuff[®]) yatağına emdirilmiş halde bulunur ve bu elektrot sistemi Phoresor cihazına bağlanarak düşük voltajlı elektrik akımı uygulanır. Özellikle pediatrik hastalarda katater ve enjektör kullanımını ortadan kaldırma avantajı olan, hızlı ve etkili bir anestezi uygulama yöntemidir (52, 86).



Şekil 7. Phoresor II sistemi (52).

Webster Sweat Inducer

Wescor Inc. (USA) tarafından geliştirilen bu sistem 2,8 cm çaplı jel disk şeklinde ve % 0,5 pilokarpin içeren, elektrotlar yardımı ile 5-7 dakika süre ile 3 mA akım uygulayan bir iyontofrez cihazıdır. Cihazın önkol üzerine uygulanması ile deride pilokarpin stimülasyonu sağlanmakta, bu şekilde salgılanan ter iyontofrez uygulaması sonrasında, uygulama bölgesine yerleştirilen bir kolektör yardımı ile toplanmakta ve terin içerdiği klorür miktarı, osmolaritesi ölçülerek sistik fibrozis tanısı konulmasında kullanılmaktadır (52, 87).



Şekil 8. Webster Sweat Inducer (52).

SonoPrep®

Echo Therapeutics tarafından geliştirilen ultrason ile çalışan sonofrez cihazı SonoPrep® deriden girişimsel olmayan (non-invasif) ve ağrısız bir şekilde anestezi uygulamak üzere

geliştirilmiştir. Cihazın, insülin ve heparin gibi büyük moleküllerin deriden verilisinde de kullanılabilmesi amacıyla klinik çalışmalar devam etmektedir. Sistem batarya, kontrol ünitesi, hasta referans sensörü, AC güç adaptörü ve dekontaminasyon tutucusundan oluşmaktadır. Kişisel kullanım ile kısa süreli olarak düşük frekanslı ultrason enerjisi uygulamaya olanak vermektedir (88, 89).

Veteriner Tedavideki Transdermal Yaklaşımlar

Veteriner tıpta topikal ve transdermal ürünler sıklıkla kullanılmaktadır. Kedi, köpek, at gibi türlerin üzerinde fentanil yama uygulanmasına yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Yine fipronil (TopSpot[®], Frontline[®]), imadakloprid (Advantage[®]) ve selamektin (Revolution[®]) veteriner tıpta pestisidler için topikal olarak uygulanan ticari yama preparatları arasında yer almaktadır (90, 91).

Bu preparatlarda etkinliğin artırılması amacıyla kimyasal penetrasyon arttırıcıların tek başına veya iyontoforez, sonoforez gibi yöntemlerle kombine halde ve toz şeklindeki etkin maddelerin transdermal yoldan iğnesiz enjektör sistemleri ile uygulanması mümkündür. Bu çalışmaların bir örneği olarak, Poli-L-laktik asit mikrokürelerine model etkin maddenin ilave edildiği bir tabanca sistemi olan Helios[™] gösterilebilir (90, 92).

SONUÇ

Modern transdermal terapötik sistemlerin geliştirilmesine yönelik araştırmaların son yıllarda giderek arttığı bilinmektedir. Bu sistemler, tedavideki başarısı, hasta uyuncu ve tedavide yer alan kişilere sunduğu avantajlar nedeniyle oral alıma alternatif olarak görülmektedir. Bu konudaki gelişmelerin önemi transdermal yoldan geçişi arttırmada kullanılan mekanizmaların derinin bariyer fonksiyonlarının üstesinden gelmesinde yatmaktadır. Çoğu mikro boyutta cihaz şeklinde üretilen bu transdermal sistemlere güvenlik açısından bakıldığında; ticari ürünlerinin az sayıda olduğu görülmektedir. Ticari ürünler ve Faz II veya Faz III durumundaki transdermal cihazların üzerinde yapılan klinik çalışmalar sonucunda sistemlerin genel olarak kabul edilebilir düzeyde güvenli bulunduğu, ancak bununla beraber uygulama sonrasında ağrı, deri iritasyonu, kanama ve hematoma görülebildiği belirtilmektedir. Bu konudaki en güvenli sonuçların mikroiğneler ve soyma yöntemleri ile elde edildiği belirtilmiştir. Mikroiğneler ile enfeksiyon varlığı görülmeden orta dereceli deri iritasyonu olasılığı mevcut olup soyma yöntemlerinin ise *in vitro* "Draize" iritasyon ve "Visual Analogue Scale" testleri sonucunda çok düşük düzeyde ağrı ve eritem meydana getirebileceği tespit edilmiştir. Sistemlerin tespit edilen olumsuzlukları üzerinde çalışılmakta ve ilerleyen teknoloji ile bu sistemlere ait ticari ürünlerin gelişmesi ve çeşitlenmesi beklenilmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Pişkin, E.**, “Transdermal Sistemler” in Kontrollü İlaç Serbestleştirilen Sistemler, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 1989.
2. **Kalia, Y.N., Guy, R.H.**, “Modelling transdermal drug release” *Adv. Drug Del. Rev.* **48.** 159-172, (2001).
3. **Barry, B.W.**, “Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery.” *Eur. J. Pharm. Sci.* **14.** 101-114, (2001).
4. **Wang, Y., Thakur, R., Fan, Q., Michniak, B.**, “Transdermal iontophoresis: combination strategies to improve transdermal iontophoretic drug delivery.” *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **60.** 179-191, (2005).
5. **Doukas, A.G., Kollias, N.**, “Transdermal drug delivery with pressure wave” *Adv. Drug Del. Rev.* **56.** 559-579, (2004).
6. **Hekimoğlu Konur, S.**, “Perkütan absorpsiyonu in vivo inceleme yöntemleri”. *FABAD Farm. Bil. Der.* **12.** 26-38 (1987).
7. **Barry, B.W.**, “Is transdermal drug delivery research still important today?” *DDT*, **6 (19).** 967-971, (2001).
8. **Hadgraft, J.** “ Dermal and Transdermal Delivery” in Modified Release Drug Delivery Technology, Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S. (eds.), Marcel Dekker, Inc., NewYork-Basel, 472-480 (2003).
9. **Sung, K.C., Fang, J.Y., Hu, O.Y.P.**, “Delivery of nalbuphine and its prodrugs across skin by passive diffusion and iontophoresis” *J. Controlled Rel.* **67.** 1-8, (2000).
10. **Inoue, K., Ogawa, K., Okada J., Sugibayashi, K.**, “ Enhancement of skin permeation of ketotifen by supersaturation generated by amorphous form of the drug” *J. Controlled Rel.* **108.** 306-318, (2005).
11. **Matsuda, H., Arima, H.**, “Cyclodextrins in transdermal and rectal delivery” *Adv. Drug Del. Rev.* **36.** 81-99, (1999).
12. **Li, H., Li, S., Wang, Y., Yao H., Zhang, Y.**, “Effect of vehicles and enhancers on the topical delivery of cyclosporin A” *Int. J. Pharm.* **311.** 182-186, (2006).
13. **Cevr, G.**, “Lipid vesicles and other colloids as drug carriers on the skin.” *Adv. Drug Del. Rev.* **56.** 675-711, (2004).

14. Gupta, P.N., Mishra, V., Rawat, A., Dubey, P., Mahor, S., Jain, S., Chatterji, D.P., Vyas, S.P., “Non-invasive vaccine delivery in transfersomes, niosomes and liposomes: a comparative study.” *Int. J. Pharm.* **293**. 73-82, (2005).
15. Elsayed, M.M.A., Abdallah, O.Y., Naggar, V.F., Khalafallah, N.M., “Deformable liposomes and ethosomes: mechanism of enhanced skin delivery” *Int. J. Pharm.* **322**. 60-66, (2006).
16. Fang, J.Y., Fang, C.L., Liu, C.H., Su, Y.H., “Lipid nanoparticles as vehicles for topical psoralen delivery: Solid lipid nanoparticles (SLN) versus nanostructured lipid carriers (NLC)” *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **70**. 633-640, (2008).
17. Liu, W., Hu, M., Liu, W., Xue, C., Xu, H., Yang, X.L., “Investigation of the carbopol gel of solid lipid nanoparticles for the transdermal iontophoretic delivery of triamcinolone acetonide acetate” *Int. J. Pharm.* **364**. 135-141, (2008).
18. Pardeike, J. Hommoss, A., Müller, R.H., “Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products.” *Int. J. Pharm.* **366**. 170-184, (2009).
19. Williams, A.C., Barry, B.W., “Penetration enhancers” *Adv. Drug Del. Rev.* **56**. 603-618, (2004).
20. DeGraaff, A.M., Li, G.L., VanAelst, A.C., Bouwstra, J.A., “Combined chemical and electrical enhancement modulates stratum corneum structure” *J. Controlled Rel.* **90**. 49-58, (2003).
21. Femenia-Font, A., Balaguer-Fernandez, C., Merino, V., Rodilla, V., Lopez-Castellano, A., “Effect of chemical enhancers on the in vitro percutaneous absorption of sumatriptan succinate” *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **61**. 50-55, (2005).
22. Ren, C., Fang, L., Ling, L., Wang, Q., Liu, S., Zhao, L.G., He, Z., “Design and in vivo evaluation of an indapamide transdermal patch” *Int. J. Pharm.* **370**. 129-135, (2009).
23. Amnuakit, C., Ikeuchi, I., Ogawara, K., Higaki, K., Kimura, T., “Skin permeation of propranolol from polymeric film containing terpene enhancers for transdermal use” *Int. J. Pharm.* **289**. 167-187, (2005).
24. Pillai, O., Panchagnula, R., “Transdermal delivery of insulin from poloxamer gel: ex vivo and in vivo skin permeation studies in rat using iontophoresis and chemical enhancers” *J. Controlled Rel.* **89**. 127-140, (2003).

25. Fang, J.Y., Hwang, T.L., Huang, Y.B., Tsai, Y.H., “Transdermal iontophoresis of sodium nonivamide acetate V. Combined effect of physical enhancement methods.” *Int. J. Pharm.* **235**. 95-105, (2002).
26. Lopez, R.F.V., Bentley, L.B., Delgado-Charro, M.B., Guy, R.H., “Optimization of aminolevulinic acid delivery by iontophoresis” *J. Controlled Rel.* **88**. 65-70, (2003).
27. İnal, Ö., Kılıçarslan, M., Ari, N., Baykara, T., “In vitro and in vivo transdermal studies of atenolol using iontophoresis” *Acta Pol. Pharm.-Drug Res.* **65 (1)**. 29-36, (2008).
28. Xu, Q., Ibrahim, S.A., Higuchi, W.I., Li, S.K., “Ion-exchange membrane assisted transdermal iontophoretic delivery of salicylate and acyclovir” *Int. J. Pharm.* **369**. 105-113, (2009).
29. Takmaz, E.A., İnal, Ö., Baykara, T., “Studies on transdermal delivery enhancement of zidovudine” *AAPS PharmSciTech.* **(10)1**. 88-97, (2009). DOI: 10.1208/s12249-008-9179-9).
30. Prasad, R., Koul, V., Anand, S., Khar, R.K., “Effect of DC/mDC iontophoresis and terpenes on transdermal permeation of methotrexate: in vitro study.” *Int. J. Pharm.* **333**. 70-78, (2007).
31. Regnier, V., DeMorre, N., Jadoul, A., Preat, V., “Mechanisms of a phosphorothioate oligonucleotide delivery by skin electroporation” *Int. J. Pharm.* **184**. 147-156, (1999).
32. Jiang, G., Zhu, D., Zan, J., Ding, F., “Transdermal drug delivery by electroporation: The effects of surfactants on pathway lifetime and drug transport.” *Chin. J. Chem. Eng.* **15 (3)**. 397-402, (2007).
33. Burgess, S., Zhao, Y.L., Sen, A., Wen Hui, S., “Resealing of electroporation of porcine epidermis using phospholipids and poloxamers” *Int. J. Pharm.* **336**. 269-275, (1997).
34. Becker, S.M., Kuznetsov, A.V., “Thermal in vivo skin electroporation pore development and charged macromolecule transdermal delivery: a numerical study of the influence of chemically enhanced lower lipid phase transition temperatures” *Int. J. Heat Mass Transfer* **51**. 2060-2074, (2008).
35. Wallace, M.S., Ridgeway, B., Jun, E., Schulteis, G., Rabussay, D., Zhang, L., “Topical delivery of lidocaine in healthy volunteers by electroporation, electroincorporation, or iontophoresis: an evaluation of skin anesthesia. *Regional Anesth. Pain Med.* **26 (3)**. 229-238, (2001).
36. Boucaud, A., Garrigue, M.A., Machet, L., Vaillant, L., Patat, F., “Effect of sonication parameters on transdermal delivery of insulin to hairless rats” *J. Controlled Rel.* **81**. 113-119, (2002).

37. **Smith, N.B., Lee, S., Shung, K.K.**, "Ultrasound-mediated transdermal in vivo transport of insulin with low-profile cymbal arrays." *Ultrasound in Med. & Biol.* **29 (8)**. 1205-1210, (2003).
38. **Lee, S., McAuliffe, D.J., Kodama, T., Doukas, A.G.**, " In vivo transdermal delivery using a shock tube" *Shock Waves*. **10**. 307-311, (2000).
39. **Teo, A.L., Shearwood, C., Ng, K.C., Lu, J., Moochhala, S.**, "Transdermal microneedles for drug delivery applications." *Materials Science and Engineering B*. **132**. 151-154, (2006).
40. **Kendall, M.**, "Engineering of needle-free physical methods to target epidermal cells for DNA vaccination." *Vaccine* **24**. 4651-4656, (2006).
41. **Giudice, E.L., Campbell, J.D.**, "Needle-free vaccine delivery." *Adv. Drug Del. Rev.* **58**. 68-89, (2006).
42. **Ding, Z., Verbaan, F.J., Bivas-Benita, M., Bungener, L., Huckriede, A., VanDerBerg, D.J., Kertsen, G., Bouwstra, J.A.**, "Microneedle arrays for the transcutaneous immunization of diphtheria and influenza in BALB/c mice" *J .Controlled Rel.* (2009). Doi: 10.1016/j.jconrel.2009.01.025
43. **Li, G., Badkar, A., Nema, S., Sekhar Kolli, C., Banga, A.J.**, "In vitro transdermal delivery of therapeutic antibodies using maltose microneedles" *Int. J. Pharm.* **368**. 109-115, (2009).
44. **Cevr, G.**, "Transfersomes: Innovative transdermal drug carriers" in *Modified Release Drug Delivery Technology*, Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S. (eds.), Marcel Dekker, Inc., NewYork-Basel, 533-546, (2003).
45. **Müller, R.H., Wissing, S.A.**, "SLN and Lipopearls for topical delivery of active compounds and controlled release" in *Modified Release Drug Delivery Technology*, Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S. (eds.), Marcel Dekker, Inc., NewYork-Basel, 571-587, (2003).
46. **Gasco, M. R.**, "Lipid nanoparticles:perspectives and challenges" *Adv. Drug Del. Rev.* **59**. 6377-378, (2007).
47. **Cengiz, E., Wissing, S.A., Müller, R.H.,Yazan, Y.**, "Sunblocking Efficiency of Various Ti2O-Loaded Solid Lipid Nanoparticle Formulations", *Int.J.Cosm.Sci.* **28**. 371-378, (2006).
48. **Prausnitz, M.R., Ackley, D.E., Gyory, J.R.**, "Microfabricated microneedles for transdermal drug delivery" in *Modified Release Drug Delivery Technology*, Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S. (eds.), Marcel Dekker, Inc., NewYork-Basel, 513-522, (2003).

49. **Sonakın, Ö., Karataş, A.**, “Mikrofabrikasyon teknolojisi ve ilaç taşıyıcı sistemler üzerinde uygulamaları.” *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, **36 (1)**. 47-74, (2007).
50. **Prausnitz, M.R.**, “Microneedles for transdermal drug delivery.” *Adv. Drug Del. Rev.* **56**. 581-587, (2004).
51. **Arora, A., Prausnitz, M.R., Mitragotri, S.**, “Micro-scale devices for transdermal drug delivery” *Int. J. Pharm.* **364**. 227-236, (2008).
52. **Singh, P., Maibach, H.I.**, “Iontophoresis in drug delivery: Basic principles and applications” *Critical Rew. Ther. Drug Carr. Syst.* **11 (2-3)**. 161-213, (1994).
53. **Banga, A.J.**, “Iontophoretic transdermal delivery” in *Electrically Assisted Transdermal and Topical Drug Delivery*, Banga A.J. (ed.), Taylor and Francis, UK-USA, p.13-32, (1998).
54. **Banga, A.J.**, “Electrically Assisted Transdermal Delivery of Drugs” in *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Wise, D.L. (ed.), Marcel Dekker, 567-581, (2000).
55. **Kalia, Y.N., Naik, A., Garrison, J., Guy, R.H.**, “Iontophoretic drug delivery” *Adv. Drug Del. Rev.* **56**. 619-658, (2004).
56. **Panchagnula, R., Pillai, O., Nair, V.B., Ramarao, P.**, “Transdermal iontophoresis revisited” *Current Opinion in Chemical Biology.* **4**. 468-473, (2000).
57. **Sekkat, N., Naik, A., Kalia, Y.N., Glikfelde, P., Guy, R.H.**, “Reverse iontophoresis monitoring in premature neonates: feasibility and potential” *J. Controlled Rel.* **81**. 83-89, (2002).
58. **Değim, İ.T., İlbasmış, S., Dundaroz, R., Oguz, Y.**, “Reverse iontophoresis: a non-invasive technique for measuring blood urea level” *Pediatr. Nephrol.* **18**. 1032-1037, (2003).
59. **Leboulanger, B., Guy, R.H., Delgado-Charro, M.B.**, “Non, invasive monitoring of phenytoin by reverse iontophoresis” *Eur. J. Pharm. Sci.* **22**. 427-433, (2004).
60. **Wascotte, V., Leboulanger, B., Guy, R.H., Delgado-Charro, M.B.**, “Reverse iontophoresis of lithium:electrode formulation using a thermoreversible polymer” *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **59**. 237-240, (2005).
61. **Ching, C.T.S., Connolly, P.**, “Reverse iontophoresis: a non-invasive technique for measuring blood lactate level” *Sensors and Actuators B.* **129**. 352-358, (2008).

62. **Anke, S., Jeanneret, F., Fathi, M., Hochstasser, D., Rudaz, S., Veuthey, J.L., Guy, R.H., Delgado-Charro, M.B.**, “Extraction of aminoacids by reverse iontophoresis in vivo” *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **72**. 226-231, (2009).
63. **Banga, A.J.**, “Transdermal delivery by electroporation” in *Electrically Assisted Transdermal and Topical Drug Delivery*, Banga A.J. (ed.), Taylor and Francis, UK-USA, p.95-107, (1998).
64. **Prausnitz, M.R.**, “A practical assessment of transdermal drug delivery by skin electroporation” *Adv. Drug Del. Rev.* **35**. 61-76, (1999).
65. **Mitragotri, S., Kost, J.** “Low frequency sonophoresis: A review” *Adv. Drug Del. Rev.* **56**. 589-601, (2004).
66. **Machet, L., Boucaud, A.**, “Phonophoresis: efficiency, mechanism and skin tolerance. *Int. J. Pharm.* **243**: 1-15, (2002).
67. **Farahmand, S., Maibach, H.I.**, “Transdermal drug pharmacokinetics in man: interindividual variability and partial prediction” *Int J. Pharm.* **367**. 1-15, (2009).
68. **Morgan, T.M., Reed, B.L., Finnin, B.C.**, “Metered-Dose Transdermal Spray (MDTS)) in Modified Release Drug Delivery Technology, Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S. (eds.), Marcel Dekker, Inc., NewYork-Basel, 523-531, (2003).
69. **Fraser, I.S., Weisberg, E., Kumar, N., Kumar, S., Humberstone, A.J., McCrossin, L., Shaw, D., Tsong, Y.Y., Sitruk-Ware, R.**, “An initial pharmacokinetic study with a Metered Dose Transdermal System for delivery of the progestogen Nestorone as a possible future contraceptive” *Contraception* **76**. 432-438, (2007).
70. **Thomas, B.J., Finnin, B.C.**, “The transdermal revolution” *DDT*. **9 (16)**. 697-703, (2004).
71. **Padmanabhan, R., Gale, R.M., Phipps, J.B., Van Osdol, W.W., Young, W.** “D-TRANS technology” in *Modified Release Drug Delivery Technology*, Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S. (eds.), Marcel Dekker, Inc., NewYork-Basel, 481-498, (2003).
72. **Phipps, J.B., Padmanabhan, R.V., Young, W., Panos, R., Chester, A.E.**, “E-TRANS technology” in *Modified Release Drug Delivery Technology*, Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S. (eds.), Marcel Dekker, Inc., NewYork-Basel, 499-511, (2003).
73. **Cormier, M., Daddona, P.E.**, “Macroflux technology for transdermal delivery of therapeutic proteins and vaccines” in *Modified Release Drug Delivery Technology*, Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S. (eds.), Marcel Dekker, Inc., NewYork-Basel, 590, (2003).

74. **Lin, WQ., Cormier, M., Samiee, A., Griffin, A., Johnson B., Teng, C-L., Hardee, G.E., Daddona, P.E.**, “Transdermal delivery of antisense oligonucleotides with Microprojection patch (Macroflux) technology” *Pharm. Res.* **18 (12)**. 1789-1792, (2001).
75. <http://www.dermaroller.co.nz>
76. **Badran, M.M., Kuntsche, J., Fahr, A.**, “Skin penetration enhancement by a microneedle device (Dermaroller) in vitro: Dependency on needle size and applied formulation” *Eur. J. Pharm. Sci.* **36**. 511-523, (2009).
77. **Pass, F., Hayes, J.**, “Needle free drug delivery” in Modified Release Drug Delivery Technology, Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S. (eds.), Marcel Dekker, Inc., NewYork-Basel, 601-603, (2003).
78. **Bellhouse, B.J., Kendall, M.A.F.**, “Dermal PowderJect Device” in Modified Release Drug Delivery Technology, Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S. (eds.), Marcel Dekker, Inc., NewYork-Basel, 607-61, (2003).
79. **Levy, A.**, “IntraJect: Prefilled, disposable, needle-free injection of liquid drugs and vaccines” in Modified Release Drug Delivery Technology, Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S. (eds.), Marcel Dekker, Inc., NewYork-Basel, 619-631, (2003).
80. **Moeller, E.H., Jorgensen, L.**, “Alternative routes of administration for systemic delivery of protein pharmaceuticals” *Drug Discovery Today: Technol.* (2008), doi: 10.1016/j.ddtec.2008.11.005.
81. www.alteatherapeutics.com/mediacoverage/OnDrugDelivery_Final.pdf
82. **Pickup, J.C., Hussain, F., Evans, N.D., Sachedina, N.**, “In vivo glucose monitoring: the clinical reality and promise.” *Biosensors and Bioelectronics.* **20 (10)**. 1897-1902, (2004).
83. **Tura, A., Maran, A., Pacini, G.**, “Non-invasive glucose monitoring: assessment of Technologies and devices according to quantitative criteria” *Diabetes Res. Clin. Pract.* **77**. 16-40, (2007).
84. **Montagnana, M., Caputo, M., Giavarina, D., Lippi, G.**, “Overwiev on self-monitoring of blood glucose” *Clinica Chimica Acta.* **402**. 7-13, (2009).
85. **Zempsky, W.T., Sullivan, J., Paulson, D.M., Hoath, S.B.**, “Evaluation of a low-dose lidokaine iontophoresis system for topical anaesthesia in adults and children: a randomized, controlled trial” *Clinical Ther.* **26 (7)**. 1110-1119, (2004).

86. Naik, A., Kalia Y.N., Guy, R.H., “Transdermal drug delivery: overcoming the skin’s barrier function” *PSTT*. **3 (9)**. 318-324, (2000).
87. Barben, J., Amman, R.A., Metlagel, A., Schoeni, M.H., “Conductivity determined by a new sweat analyzer compared with chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis” *The J. Pediatrics*. **Feb.** 183-188, (2005).
88. Ferrera, K.W., “Driving delivery vehicles with ultrasound” *Adv. Drug. Del. Rev.* **60**. 1097-1102, (2008).
89. <http://www.echotx.com/SonoPrep+Drug+Delivery>
90. Magnusson, B.M., Walters, K.A., Roberts, M.S., “Veterinary drug delivery: potential for skin penetration enhancement” *Adv. Drug Del. Rev.* **50**. 205-227, (2001).
91. Riviere, J.E., Papich, M.G., “Potential and problems of developing transdermal patches for veterinary applications” *Adv. Drug Del. Rev.* **56**. 175-203, (2001).
92. Mills, P.C., Cross, E.S., “Transdermal drug delivery: basic principles for the veterinarian” *The Veterinary Journal*. **172**. 218-233, (2006).

Received: 20.04.2009

Accepted: 20.05.2009