

Transdermal ve Dermal Terapötik Sistemlerde İlaç Geçişini Artırma Stratejileri: Geleneksel Derleme

Strategies to Enhance Drug Pass in Transdermal and Dermal Therapeutic Systems: Traditional Review

^{1b} Kutsal ÖZCAN^{a,b}, ^{1b} Sibel İLBASMIŞ TAMER^a

^aGazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara, Türkiye

^bKaradeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Trabzon, Türkiye

ÖZET Transdermal ve dermal terapötik sistemlerin diğer ilaç uygulama yollarına göre birçok avantajı bulunmaktadır. Transdermal yol, ilaçların oral yoldan verildiğinde ilk geçiş etkisi gibi mide-bağırsak sisteminde ortaya çıkabilecek sakıncaları önleyebilir, böylece ilaçların biyoyararlanımı artırır. Subkütan enjeksiyona göre daha düşük enfeksiyon riski ve maliyeti vardır. Hasta uyuncu daha yüksektir. Dermal uygulama ise ağrı ve sistemik yan etkileri en aza indirmesi ve kullanım kolaylığı gibi avantajlara sahiptir. Deriden ilaç geçişi hücre içi, hücreler arası, transpendageal ve gözenek yolu ile difüzyonla gerçekleşmektedir. Transdermal ve dermal sistemlerde karşılaşılan en büyük zorluklardan biri, ilaçların deriden geçişlerinin yeterli düzeyde olmasıdır. Epiderminin en üst katmanı olan stratum korneum (SK), ilaç geçişine karşı engel özelliği göstermektedir. SK'nin hücre dışı lipid ile zenginleştirilmiş matrisi hidrofilik ilaçların geçişini sınırlamakta, lipofilik ilaçların ise birikip yavaşça salınmasına sebep olabilmektedir. Bu durum aktif bileşenlerin biyoyararlanımını düşürmektedir. İlaç taşıyıcı sistemlerin sağladığı avantajlardan faydalanarak, SK'nin engel işlevini aşmak için çeşitli aktif ve pasif yöntemler geniş çapta incelenmiştir. Bu derleme makalede de transdermal ve dermal terapötik sistemlerde ilaç geçişini artırma yöntemleri incelenmiştir. Birinci nesil transdermal ve dermal ilaç taşıyıcı sistemlerde ilaç geçişi çok sınırlıdır. Esas olarak ikinci nesil yöntemlerde ilaç geçişinin artırılması hedeflenmektedir. Bu kapsamda; ilaç-ilaç etkileşimi, SK modifikasyonu, ilaç taşıyıcı sistemler, enerji odaklı sistemler ve SK'nin atlatılması yöntemlerini içermektedir. İkinci nesildeki yöntemlerin birleştirilmesi ise üçüncü nesli oluşturmaktadır. Bu tür yenilikçi yaklaşımlar uygulanan ilaçları doz, maliyet ve terapötik etkinlik açısından daha avantajlı hâle getirebilir. Bu makale kapsamında özellikle ikinci nesil başlığı altında yer alan yöntemler özetlenerek, incelenmiştir.

ABSTRACT Transdermal, dermal systems therapeutic systems have many advantages over other drug delivery routes. Transdermal route can prevent problems that may occur in gastrointestinal system such as first pass effect when the drugs are administered orally, increase bioavailability of drugs. It has lower infection risk, cost compared to subcutaneous injection. Patient compliance is higher. Dermal application has advantages such as minimizing pain, systemic side effects, ease of use. Drug passage through skin occurs by diffusion through intracellular, intercellular, transpendageal, pore routes. One of the biggest difficulties encountered in transdermal, dermal systems is insufficient penetration of drugs through skin. Stratum corneum (SC), uppermost layer of the epidermis, acts as barrier against drug penetration. Extracellular lipid-enriched matrix of SC restricts passage of hydrophilic drugs, causing accumulation, slow release of lipophilic drugs. This reduces bioavailability of active ingredients. Taking advantage of innovations in drug delivery systems, various active, passive methods have been extensively studied to exceed barrier function of SC. In this review article, methods of increasing drug penetration in transdermal, dermal therapeutic systems were examined. Drug pass is very limited in first generation transdermal, dermal drug delivery systems. It is aimed to increase drug pass in second generation methods. In this context; includes drug-drug interaction, SC modification, drug delivery systems, energy-focused systems, SC bypass methods. Combination of methods in second generation creates third generation. Such innovative approaches may make administered drugs more advantageous in terms of dose, cost, therapeutic efficacy. In this research article, especially methods under second generation title are summarized, examined.

Anahtar Kelimeler: Kutanöz uygulama; deri emilimi; iyontoforez; elektroporasyon; ilaç taşıyıcı sistem

Keywords: Cutaneous administration; skin absorption; iontophoresis; electroporation; drug delivery systems

Correspondence: Sibel İLBASMIŞ TAMER

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara, Türkiye

E-mail: ilbasmis@gazi.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 14 Mar 2023

Received in revised form: 16 May 2023

Accepted: 24 May 2023

Available online: 13 Jun 2023

2630-5569 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Transdermal yolla ilaç uygulaması, etkin maddenin transdermal farmasötik şekil içinden salınması ve deriden emilerek sistemik dolaşıma katılmasıdır.¹ Etkin madde önce stratum korneumdan (SK) daha sonra dermal tabakada ilaç birikimi olmadan daha derin epidermis ve dermise geçer; dermal tabakaya ulaştığında, dermal mikrodolaşım yoluyla sistemik emilime uğrar.² Transdermal yolla ilaç uygulamanın faydaları ve sınırlamaları Tablo 1’de verilmiştir.^{3,4}

Dermal (topikal) uygulama, derinin çeşitli katmanlarındaki patolojik bölgelere ilaç hedeflenmesi ve sistemik emiliminin en az olması veya hiç olmamasıdır. Örneğin keratoz pilaris ve Darier hastalığı gibi keratinizasyon bozuklukları için kortikosteroidler, üre, retinoidler ve antibiyotik/steroid bileşenleri kullanılabilir.⁵

CİLT BARIYERLERİ

Deri çok katmanlı bir yapıya sahip; kimyasallar, ısı ve toksinler gibi çevresel tehlikeleri engelleyerek vücudumuzu koruyan dış organımızdır. Deri; epidermis, dermis ve hipodermis olarak 3’e ayrılabilir:

Epidermis derinin en dış tabakasıdır. Epiderminin katmanları stratum bazale (stratum germinativum) (epiderminin en derin kısmı), stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum ve SK’dır (epiderminin en yüzeysel kısmı). SK epiderminin en dış tabakasıdır. SK, epiderminin bazal tabakasında yer alan keratinositlerin sürekli bölünerek yüze doğru hareketi sonucu oluşur. Keratinizasyon adı verilen bu işlem sırasında; keratinositler, keratin, filagrin ve lipidler gibi bariyer bileşenlerinin öncülleri üretilir ve deri yüzeyini kapatır. Bu sebeple SK çoğu maddeye karşı bariyer özelliği görür.

Dermis nispeten az sayıda hücre içeren lifli bir matristir. Ana bileşen, lif demetleri olarak bulunan kollajendir. Bunlar kan damarlarını, sinirleri, uzantıları ve derinin diğer yapılarını destekler. Dermiste lenfatik kanallar mevcuttur ve dermis, mast hücreleri ve makrofajlar aracılığıyla inflammatuar (yangı) ve immün yanıtlar sağlar. Pilosebaze bezler (kıl folikülleri ve yağ bezleri), terlemeden sorumlu ektrin bezleri ve apokrin bezleri olmak üzere 3 tip uzantıya sahiptir.

Hipodermis veya subkütan tabaka derminin hemen altında yer alır ve esas olarak hücreleri büyük miktarlarda lipid üreten ve depolayan yağ dokusundan oluşur. Kollajen sayesinde fiziksel destek ve esneklik verir, ısı yalıtımı sağlar ve enerji deposu görevi görür. Ana kan damarları bu tabakadadır.⁶

TABLO 1: Transdermal yolla ilaç uygulamanın faydaları ve sınırlamaları.

Faydalar	Sınırlamalar
İlk geçiş metabolizması, pH, mide boşalma süresi gibi gastrointestinal sistem ile ilişkili diğer değişkenlerden etkilenmemektedir.	İlacın difüzye olabilmesi için 500 Dalton’dan daha düşük bir moleküler ağırlığa sahip olması gerekmektedir.
Kontrollü ve sürekli salım elde edilmektedir.	Etkin maddenin yeterli seviyede suda ve lipide çözünürlüğü gereklidir.
Sistemik toksisite ile ilişkili yan etkiler azaltılmaktadır.	Sağlıklı ve hastalıklı insan derisinin geçirgenliği değişkenlik gösterdiği için değişken biyolojik yanıtlar ortaya çıkabilmektedir.
Hedef veya hastalıklı bölgeye doğruya erişim sağlanabilmektedir.	Deride peptidazlar ve esterazlar gibi enzimlerin varlığı, ilacı terapötik olarak inaktif olan bir şekilde metabolize ederek ilacın etkinliğini azaltabilmektedir.
Sistemik veya lokal herhangi bir istenmeyen etki durumunda doz sonlandırma kolaylığı sağlanmaktadır.	Deri tahrişi ve hassasiyeti; immünojenik bir engel olan deri, belirli uyarılara maruz bırakılarak eritem, ödem gibi durumlar oluşabilmektedir.
Rahat ve ağrısız uygulama kolaylığı sayesinde hasta uyuncu yüksektir.	
Kullanım kolaylığı, sağlık bakım tedavisi maliyetlerini düşürmektedir.	
Oral dozlanmanın mümkün olmadığı durumlarda bir alternatif seçenektir.	

Epiderminin cilt bariyeri etkisi, en dış tabaka olan SK'den kaynaklanmaktadır. SK, lipiddi zengin bir matris içinde dağılmış ölü hücrelerden (korneositler) oluşur. SK, yapısal olarak "tuğla ve harç" mimarisine benzetilebilir (Şekil 1). SK'de hidrofobik lipidler, hücre dışı boşluklarda birikerek, korneositleri çevreleyen katmanlı zarlar hâlinde düzenlenir. Lameller membranların sayısındaki (lipid ağırlığı), membran yapısındaki ve lipid bileşimindeki değişimler ilaçların permeabilitesini etkilemektedir. SK'nin hücre dışı lipid ile zenginleştirilmiş matrisi hidrofobik ilaçların transdermal geçişini sınırlamakta, lipofilik ilaçların ise birikip yavaşça salınmasına sebep olabilmektedir.⁷

TRANSDERMAL-DERMAL YOLLA İLAÇ UYGULAMASINDA DERİDEN GEÇİŞ MEKANİZMASI

Perkütan emilim, ilaçların deriden çeşitli katmanlarına nüfuz etmesi ve deri boyunca sistemik dolaşıma geçmesi olarak tanımlanır. Perkütan emilim aşamalı bir süreçtir ve 3 bölüme ayrılabilir:

1. Penetrasyon, ilacın belirli bir katmana girmesidir.
2. Permeabilite, bir katmandan diğerine geçiştir ve hem işlevsel hem de yapısal olarak birinci katmandan farklıdır.

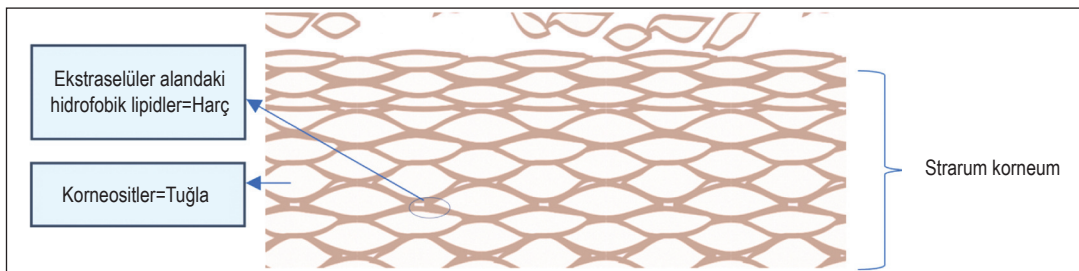
3. Emilim, ilacın sistemik dolaşıma alınmasıdır.⁸

SK'nin ölü hücrelerinden ötürü, bu katman boyunca ilaç taşınması esas olarak Fick'in birinci difüzyon yasasına göre olmaktadır. Geçirgenlik akısının (J) türetilmiş matematiksel denklemleri Tablo 2'de verilmiştir.

Denklemlerden yola çıkarak, ilacın deri boyunca difüzyonunun konsantrasyon gradyanına, sıcaklığa ve taşıyıcı sistemin özelliklerine (çözünen ortamın viskozitesi ve ilaç molekülünün partikül boyutu) bağlı olduğu görülmektedir.⁸

SK yoluyla deriden ilaç geçişi; İlacın deriye nüfuz etmesinin çeşitli yolları vardır (Şekil 2). Mikro ve makromoleküller deriye farklı yollardan girebilir:

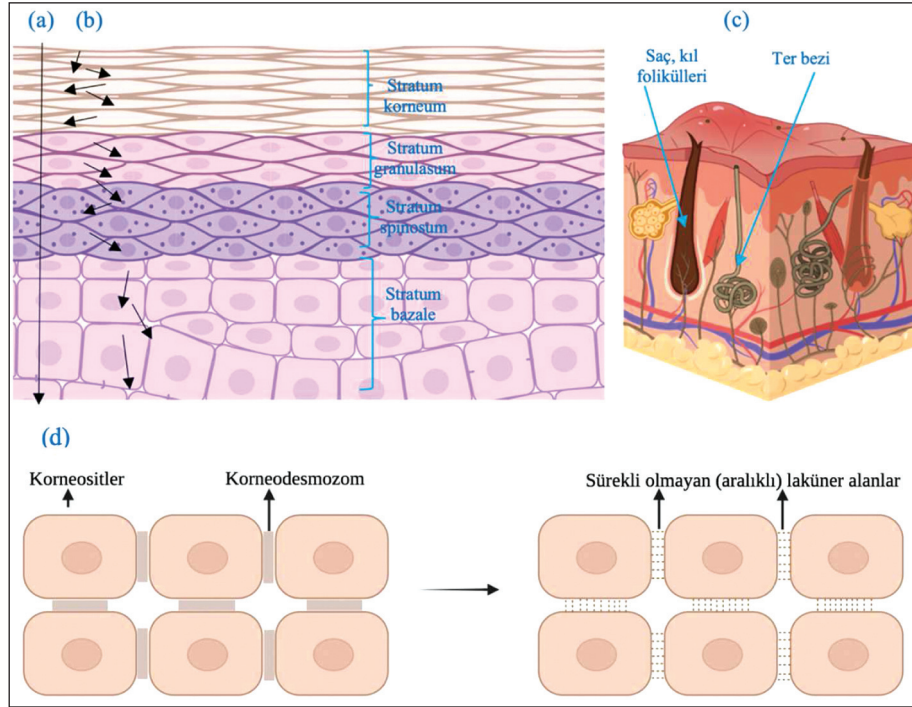
- a) Hücre içi yol (transselüler): İlaçların deriden geçişleri çoğunlukla hücreler içinden olmaktadır.
- b) Hücreler arası yol (interselüler): İlaçların geçişi hücreler arası boşluklardan gerçekleşmektedir. Lipofilik moleküller tarafından en çok tercih edilen yoldur.
- c) Transapendageal yol: Saç folikülleri, yağ bezleri ve ter bezleri boyunca uzanan yoldur.
- d) Gözenek yolu: Korneodesmozomların bozulması sonucunda su içeren aralıklı laküner alanlar oluşur. Oklüzyon, uzun süreli hidrasyon, sonofrez gibi belirli koşullar altında bu boşluklar oluşmaktadır.



ŞEKİL 1: Stratum korneum "tuğla-harç" yapısı.

TABLO 2: Geçirgenlik akısının (J) türetilmiş matematiksel denklemleri.

Denklem	Denklemler	Açıklama
Denklem 1	$J = \frac{dQ}{dt \cdot A} = \frac{D \cdot dc}{dx}$	dQ/dt bir çözünenin deriden geçiş hızı, A birim alanı, dc/dx zar boyunca konsantrasyon gradyanı ve D difüzyon katsayısı.
Denklem 2	$J = \frac{D \cdot A \cdot (C1 - C2)}{h}$	Konsantrasyon gradyanı (dc/dx) (C1-C2)/h; C1 ve C2, kalınlık (h) zarı boyunca konsantrasyonu
Denklem 3	$K = \frac{c1}{cd} = \frac{c2}{cd}$	K, geçirgenlik katsayısı ve Cd ve Cr, donör ve reseptör bölmesindeki ilacın konsantrasyonu
Denklem 4	$J = \frac{DAK(Cd - Cr)}{h}$ $D = \frac{BT}{6 \pi rR}$	T sıcaklık, B Boltzmann sabiti, R çözünenin yarıçapı ve η çözünenin ortamın viskozitesi



ŞEKİL 2: Deriden geçiş yolları: a yolu hücreler içi yol, b yolu hücreler arası yol, c yolu transapendageal yol (kıl folikülleri, yağ ve ter bezleri), d gözenek yolu.

Hücre içi yolda ilaçlar doğrudan SK hücrelerinden geçerken, hücreler arası yolda hücreler etrafında kıvrımlı bir şekilde yayılırlar. Korneositler ve farklılaşmış keratinositler yoluyla hücre içi yol, hidrofilik veya polar çözünenlerin taşınmasına izin verir. Genellikle küçük molekül ağırlıklı maddelerin verilmesinde hücre içi yolun kullanıldığı kabul edilir. Hücreler arası boşluklar yoluyla taşıma, lipid matrisi boyunca lipofilik veya polar olmayan çözünen maddelerin difüzyonuna izin verir. Transapendageal yol, saç kökleri, yağ ve ter kanalları SK'yi atlayarak, ilaç geçişi için yan yol oluşturmaktadır.⁹

İLAÇ GEÇİŞİNİ ARTIRMA STRATEJİLERİ

Transdermal ve dermal sistemlerin birçok faydası mevcuttur ancak başta SK olmak üzere epidermis tabakası, özellikle makromolekül yapıdaki etkin maddelerin geçişini düşürmektedir. Bu sebeple ilaç taşıyıcı sistemlerin sağladığı yeniliklerden faydalanarak, aktif farmasötik bileşenlerin biyoyararlanımını iyileştirmek önemlidir. Bu tür yenilikçi yaklaşımlar verilen etken maddeyi doz, maliyet ve terapötik et-

kinlik açısından diğer ilaç uygulama yöntemlerine göre daha avantajlı hâle getirebilir.

İlaç geçişini artırma stratejilerinin sınıflandırılması 5'e ayrılmaktadır:

1. İlaç-İlaç Etkileşimi
2. Veziküller/Partiküler Nanotaşıyıcılar
3. SK Modifikasyonu
4. Enerji Odaklı Sistemler
5. SK'nin Atlatılması

İlaç geçişini artırma stratejileri ve kullanılan bazı yöntemler Tablo 3'te verilmiştir.⁹

Birinci nesil transdermal ve dermal ilaç taşıyıcı sistemleri, patch (yama) sistemi içermez. Etken madde; sprej, jel, krem veya diğer topikal formülasyonlar hâlinde formüle edilir. Bu formülasyonlar, herhangi bir taşıyıcı sistem veya platform olmadan cilde uygulanır. Ancak, bu yöntemde ilaç penetrasyonu çok sınırlıdır, bu nedenle daha gelişmiş sistemlere ihtiyaç duyulmaktadır.⁹

TABLO 3: Geçiş artırma stratejileri ve kullanılan bazı yöntemler.

	İlaç-ilaç etkileşimi	İlaç taşıyıcı sistemler	Stratum korneum modifikasyonu	Enerji odaklı sistemler	Stratum korneum atlatılması
1. nesil	Patch (yama) sistemi yoktur, likit sprey, jel, krem ve diğer topikal formülasyonlar				
2. nesil	-İlaç-ön ilaç -İyon eşleşmesi -Ötektik sistem	-Lipozom ve analogları -Nanopartiküller -Nanocemülsiyon	-Hidratasyon -Kimyasal penetre artırıcılar	-İyontoforez -Kaviteyasyon olmayan ultrason	-Foliküler yol
3. nesil	-Ön ilaç ve elektroporasyon birleştirilmesi	-Lipozom ve analogları veya nanopartiküllerin mikroignelele birleştirilmesi	-Biyokimyasal ve kimyasal geçiş artırıcılar birleştirilmesi	-Elektroporasyon -Sonoforez -Termal ablasyon	-Tape-stripping -Mikrososiyonlama -Mikroigneler

İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMİ

ÖN İLAÇ YAKLAŞIMI

Ön ilaç yaklaşımında, optimum düzeyde fizikokimyasal ve farmakokinetik özellikler elde edebilmesi için ilacı kimyasal olarak modifiye etmek temel amaçtır. Ön ilaç tasarımıyla ilacın çözünürlüğü veya permeabilitesi artırılarak ilaçların transdermal-dermal geçişini iyileştirilebilir.¹⁰ Ön ilaçların temel prensibi, ilaç lipofilitesini artıran parçalanabilir kimyasal grupların (fonksiyonel gruplar) eklenmesidir. İlacın lipofilikliği artar, deriden geçişi kolaylaşır. Cilt yapısını bozmadığı için genellikle cilt tahrişine neden olmazlar.¹¹

İYON EŞLEŞMESİ

İyon eşleşmesi, iyonların herhangi bir iyonik veya kovalent bağ oluşturmadan, elektrostatik etkileşimler yoluyla nötr bir tür veya grup oluşturmasıdır. Negatif veya pozitif yüklü moleküller deriye kolayca nüfuz edememektedir. Yüklü ilaçların zıt yüklü iyonlarla iyon çiftleri oluşturmasıyla yükü nötralize olur, bu durumda da daha yüksek permeabiliteye sahip ilaç kompleksi oluşur. İyon çifti, daha sonra epidermin su olan katmanında ayrışır, ana ilaç molekülünü serbest bırakır ve derinin katmanlarından emilir.⁹

ÖTEKTİK SİSTEMLER

Etken maddenin erime noktası, çözünürlüğünü ve deri penetrasyonunu etkilemektedir. Erime noktasının düşürülmesi, artan transdermal-dermal ilaç penetrasyonu sergilemesine sebep olur. Normal çözelti teorisine göre, erime noktası ne kadar düşükse, deri lipidleri dâhil olmak üzere belirli bir çözücü içindeki çözünürlüğü o kadar yüksek olur. Etken maddelerin erime noktası, ötektik karışımın oluşturulmasıyla düşürülebilir.¹² Ötektik sistemler, sistemler, zayıf ilaç çözünürlüğü ve nüfuz etme sorunlarının üstesinden gelmek için kullanılabilirler.¹³

AŞIRI DOYMUŞ FORMÜLASYONLAR

Deriden ilaç geçişini artırmanın diğer yollarından biri; SK'nin bütünlüğüne zarar vermeyen çözülmüş ilaç derişimini artırmaktır. Fick'in birinci difüzyon yasasına göre; ilacın geçiş hızı, termodinamik aktivitesi ile doğru orantılıdır ve derişimden bağımsızdır. Aşırı doymuş formülasyonlarda ilaç geçişinin artmasının sebebi, sistemdeki ilacın doymuluk derecesinin ve termodinamik aktivitenin artmasıdır. Çözücü buharlaşması, yardımcı çözücü (kosolvan) ile karıştırma ve sıcaklığı değiştirerek aşırı doymuş formülasyonlar elde edilmektedir. Ancak aşırı doymuş formülasyonlarda etkin madde, termodinamik olarak kararsız bir durumdadır. Bu durum saklama veya uygulamadan sonra kristallenmeye neden olabilir. Formülasyonlara polimer ilavesi ile önlem alınabilir.¹⁴

İNKLÜZYON KOMPLEKSLERİ

Siklodekstrinler genel olarak etken maddelerin çözünürlüğünü, permeabilitesini, stabilitesini geliştirmek için araştırılmıştır. Temel olarak 2 meka-

nizma ile perkütan emilimi etkilemektedir. İlk ilacın çözünürlüğünü artırarak, absorpsiyon bölgesinde ilacın erişilebilirliğini artırır. İkinci olarak SK'de bulunan serbest lipidlerle etkileşirler.¹⁵

SK MODİFİKASYONU

SK modifikasyonu ile deri hasarına neden olmadan SK'nin engelleyici özelliğini geri dönüşümlü azaltarak ilaç geçişi artırılabilir.^{9,16}

HİDRASYON

Hidrasyon, hidrofilik ilaçların deriden geçişini artırmak için kullanılan güvenli yöntemlerden biridir. SK hidrasyonu, hidrofilik ilacın dokudaki çözünürlüğü ve partiyonunu değiştirerek artırmaktadır. Yoğun hidrasyon gibi yüksek stres koşullarında SK'deki korneositler şişerek, boşluklarının genişlediği, birbirlerine bağlandığı ve gözenek yolu oluşturarak penetrasyon artışı sağladığı öngörülmektedir. Ancak steroidler gibi lipofilik ilaçlar için hidrasyonla ilaç penetrasyonu artışı gözlenmemiştir. Cildi suya batırmak, deriyi yüksek neme maruz bırakmak veya dokuyu tıkayarak transepidermal su kaybını önlemek SK'de su içeriğini artırır.¹⁶ Örtücü sargı ve flaster kullanımı, oklüzif plastik kullanımı, formülasyona parafinler, yağlar, mumlar gibi lipid yardımcı maddeler eklemek, nemlendiriciler kullanmak cilt nemini artırmak kullanılan yöntemlerdendir. Oklüzif plastik kullanımı ve lipid yardımcı maddeler hidrasyon ve penetrasyon hızı üzerinde en fazla etkiye sahiptir. Nemlendiriciler, cilde su fazından doğrudan su sağlayarak ve oklüzyonu artırarak cilt hidrasyonunu artırır.¹⁷ Örneğin hyaluronik asit, SK'nin nem içeriğini artırmak için cildin yüzeyinde hidrasyon filmi oluşturarak permeabilityyi artırabilir.¹⁸

KİMYASAL PENETRASYON ARTIRICILAR

Sülfoksitler: Dimetil sülfoksit (DMSO) gibi dipolar aprotik çözücülerin (hidrojenin su yerine kendisiyle bağ yaptığı güçlü bir aprotik çözücü) hidrofobik ve hidrofilik moleküllerin penetrasyon artırması karakteristik bir özelliğidir. DMSO, bir hidrofilik sülfoksit grubu ve 2 hidrofobik gruptan oluşan küçük bir amfifilik moleküldür. DMSO-hücre zarları arasındaki etkileşimler ve penetrasyon artırıcı etkinliği amfifilik yapısından kaynaklanmaktadır.¹⁹ DMSO, penetrasyon artırıcı olarak hızlı etki göster-

mektedir. Ancak sınırlamaları arasında penetrasyon güçlendirici etkinliğinin konsantrasyona bağlı olması, etkili olabilmesi için de genellikle >%60 DMSO içermesi gerekmektedir. Ayrıca yüksek derişimlerde kullanılması durumunda DMSO, SK'de eritem ve kabarcıklara neden olabilir.²⁰ **Azon:** Azon (1-dodesilazasikloheptan-2-on veya laurokapram), deri penetrasyonunu artırıcı olarak tasarlanmış ilk moleküldür. Çok çeşitli ilaçların transdermal emilimini artırdığı kanıtlanmıştır. SK lipidleri ile etkileşime girerek ve çift tabakanın lipid paketleme düzenini bozarak hem hidrofilik hem de hidrofobik ilaç penetrasyonunu artırır.²¹ **Pirolidonlar:** Pirolidonlar, SK'deki hücreler arası lipid çift katmanlarının polar lipid baş grupları arasındaki sulu bölgeler üzerinde doğrudan etkilerini göstererek bu bölgenin çözündürme kabiliyetini değiştirirler. Ancak pirolidonların toksik etkisi vardır ve cilt tahrişine nedeni olmaktadır.²²

Yağ asitleri: Genel olarak C₆ ile C₁₄ doymuş yağ asitleri, penetrasyonunu artırıcı maddelerdir. Ayrıca, C₁₈ doymamış yağ asidi olan oleik asit, yağ asitleri arasında üzerinde en çok çalışılan penetrasyon artırıcılardan biridir. Yağ asitlerinin SK'deki lipidlerin alkil zincirlerinin paketlenme sırasını bozarak SK lipidlerinin akışkanlığını artırdığını göstermiştir. İlaçların difüzyonunu ve partiyonunu artırır.²³ **Alkoller, yağ alkoller ve glikoller:** Genel olarak SK'nin çözücü özelliklerini değiştirerek, ilaç çözünürlüğünü artırarak ve SK'nin hücreler arası lipid geometrisini bozarak etki ederler.¹⁶ Etanol ve propilen glikol gibi çözücüler yalnızca penetrasyon artırıcılar olarak değil, aynı zamanda lipofilik ilaçların çözünürlüğünü artırmak için kosolvan olarak da kullanılmaktadır.²⁴ Yağ alkoller ise deri bariyerindeki lipidlerin düzenli yapısını bozarak, ilaç penetrasyonunun artmasını sağlarlar. Penetrasyon artışı, alkil zincirlerinin akışkanlığının artmasına neden olan polar baş grup bölgesi ile yağ alkollerinin etkileşimlerinin bir sonucudur.²³ **Sülfaktanlar:** SK içindeki lipidleri çözerek ve protein denatürasyonunu indükleyerek SK'nin şişmesine sebep olarak ilaç penetrasyonunu artırır. Sodyum lauril sülfat gibi anyonik yüzey aktif maddeler derinin bariyer fonksiyonunu bozarak SK'deki lipidlere ve proteinlere zarar verir. Hedef moleküllerin cilt penetrasyonunu artırmada katyonik ve iyonik olmayan yüzey aktif maddelerden daha etkilidirler. Benzal-

konyum klorür, setiltrimetilamonyum bromür gibi katyonik sürfaktanlar cilt proteinleri ile etkileşime girerler. Katyonik sürfaktanlar ciltte daha fazla irritasyona neden olurlar. Noniyonik sürfaktanlar SK'nin hücreler arası boşluğuna nüfuz ederler, lipid tabakasının akışkanlığını artırır ve lipid bileşenlerini çözerler.²⁵ **Terpenler ve esansiyel yağlar:** Terpenler, SK lipidleriyle etkileşirler ve etken maddelerin çözünürlüklerini artırır. Bir dizi terpenin hem lipofilik hem de hidrofilik ilaçların perkütan emilimini artırdığı gösterilmiştir.^{26,27} Uçucu yağların bileşenleri, hücreler arası lipid yapısını bozarak, hücreler arası proteinlerle etkileşerek ve lipidlerde ilaç çözünürlüğünü artırarak ilaçların penetrasyonunu artırabilir.²⁵ **Üre:** Temel etki mekanizmaları cildin su içeriğini artırarak keratolitik aktiviteyi başlatmaktadır. Azalan üre konsantrasyonu ($\leq 10\%$) nemlendirici etki ile ilişkilendirilirken, daha yüksek bir konsantrasyon ($>10\%$) keratolitik etki gösterir.²⁸ **Fosfolipidler:** Fosfolipidler veziküller, mikroemülsiyonlar ve misel sistemleri şeklinde permeabilite artırıcılar olarak kullanılmıştır. Ancak tek başlarına kullanıldıklarında, SK ile etkileşime girdiklerinde kayda değer bir etkiye sahip değildir. Veziküller veya misellerde, SK'nin lipid çift katmanları ile etkileşerek yapının bozulmasını artırır.²⁹

İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

Veziküler, partiküler sistemler ana maddelerine göre 4'e ayrılır:

1. Lipid Bazlı Taşıyıcılar
2. Sürfaktan Bazlı Taşıyıcılar

2. Polimer Bazlı Taşıyıcılar

3. İnorganik Madde Bazlı Taşıyıcılar

LİPİD BAZLI TAŞIYICILAR

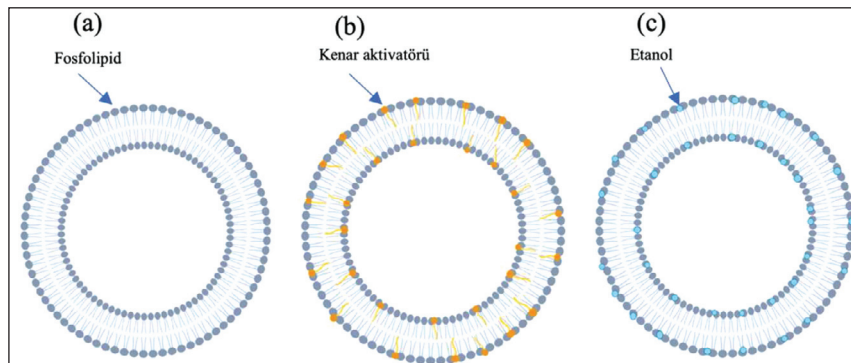
Cilt yüzeyine uygulanan lipid bazlı taşıyıcılar; lipid değişimleri, polarite değişikliği, hidrasyonun artması, SK akışkanlaşması (fludizasyon) gibi farklı mekanizmalar yoluyla SK yapısını bozabilirler.

Geleneksel Lipozomlar

Lipozomlar; toksik ve immünolojik olmayan, esnek, biyoyumlu ve biyoparçalanabilir küresel veziküller lipid bazlı taşıyıcı sistemlerdir.³⁰ Lipozomların SK lipidleri ile etkileşime girerek enkapsüle edilmiş ilacı saldırdığı düşünülmektedir. Lipozomların vezikül boyutu, zeta potansiyeli, hazırlamada kullanılan lipidler, hapsolan ilacın enkapsülasyon etkinliği, cilt bozuklukları ve oklüzyon durumları permeabiliteyi etkilemektedir.³¹

Transferozom

1992 yılında tanımlanan ultradeforme olan lipozomlar veya transferozomlar daha küçük veziküler boyuta (<300 nm) ve daha yüksek esnekliğe sahip ikinci nesil veziküler taşıyıcılardır.³² Çok sayıda çalışma, bu sistemin geleneksel lipozomlara ve hatta etozomlara üstünlüğünü göstermiştir.³¹ Transferozomlar, lipozomlardan farklı olarak kenar aktivatörlere [edge activator (EA)] sahip fosfolipid çift katmandan oluşur. EA yapıya elastikiyet kazandırmaktadır, veziküller yapılarını bozmadan sıkıştırabilmesini sağlar.³² Şekil 3'te lipozom, transferozom ve etozom yapılarının şematik gösterimi yer almaktadır.



ŞEKİL 3: Lipid bazlı taşıyıcı sistemler: (a) lipozom, (b) transferozom, (c) etozom.

Transferozomlar ultra deforme olabilen yapılarıyla SK'nin hücre içi sıkı lipidlerini sıkıştırarak ciltte nüfuz etme sorununun üstesinden gelirler. Konvansiyonel lipozomlar yapı olarak sert olduğundan cilt yüzeyinde kalırlar; dolayısıyla penetrasyon güçleri transferozomlardan daha azdır.³³

Etozom

Yüksek derişimlerde fosfolipid, polar lipidler ve etanolden oluşan lipid bazlı yumuşak ve şekillenebilir nanoveziküllerdir. Yapılarındaki etanol dermal ve transdermal sistemlerde ilaçların daha derin katmanlara geçmesine sebep olabilir.³⁴ Etanol, SK lipid moleküllerinin sıkı düzenini değiştirebilir ve lipid akışkanlığını artırır.¹⁸

İnvazomlar

Yapılarındaki fosfatidilkolin, etanol ve terpenlerin bulunması nedeniyle geleneksel lipozomlara göre üstün özelliklere sahip, ultra deforme olabilen lipozomal yapılardır. Etanol, SK'deki lipidlerle reaksiyona girerek sıvılaşmaya ve SK'nin sıkı yapısının bozulmasına neden olur. Terpenler, SK'nin sıkı çift tabakalı lipid zarını parçalayarak ve hücre içi proteinlerle etkileşime girerek permeabiliteyi artırabilir.³⁵

Mentozomlar

Fosfolipidler, mentol ve EA'lardan oluşan ultra deforme olabilen veziküler taşıyıcı sistemlerdir. Mentozomlar, ilaçların partisionunu geliştirerek ilaçların deriye nüfuz etmesini artırır. Ek olarak SK'nin lipidik bölgesinde yer alan altıgen/ortorombik lipid hidrokarbon alan (RH/O) değerindeki herhangi bir değişiklik, SK'nin bariyer yoğunluğunun azalmasına neden olur. Mentozomlar bu sebeple SK lipidlerin düzenini değiştirir.³⁶

Katı Lipid Nanopartiküller [Solid Lipid Nanoparticle (SLN)] ve Nanoyapılı Lipid Taşıyıcılar [Nanostructured Lipid Carriers (NLC)]

SLN'ler, partikül boyutu 50-1.000 nm arasında, sürfaktan ile stabilize edilmiş, oda/vücut sıcaklığında katı biyobozunur/biyoyumlu kolloidal ilaç taşıyıcı sistemlerdir. SLN'nin dezavantajları, düşük ilaç enkapsülasyon etkinliği ve depolama sırasında ilacın sızmasıdır.³⁷ SLN ile ilgili bu sorunların üstesinden gelmek için ikinci nesil lipid nanopartiküller-NLC

geliştirilmiştir.³⁸ Partiküllerin boyutuna bağlı deri yüzeyi üzerinde hidrofobik film tabakası oluştururlar. Hidrofobik film tabakası, oklüzif etkiye sahiptir. Deriden su kaybı önlenir, korneosit paketlenmesinin azalmasına ve korneositler arası boşlukların genişlemesine yol açar. Özellikle NLC'ler korneodesmozomlar veya hücreler arası lipid kompozisyonu üzerinde hareket ederek keratinositleri ve korneositleri içine alan hücreler arası paketlenmeyi bozabilir. SK'deki sıkı bağlantı anomalileri, bariyer fonksiyonunun bozulmasına yol açarak ilaçların deriden geçişini arttırabilecektir. SLN'ler için partikül boyutu ne kadar küçükse, daha yüksek oklüzyon ve ciltle daha büyük etkileşim yüzeyi nedeniyle cilt penetrasyonunun o kadar iyi olduğu gözlemlenmiştir. Genel olarak partikül boyutunun 260 nm'den küçük olması gerekir.³¹

SÜRFAKTAN BAZLI TAŞIYICILAR

Sürfaktan bazlı taşıyıcılar pek çok alt gruba ayrılabilir. Bu önemli gruplardan bazıları aşağıda verilmiştir.

Niozomlar ve Proniozomlar

Niozomlar, lipid bazlı sistemlerden farklı olarak iyonik olmayan yüzey aktif maddelerden ve kolesterol gibi nötr yüklü bileşiklerden oluşan çift tabakalı veziküllerdir.³⁹ Lipid organizasyonunun geri dönüşümlü bozulması ve derinin yüzeyinde niozomların füzyonu gibi mekanizmalarla ilaçların penetrasyonu arttırılmaktadır. Niozomlar, SK'nin hidrasyonunu artırıp, sıkı paketlenmiş hücreli yapısını gevşetip transepidermal su kaybının azaltarak ilaçların penetrasyonu arttırmaktadır. Proniozomlar, deriye verilisinden sonra epidermisteki su ile hidratlanarak niozomlara dönüşürler. Geleneksel niozomlarda görülen agregasyon, sızıntı ve füzyon problemlerini azaltırlar.⁴⁰

Bilozomlar

Safra tuzları ve iyonik olmayan sürfaktan içeren çift tabakalı veziküllerdir. Yapısındaki safra tuzları veziküler sisteme daha fazla esneklik sağlar. Bilozomlar, SK'nin keratinize tabakasını değiştirir. Deri altı lipid bölgesindeki polarite değişikliği transselüler permeabiliteyi iyileştirir. "Tight junction"lar (sıkı bağlantı noktaları) arası bağlantılarda önemli rol oynayan kalsiyum partiküllerini yakalayarak, paraselüler yolun açılmasına neden olabilir.³⁶

Nanoemülsiyonlar

Yapılarında su, yağ ve sürfaktan içeren yüksek ve düşük enerji gerektiren yöntemlerle hazırlanan emül-sifiye sistemlerdir.⁴¹ Lipid çift katmanlarını değişti-rerek penetrasyon artışı sağlarlar.⁴²

POLİMER BAZLI TAŞIYICILAR

1-1.000 nm boyutunda kolloidal polimerik yapılar-dır. Poli (DL-laktik asit), poli(laktik-ko-glikolik asit), polikaprolakton, poliakrilatlar, polimetakrilatlar, se-lüloz türevleri, poli(etilen oksit) (PEO)/poli (propil-en oksit) (PPO) (PEO-PPO-PEO; poloksamerler), poli(vinil alkol) triblok kopolimerleri, poli(etilen gli-kol) ve aljinat gibi Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [U.S. Food and Drug Administration (FDA)] tarafın-dan onaylanan polimerler kullanılabilir.⁴³

Dendrimerler

Merkez çekirdeği etrafındaki fonksiyonel yüzey grupları ile ağaç benzeri dallarına benzeyen, 3 bo-yutlu, simetrik makromoleküllerdir. Dendrimerler, lipid çift katmanları ile etkileşerek cilt penetrasyo-nunu artırabilirler. Penetrasyon artırıcı etkilerinin yüzey gruplarına bağlı olduğu bildirilmiştir ve en fazla penetrasyon artırıcı etkiye sahip olanların, yük-süz veya anyonik olanlardan ziyade katyonik yüzey grupları olduğu bilinmektedir.⁴⁴

Polimerik Nanomiseller

Amfifilik polimerlerin kritik misel konsantrasyonu üzerinde kendi kendine birleşen kolloidal sistemler-dir. Bu formülasyonlarda büyük ölçekte üretim daha kolaydır ve ilaç yükleme kapasitesi daha yüksektir.⁴⁵ Kutanoz nanotaşıyıcı olarak polimerik misellerin; ilaç

çözünürlüğünü iyileştirdiği ve hidrofilik ilacın SK'ye partisionunu artırdığı bildirilmiştir.⁴⁶

İNORGANİK MADDE BAZLI TAŞIYICILAR

İnorganik nanopartiküller biyoyumlu, hidrofilik, toksik olmayan ve organik maddelere göre daha sta-bil yapılardır. Bazı üstün özellikleri vardır.⁴⁷

Karbon Nanotüpler [Carbon Nanotubes (CNT)]

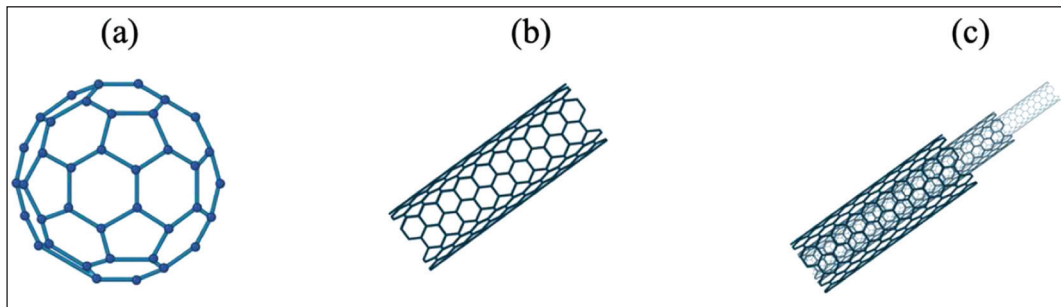
Fullerenler, manyetik CNT'ler ve CNT'ler(tek du-varlı ve çok duvarlı) olarak sınıflandırılabilir (Şekil 4).⁴⁸ Yapılan çalışmalarda, yüzey modifikasyonları-nın ve fonksiyonlanmanın CNT'lerin penetrasyon ye-teneğini artırabileceği gösterilmiştir. Bu, hücre ölümüne neden olmadan hücre zarını delmelerine izin veren "nanoığne" şekline davrandığını göstermekte-dir.⁴⁹ Hem tek duvarlı CNT'lerin hem de çok duvarlı CNT'lerin hücreler tarafından internalizasyonu ve bi-yolojik zarlardan geçebileceği gösterilmiştir.⁵⁰

Manyetik Nanopartiküller

Demir türevlerinden (manyetik, paramanyetik veya süperparamanyetik) oluşan manyetik nanopartiküller, ilaçların ciltte permeabilitesini artırmada potansiyel uygulamaya sahiptir. Baroli ve ark.nın yaptığı çalış-mada, 10 nm'den daha küçük sert manyetik nanopar-çacıkların SK lipid matrisi ve kıl folikülü deliklerinden cilde pasif olarak nüfuz edebildiğini ve stratum gra-nulosuma kadar ulaşabileceği gösterilmiştir.⁵¹

Kuantum Dotları

Periyodik tabloda II-VI veya III-V arasındaki bile-şiklerden elde edilen, optik ve kimyasal özellikler açı-sından avantajlı yarı iletken nanokristallerdir.⁵² Kuantum Dot'lar, SK'nin üst katmanlarında ve saç



ŞEKİL 4: (a) 60 karbonlu fulleren, (b) Tek duvarlı karbon nanotüp, (c) Çok duvarlı karbon nanotüp.

köklerinde toplanır. Farklılaşmış korneositlerin kenarları boyunca SK hücre içi lipid lamellerini geçerek, boyuta ve kaplamaya bağlı bir şekilde deriye nüfuz ederler.⁵¹

ENERJİ ODAKLI SİSTEMLER

Enerjiyle çalışan veya elektrik destekli transdermal ve dermal uygulama yöntemlerinde, ilaçların deriden geçişini artırmak için elektrikli cihazlar kullanılır. İkinci nesil yöntemler (iyontoforez ve kavitasyonel olmayan ultrason) üçüncü nesil yöntemler (elektroporasyon, sonoforez ve termal ablasyon) gibi mikro kanal oluşturma veya SK ortadan kaldırma gibi SK üzerinde büyük bir etki sağlamaz. Üçüncü nesil yöntemlerde ana hedef deri dokusuna zarar vermeden, daha derin SK'yi yapısını bozmak veya değiştirmektir.⁹

İYONTOFOREZ

İyontoforez, küçük elektrik akımları kullanarak ilaçların deriye nüfuzunu artırma yöntemi olarak tanımlanmaktadır.⁹ İyontoforez, elektroosmotik akışı artırarak yüksüz ilaçların penetrasyonunu artırmak için kullanılan bir tekniktir.⁵³ İyontoforetik cihaz güç kaynağı, kontrol devresi, elektrotlar ve rezervuarlar olmak üzere 4 bölümden oluşur.⁵⁴ İyontoforez 2 mekanizma ile transdermal ve dermal ilaç penetrasyonunu artırmaktadır: Birinci mekanizma olan elektromigrasyon, ilaç molekülünün deri içine veya deri içinden sürülmesidir. Negatif yüklü ilaçlar katodun altında, pozitif yüklü ilaçlar anodun altında deriye itilir.⁵⁵ İkinci mekanizma ise elektroosmozdur. İlaç molekülünün hareketine su akışı eşlik eder. Nötr moleküllerin taşınması, anottan katoda toplu su akışı ile birlikte elektroosmoz yoluyla anotta da gerçekleşir. Böylece iyontoforez başka türlü pasif olarak iletilemeyen birçok hidrofilik ilacın taşınmasını sağlar.⁵⁶

Transdermal ters iyontoforez, molekülün vücuda verilmesi için kullanılan iyontoforetik taşınmanın tersine molekülün ters voltaj uygulaması ile vücuttan geriye doğru ekstraksiyonudur. Bu teknik teşhiste, biyolojik sıvılardaki bazı maddelerin miktarının belirlenmesinde herhangi bir biyolojik örnek almadan, kan örnekleri almadan miktar tayini yapmak için kullanılır. GlucoWatch® (Cygnus Inc., ABD), ciltte küçük bir elektrik akımı kullanarak vücuttaki glikozu 12 saate kadar kontrol etmek için kul-

lanılmıştır.⁵⁷ Degim ve ark.nın yaptığı çalışmalarda, ters iyontoforez ile vücuttaki ürenin de başarılı bir şekilde izlenebileceği gösterilmiştir.⁵⁸

SONOFOREZ (FONOFOREZ)

20 KHz ve 16 MHz arasında ultrason dalgaları kullanılarak ilaç geçişini artırma yollarından biridir.⁵⁹ Sonoforezin termal etkisi ve kavitasyon etkisi ile transdermal ve dermal ilaç geçişini artırdığı düşünülmektedir. Termal etkisi; sıcaklık artışı ile derinin difüzyonundaki artışa bağlı olarak ilaçların permeabilitesi artabilir.⁶⁰ Kavitasyon mekanizması; SK'de boşlukların ve kabarcıkların oluşumunu ifade eder. Ultrason uygulandığında stabil kavitasyona neden olarak uygulama alanı çevresinde kabarcıklar (kararlı kavitasyon) oluşturur. Sonoforezde uygulanan şok dalgaları, difüzyonu artırmak için SK lipidlerini yapısal olarak değiştirdiği düşünülmektedir.⁶¹

ELEKTROPORASYON

Elektroporasyon, yüksek voltaj uygulayarak ciltte mikro gözenekler oluşturmak için kullanılan bir tekniktir. Yüksek voltajlı ve kısa süreli elektrik darbeleri kullanarak hücre zarlarında geçici sulu gözenekler oluşturulur. Elektroporasyonda yüksek voltajdan sonra oluşan gözenekler geçicidir ve hücrelere verilen hasar nispeten küçüktür. Elektroporasyon makromoleküller, yağda veya suda çözünen ilaçlar ve iyonik moleküller için uygulanabilir.⁶²

MANYETOFÖREZ

Manyetoforez, lidokain gibi diyamanyetik ilaçların permeabilitesini artırmak için bir manyetik alandan (5-300 mT) yararlanır. Ayrıca bu yöntemde ilaçların oktanol/su partiyon katsayısının manyetik alanın etkisi altında arttığı da bulunmuştur.⁶³

SK ATLATILMASI (BYPASS)

TAPE-STRIPPING

Tape-stripping prosedürü, cilde yapışkan bir bant uygulanmasının ardından SK tabakasının çıkarılmasını içeren invaziv bir yöntemdir. Elde edilen korneosit numuneleri ile çeşitli cilt hastalıklarının araştırılmasında ve teşhisinde kullanılabilir.⁶⁴ Ayrıca ilaçların penetrasyon profilini belirlemek için yaygın olarak da kullanılmaktadır.⁶⁵

MİKRODERMABRAZYON

Mikrodermabrazyon, SK'nin üst kısmını soymak için negatif basınç kullanan FDA onaylı bir yöntemdir.⁶⁶ Geleneksel kullanımda ince çizgiler, kırışıklıklar ve yara izleri gibi yüzeysel cilt kusurlarının görünümünü iyileştirmek için kullanılan kozmetik bir prosedürdür. Son zamanlarda ise SK tabakasını bozarak transdermal ve dermal ilaç penetrasyonu artırma tekniği olarak araştırılmıştır.⁶⁷

MİKROSİSYON

Mikrosisyon yönteminde mikropartikülleri cilt üzerinde hızlandırmak ve çarpmak için pozitif basınç kullanılır.⁶⁶ Hızlandırılmış parçacıklar SK'de mikro kanallar oluşturarak ilaç penetrasyonu artırılabilir.⁶⁸

MİKROİĞNELER

Mikroiğneler (MN); sinir liflerine ve kan damarlarına zarar vermeden SK yapısını bozarak, ciltte terapötik moleküllerin epidermise taşınmasını kolaylaştıran geçici kanallar oluşturan, 25-2.000 µm arasında boyutlarda değişen, minimal invaziv ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Çeşitli etkin maddelerin yanı sıra oligonükleotitler, desmopressin, DNA, aşılarda, insülin ve insan büyüme hormonu vermek için kullanılabilenleri gösterilmektedir. MN mekanik özelliklerinden sorumlu olan faktörler kullanılan malzemeler, MN geometrisi ve boyutu, MN iğne yoğunluğu ilaç penetrasyonunu etkilemektedir.⁶⁹ Konvansiyonel yöntemlerden farklı olarak, MN'ler hastalar tarafından kendi kendine uygulamak üzere tasarlandıklarından özel beceri veya eğitilmiş personel gerektirmezler. İlacın dermal kılcal damarlara verilmesini hedefleyerek ilk geçiş metabolizması atlatılır. Moleküler ağırlıkları ve hidrofilik yapılarından bağımsız olarak ilaç türlerinin uygulama kapsamını genişletebilir.^{70,71}

Mn'lerin Sınıflandırılması

Dış yapının şekline göre: MN'ler düzlem içi veya düzlem dışı şeklinde sınıflandırılabilir. Düzlem içi MN'lerde, MN'nin uzunluğunun alt tabaka düzlemine paraleldir. Düzlem dışı MN'lerde alt tabaka düzlemine dik şeklindedir. Düzlem dışı MN dizisinin yoğunluğu çok yüksek bir miktara ulaşabilir, bu durum ilaç salımını artırmaya yardımcı olur ancak üretimlerinde çok uzun düzlem dışı MN'ler üretmek zor-

dur. Düzlem içi MN dizisinin yoğunluğu çok yüksek değildir ancak uzunlukları kolayca kontrol edilebilir.

Kullanılan materyale göre: silikon MN'ler, cam MN'ler, seramik MN'ler metal MN'ler, hidrojel MN'ler, polimer MN'ler ve şeker MN'ler olarak sınıflandırılabilir.⁶⁹

İlaç transport mekanizmasına göre: MN sistemleri katı, kaplamalı, çözünen, içi boş ve hidrojel oluşturan MN sistemi olarak kategorize edilebilir.⁷¹

Katı MN'ler: Katı MN'ler çoğunlukla gözenekler oluşturarak cildi ön işleminden geçirmek için kullanılır.⁷² Dürt (poke) ve yama (patch) prensibi vardır. İlk olarak SK'den ilaçların nüfuz etmesi amacıyla mikro kanallar oluşturmak için hastanın cildine MN'ler uygulanır, ardından ilacın uygulanması için transdermal yama kullanılır.⁷⁰

Kaplamalı MN'ler: İlaç çözeltisi veya dispersiyonu ile kaplanmış katı tipte MN'lerdir.⁷² Kapla (coat) ve yama (patch) prensibi vardır. Katı bir MN'nin yüzeyi ilaç formülasyonu ile kaplanır. MN deriye yerleştirildikten sonra kaplama ciltte hızla çözünerek ilaç salımı gerçekleştirir. Kaplama çözeltisi bittikten sonra MN uzaklaştırılır.⁷⁰

Çözünebilen MN'ler: İlacın polimer içine enkapsüle edilmesiyle biyoparçalanabilen polimerlerle üretilir.⁷³ "Dürt (poke) ve sal (release)" prensibine göre ilaç salımı gerçekleşir. MN deriye yerleştirildikten sonra çözünerek, ilacın diffüze olması için polimer çözünmesi/parçalanması gerçekleşir.⁶⁹

İçi boş MN'ler: İçerisinde ilaç dispersiyonu veya çözeltisi ile dolu boş bir alana sahip MN'lerdir. Uç kısımlarında delikler vardır. Cilde uygulandığında, ilaç doğrudan epidermise veya üst dermis tabakasına bırakılır. Çoğunlukla proteinler, aşılarda ve oligonükleotitler gibi yüksek moleküler ağırlıklı bileşikler için kullanılabilir.⁷³ "Dürt (poke) ve akıt (flow)" yaklaşımına göre, MN deride kanallar oluşturulduktan sonra ilaç formülasyonları hipodermik iğnelere benzer şekilde basınç kullanılarak verilir, ilaç verildikten sonra MN'ler uzaklaştırılır.^{69,72}

Hidrojel MN'ler: İnterstisyel cilt sıvılarını emerek şişen, elektrostatik etkileşimler ve kimyasal çapraz bağlanma gibi farklı mekanizmalar yoluyla ilaç salımını sağlamak için hidrojel kütlesi oluşturan ilaç

TABLO 4: Deriden ilaç geçişini artırmak için kullanılan bazı yöntemler ve ticari ürünleri.

İlaç	Yöntem/yeni taşıyıcı sistem	Ürün adı ve firması
Dermokozmetik	Lipozom	Capture® (Dior-Fransa)
Dermokozmetik	Lipozom	Advanced Night Repair Protective Recovery Complex® (Estee Lauder-ABD)
Dermokozmetik	Niozom	Foundation and complexation (Lancome-Fransa)
Lidokain/epinefrin	İyontofrez	Lidosite® (Vyteris-ABD)
Lidokain	İyontofrez	Phoresor® (Iomed-İspanya)
Fentanil	İyontofrez	IONSYS™ (Incline Therapeutics Europe Inc.-Birleşik Krallık)
Lidokain	Sonofrez	SonoPrep® (Sontra Medical-ABD)
DNA, siRNA	Elektroporasyon	Nucleofector® (Amaxa-Birleşik Krallık)
Basal-bolus insülin	Mikroiğne	V-Go (Valeritas-ABD)
Donepezil/memantin	Mikroiğne	Corplex™ (Corium-ABD)
Teriparatid	Mikroiğne	MicroCor® PTH(1-34) (Corium-ABD)
İnsülin	Mikroiğne	JewelPUMP™ (Debiotech-İsviçre)
İnfluenza aşısı	Mikroiğne	Intanza®/idflu® (Sanofi Pasteur-Fransa)

taşıyıcı sistemlerdir. Hidrojel MN'ler, kuru hidrojel hâlinde verilir, cilde girdikten sonra MN'ler intersiyel sıvılarla temas ettiğinde şişer. Şişme sırasında ilaçlar dokuya geçer.⁷⁴ Tablo 4'te deriden ilaç geçişini artırmak için kullanılan bazı yöntemler ve ticari ürünleri listelenmiştir.

SONUÇ

Transdermal ve dermal terapötik sistemler, alternatif ilaç uygulama yollarına kıyasla birçok avantajlara sahiptir. Transdermal ve dermal sistemlerin, kolay uygulanabilmesi, hasta uyuncunun yüksek olması, hastalara doz hatırlatılması gerekmemesi ve tedavi-deki başarıları diğer ilaç alım yollarına alternatif olarak görülmektedir. Ancak SK tabakası, ilaç geçişine karşı bariyer özelliği göstermektedir ve aktif bileşenlerin biyoyararlanımını düşürmektedir. Bu sebeple transdermal ve dermal sistemlerde önemli olan husus deriden ilaç geçişinin artırılmasıdır. Son yıllarda ilaç geçişini artırmaya yönelik araştırmalardan yola çıkarak birçok yöntem geliştirilmiştir. Nano ilaç taşıyıcı sistemler, kimyasal penetrasyon artırıcılar, enerji odaklı sistemler, MN'ler gibi sistemler ve kombinasyonları etkili olan yöntemler olarak öne çıkmaktadır. Günümüzde transdermal ve dermal yoldan ilaç geçişini artırıcı yöntemlerin kullanıldığı ticari ürünler

mevcuttur. Yeni ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi ve hastaların kullanımına hazır hâle getirilebilmeleri için çok fazla sayıda çalışma yapılmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Sibel İlbasmış Tamer; **Tasarım:** Kutsal Özcan, Sibel İlbasmış Tamer; **Denetleme/Danışmanlık:** Sibel İlbasmış Tamer; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Kutsal Özcan; **Analiz ve/veya Yorum:** Kutsal Özcan, Sibel İlbasmış Tamer; **Kaynak Taraması:** Kutsal Özcan, Sibel İlbasmış Tamer; **Makalenin Yazımı:** Kutsal Özcan, Sibel İlbasmış Tamer; **Eleştirel İnceleme:** Kutsal Özcan, Sibel İlbasmış Tamer; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Kutsal Özcan, Sibel İlbasmış Tamer; **Malzemeler:** Kutsal Özcan, Sibel İlbasmış Tamer; **Diğer:** Kutsal Özcan, Sibel İlbasmış Tamer.

KAYNAKLAR

- Sa'adon S, Abd Razak SI, Fakhruddin K. Drug-loaded poly-vinyl alcohol electrospun nanofibers for transdermal drug delivery: review on factors affecting the drug release. *Procedia Comput Sci.* 2019;158:436-42. [[Crossref](#)]
- Alkilani AZ, McCrudden MT, Donnelly RF. Transdermal Drug delivery: innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics.* 2015;7(4):438-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Sabbagh F, Kim BS. Recent advances in polymeric transdermal drug delivery systems. *J Control Release.* 2022;341:132-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Sivasankarapillai V, Das S, Sabir F, Sundaramahalingam M, Colmenares J, Prasannakumar S, et al. Progress in natural polymer engineered biomaterials for transdermal drug delivery systems. *Mater Today Chem.* 2021;19:100382. [[Crossref](#)]
- Badilli U, Gumustas M, Uslu B, Ozkan SA. Lipid-based nanoparticles for dermal drug delivery. In: Grumezescu AM, ed. *Organic Materials as Smart Nanocarriers for Drug Delivery.* 1st ed. Oxford, United Kingdom: William Andrew Publishing; 2018. p.369-413. [[Crossref](#)]
- Değim T, İlbasmış-Tamer S. Transdermal delivery of active compounds for the treatment of erectile dysfunction. *Asian Chemistry Letters.* 2011;16(1):9-22. [[Link](#)]
- Prausnitz MR, Elias PM, Franz TJ, Schmuth M, Tsai J-C, Menon GK, et al. Skin barrier and transdermal drug delivery. *Dermatology.* 2012;3:2065-73. [[Link](#)]
- Ramteke K, Dhole S, Patil S. Transdermal drug delivery system: a review. *J Adv Sci Res.* 2012;3(1):22-35. [[Link](#)]
- Ramadan D, McCrudden MTC, Courtenay AJ, Donnelly RF. Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications. *Drug Deliv Transl Res.* 2022;12(4):758-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Ita KB. Prodrugs for transdermal drug delivery - trends and challenges. *J Drug Target.* 2016;24(8):671-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol.* 2008;26(11):1261-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Patel HJ, Trivedi DG, Bhandari AK, Shah DA. Penetration enhancers for transdermal drug delivery system: a review. *Imp J Pharm Cosmetol.* 2011;1(2):67-80. [[Link](#)]
- Al-Akayleh F, Adwan S, Khanfar M, Idkaidek N, Al-Remawi M. A novel eutectic-based transdermal delivery system for risperidone. *AAPS PharmSciTech.* 2020;22(1):4. Erratum in: *AAPS PharmSciTech.* 2020;22(1):13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Hirakawa Y, Ueda H, Miyano T, Kamiya N, Goto M. New insight into transdermal drug delivery with supersaturated formulation based on co-amorphous system. *Int J Pharm.* 2019;569:118582. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Alexander A, Dwivedi S, Ajazuddin, Giri TK, Saraf S, Saraf S, et al. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *J Control Release.* 2012;164(1):26-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Williams AC, Barry BW. Penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012;64:128-37. [[Crossref](#)]
- Barnes TM, Mijaljica D, Townley JP, Spada F, Harrison IP. Vehicles for drug delivery and cosmetic moisturizers: review and comparison. *Pharmaceutics.* 2021;13(12):2012. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Xie J, Ji Y, Xue W, Ma D, Hu Y. Hyaluronic acid-containing ethosomes as a potential carrier for transdermal drug delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2018;172:323-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Marren K. Dimethyl sulfoxide: an effective penetration enhancer for topical administration of NSAIDs. *Phys Sportsmed.* 2011;39(3):75-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Mathur V, Satrawala Y, Rajput MS. Physical and chemical penetration enhancers in transdermal drug delivery system. *Asian Journal of Pharmaceutics.* 2010;4(3):173. [[Crossref](#)]
- Chen Y, Quan P, Liu X, Wang M, Fang L. Novel chemical permeation enhancers for transdermal drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2014;9(2):51-64. [[Crossref](#)]
- Babu RJ, Chen L. Pyrrolidones as penetration enhancers. In: Dragicevic N, Maibach HI, eds. *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement.* 1st ed. Germany: Springer Berlin; 2015. p.291-9. [[Crossref](#)]
- Babu RJ, Chen L, Kanikkannan N. Fatty alcohols, fatty acids, and fatty acid esters as penetration enhancers. In: Dragicevic N, Maibach HI, eds. *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement.* 1st ed. Germany: Springer Berlin; 2015. p.133-50. [[Crossref](#)]
- Heard CM. Ethanol and other alcohols: old enhancers, alternative perspectives. In: Dragicevic N, Maibach HI, eds. *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement.* 1st ed. Germany: Springer Berlin; 2015. p.151-72. [[Crossref](#)]
- Anurova M, Demina N, Bakhrushina E. Permeability enhancers in transdermal delivery system technology. *Pharm Chem J.* 2021;54(11):1162-8. [[Crossref](#)]
- Pandit J, Aqil M, Sultana Y. Terpenes and essential oils as skin penetration enhancers. In: Dragicevic N, Maibach HI, eds. *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement.* 1st ed. Germany: Springer Berlin; 2015. p.173-93. [[Crossref](#)]
- Fox LT, Gerber M, Plessis JD, Hamman JH. Transdermal drug delivery enhancement by compounds of natural origin. *Molecules.* 2011;16(12):10507-40. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
- Celleno L. Topical urea in skincare: a review. *Dermatol Ther.* 2018;31(6):e12690. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Karande P, Mitragotri S. Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1788(11):2362-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Tuçcu-DEMİRÖZ F. Vaginal delivery of benzydamine hydrochloride through liposomes dispersed in mucoadhesive gels. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2017;65(7):660-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Sala M, Diab R, Elaissari A, Fessi H. Lipid nanocarriers as skin drug delivery systems: properties, mechanisms of skin interactions and medical applications. *Int J Pharm.* 2018;535(1-2):1-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Rai S, Pandey V, Rai G. Transfersomes as versatile and flexible nano-vesicular carriers in skin cancer therapy: the state of the art. *Nano Rev Exp.* 2017;8(1):1325708. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Akram MW, Jamshaid H, Rehman FU, Zaeem M, Khan JZ, Zeb A. Transferosomes: a revolutionary nanosystem for efficient transdermal drug delivery. *AAPS PharmSciTech.* 2021;23(1):7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Yücel Ç, Şeker Karatoprak G, Yalçıntaş S, Eren Böncü T. Ethosomal (-)-epigallocatechin-3-gallate as a novel approach to enhance antioxidant, anti-collagenase and anti-elastase effects. *Beilstein J Nanotechnol.* 2022;13:491-502. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Phatale V, Vaiphei KK, Jha S, Patil D, Agrawal M, Alexander A. Overcoming skin barriers through advanced transdermal drug delivery approaches. *J Control Release.* 2022;351:361-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Chacko IA, Ghate VM, Dsouza L, Lewis SA. Lipid vesicles: a versatile drug delivery platform for dermal and transdermal applications. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2020;195:111262. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ozturk A, Yenilmez E, Arslan R, Şenel B, Yazan Y. Dexketoprofen trometamol loaded solid lipid nanoparticles (SLNs): Formulation, in vitro and in vivo evaluation. *JRPP.* 2020;24(1):82-99. [[Crossref](#)]

38. Weber S, Zimmer A, Pardeike J. Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Nanostructured Lipid Carriers (NLC) for pulmonary application: a review of the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm.* 2014;86(1):7-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Sezgin-Bayindir Z, Onay-Besikci A, Vural N, Yuksel N. Niosomes encapsulating paclitaxel for oral bioavailability enhancement: preparation, characterization, pharmacokinetics and biodistribution. *J Microencapsul.* 2013;30(8):796-804. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Muzzalupo R, Tavano L. Niosomal drug delivery for transdermal targeting: recent advances. *Res Rep Transdermal Drug Deliv.* 2015;4:23-33. [[Crossref](#)]
41. Yalcin TE, Tuncel E, Yucel C, Tirmaksiz F. Nanoemulsions containing megestrol acetate: development, characterization, and stability evaluation. *AAPS PharmSciTech.* 2022;23(5):142. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Wu Y, Li YH, Gao XH, Chen HD. The application of nanoemulsion in dermatology: an overview. *J Drug Target.* 2013;21(4):321-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. das Neves J, Nunes R, Machado A, Sarmento B. Polymer-based nanocarriers for vaginal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;92:53-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Gökçe BB, Boran T, Emlik Çalık F, Özhan G, Sanyal R, Güngör S. Dermal delivery and follicular targeting of adapalene using PAMAM dendrimers. *Drug Deliv Transl Res.* 2021;11(2):626-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Junnuthula V, Kolimi P, Nyavanandi D, Sampathi S, Vora LK, Dyawanapelly S. Polymeric micelles for breast cancer therapy: recent updates, clinical translation and regulatory considerations. *Pharmaceutics.* 2022;14(9):1860. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Makhmalzade BS, Chavoshy F. Polymeric micelles as cutaneous drug delivery system in normal skin and dermatological disorders. *J Adv Pharm Technol Res.* 2018;9(1):2-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Paul W, Sharma CP. Inorganic nanoparticles for targeted drug delivery. In: Chandra Sharma, ed. *Biointegration of Medical Implant Materials.* 2nd ed. Oxford: Woodhead Publishing; 2020. p.333-73 [[Crossref](#)]
48. Ilbasmis-Tamer S, Degim IT. A feasible way to use carbon nanotubes to deliver drug molecules: transdermal application. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9(8):991-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Degim IT, Burgess DJ, Papadimitrakopoulos F. Carbon nanotubes for transdermal drug delivery. *J Microencapsul.* 2010;27(8):669-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Ilbasmiş-Tamer S, Yılmaz S, Banoğlu E, Değim IT. Carbon nanotubes to deliver drug molecules. *J Biomed Nanotechnol.* 2010;6(1):20-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Desai P, Patlolla RR, Singh M. Interaction of nanoparticles and cell-penetrating peptides with skin for transdermal drug delivery. *Mol Membr Biol.* 2010;27(7):247-59. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
52. Camlik G, Ozakca I, Bilakaya B, Ozelikay AT, Velaro AJ, Wasnik S, et al. Development of composite carbon quantum dots-insulin formulation for oral administration. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2022;76:103833. [[Crossref](#)]
53. İlbasmiş Tamer S, Değim T. Passive and iontophoretic delivery of sildenafil through the skin. *Fabard J Pharm Sci.* 2007;3(32):109-19. [[Link](#)]
54. Wang Y, Zeng L, Song W, Liu J. Influencing factors and drug application of iontophoresis in transdermal drug delivery: an overview of recent progress. *Drug Deliv Transl Res.* 2022;12(1):15-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Roustit M, Blaise S, Cracowski JL. Trials and tribulations of skin iontophoresis in therapeutics. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(1):63-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Bakshi P, Vora D, Hemmady K, Banga AK. Iontophoretic skin delivery systems: Success and failures. *Int J Pharm.* 2020;586:119584. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Giri TK, Chakrabarty S, Ghosh B. Transdermal reverse iontophoresis: a novel technique for therapeutic drug monitoring. *J Control Release.* 2017;246:30-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Degim IT, Ilbasmis S, Dundaroz R, Oguz Y. Reverse iontophoresis: a non-invasive technique for measuring blood urea level. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(10):1032-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Nguyen HX, Banga AK. Electrically and ultrasonically enhanced transdermal delivery of methotrexate. *Pharmaceutics.* 2018;10(3):117. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
60. Park D, Park H, Seo J, Lee S. Sonophoresis in transdermal drug deliveries. *Ultrasonics.* 2014;54(1):56-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Seah BC, Teo BM. Recent advances in ultrasound-based transdermal drug delivery. *Int J Nanomedicine.* 2018;13:7749-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. Chen X, Zhu L, Li R, Pang L, Zhu S, Ma J, et al. Electroporation-enhanced transdermal drug delivery: Effects of logP, pKa, solubility and penetration time. *Eur J Pharm Sci.* 2020;151:105410. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Murthy SN, Sammeta SM, Bowers C. Magnetophoresis for enhancing transdermal drug delivery: mechanistic studies and patch design. *J Control Release.* 2010;148(2):197-203. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
64. Hughes AJ, Tawfik SS, Baruah KP, O'Toole EA, O'Shaughnessy RFL. Tape strips in dermatology research. *Br J Dermatol.* 2021;185(1):26-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Incecayir T, Agabeyoglu I, Derici U, Sindel S. Assessment of topical bioequivalence using dermal microdialysis and tape stripping methods. *Pharm Res.* 2011;28(9):2165-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Gill HS, Andrews SN, Sakthivel SK, Fedanov A, Williams IR, Garber DA, et al. Selective removal of stratum corneum by microdermabrasion to increase skin permeability. *Eur J Pharm Sci.* 2009;38(2):95-103. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
67. Kaushik V, Keck CM. Influence of mechanical skin treatment (massage, ultrasound, microdermabrasion, tape stripping and microneedling) on dermal penetration efficacy of chemical compounds. *Eur J Pharm Biopharm.* 2021;169:29-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Herndon TO, Gonzalez S, Gowrishankar TR, Anderson RR, Weaver JC. Transdermal microconduits by microscission for drug delivery and sample acquisition. *BMC Med.* 2004;2:12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
69. Ma G, Wu C. Microneedle, bio-microneedle and bio-inspired microneedle: a review. *J Control Release.* 2017;251:11-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Ahmed Saeed Al-Japairai K, Mahmood S, Hamed Almurisi S, Reddy Venugopal J, Rebhi Hilles A, et al. Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery. *Int J Pharm.* 2020;587:119673. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
71. Lee KJ, Jeong SS, Roh DH, Kim DY, Choi HK, Lee EH. A practical guide to the development of microneedle systems - In clinical trials or on the market. *Int J Pharm.* 2020;573:118778. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. Waghule T, Singhvi G, Dubey SK, Pandey MM, Gupta G, Singh M, et al. Microneedles: a smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:1249-58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
73. Azizoglu E, Ozer O, Prausnitz MR. Fabrication of pure-drug microneedles for delivery of montelukast sodium. *Drug Deliv Transl Res.* 2022;12(2):444-58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
74. Chang H, Zheng M, Chew SWT, Xu C. Advances in the formulations of microneedles for manifold biomedical applications. *Adv Mater Technol.* 2020;5(4):1900552. [[Crossref](#)]