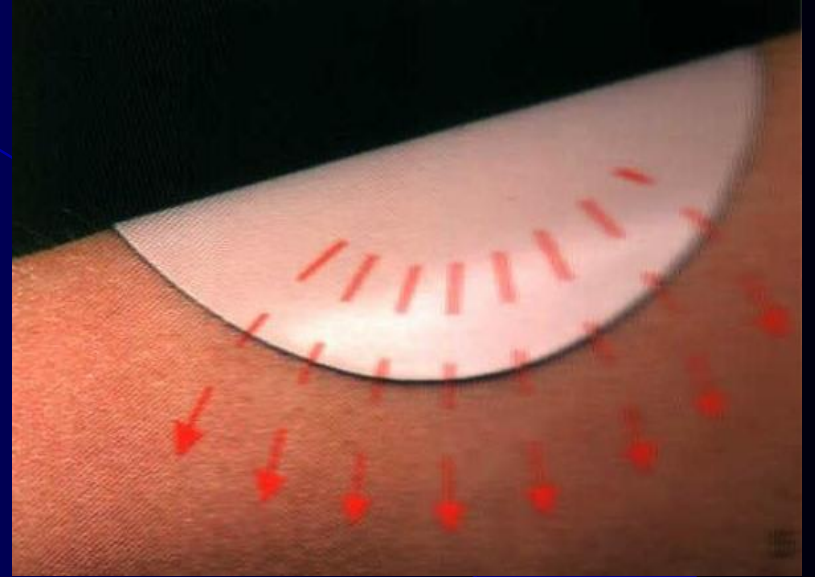


TRANSDERMAL TERAPÖTİK SİSTEMLER

Prof. Dr. Yıldız Özsoy

Transdermal sistemler, lokal olarak sağlam deriye yapıştırmak sureti ile uygulanan ve sistemik etki sağlayan yama tipi preparatlardır.

Transdermal Terapötik Sistemler



➤ İlk kez **1981** yılında **skopolamin** içeren Transderm[®]-Scop

- Nitrogliserin
- İzosorbit dinitrat
- Östradiol
- Testosteron
- Klonidin
- Fentanil
- Nikotin

Transdermal Terapötik Sistemler

- Derinin yapısı ve özellikleri
- Perkütan absorpsiyon (deriden emilim)
- Transdermal terapötik sistemlerin avantaj ve dezavantajları
- Transdermal sistemlerin formülasyonları ve kısımları
- Transdermal terapötik sistem tipleri
- Transdermal sistemlerde yenilikler

Derinin Yapısı ve Özellikleri

- 0.5–3 mm kalınlığında
- 1.7–2 m² lik alan
- Vücut ağırlığının %16 sı

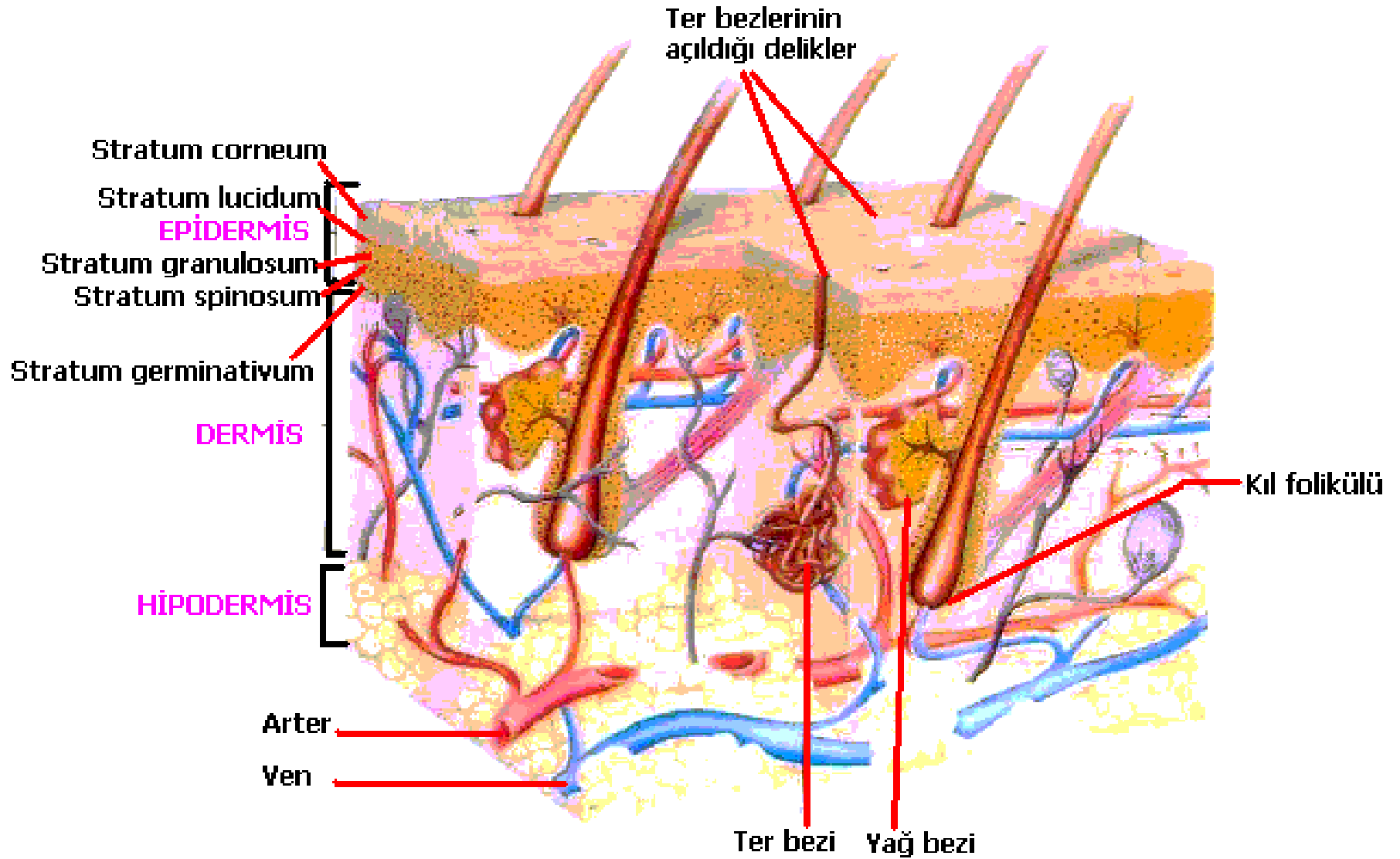
Derinin Fonksiyonları

- Fiziksel,
- Kimyasal,
- Mikrobiyolojik etkenlere
- UV ışınlarına karşı koruma
- Vücut ısı ve su kaybı kontrolü

Derinin Anatomik Yapısı

- *Epidermis* (Yüzeysel tabaka)
- *Dermis* (Derin tabaka)
- *Hipodermis* (Deri altı yağ dokusu)

Transdermal Terapötik Sistemler

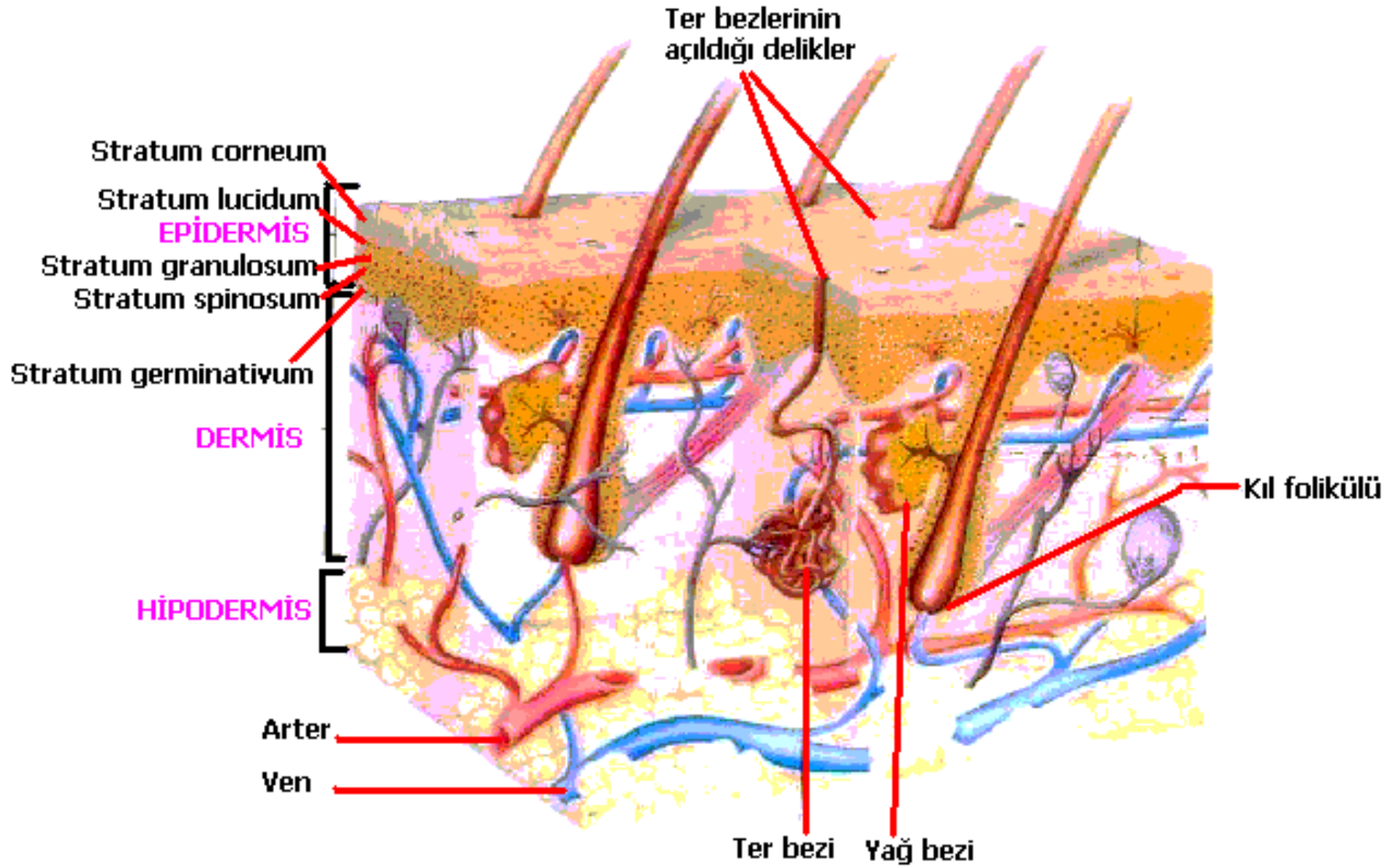


Derinin anatomik yapısı

Epidermis

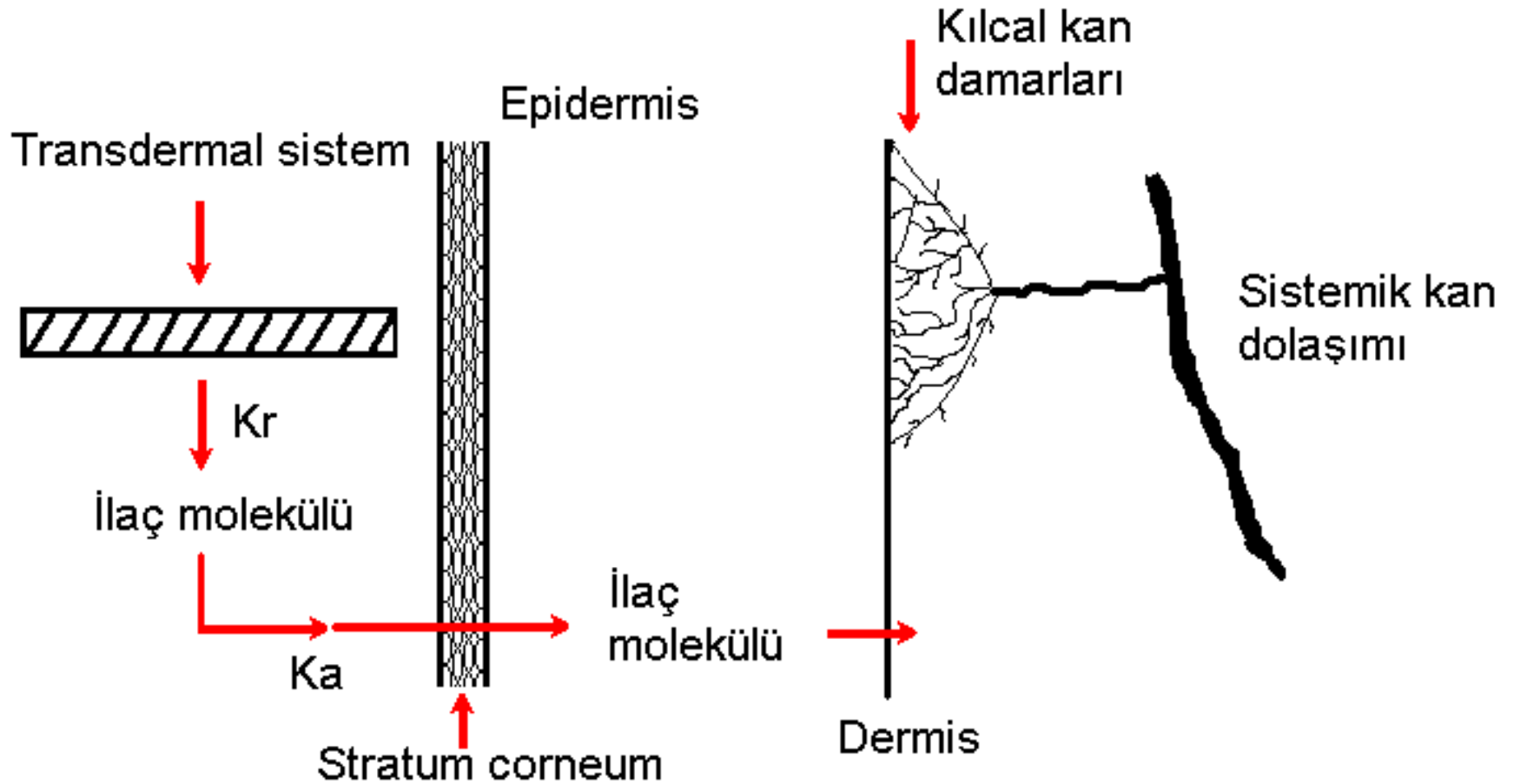
1. *Stratum corneum*
2. *Stratum lucidum*
3. *Stratum granulosum*
4. *Stratum spinosum*
5. *Stratum germinativum*

Transdermal Terapötik Sistemler



Derinin anatomik yapısı

Perkütan Absorpsiyon



Birinci Fick Kanunu

$$J = K_p \Delta C = \frac{D K \Delta C}{h}$$

J : İlaç miktarı (g/cm²/sn) **h**

K_p: Permeabilite katsayısı (cm/sn)

ΔC: Konsantrasyon farkı (g/cm³)

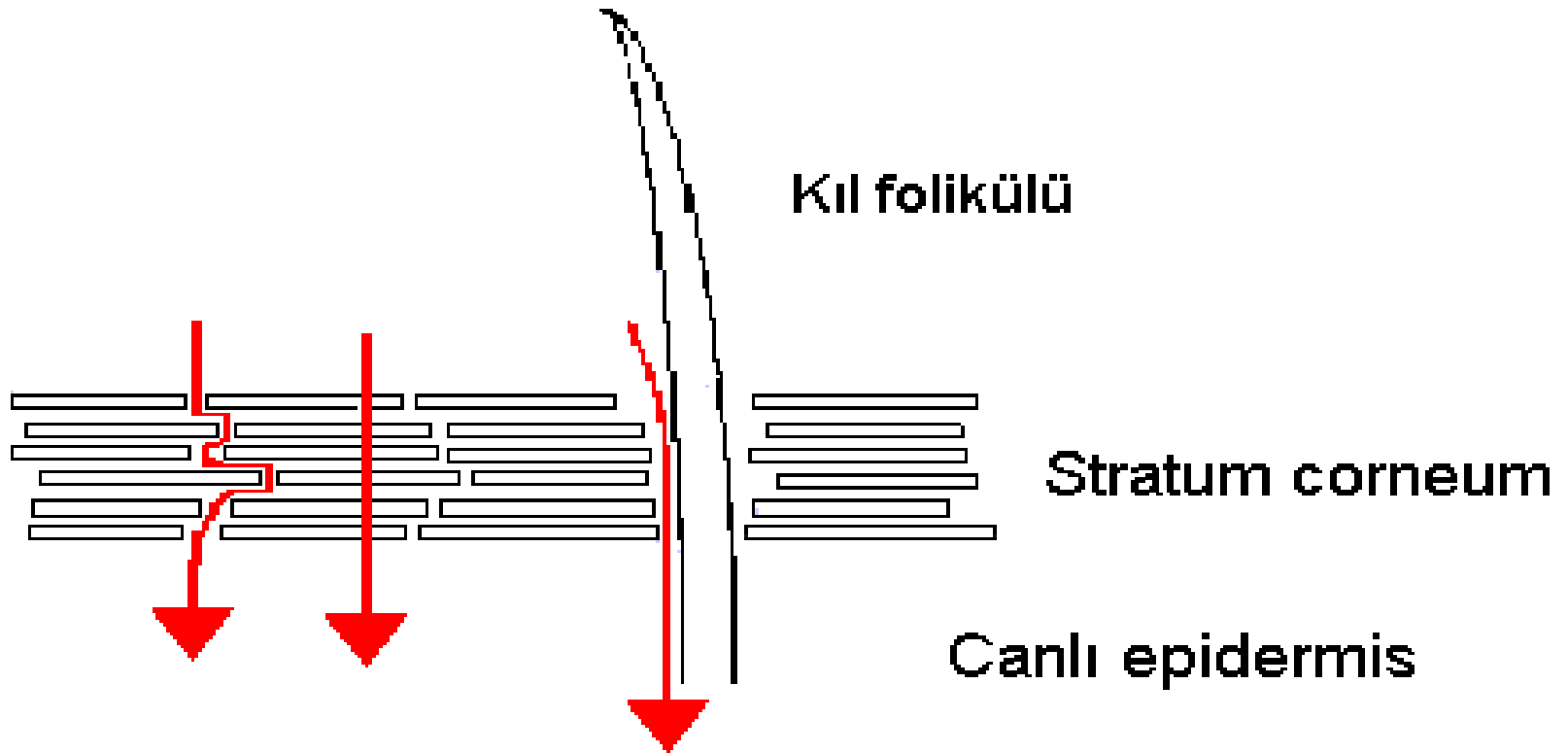
D : İlacın difüzyon katsayısı (cm²/sn)

K : İlacın deri/sıvı dağılım katsayısı

h : *Stratum corneum* kalınlığı (cm)

İlaçların Deriden Geçiş Yolları

- Hücreler içinden geçiş
- Hücreler arasından geçiş
- Kıl folikülleri, yağ ve ter bezleri



Deriden geçiş yolları

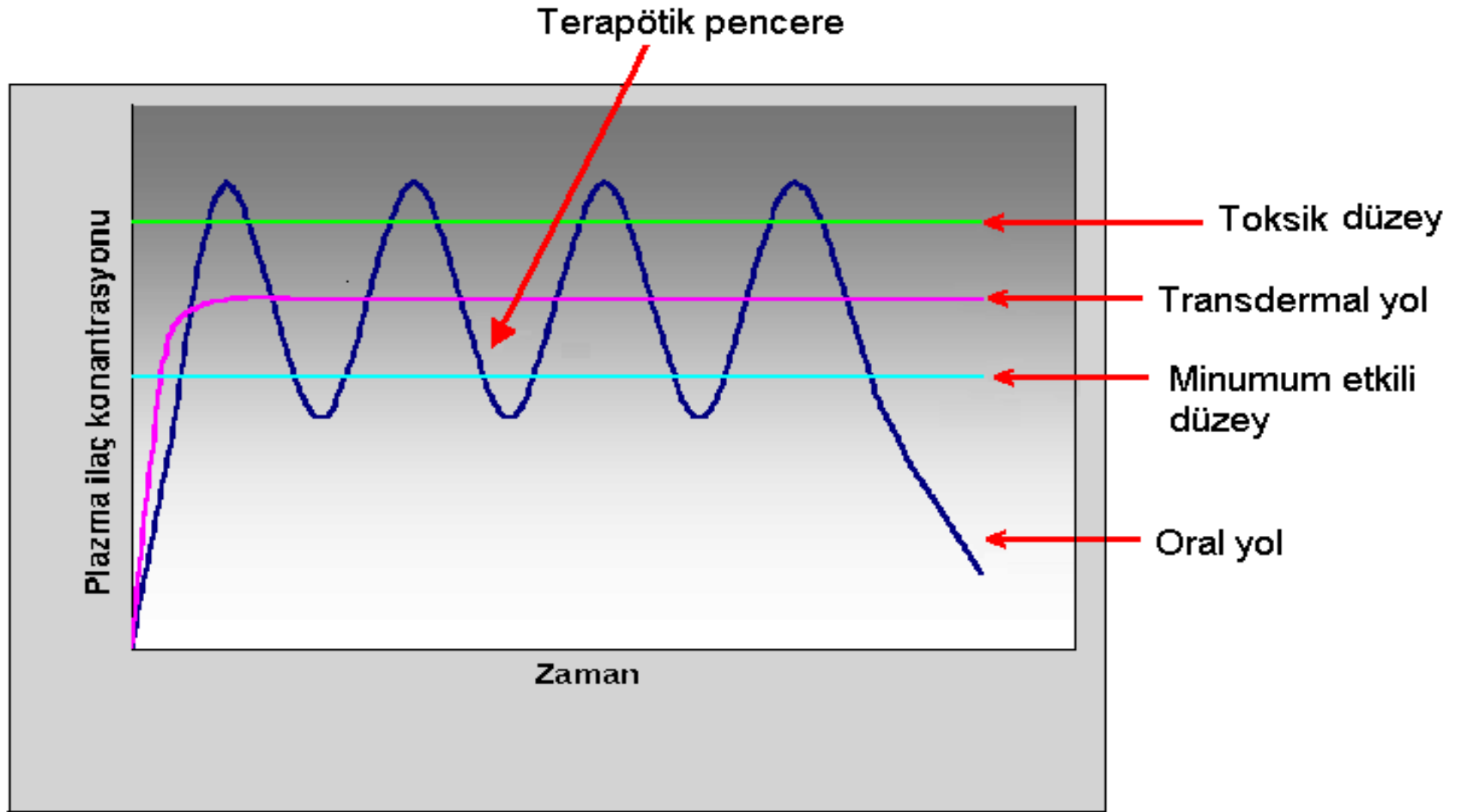
Transdermal Sistemler

Transdermal terapötik sistemler doğrudan deri üzerine uygulanan ve ilaçların deriden geçerek portal dolaşıma katılmadan sistemik etki oluşturduğu sistemlerdir.

Avantajları

- Karaciğerdeki ilk geçiş etkisi görülmez
- Uygulama sıklığı azalır
- Sabit ve kararlı plazma düzeyi sağlanır
- Yan etkiler azalır

Transdermal Terapötik Sistemler



Çoklu doz oral ve transdermal uygulama plazma profili

Transdermal Terapötik Sistemler

- Tedavi istendiği anda kesilebilir
- GI absorpsiyon değişkenliği görülmez
- GI sistemde dayanıksız / iritan ilaçlar verilebilir
- Hasta uyuncu yüksektir
- Tehlikesiz ve rahat uygulama şeklidir

Dezavantajları

- Derinin geçirgenlik problemi
- Yüksek dozlu ilaçların uygulanamaması
- Kişiye yönelik dozlama yapılamaması

- Deride iritasyon
- Bireyler arası/içi perkütan emilim farkı
- Bazı ilaçların deride metabolize olması
- Yüksek teknoloji ve maliyet

Formülasyonları

- Terapötik açıdan etkili
- Güvenli konsantrasyonda sistemik dolaşıma geçiş

Formülasyonda dikkat edilmesi gereken parametreler:

- İlaç geçiş hızı ve miktarı
- İlaç stabilitesi
- Sistemin yapışma (adezif) özelliği
- Güvenilirliği

İlacın sahip olması gereken özellikler:

- Düşük günlük doz (<20 mg/gün)
- Kısa biyolojik y. ömrü (2-8 saat)
- Düşük oral biyoyararlanım
- Düşük terapötik indeks

Transdermal Terapötik Sistemler

- Düşük molekül ağırlığı ($<800-1000$ Da)
- Yağ/su partisyon katsayısı ($\log P$ 1-3)
- Yüksek deri geçirgenlik katsayısı
($k_p > 0.5 \times 10^{-3}$ cm/saat)
- Uzun süreli tedavi
- İritasyon/alerjik reaksiyon oluşturmamalı

İdeal Ürün Özellikleri:

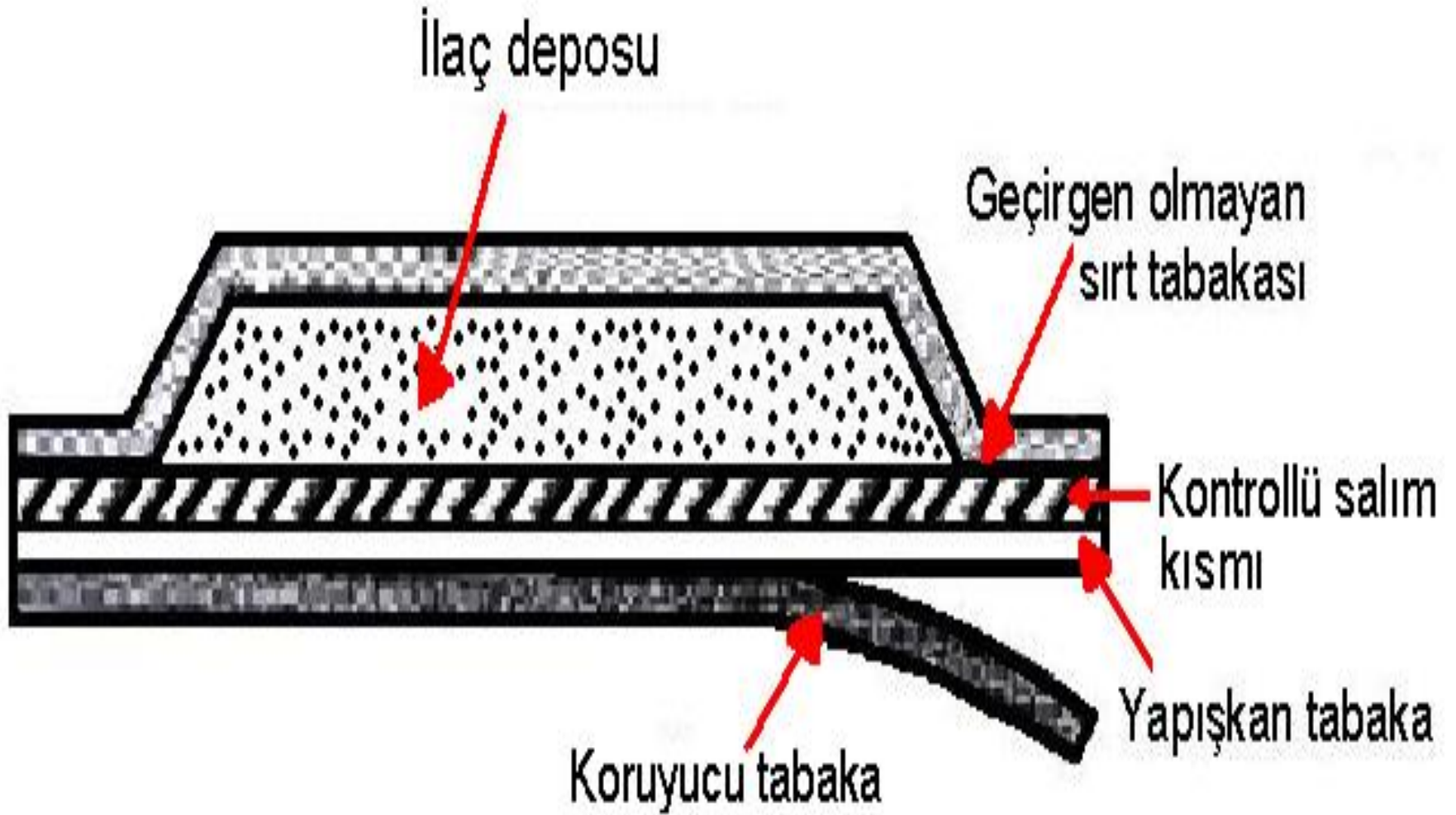
- 2 yıl raf ömrü
- Küçük boyut ($< 40 \text{ cm}^2$ alan)
- Uygun dozlama sıklığı
- Koruyucu tabakanın rahat açılabilmesi

- Yeterli derecede yapışabilme özelliği
- Artık bırakmamalı/kolay temizlenebilmeli
- Alerjen/iritan olmamalı

Transdermal Sistemlerin Kısımları

1. Sırt tabakası
2. Kontrollü salımı sağlayan kısım
3. Basınca duyarlı yapışkan (adhezif) tabaka
4. Koruyucu tabaka

Transdermal Terapötik Sistemler



Transdermal sistemlerin kısımları

1. Sırt Tabakası

- Sistemi dış etkilere korur
- Sistemin bütünlüğünü sağlar
- İnert olmalı
- Diğer maddelerle geçimli olmalı

Transdermal Terapötik Sistemler

- Polietilen
- Etilenvinil asetat
- Polipropilen
- Polivinilidin klorür
- Poliüretan
- Alüminyum folyo
- Naylon

2. Kontrollü Salımı Sağlayan Kısımlar

- İlaç salım hızını kontrol eden membran
- Matriks polimer
- İlaç
- Yardımcı maddeler

3. Basınca Duyarlı Yapışkan (Adezif) Tabaka

- İritan/alerjen olmamalı
- Kolay yapışabilmeli
- Deride artık bırakmamalı
- Geçimli olmalı

- Poliizobutilen
- Poliakrilat
- Silikonlar

4. Koruyucu tabaka

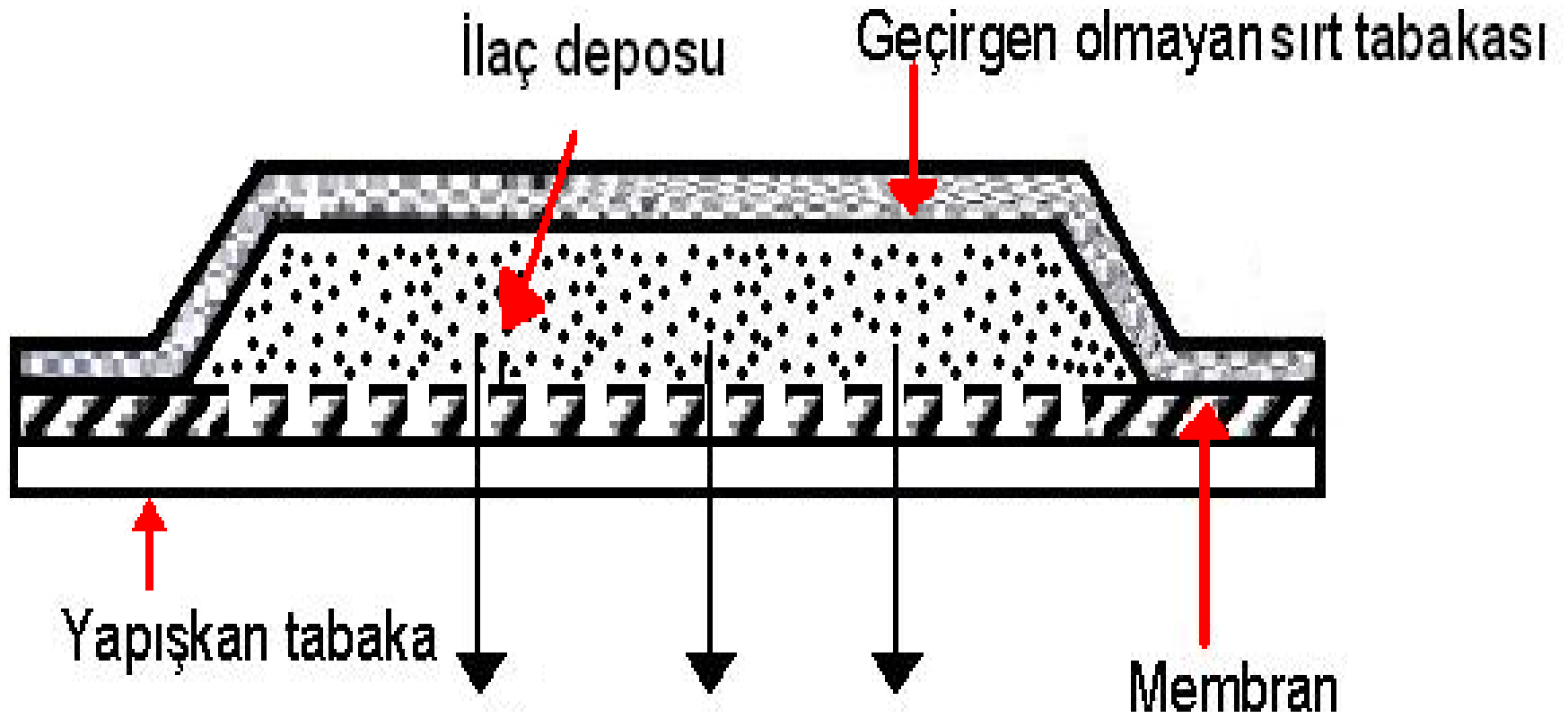
- Yapışkan materyal ile geçimli
- Depolama sırasında ilacı korumalı
- Kolay çıkartılabilmeli

- Transparan/opak poliester
- Silikon, fluorosilikon
- Perfluorokarbon
- Alüminyum varak

Transdermal Terapötik Sistem Tipleri

1. **Membran Difüzyon Kontrollü Sistemler**
2. **Matriks Difüzyon Kontrollü Sistemler**
3. **Adezif Difüzyon Kontrollü Sistemler**

1. Membran Difüzyon Kontrollü Sistemler



Transdermal Terapötik Sistemler

- Etilenvinil asetat kopolimeri
- Yüksek yoğunluklu polietilen
- Poliester elastomerler
- Silikonlar
- Selüloz asetat
- Selüloz nitrat

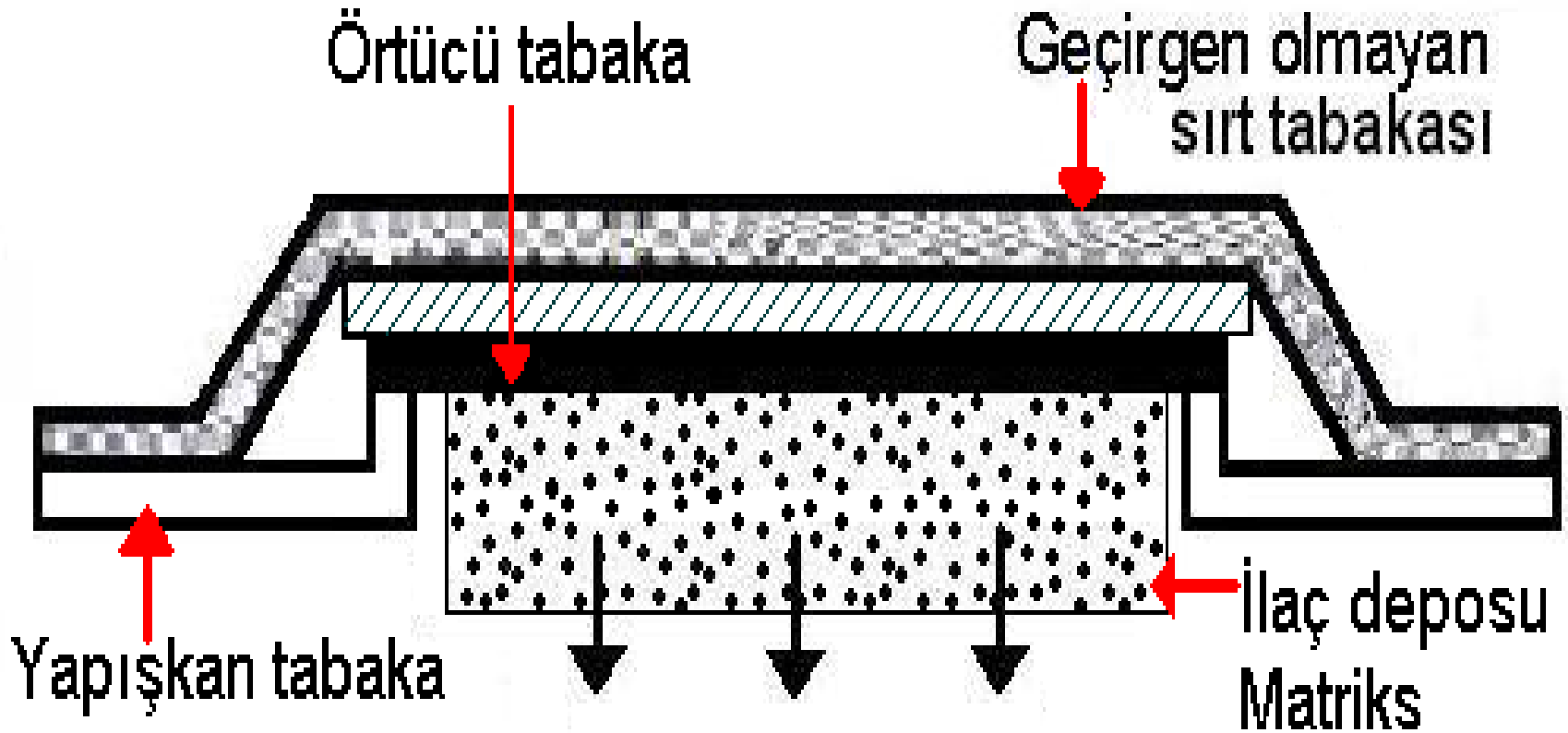
İlaç salım hızı

- Membran tipi
- Membran kalınlığı
- Yapışkan (adezif) tabaka

Membran difüzyon kontrollü sistemler

- Transderm-Nitro: Nitrogliserin
- Transderm-Scop: Skopolamin
- Catapress-TTS: Klonidin
- Estraderm: Östradiol

2. Matriks Difüzyon Kontrollü Sistemler

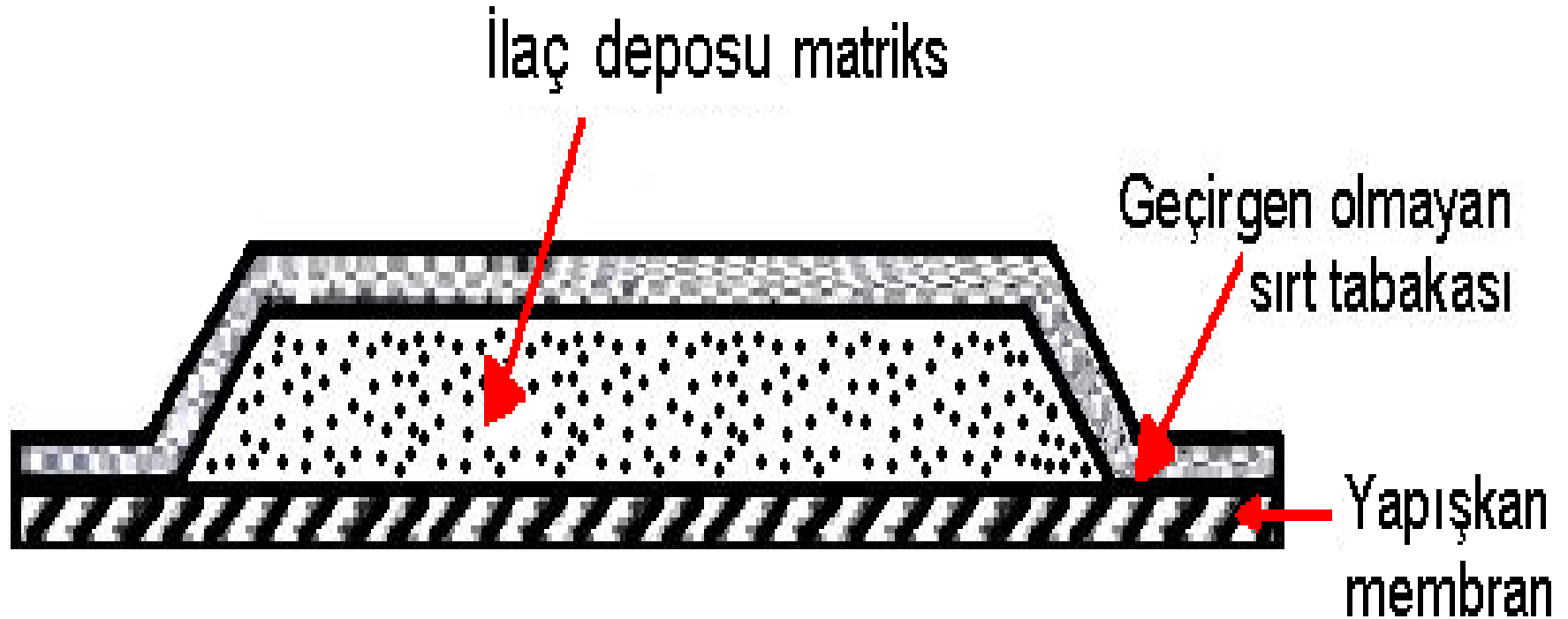


- Silikon elastomerler
- Poliüretan
- Polivinil alkol
- Polivinil pirolidon

Matriks difüzyon kontrollü sistemler

- Minitran: Nitrogliserin
- Nitro-Dur II: Nitrogliserin
- Frandol: İzosorbit dinitrat

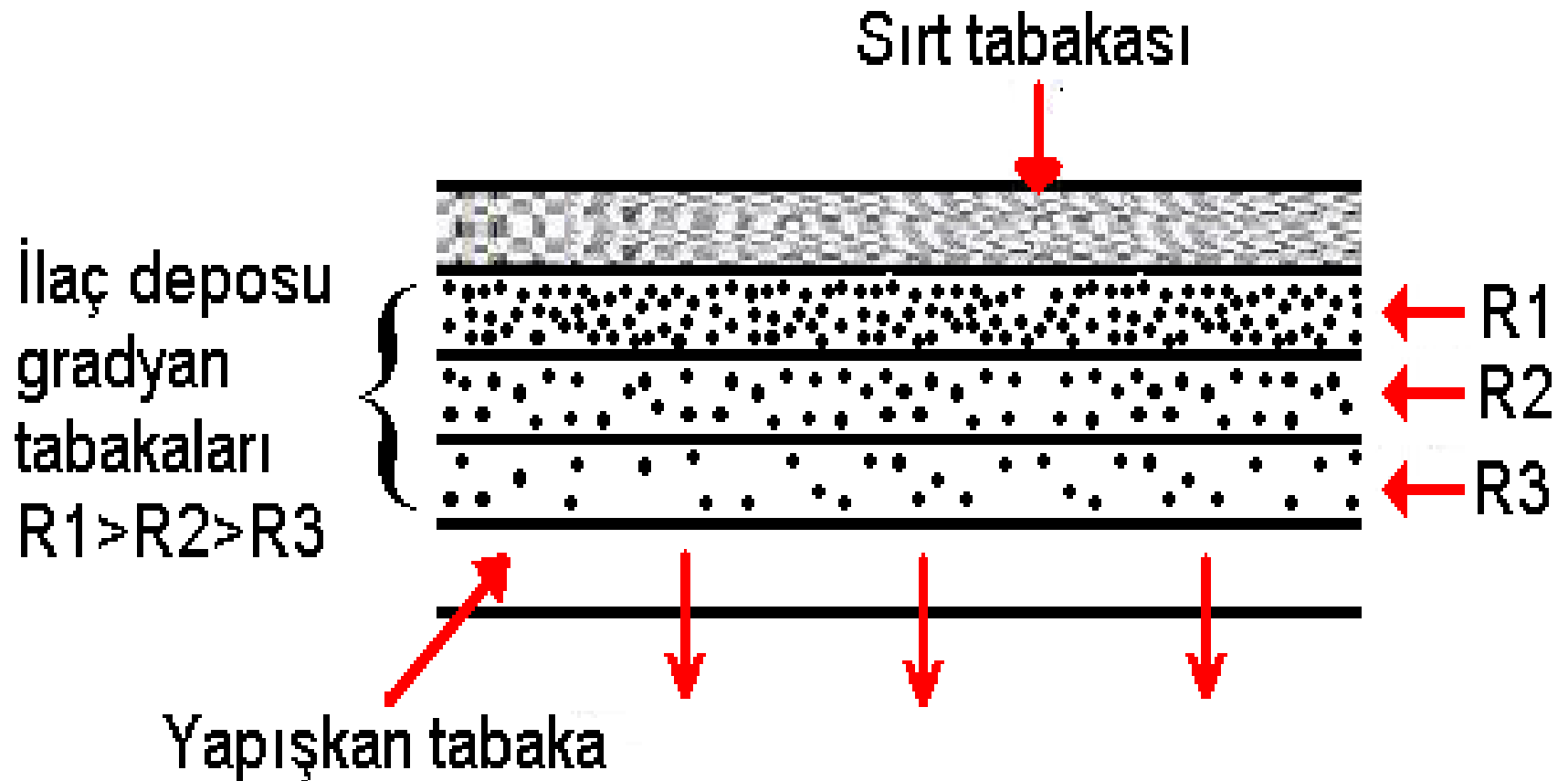
3. Adeziv Difüzyon Kontrollü Sistemler



İlaç salım hızı

- Matriks polimer
- Membran

İlaç deposu gradyan kontrollü sistemler



Adezif difüzyon kontrollü sistemler

➤ **Deponit: Nitrogliserin**

Transdermal Sistemlerde Yenilikler

Deriden geçişi kolaylaştırıcı yeni teknikler

- İyontoforez
- Elektrodelme (elektroporasyon)
- Ultrason, sonoforez, fonoforez
- Toz ilaçların deriden geçirilmesi
- Mikroıǵnelerle deriden geçiş

1. İyontoforez

Elektriksel akım ile yüklü ilaç moleküllerinin
deriden geçişi

2. Elektrodeme (Elektroporasyon)

- Çok kısa süreli (μ san–msan)
- Yüksek voltajlı (50-1500V) elektrik akımı

3. Ultrason, Fonoforez, Sonoforez

Sonoforez veya fonoforez,
ultrason etkisi altında deride ilaç
moleküllerinin hareketi

4. Toz Etkin Maddelerin Transdermal Geçirilmesi

Mikronize edilmiş tozların özel bir
düzenekle deriden geçişinin sağlanması

5. MikroıĖnelerle Transdermal Geçiş

