

Transdermalna dostava zdravilnih učinkovin

Transdermal drug delivery

Mirjana Gašperlin

Povzetek: Transdermalna dostava učinkovin je privlačna alternativa konvencionalnemu peroralnemu ali parenteralnemu dajanju. Težavo pri tem vnosu predstavlja rožena plast kože, ki zaradi svoje strukture deluje kot bariera, ki omejuje transport molekul skozi kožo. Ena od nujnih zahtev uspešnega transdermalnega transporta je zato čim bolj zmanjšati ta barierni upor. V članku je opisanih nekaj pristopov, ki vključujejo optimizacijo pasivne difuzije, spremembo strukture rožene plasti z dodatkom pospeševalcev, uporabo električno podprtih metod kot so iontoforeza, elektroporacija in ultrazvok ter invazivni pristop z mikroiglami. Prikazan je tudi razvoj transdermalnih terapevtskih sistemov, predvsem transdermalnih obližev in novejših tehnologij.

Ključne besede: transdermalni obliži, rožena plast, pospeševalci penetracije, iontoforeza, ultrazvok, mikroigle

Abstract: Transdermal drug delivery offers an attractive alternative to the conventional drug delivery methods of oral administration and injections. However, stratum corneum acts as a barrier that limits the penetration of molecules through the skin. Overcoming this barrier function for the purpose of transdermal drug delivery has been a necessarily task for the pharmaceutical scientists. This article consider the possibilities for overcoming skin barrier by optimization of the passive diffusion, the modification of stratum corneum by chemical enhancers, by electrically assisted methods such as ultrasound, iontophoresis, electroporation and invasive approach using microneedles. Finally development of transdermal delivery systems has been discussed, especially transdermal patches and novel non-patch technologies.

Key words: transdermal patch, stratum corneum, penetration enhancers, iontophoresis, ultrasound, microneedles.

1 Uvod

Transdermalni terapevtski sistemi – TTS (transdermal delivery systems) so izdelki, ki jih apliciramo na površino kože z namenom dostave zdravilne učinkovine skozi kožo v sistemski krvni obtok in posledično distribucijo do receptorskih mest, ki so oddaljena od mesta aplikacije. Začetek raziskav na tem področju sega v sredino 70-ih let, optimizem, ki ga je bilo čutiti takrat, pa je odmeval v številnih objavah in leta 1981 registriranem prvem transdermalnem obližu. Danes transdermalni sistemi tekmujejo s peroralnimi oblikami kot najbolj uspešno inovativno raziskovalno področje.

TTS izkazujejo številne prednosti, ki so tako terapevtske kot tehnološke. To so: konstantne koncentracije v plazmi in s tem zmanjšanje tveganja stranskih učinkov, zmanjšanje pogostosti odmerjanja, boljšo complianco in izognitev predsistemskemu metabolizmu. Alternativno so uporabni tudi v situacijah, ki zahtevajo minimalno sodelovanje bolnika. So enostavni za aplikacijo, lahko ostanejo na koži dlje časa (do 7 dni) in se po terapiji enostavno odstranijo. Velikost odmerka določamo enostavno z velikostjo obliža (1). Pomanjkljivosti TTS pa so: iritacija kože, relativno visoki stroški izdelave in manj sprejemljiv kozmetični izgled (2).

2 Barierne lastnosti kože

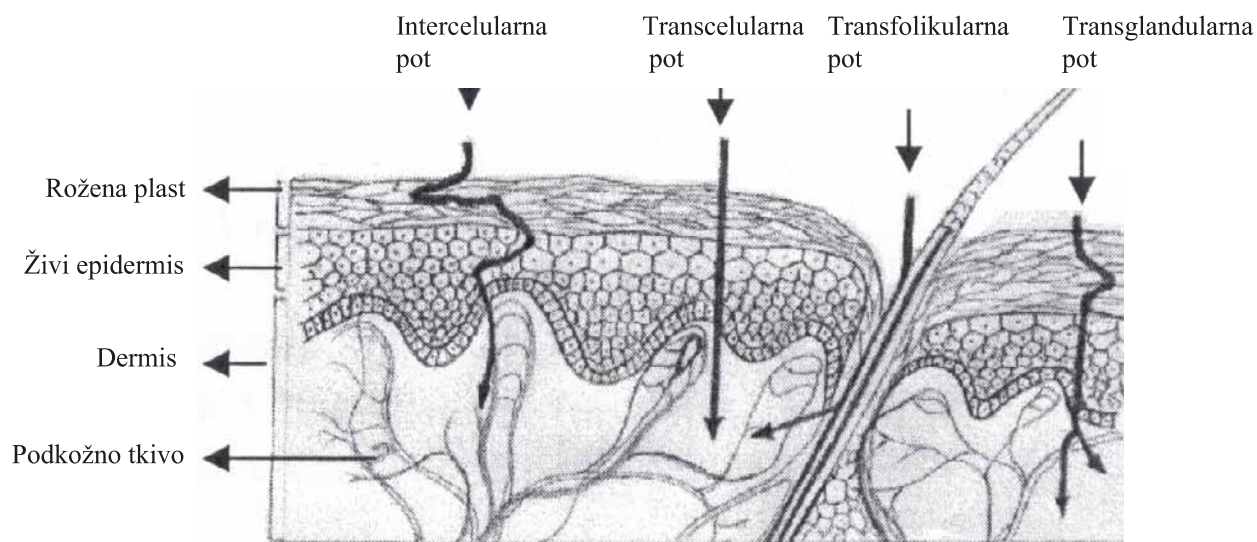
Koža je največji - njena površina pri poprečnem človeku znaša 1.8 m² in predstavlja 17% mase celotnega organizma in zelo lahko dostopen organ človeškega telesa (3). V nasprotju z gastrointestinalno mukozo, katere namen je učinkovita absorpcija različnih molekul, je glavna

naloga kože zaščita notranjosti organizma. Obrambno sposobnost kože zagotavlja predvsem rožena plast. To je najbolj zunanja, nekaj µm debela plast kože, ki jo sestavljajo sploščene, mrtve celice, napolnjene s keratinom in potopljene v lipidno ogrodje, ki ga sestavljajo ceramidi, holesterol in proste maščobne kisline. Struktura rožene plasti, ki jo pogosto opisujemo kot model opeke in malte, predstavlja veliko oviro za difuzijo. Nepolarni lipidi so nasičeni in tekoče kristalne strukture, ki jih tvorijo, so manj prepustne kot običajne membrane v telesu. Zunajcelični lipidi predstavljajo približno 1% difuzijske površine rožene plasti (4).

Različne poti, skozi katere lahko učinkovine prehajajo v kožo in skozi njo, preden dosežejo sistemski krvni obtok, so prikazane na sliki 1. Mogoči prehodi so transcelularno, intercelularno ali skozi kožna izvodila - lasne mešičke (transfolikularno) oz. izvodila žlez lojnic (transglandularno) (4). Čeprav predstavlja površina kožnih izvodil samo 0.1% razpoložljive površine za transport, je ta pot lahko pomembna za prehod ionov in velikih molekul, za katere je rožena plast neprepustna. Na lasne folikle ciljajo tudi nekateri polimeri in koloidni nosilni sistemi (5).

3 Kriteriji za izbor učinkovin, primernih za transdermalno dostavo

Glede na dejstvo, da je koža tako učinkovita bariera za transport molekul, je potrebno natančno identificirati razloge za tovrstno

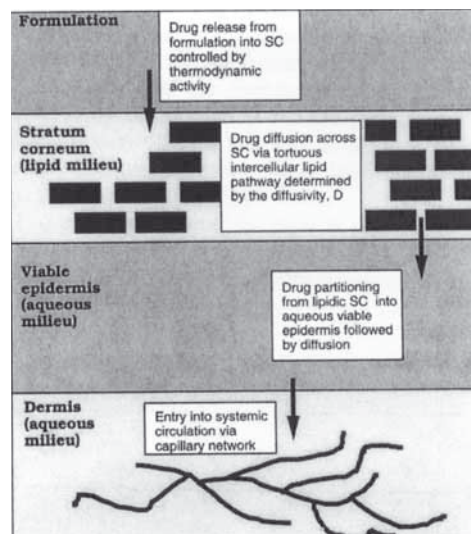


Slika 1: Poti prehoda skozi kožo

dostavo. S prehodom skozi kožo se izognemo predsistemskemu metabolizmu. Koža ima veliko površino, ki je lahko dostopna. Transdermalna dostava je neinvazivna in omogoča kontinuirano intervencijo (prestavitev, odstranitev ali nadomestitev). Nadaljnje prednosti transdermalne dostave so odraz napredujočih tehnologij in vključujejo možnost zadržanega sproščanja (primerno za učinkovine s kratkim biološkim razpolovnim časom, ki zahtevajo pogosto peroralno ali parenteralno dajanje) in nadzorovano vhodno kinetiko, ki je še zlasti pomembna za učinkovine z ozkim terapevtskim indeksom (6). S tem načinom ne moremo doseči hitre absorpcije, pač pa je primerna za počasno, zadržano sproščanje skozi določen čas. Velik difuzijski upor, ki ga nudi rožena plast, določa tudi velikost odmerka; dnevni odmerek, ki se lahko absorbira iz obliža sprejemljive velikosti, je manjši od 10 mg. Potencialna učinkovina mora biti torej farmakološko potentna, kar pomeni, da so zahtevane krvne koncentracije v območju ng/ml ali manjše (6).

3.1 Fizikalno - kemijske osnove transdermalnega transporta

Sproščanje zdravilnih učinkovin iz TTS na koži in njihov transport do sistemskega obtoka je večstopenjski proces, ki vključuje: raztapljanje in sproščanje iz vehikla (a), porazdelitev v roženo plast (b), difuzijo skozi roženo plast, predvsem preko intercelularnih lipidov (c), porazdelitev iz rožene plasti v bolj hidrofilen živi epidermis (d); difuzijo skozi živi epidermis do zgornjih plasti dermisa (e) in vstop v lokalno kapilarno mrežo in sistemsko cirkulacijo (f) – slika 2 (7). Stopnja, ki omejuje hitrost celotnega procesa večine učinkovin, je transport skozi roženo plast. Idealno mora učinkovina izkazovati tako topnost v vodi kot tudi v lipidih. Če je preveč hidrofilna, ne bo mogla skozi roženo plast, če pa je preveč lipofilna, bo v njej ostala.



Slika 2: Shematska predstavitev procesov pri transdermalnem transportu (7)

Mobilnost učinkovine

Ko se učinkovina porazdeli v roženi plasti, mora biti zadosti mobilna, da lahko difundira skozi njo. Difuzija ne poteka po Stokes – Einsteinovi enačbi, ki je značilna za sferične delce v tekočini. Znotraj rožene plasti je difuzija otežena zaradi gelskega lipidnega ogrodja. Lastnosti te difuzije lahko opišemo s teorijo prostega volumna, kjer difuzija

poteka z dinamično izmenjavo molekul z domenami prostega volumna ali luknjami v membrani. Modeli membranske difuzije so zelo odvisni od velikosti molekule, kar je razvidno iz spodnje enačbe:

$D_m = D_o \times \exp^{-\beta MV}$	
D_m	difuzijski koeficient učinkovine skozi membrano
D_o	difuzijski koeficient hipotetičnega permeanta z molekulskim volumnom 0
β	konstanta membrane; poprečni prosti volumen razpoložljiv za difuzijo: 30cm ³ /mol za lipidne membrane
MV	molekularni volumen učinkovine, ki ga lahko nadomestimo z molekulsko maso

Difuzijski koeficient učinkovine eksponentno pada z naraščajočim molekulskim volumnom (in s tem z molekulsko maso), kar dokazuje pomembnost omejitve velikosti molekulske mase pri transportu učinkovine skozi kožo (6).

V tabeli 1 so zbrane želene lastnosti, ki jih mora imeti učinkovina, da je primerna za transdermalni transport (4,6).

Tabela 1: Zahteve za učinkovine in idealno območje za transdermalni transport

Topnost v vodi	manj kot 1mg/ml
Lipofilnost	$10 \leq K_{o/w} \leq 1000$
Molekulska masa	≤ 500 da
Tališče	$\leq 200^{\circ}\text{C}$
pH vodne raztopine	5 - 9
Odmerek	≤ 10 mg/dan
Razpolovni čas	10 ur ali krajši
Biorazpoložljivost po peroralni aplikaciji	nizka
Terapevtski indeks	ozek

4 Pristopi povečanja permeabilnosti učinkovin skozi kožo

Zahteva po zmanjševanju bariernega upora rožene plasti je pomembna vsaj iz dveh razlogov:

- da povečamo permeabilnost učinkovine skozi roženo plast in
- da razširimo območje primernih kandidatov za transdermalni transport.

Obstaja več strategij za doseg tega cilja, ki so različno kompleksne in različno učinkovite.

4.1 Optimiranje pasivne difuzije

Permeabilnost skozi kožo lahko opišemo s Fickovo enačbo, ki velja za pasivno difuzijo molekul skozi roženo plast, ki predstavlja membrano, ki omejuje sproščanje:

$$J = (KD_{sc}Cs) / h_{sc}$$

J	transdermalni pretok učinkovine
D_{sc}	difuzijski koeficient v roženi plasti
C_s	nasičena topnost učinkovine v vehiklu
K	porazdelitveni koeficient koža/vehikel
h_{sc}	efektivna debelina rožene plasti

V skladu z enačbo lahko povečamo transdermalni transport s povečanjem difuzije in porazdelitve učinkovine skozi kožo in s povečanjem njene topnosti v vehiklu. Najenostavnejši pristop k optimiranju transdermalnega prehoda vključuje izbor primerne nosilnega sistema, to je spremembo $K/C_{veh.}$. Veliko inovativnih pristopov razširja ta koncept na nastanek supernasičenih sistemov, mikroemulzij ali liposomov (6). Spreminjamo lahko tudi učinkovino, tako da sintetiziramo derivate, ki so bolj lipofilni, s čimer olajšamo transport, v biološkem okolju pa se nato po encimski ali kemični razgradnji sprosti zdravilna učinkovina. Tak »pro-drug« pristop se je izkazal za uspešnega pri nesteroidnih antirevmatikih: esterifikacija betametazona v betametazon 17-valerat je povečala dermalno potentnost za 450 krat (6).

4.2 Kemičen pristop - pospeševalci penetracije

Eden od najbolj razširjenih pristopov za povečanje transdermalnega transporta vključuje dodatek pospeševalcev penetracije. To so molekule, ki so sposobne reverzibilno spremeniti barierne lastnosti rožene plasti in s tem omogočiti molekulam s šibko penetracijsko sposobnostjo dostop v membrane. Tako delujejo številne spojine: alkoholi (etanol, dekanol), polialkoholi, pirolidoni, amini, amidi, maščobne kisline, sulfoksidi (dimetilsulfoksid), estri, terpeni, površinsko aktivne snovi idr. Strukturna različnost teh snovi pogojuje tudi različne mehanizme delovanja, ki vključujejo: a) povečanje topnosti učinkovin v vehiklu; b) povečanje topnosti učinkovine v roženi plasti, kar olajšuje porazdelitev učinkovine iz vehikla v kožo; c) zmanjšanje difuzijske bariere rožene plasti s perturbacijo v medcelične lipide ali vplivom na intracelularni keratin; d) pospeševanje porazdeljevanja učinkovine med roženo plastjo in živim epidermisom. Potencialni mehanizmi so še delovanje na dezmosomalne povezave med korneociti ali sprememba metabolične aktivnosti kože (8, 9).

4.3 Fizikalni pristopi

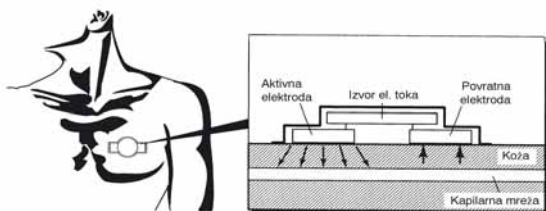
Ena od glavnih prednosti transdermalnih sistemov je, da omogočajo nadzorovano in zadržano sproščanje učinkovin, ki imajo kratek biološki razpolovni čas in zahtevajo pogosto odmerjanje. Učinkovine s takimi lastnostmi so tudi biotehnološke učinkovine kot so peptidi, proteini in oligonukleotidi. So visoko specifične in potentne, zelo labilne in zato manj primerne za vgrajevanje v klasične farmacevtske oblike. Na nesrečo so te učinkovine tudi velike, polarne ali nabite, to pa so lastnosti, ki ponavadi izključujejo transdermalno dostavo. Vendar je napredek v fizikalnih pristopih v zadnjem času omogočil dostavo tudi takim učinkovinam. Fizikalni pristopi so lahko neinvazivni, kamor prištevamo: iontoforezo, elektroporacijo, ultrazvok ali invazivni, kamor sodijo mikroigle.

Iontoforeza

Iontoforeza je definirana kot metoda v zdravstvu, ki uporablja šibek električni tok (do 0,5 mA/cm²) za transport spojin z nabojem in močno polarnih spojin (brez naboja) skozi kožo in v telesna tkiva. Pri tem je

transport bistveno hitrejši od pasivnega transporta iste spojine skozi kožo. Osnovne komponente iontoforeznega sistema so prikazane na sliki 3:

- a) aktivna elektroda s prostorom za učinkovino z dodatki
- b) povratna elektroda z elektrolitom, ki sklene električni krog
- c) izvor električnega toka



Slika 3. Shematski prikaz dostave učinkovin z iontoforezo

Omejitev te metode predstavlja zahteva, da mora učinkovina imeti naboj. Spojine brez naboja v manjši meri sicer potujejo skupaj z nabitimi, je pa v tem primeru težko predvideti dostavljeno količino učinkovine. Dostavljen odmerek učinkovine ni natančno določen. Ker električni tok povzroči poleg transporta učinkovine tudi migracijo ostalih ionov, je izkoristek toka za transport učinkovine običajno nizek. Izkoristek je odvisen tudi od same spojine in le v majhni meri tudi od lastnosti kože. Zato ga je potrebno določiti za vsak iontoforezni sistem posebej. Tok pri iontoforezi mora biti konstanten ali pa se mora nadzorovano spreminjati, če gre za programirano dostavo učinkovin. Vse to uvršča iontoforezo med tehnološko bolj zahtevne in s tem tudi dražje metode za dostavo učinkovin. Vendar pa je kljub visoki ceni, učinkovitosti in enostavnosti terapije tista, zaradi česar je iontoforeza vse bolj pomembna (10,11).

Elektroporacija

Elektroporacijo dosežemo z visoko napetostnimi pulzi (100 do 1000 V/cm) v zelo kratkih časovnih intervalih (10 μ s do 500ms), kar povzroči nastanek začasnih vodnih kanalčkov v strukturiranih lipidih. To je torej pojav, pri katerem se zaradi pojava električnega polja začasno poveča propustnost celičnih membran. Med tem časom lahko v celico vstopijo različne velike in majhne molekule, za katere je sicer celična membrana nepremagljiva ovira. Na elektroporacijo vplivajo številni dejavniki: električna poljska jakost, trajanje posameznega pulza, število in frekvenca pulzov ter fizikalni dejavniki - temperatura, prevodnost poracijskega medija, osmotski tlak,... Električno polje nizke jakosti ne prizadene celičnega preživetja ali celičnih organel, povzroči le minimalne motnje celičnih funkcij. Veliko podatkov, ki dokazujejo povečanje prehoda različnih spojin izhaja iz in vitro študij, medtem ko so in vivo študije in toksikološka preskušanja zelo skopa, kar pomeni, da bo potrebno klinični pomen metode še ovrednotiti (12).

Ultrazvok - sonoforeza

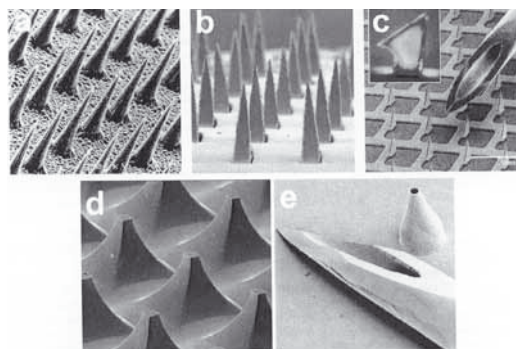
V zadnjih 10-ih letih so zelo številne raziskave na področju uporabe ultrazvoka za pospeševanje permeabilnosti skozi kožo (sonoforeza). Povečanje je zlasti signifikantno pri nizkih frekvencah (frekvence manjše od 100 kHz). Literaturni viri navajajo povečan transdermalni transport številnih nizkomolekularnih kot tudi visokomolekularnih učinkovin: med drugim lidokaina, insulina, eritropoetina, interferona idr. (13). Mehanizem pospešenega transporta še vedno ni popolnoma

raziskan. Večina raziskovalcev predpostavlja interakcije s strukturiranimi lipidi v roženi plasti zaradi kavitacije. Kolaps kavitacijskih mehurčkov blizu rožene plasti hipotetično poruši strukturo zaradi kavitacijsko generiranih valov ali curkov. Nekateri avtorji poročajo tudi o pospešenem transcelularnem in transfolikularnem transportu. Ultrazvok deluje sinergistično s številnimi kemijskimi pospeševalci (natrijev lavril sulfat, površinsko aktivne snovi), iontoforezo in elektroporacijo (14).

Raziskovalci proučujejo tudi uporabnost magnetnega polja za gibanje diamagnetnih snovi skozi kožo – magnetoforeza in fotomehanskih valov. Pri slednjih je bistveno to, da raztopino učinkovine namestimo na kožo, pokrijemo s črno polistirensko tarčo in obsevamo z laserjem. Rezultirajoči fotomehanski valovi obremenijo roženo plast in s tem povečajo njeno prepustnost (10).

Mikroigle

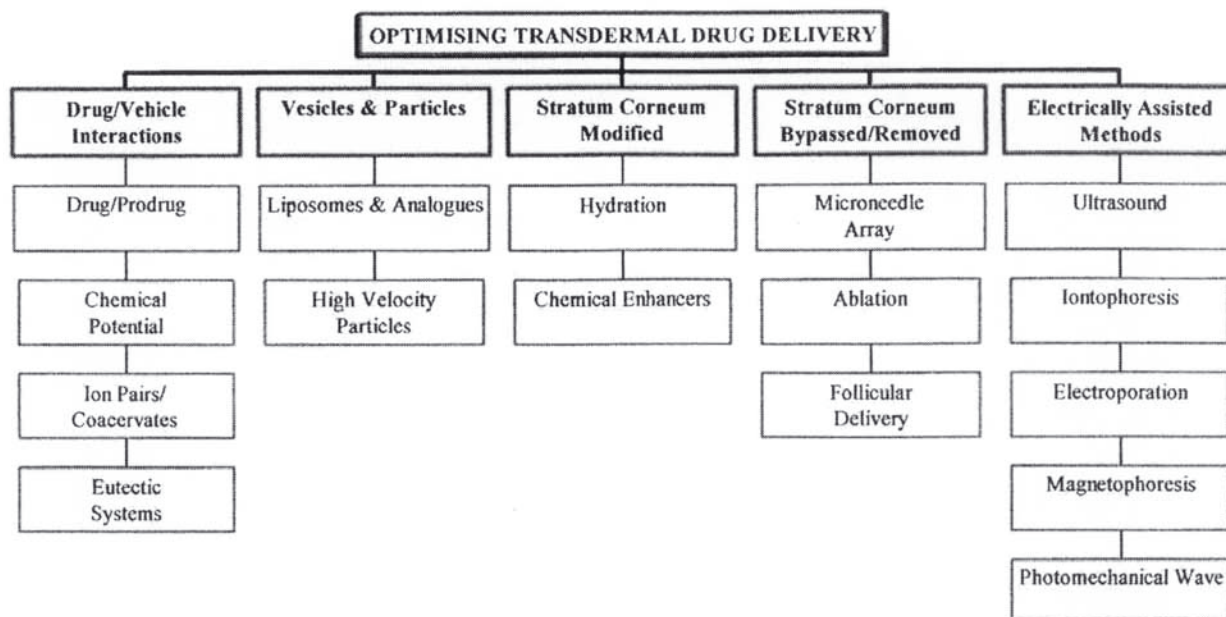
Raziskave za pospeševanje transporta vključujejo tudi bolj direktne pristope kot so epidermalna erozija, naprave, ki prebadajo kožo kot so visokofrekvenčne oscilacijske iglice, mikroigle ali curki suhih praškov z visoko hitrostjo. Največ podatkov je o mikroiglah, ki ustvarjajo kanalčke mikrometrskih velikosti za razliko od električno podprtih metod, kjer je velikost por v območju nm. Ta koncept je poznan že od leta 1970, realizacijo pa je šele v 90 -ih letih omogočil razvoj mikroelektronske industrije, ki je omogočila izdelavo takih igel. Glede na literaturne podatke se največ uporabljajo za dostavo učinkovin, proteinov, genskega materiala in cepiv. Nekaj različnih oblik igel prikazuje slika 4 (15). Čeprav avtorji obljublajo aplikacijo brez bolečin, v sedanji praksi ni dokazov, da bi prodrla le do globine 10-20 μ m, torej le v roženo plast in ne tudi do živega epidermisa, kjer se nahajajo živčni končiči. Kljub temu ta aplikacija velja za nebolečo, verjetno zaradi majhnosti igel (10, 15).



Slika 4: Mikroskopski posnetki različnih vrst mikroigel za transdermalno dostavo

- a.) Trdne mikroigle (150 μ m, na silikonski podlagi,
- b.) trdne mikroigle (1000 μ m, lasersko izrezane iz jeklenih lističev,
- c.) trdne mikroigle (330 μ m, na podlagi iz titanovih lističev, prevlečene z antigenom za dostavo cepiv,
- d.) trdne mikroigle (200 μ m, na podlagi iz silikona, potopljene v raztopino plazmida DNA za dostavo cepiv,
- e) votle mikroigle (500 μ m) (15)

V zgornjem besedilu je podrobneje prikazano nekaj najbolj razširjenih pristopov, slika 5 pa povzema še ostale postopke in tehnologije, ki jih danes izkoriščamo pri premagovanju bariernega upora rožene plasti (16).



Slika 5: Pristopi pri optimiranju transdermalnega transporta (16)

5 Razvoj transdermalnih sistemov

Danes so najpomembnejši TTS transdermalni obliži (emplastra transcutanea), ki jih vključuje tudi evropska farmakopeja in jih definira kot upogljive farmacevtske oblike različnih velikosti, ki vsebujejo eno ali več zdravilnih učinkovin. Uporabljamo jih na nepoškodovani koži za dostavo zdravilne učinkovine v sistemski obtok skozi kožno bariero. Farmacevtska oblika vsebuje zdravilno učinkovino in pomožne snovi, na primer stabilizatorje ali snovi, ki uravnavajo sproščanje ali pospešujejo transdermalno absorpcijo. Če transdermalne obliže nanašamo na suho, čisto kožo, nepoškodovano kožo, se z nežnim pritiskom roke ali prstov trdno adherirajo nanjo in jih kasneje z lahkoto odstranimo, ne da bi poškodovali kožo ali krovne plasti obliža. Obliž ne sme povzročati iritacije ali senzibilizacije kože niti po večkratni uporabi (17).

Glede na način vgrajevanja zdravilne učinkovine v obliž so možni trije pristopi (1):

- Učinkovina v adhezivni plasti
- Učinkovina v matriksu (ogrodju)
- Učinkovina v rezervoarju

Čeprav je v oblikovanju med transdermalnimi obliži veliko razlik, imajo nekaj skupnih značilnosti. Vsi vsebujejo krovno plast, zaščitno plast in adhezivno plast, ki morajo biti med seboj kompatibilne. Zunanja krovna plast je oporna in izdelek ščiti tako, da ne dopušča prehajanja zdravilnih učinkovin in običajno niti vode. Lahko je enake velikosti kot farmacevtska oblika, lahko tudi večja. Zaščitna plast je običajno sestavljena iz tanke plasti iz plastičnega ali kovinskega materiala. Pri odstranjevanju zaščitne plasti se ogrodje oz. rezervoar ali adhezivne snovi ne smejo ločiti od obliža. Krovna in zaščitna plast sta lahko iz različnih materialov, na primer polivinilklorida, polietilena,

polipropilena, etilenvinil acetata ali aluminijaste folije (1, 17).

Na adhezijo na kožo vplivata oblika, upogljivost in okluzivnost obliža. Okrogli obliži so primernejši od tistih z ostrimi robovi. Prisotnost vode lahko vpliva na adhezivne lastnosti, zato moramo upoštevati tudi okluzijo. Če ta traja dalj časa, lahko povzroči prekomerno hidratacijo, zaradi česar lahko pride do mikrobiološke kontaminacije, ki še poveča možnost iritacije ali senzibilizacije kože.

Transdermalni obliži so lahko enoplastni ali večplastni s trdnim ali poltrdnim ogrodjem. V tem primeru sestava in struktura ogrodja določata difuzijo zdravilne učinkovine v kožo. Ogrodje lahko vsebuje snovi, ki se pod pritiskom adherirajo na kožo. Obliž je lahko v obliki poltrdnega rezervoarja, katerega ena stran je membrana, ki kontrolira sproščanje in difuzijo zdravilne učinkovine iz farmacevtske oblike.

Transdermalno dostavo nekaterih učinkovin, predvsem gliceriltrinitrata omogočajo poleg obližev tudi klasične poltrdne farmacevtske oblike, kremni losjoni ali viskozne disperzije, ki jih nanesemo direktno na kožo. Primer: Nitrobid® – mazilo z 2% gliceriltrinitrata v podlagi iz lanolina in vazelina.

5.1 Transdermalni obliži na tržišču

Prelomnico v razvoju TTS predstavlja leto 1981, ko je farmacevtska družba Alza Corporation registrirala 1.transdermalni obliž Transderm – Scop® s skopolaminom za preprečevanje potovalne slabosti. V istem letu je bil s strani FDA odobren tudi Transderm – Nitro® z gliceriltrinitratom za zdravljenje angine pectoris (18). Uspeh tega pristopa danes potrjujejo številni registrirani transdermalni sistemi (v ZDA 35) za zdravljenje različnih bolezni – angine pectoris, hipertenzije, potovalne slabosti, blaženje simptomov v menopavzi, moškega hipogonadizma, bolečin, odvisnosti od nikotina, kontracepcije, urinarne inkontinence. Veliko izdelkov je v zadnjih

stopnjah razvoja in bodo razširile uporabnost TTS na nove indikacije kot je npr. Parkinsonova bolezen (2).

Učinkovine ali kombinacije učinkovin, ki so danes vgrajene v transdermalne obliže so naslednje (1):

- gliceriltrinitrat
- estradiol
- testosteron
- skopolamin
- klonidin
- fentanil
- nesteroidni antirevmatiki (flubiprofen, diklofenak hidroksietilpirolidin)
- nikotin

Učinkovine v razvoju: buprenorfin, rastni hormon, hidromorfon, insulin, lidokain, paratiroidni hormon, cepiva...(2).

5.2 Ostali transdermalni sistemi - MTDS

Ena od smeri razvoja, ki skuša preseči določene omejitve transdermalnih obličev, predvsem vpliv mesta in pogojev aplikacije na odmerjanje in možnost iritacij kože, vključuje koncept evaporativne dostave v obliki transdermalnih pršil (metered dose transdermal systems, MTDS) (19). Ti sistemi vključuje raztopino učinkovine v zmesi hlapnih in nehlapnih topil. Sistem predstavlja mikroodmerni evaporacijski sistem, ki omogoča pasivno in neokluzivno dostavo in se odlikuje po nizki stopnji iritacije kože. Hlapna komponenta omogoča, da je volumen na enoto površine natančno določen. Omogoča tudi enakomerno razporeditev po koži po aplikaciji. Nehlapna komponenta preprečuje učinkovini, da bi se izoborila, ko hlapna komponenta evaporira. Hitro se porazdeli po roženi plasti, pomaga pri porazdelitvi učinkovine v roženo plast in deluje kot pospeševalec transporta. Tako sistem deluje kot nevidni rezervoar učinkovine in pospeševalcev roženi plasti, iz katerega se učinkovina počasi absorbira v krvni obtok (2).

7 Zaključek

Prihodnost transdermalne dostave je predvsem odvisna od tega, kakšno bo dojetje s strani tistih, ki so odgovorni za strategijo razvoja in raziskav. V preteklosti je bila tovrstna dostava predvsem uspešna alternativa peroralni poti vnosa učinkovin, kadar je leta problematična. Če bo tudi v bodoče obveljal enak pogled, potem ni

smiselno pričakovati, da bodo nove učinkovine izbrane z vidika sprejemljivosti za transdermalno dostavo. Poudarek bo še vedno na premagovanju bariernega upora rožene plasti. Če pa se bo pogled na transdermalno dostavo spremenil v smer, da bo tovrstna dostava cilj in ne zgolj alternativa, potem bo tudi razvoj novih učinkovin temeljil na njihovi primernosti (visoka potentnost, nizka tališča, nizka molekulska masa, ustrezen porazdelitveni koeficient). V tem primeru lahko pričakujemo poudarek na elegantnosti oblik, ustreznosti in fleksibilnem odmerjanju ter razvoju novih tehnologij, ki bodo vse to omogočale.

8 Literatura

1. Walters KA. Transdermal Drug delivery systems. In: Swarbrick J, Boylan JC. Encyclopedia of pharmaceutical technology, Vol.15, Marcel Dekker Inc. 1997: 253-286.
2. Thomas BJ, Finnin BC. The transdermal revolution. DDT 2004; 9:697-703.
3. Gawkrödger DJ. Dermatology Churchill Livingstone, Second Ed, 1997
4. Jasti BR, Abraham W, Ghosh TK. Transdermal and topical drug delivery systems. In: Ghosh TK and Jasti BR. Theory and Practice of contemporary pharmaceuticals. CRC Press, 2005: 424 -453.
5. Median VM, Bonner MC, Michniak BB. Transfollicular drug delivery – is it a reality? Int J Pharm 2005; 306: 1-14.
6. Naik A, Kalia JN, Guy R. Transdermal drug delivery: overcoming the skin barrier function. PSST 2000; 3:318-326
7. Kalia YN, Guy RH. Modeling transdermal drug release. Adv Drug Delivery Reviews 2001; 48:159-172.
8. Williams AC, Barry BW. Penetration enhancers. Adv Drug Delivery Reviews 2004; 56: 603-618.
9. Asbill CS, Michniak BB. Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity. PSST 2000; 3: 36-41
10. Kalia YN, Naik A, Garrison J, Guy RH. Iontophoretic drug delivery. Adv Drug Delivery Review 2006; 56: 619-658.
11. Wang R, Tkahur R, FanX, Michniak B. Transdermal iontophoresis: combination strategies to improve transdermal iontophoretic drug delivery. Eur J Pharm Sci 2006; 60: 179-191.
12. Barry BW. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. Eur J Pharm Sci 2001; 14:101-114.
13. Lavon I, Kost J. Ultrasound and transdermal drug delivery. DDT 2004; 9: 670—676.
14. Mitragoti S, Kost J. Low frequency sonophoresis. A review. Adv Drug Delivery Review 2004; 56:589-601.
15. Prausnitz MR. Microneedles for transdermal drug delivery. Adv Drug Delivery Review 2004; 56:581-587.
16. Barry BW. Is transdermal drug delivery research still important today. DDT 2001; 6:967-971.
17. Formularium Slovenicum – slovenski dodatek k evropski farmakopeji, druga izdaja 2002.
18. <http://www.alza.com>
19. <http://www.acrux.com>