Sigurnosni profil transdermalnih terapijskih sustava

Žanetić, Jelena

Professional thesis / Završni specijalistički

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:011514

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Jelena Žanetić

SIGURNOSNI PROFIL TRANSDERMALNIH TERAPIJSKIH SUSTAVA

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: prof. dr. sc. Jelena Filipović-Grčić

Specijalistički rad obranjen je dana ________ u _____,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad ima _____ listova.

PREDGOVOR

Ovaj rad napisan je s ciljem istraživanja novih transdermalnih terapijskih sustava i njihovog profila nuspojava. Nadam se da će ovaj rad doprinijeti boljem razumijevanju specifičnosti farmakovigilancije transdermalnih terapijskih sustava. Zahvaljujem prof.dr.sc. Jeleni Filipović-Grčić na stručnoj pomoći i vodstvu pri izradi ovog rada.

SAŽETAK

Transdermalni terapijski sustavi (TTDS) imaju brojne prednosti pred drugim farmaceutskim oblicima. Povećanjem broja transdermalnih terapijskih sustava na tržištu i razvojem novih metoda poboljšanja transdermalne apsorpcije javila se potreba za detaljnijom karakterizacijom sigurnosnog profila transdermalnih farmaceutskih oblika. Cilj ovog rada je odrediti princip rada, karakteristike i sigurnosni profil karakterističan za određenu metodu transdermalne isporuke lijeka.

Metode: Kako bi optimalno karakterizirali sigurnosne specifičnosti transdermalnih sustava napravljen je pregled svih komercijalno dostupnih transdermalnih terapijskih sustava. Za svaku djelatnu tvar sažetak upute svojstava lijeka (*eng. FDA - U.S. Prescribing Information, USPI*) transdermalnog terapijskog sustava uspoređen je sa sažetkom opisa svojstava lijeka parenteralnog ili oralnog oblika. Literatura je pretražena prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu pri čemu su odabrani radovi relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada. Pri proučavanju relevantnih radova izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci te su prikazani u ovom radu.

Rezultati: Ovaj rad je kao značajne rizike primjene transdermalni terapijskih sustava identificirao reakcije na mjestu primjene. To su kod transdermalnih terapijskih sustava s kemijskim promotorima uglavnom bile kožne nuspojave kao što su: eritem, pruritus, osip,koje same po sebi nisu klasificirane kao ozbiljne nuspojave. Među opaženim nuspojavama ima i ozbiljnijih nuspojava kao što su pigmentacijske promjene kože, koju mogu biti ireverzibilne i kontaktni dermatitis. Ostali rizici TTDS-a s kemijskim promotorima bili su opasnost od curenja ili drugog oblika oštećenja TTDS-a prilikom upotrebe, pogrešna upotreba TTDS-a, zloupotreba TTDS-ova s psihoaktivnim lijekovima, opasnost od slučajnog izlaganja, povećanje oslobađanja lijeka uslijed izlaganja toplini te rizik od opeklina ne mjestu primjene prilikom MRI-a ili kardioverzije kod terapijskih sustava koji sadrže metale.

Napredak tehnologije otvorio je vrata i novim transdermalnim terapijskim oblicima koji koriste različite aktivne metode poboljšanja apsorpcije lijeka. Iako je većina tehnologije aktivne transdermalne primjene lijekova još uvijek u fazi istraživanja, neki uređaji su i komercijalno dostupni. Pet iontoforetskih transdermalnih terapijski sustava ima odobrenje za stavljanje lijeka u promet u SAD-u, međutim trenutno ni jedan nije dostupan u prodaji na tom tržištu. U Europi aktivno odobrenje za stavljanje u promet ima samo jedan iontoforetski transdermalni terapijski sustav. Kao sigurnosni rizici iontoforetskih transdermalnih terapijskih sustava identificirane su reakcije na mjestu primjene, prvenstveno opekline, interferencije s ostalim uređajima i dijagnostičkim postupcima, te pogrešna upotreba sustava.

Zaključak: Iako su transdermalni terapijski sustavi uglavnom sigurni, istraživači, farmaceutske kompanije i regulatorne agencije, pa i liječnici i pacijenti moraju biti svjesni rizika primjene transdermalnih terapijskih sustava te pokušati prevladati i minimizirati te rizike.

SUMMARY

Transdermal drug delivery systems (TDDS) have numerous advantages over other drug delivery forms. Increase in the number of TDDS available on the market and the development of new approaches for enhancement of drug permeability across the skin have brought into focus safety of these products. The aim of this thesis is to determine the mechanism of action principles of work, characteristics and safety profiles specific of particular methods of transdermal drug delivery.

Methods US prescribing information of TDDSs approved by the FDA were compared with US prescribing information of parenteral or oral forms of the same drug to evaluate the safety profile specific for transdermal drug delivery systems. Scientific literature was searched using key words including transdermal drug delivery, safety, side effects, risk, as well as individual drug names. Relevant findings were outlined and presented in this paper.

Results: Application site reactions were identified as important risks of transdermal drug delivery systems. In TDDS with chemical permeation enhancers application site reactions were mostly manifested as non-serious skin adverse reactions such as erythema, pruritus and rash. Observed serious adverse reactions were irreversible pigmentation changes on the skin and contact dermatitis. Other identified risks of TDDS were leakage during use; misuse; abuse of TDDS with psychoactive substances; accidental exposure; overdose after exposure to heat and risk of burns during MRI or arcing with defibrillator use for TDDS containing metal. Advancement in technology brought into focus TDDS with new techniques for enhancing transdermal drug delivery. While most of the technology of active transdermal drug administration is still in the research phase, some devices are commercially available. Five iontopheoretic transdermal systems have been approved by the FDA and one has been approved by the EMA. However, none of them are actively marketed in US at the moment.

Application site reactions, mainly burns; interference with devices and other diagnostic procedures and misuse of the TDDS were identified as risks of iontophoretic transdermal drug delivery systems.

Conclusion: While generally considered safe, scientific researchers, pharmaceutical companies and regulatory agencies, as well as physicians and patients, should be aware of the risks of TDDS use. Risk minimization measures should be designed to optimize the use of transdermal drug delivery systems.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 5
3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI 6
4. PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA I RASPRAVA 7
4.1. Transdermalni terapijski sustavi 7
4.2. Anatomska i fiziološka svojstva kože 7
4.3. Putovi penetracije lijeka kroz kožu 9
4.4. Farmakokinetika transdermalnih terapijskih sustava i karakteristike lijeka pogodnog za transdermalnu primjenu 10
4.5. Vrste transdermalnih terapijskih sustava 14
4.6. Metode povećanja transdermalne apsorpcije lijeka 17
4.6.1. Pasivne metode 17
4.6.1.1. Kemijski promotori transdermalne apsorpcije 18
4.6.1.2. Sigurnost transdermalnih terapijski sustava s kemijskim promotorima transdermalne apsorpcije 19
4.6.2. Aktivne metode povećanja transdermalne apsorpcije lijekova 37
4.6.2.1. Iontoforeza 38
4.6.2.2. Sigurnost iontoforetskih transdermalnih terapijskih sustava 41
4.6.2.3. Elektroporacija 56
4.6.2.4. Sigurnost elektroporacijskih transdermalnih terapijskih sustava 61
4.6.2.5. Magnetoforeza 64
4.6.2.6. Sigurnost magnetoforetskih transdermalnih terapijskih sustava 66
4.6.2.7. Sonoforeza 67
4.6.2.8. Sigurnost ultrazvučnih transdermalnih terapijskih sustava 70
5. ZAKLJUČAK 73
6. LITERATURA 75
7. CURRICULUM VITAE 87

1. UVOD

Transdermalna primjena lijeka bezbolna je metoda sistemske isporuke lijeka primjenom transdermalnog terapijskog sustava na intaktnu i zdravu kožu.

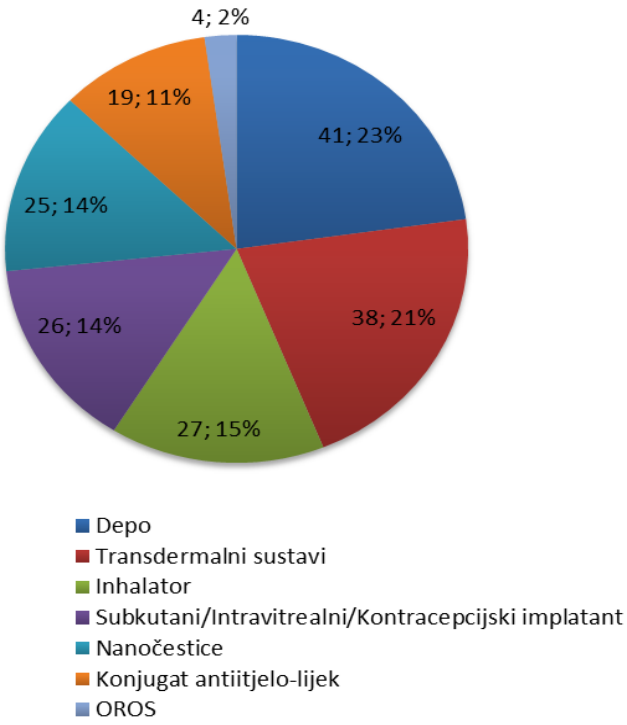
Tisućama godina ljudi su primjenjivali tvari na kožu u terapeutske ili kozmetičke svrhe. Korištenje masti, losiona, pa čak i flastera izrađenih od biljnih, životinjskih ili mineralnih ekstrakata bilo je popularno još u Egipatskoj i Babilonskoj medicini 3000 godina pr.Kr.

Međutim, rutinska primjena transdermalnih sustava je postala uobičajena tek u drugoj trećini 20. stoljeća, razvojem tehnologije koja je omogućila preciznu i ponovljivu isporuku lijeka kroz kožu[1].

Prvi transdermalni terapijski sustav odobren je 1979. u SAD-u. Radilo se o skopolaminskom flasteru za liječenje bolesti kretanja. Osamdesetih i devedesetih godina prošlog stoljeća sve više transdermalnih sustava izlazi na tržište, kao što su nitroglicerinski flaster za liječenje angine pectoris odobren 1981., nikotinski flaster (odobren 1991.) za liječenje ovisnosti o pušenju, te transdermalni testosteron s indikacijom hipogonadizma odobren 1993. Ovo područje evolvira i zahvaljujući primjeni kemijskih i fizičkih tehnika poboljšanja apsorpcije kroz kožu što je omogućilo većem broju lijekova da postanu dostupni i u transdermalnom obliku. Pretpostavljalo se da će do 2015., globalno tržište transdermalnih proizvoda doseći vrijednost od 32 milijarde američkih dolara. U prilog tome govori i činjenica da je od 2000. do 2014. američka Agencija za hranu i lijekove (*eng. Food and Drug Administration, FDA*) odobravala u prosjeku 2,6 nova transdermalna terapijska sustava svake godine[2]. Usporedbe radi, između 1979. i 2002. godine, jedan novi flaster u SAD-u je prosječno bio odobren svake 2,2 godine [3].

Transdermalna primjena lijeka predstavlja atraktivnu alternativu oralnoj ili parenteralnoj primjeni lijekova. Kao oblik kontroliranog oslobađanja lijeka, transdermalni terapijski sustavi su ugodni, neinvazivni, prihvatljivi pacijentu te omogućuju nagli prekid isporuke lijeka u slučaju potrebe (npr. sistemske toksičnosti). Transdermalna primjena omogućuje apsorpciju lijeka kroz kožu direktno u sistemsku cirkulaciju, zaobilazeći metabolizam prvog prolaska kroz jetru, koji je prisutan pri oralnom putu primjene lijekova, a također su izbjegnute neugodnosti povezane s parenteralnom primjenom lijekova[4]. Nadalje, farmakokinetski profili transdermalnih lijekova omogućuje ravnomjerniju koncentraciju lijeka u krvi bez naglih skokova u koncentraciji, čime se smanjuje rizik nekih nuspojava. Opisana primjena može poboljšati suradljivost pacijenata zbog smanjenja učestalosti doziranja, a pogodan je i za pacijente koji su bez svijesti ili povraćaju [5].

Međutim, penetracija lijeka kroz kožu je ograničena barijernom funkcijom kože, prvenstveno rožnatim slojem epidermisa, stratum corneumom. Prva generacija transdermalnih flastera ovisila je primarno o pasivnoj difuziji[2]. Lijekovi koje je moguće dostaviti na ovaj način su molekule male molekulske mase i umjerene lipofilnosti[6]. Brojne tehnike razvijene su kako bi se poboljšao kontrolirani transport kroz kožu i povećao broj lijekova koji se primjenjuju transdermalno. Razvijene su inovativne tehnologije poboljšanja transdermalnih terapijski sustava počevši od kemijskih promotora transdermalne apsorpcije do iontoforeze, elektroporacije, korištenja ultrazvučnih valova ili sinergije više mehanizama[4]. Transdermalni put primjene se danas nalazi u fokusu brojnih istraživanja (slika 1.). Broj transdermalnih terapijski sustava na tržištu kontinuirano raste i donosi terapeutski benefit pacijentima diljem svijeta.



Slika 1: **Grafički prikaz broja kliničkih ispitivanja pojedinog terapijskog sustava. (Pretraženo u veljači 2014.) (prilagođeno prema Anselmo and Mitragotri, 2014)**[7]

Transdermalni terapijski sustavi novih generacija suočeni su s brojnim regulatornim i komercijalnim izazovima. Novi transdermalni lijekovi zahtijevaju specijalizirana *in vitro* i *in vivo* ispitivanja. Ispitivanja proizvoda uključuju procjenu performanse prianjanja flastera, stabilnosti lijeka s posebnim naglaskom na rizik od kristalizacije i curenja. Dok *in vitro* testiranje transdermalnih proizvoda zahtijeva specijalizirane postupke i aparate za procjenu ponovljivih karakteristika oslobađanja lijeka, *in vivo* ispitivanja procjenjuje farmakokinetički učinak lijeka, performanse prianjanja i iritaciju kože. Za generičke transdermalne proizvode, FDA predlaže izvođenje kliničkih ispitivanja u više centara s različitim klimatskim uvjetima, s obzirom da performanse flastera i iritacija kože može ovisiti o sobnoj temperaturi i vlazi. Preostala količina

djelatne tvari koja ostaje u flasteru (npr. fentanil) je od osobitog regulatornog interesa. Osim toga, slučajno izlaganje transdermalnim hormonima, kao što je testosteron, može dovesti do virilizacije kod djece. FDA je čak objavila i industrijske smjernice za smanjenje zaostajanja lijekova u transdermalnim flasterima[2].

Nove metode isporuke lijekova kroz kožu će zasigurno sa sobom donijeti i nove izazove u pogledu sigurnosti primjene lijekova. Svaki transdermalni terapijski sustav ima svoj specifični profil nuspojava povezan kako sa samim lijekom tako i s metodom njegove primjene.

Pojava novih terapijskih sustava otvorila je novo poglavlje farmakovigilancije u kojem se fokus s djelatne tvari prebacuje na cjelokupni terapijski sustav. Koristi i rizike primjene novih tehnologija poboljšanja transdermalne apsorpcije lijekova potrebno je pažljivo evaluirati. Također, istraživači, farmaceutske kompanije i regulatorne agencije, pa i sami liječnici kao i pacijenti moraju biti svjesni rizika transdermalnih terapijskih sustava te sustavno raditi na minimiziranju tih rizika. Ovaj će rad, koristeći recentne znanstvene i stručne rezultate i spoznaje, okarakterizirati rizike povezane s pojedinom metodom poboljšanja transdermalne apsorpcije lijeka.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Nove metode isporuke lijekova kroz kožu, posebno aktivne, donose i sigurnosne izazove i probleme. Svaki transdermalni terapijski sustav ima svoj specifični profil nuspojava povezan kako sa samim lijekom tako i s metodom poboljšanja njegove transdermalne apsorpcije. Cilj ovog rada je dati sustavni pregled odobrenih transdermalnih terapijskih sustava i nuspojava karakterističnih za pojedinu vrstu sustava.

Hipoteza: Korištenjem sustavnog pristupa analize moguće je identificirati nuspojave koje su specifične za određenu tehniku povećanja transdermalne apsorpcije korištenu u trensdermalnim terapijskim sustavima.

3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Literatura je pretražena prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraživani su od preglednih prema specijaliziranim radovima pri čemu su odabrani radovi relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada. Relevantni radovi proučeni su na analitičan i kritičan način. Pri proučavanju relevantnih radova izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci te su prikazani u ovom radu. Temeljem proučavanih i prikazanih radova izvedena su vlastita razmatranja koja su sastavni dio rasprave ovog specijalističkog rada. Kako bi optimalno karakterizirali sigurnosne specifičnosti transdermalnih sustava napravljen je pregled svih komercijalno dostupnih transdermalnih terapijskih sustava. Za svaku djelatnu tvar sažetak upute svojstava lijeka (*eng. FDA - U.S. Prescribing Information, USPI; EMA – Summary of product characteristics, SPC*) transdermalnog terapijskog sustava uspoređen je sa sažetkom opisa svojstava lijeka parenteralnog ili oralnog oblika.

4. PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA I RASPRAVA

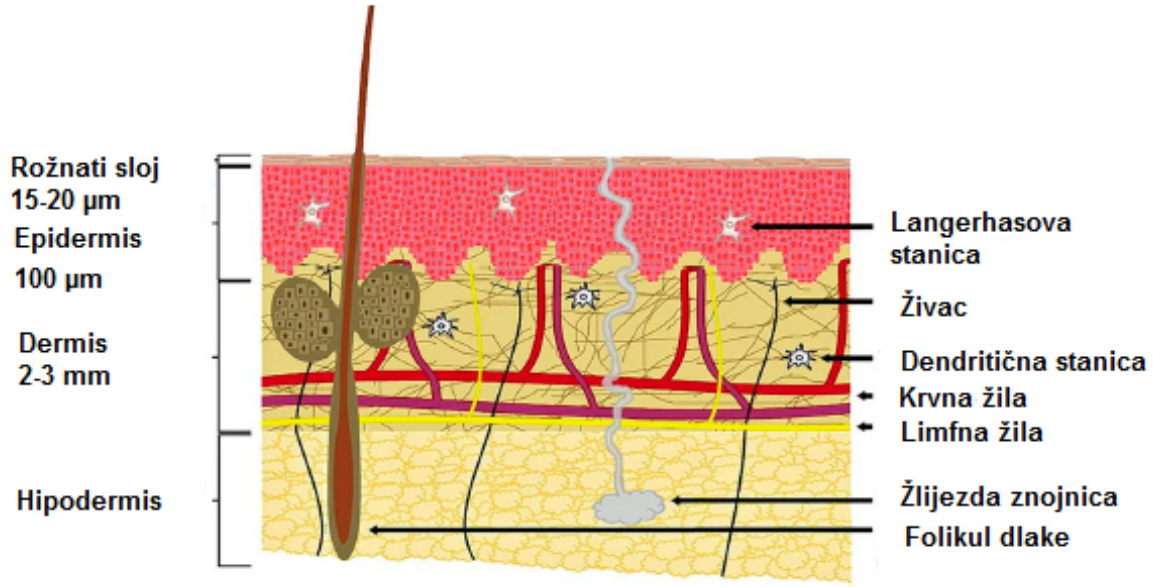
4.1. Transdermalni terapijski sustavi

Transdermalni terapijski sustavi (TDDS) su sustavi koji isporučuju kontroliranu dozu lijeka kroz kožu u određenom vremenskom periodu[4].

Smatra se da je transdermalni put primjene važan alternativni put isporuke lijekova koji zahtijevaju kronično i neprekidno dopremanje terapijske doze (primjerice rivastigmin, rotigotin, fentanil, testosterona i estradiol). Također je koristan za lijekove koji se ne mogu uzimati oralno ili se ne mogu progutati u slučajevima povraćanje ili nesvjestice pacijenata (npr granisetron i skopolamin). Prevladavanje metabolizma prvog prolaska kroz jetru povezanog s peroralnom primjenom i izbjegavanje boli povezane s parenteralnom primjenom, dodatno pridonose značenju transdermalnog uzimanja lijekova. TDDS omogućuje postizanje stabilne koncentracije lijeka u plazmi oslobađanjem lijeka kinetikom nultog reda. Time se smanjuju negativni učinci višestrukog doziranja, nastali zbog promjena koncentracije lijeka u plazmi[8].

4.2. Anatomska i fiziološka svojstva kože

Koža je površinom 1,7 m^2 najdostupniji i najveći organ ljudskog tijela te čini 16% ukupne tjelesne mase prosječne osobe. Glavna funkcija kože je osigurati zaštitnu barijeru tijela od čimbenika iz okoliša kao što su mikroorganizmi, ultraljubičasto (UV) zračenje , kemikalije i alergeni. Koža doprinosi regulaciji temperature i ravnoteži vode u tijelu i može se podijeliti u tri glavna sloja: vanjski sloj, epidermis, koji sadrži rožnati sloj ili stratum corneum (SC); srednji sloj, dermis i unutarnji sloj, hipodermis kao što je prikazano na slici 2[5].



Slika 2: Anatomski prikaz kože (prilagođeno prema Alkilani et al. 2015)[5]

Unatoč debljini od samo 15-20 µm, rožnati sloj epidermisa (stratum corneum) pruža većinu barijerne funkcije kože. Rožnati sloj sastoji se od gusto raspoređenih, mrtvih stanica korneocita ispunjenih keratinom, okruženih lipidnim matriksom. Ovaj lipidni matriks prvenstveno čine ceramidi (50%) , kolesterol (25%) i ostale slobodne masne kiseline, a procjenjuje se da je širine manje od 100 nm. Pasivna difuzija kroz rožnati sloj ograničena je na male, lipofilne molekule koje prolaze kroz lipidni matriks. Zbog rožnatih stanica nalik dugim, ravnim pločicama, struktura rožnatog sloja podsjeća i na „cigla-mort“ strukturu.

Cijeli epidermis je debeo oko 100 µm i sastoji se većinom od keratinocita ispod rožnatog sloja te malog broja ostalih stanica (melanocita, Langerhasovih stanica i receptornih stanica). Keratinociti kontinuirano proliferiraju, pritom starije stanice odlaze na površinu gdje prolaze proces keratinizacije i programirane smrti stanice, i na taj način stvaraju rožnati sloj. Živi keratinociti neposredno ispod rožnatog sloja imaju i zaštitnu funkciju. Nakon ozljede, keratinociti mogu

otpustiti citokine i kemokine te na taj način stimulirati imunološki odgovor na mjestu infekcije. Uz to keratinociti mogu migrirati na mjesto rane i formirati zaštitni pokrov nad njom[9] .

Dermis je 2-3 mm debeo sloj kože sastavljen od kolagenskih (70%) i elastinskih vlakana koja koži daju snagu i rastezljivost. Krvne žile koje se nalaze u dermisu opskrbljuju hranjivim sastojcima dermis i epidermis. Živci, makrofazi i limfne žile su također prisutni u dermisu.

Hipodermis je subkutani sloj kože sačinjen od mreže masnih stanica. Nalazi se između kože i tkiva unutarnjih organa tijela, kao što su mišići i kosti. Glavna funkcija hipodermisa je zaštita od fizičkog šoka, toplinska izolacija i provođenje vaskularnih i neuralnih signala s kože. Masne stanice u hipodermisu čine oko 50 % tjelesne masnoće zajedno s ostalim stanicama hipoderme, fibroblastima i makrofazima [5].

4.3. Putovi penetracije lijeka kroz kožu

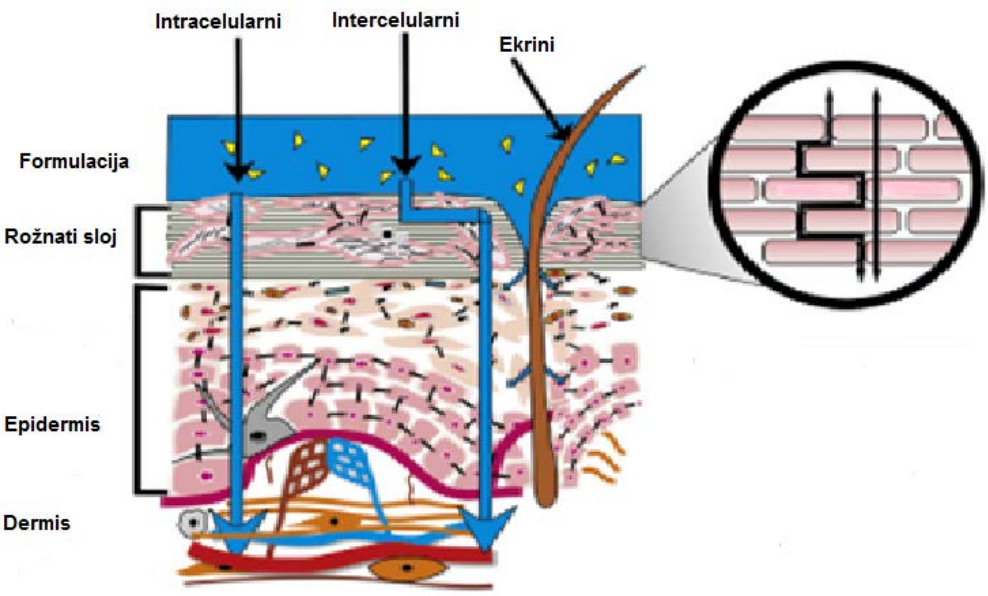
Mnogo je faktora koji utječu na penetraciju lijeka kroz kožu kao što su dob, temperatura kože, stanje kože (normalna, oštećena ili bolesna koža), mjesto aplikacije, vrijeme izloženosti, hidratacija kože, prijašnja terapija kože i fizičke karakteristike lijeka. Mehanizam penetracije lijeka kroz kožu prvenstveno ovisi o koncentraciji lijeka na koži[4] .

Dva su moguća načina penetracije lijeka kroz neoštećenu kožu: transepidermalni put i ekrini put. Transepidermalni put obuhvaća prolaz lijeka kroz rožnati sloj, strukturno raznoliku, višeslojnu i višestaničnu barijeru. Transepidermalni put penetracije može biti intracelularni ili intercelularni.

Intracelularni put ide kroz korneocite i terminalno diferencirane keratinocite i omogućava transport hidrofilnih i polarnih tvari.

Transport kroz intercelularne prostore omogućuje difuziju lipofilnih i nepolarnih spojeva kroz lipidni matriks.

Ekrini put uključuje prolaz molekula kroz žlijezde znojnice i folikule dlaka. Grafički prikaz transportnih putova lijeka kroz kožu prikazan je na slici 3 [4] .



Slika 3: Putovi penetracije lijeka kroz kožu (prilagođeno prema Alexander et al. 2012)

4.4. Farmakokinetika transdermalnih terapijskih sustava i karakteristike lijeka pogodnog za transdermalnu primjenu

Razumijevanje kinetike propusnosti kože neophodno je za razvoj uspješnog transdermalnog terapijskog sustava (TDDS). Procjena perkutane apsorpcije molekule je jako bitan korak pri evaluaciji TDDS-a. Perkutana apsorpcija je penetracija tvari kroz slojeve kože i ulazak u sistemsku cirkulaciju i u koracima se može prikazati kao:

1. Penetracija- ulazak tvari u određeni sloj kože
2. Prolazak kroz rožnati sloj u hidrofilni sloj epidermisa

3. Difuzija kroz epidermis u gornji dermis
4. Permeacija- prolaz molekula iz jednog sloja u drugi sloj koji je funkcionalno i strukturno različit
5. Apsorpcija-ulazak tvari u sistemsku cirkulaciju

Polazište za procjenu kinetike oslobađanja lijeka iz transdermalnog flastera je procjena maksimalnog toka lijeka kroz kožu (eng. flux (J)) koji se obično izražava u μg/cm^2/h. Temeljem Fickovog zakona difuzije, transport ljekovite tvari kroz kožu će se održati dok postoji koncentracijski gradijent.

Uobičajeno transdermalna apsorpcija je moguća samo ako lijek posjeduje određena fizikalno-kemijska svojstva. Stopa permeacije lijeka kroz kožu (dQ / dt) prikazana je jednadžbom:

$$\boldsymbol{dQ/dt = P(Cd-Cr)}$$

Cd je koncentracija lijeka u donor odjeljku (tj. na površini rožnatog sloja), a Cr je koncentracija lijeka u receptorskom odjeljku (tj. tijelu). P je koeficijent permaebilnosti kože za određeni lijek.

Iz jednadžbe je jasno da konstantna apsorpcija lijeka može biti očuvana samo kada je $C_d >> C_r$, tj. kada je koncentracija na površini rožnatog sloja konstanto značajno veća od koncentracije lijeka u tijelu. U tom slučaju jednadžba poprima oblik:

$$\boldsymbol{dQ/dt = P \times Cd}$$

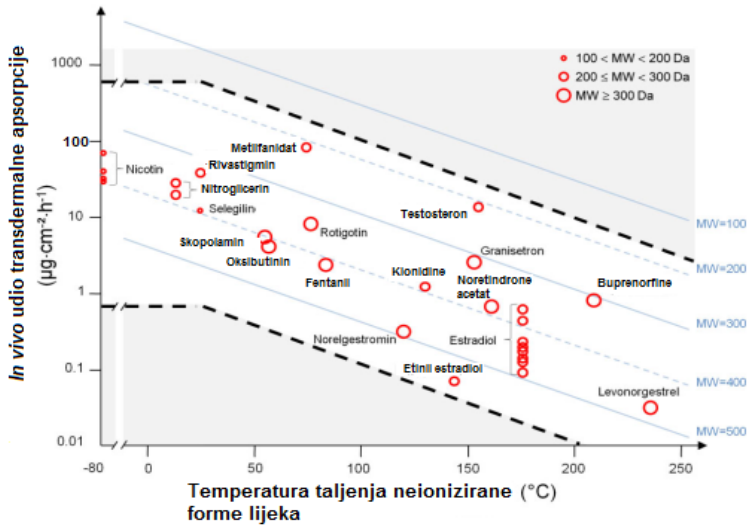
Kumulativna količina lijeka (Q) koja uđe u tijelo iz transdermalnog flastera površine (A) u određenom vremenu (t) se izračunava prema formuli:

$$Q = P \times A \times Cd \times t$$

Koeficijent permaebilnosti određene tvari može se izračunati iz nagiba pravca kumulativne permeacije i vremena dobivenih eksperimentalnim permeacijskim studijama[5] .

Međutim, nisu svi lijekovi pogodni za transdermalnu primjenu. Iz farmakokinetike transdermalne apsorpcije jasno je da se lijek pogodan za transdermalnu primjenu mora moći apsorbirati kroz kožu u dovoljnoj količini da bi bio terapijski aktivan.

Postoje razni modeli predviđanja penetracije lijeka kroz kožu s obzirom na fizikalno-kemijske karakteristike potencijalnih kandidata za transdermalnu primjenu. Jedan od takvih modela, često korišten u farmaceutskoj industriji, je i Barner-Cooper nomogram. Na slici 4. vidljivo je da se većina molekula trenutačno dostupnih u transdermalnim terapijskim sustavim nalazi iznad donje granica Berner - Cooper nomograma izražene kao molekulska težina (MW) = 500 , logaritam koeficijenta razdijeljenja oktanol/voda (log P = 5) i tališta (MP) < 250 ° C.



Slika 4: **Omjer transdermalne apsorpcije lijekova trenutačno dostupnih u transdermalnom obliku (logaritamska skala) i aktivnog tališta lijeka, omeđene s Berner-Cooper nomogramom za lijek. Isprekidanim crnim linijama su procijenjene gornje i donje granične vrijednosti fizikalno-kemijskih parametara lijeka pogodnog za transdermalnu primjenu definirane kao male (Mr = 100), polarne (log P = 1) i velike (Mr = 500), lipofilne (log P = 5) otopljene tvari. (prilagođeno prema Pastore MN et al. 2015)**

Dobar kandidat za transdermalnu primjenu je lijek umjerene lipofilnost (log p od 1 do 5), male molekulske mase (MW<500) i niskog tališta (MP>250°C). Implicitno se mora uzeti u obzir i gornja granica pri kojoj tvar izaziva lokalnu iritaciju kože.

Također lijek mora biti dovoljno potentan da bi bio terapijski aktivan u apsorbiranoj dozi. To znači da terapijske koncentracije lijeka u plazmi moraju biti postignute kada se količina apsorbiranog lijeka iz flastera podijeli sa sistemskim klirensom tog lijeka. Površina transdermalnog flastera mora omogućiti postizanje terapeutske koncentracija lijeka u plazmi.

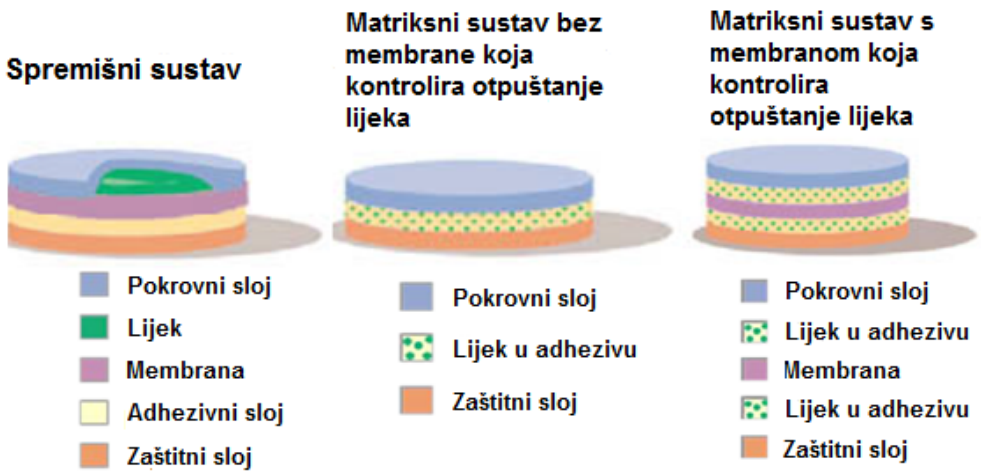
Izvrstan primjer komercijalno uspješnog transdermalnog lijeka je fentanil. Fentanil, ima umjeren MW, nisko talište i umjereno visoku lipofilnost (MW = 337 Da, MP = 83°C i log P = 3.9). Prosječan sistemski klirens iz plazme je 50 L/h, a terapeutska koncentracija u krvi je 2ng/mL.

Prema tome, pod pretpostavkom potpune bioraspoloživost kože i maksimalnog protoka (J) od 0.8-3.8 ug /cm^2 /h, postizanje terapeutske koncentracije zahtjeva flaster površine 25-125 cm^2. U stvarnosti, izbor odgovarajućeg mjesta primjene i prisutnost promotora apsorpcije dovela je do povećanja protoka fentanila kroz kožu do 5-10 ug/cm^2/h, što zahtijevaju flaster veličine 10-20 cm^2, što je puno prihvatljivije u praksi.

Na kraju, pri izboru potencijalnog kandidata za transdermalnu primjenu potrebno je uzeti u obzir sigurnost primijenjene doze, te donosi li taj lijek u transdermalnoj formulaciji dovoljnu terapeutsku prednost da bi opravdao cijenu transdermalnog terapijskog sustava [1] .

4.5. Vrste transdermalnih terapijskih sustava

Većina komercijalno dostupnih transdermalnih flastera se prema dizajnu može podijeliti na spremišne sustave (*eng. reservoir system*) i matriksne sustave s ili bez polupropusne membrane (*eng. matrix system with or without a rate-controlling membrane*). Spremišni sustavi se sastoje od: pokrovne membrane, spremišta, polupropusne membrane i adhezivnog sloja. Matriksni sustavi se sastoje od pokrovne membrane, adhezivnog i zaštitnog sloja. U matriksnom sustavu lijek se nalazi u adhezivnom sloju. Matriksni sustavi s polupropusnom membranom imaju polupropusnu membranu između slojeva lijeka raspršenog u adhezivnom sloju. Shematski prikaz pojedinih sustava prikazan je na slici 5[10] .



Slika 5: Vrste transdermalnih terapijskih sustava

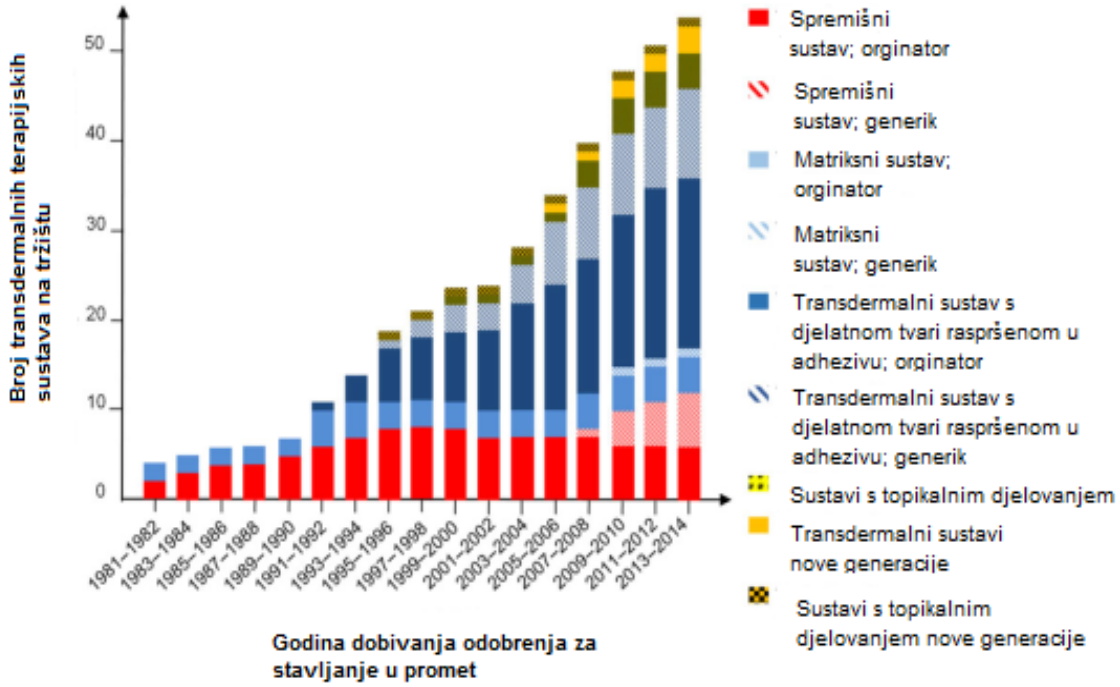
Spremišni sustav

Prvi transdermalni terapijski sustav patentirao je 1970-tih poduzetnik Alejandro Zaffaroni preko svoje tvrtke Alza. Bilo je riječ o spremišnom sustavu koji je sadržavao aktivnu tvar skopolamin i polupropusnu membranu koja je kontrolirala oslobađanje skopolamina [1] . Taj sustav se još naziva i membranom kontrolirani permeacijski sustav (*eng. membrane permeation-controlled system).* U tom sustavu spremnik lijeka uklopljen je između pokrovne membrane i polimerne polupropusne membrane koja kontrolira oslobađanje. Lijek se u spremištu nalazi u obliku otopine ili gela. Molekule lijeka se oslobađaju kroz polupropusnu membranu i procesom difuzije ulaze u kožu. Na vanjskoj strani polupropusne membrane nalazi se adhezivni sloj [4]. Adhezivni sloj je odgovoran za adheziju i može u potpunosti prekrivati površinu s koje se oslobađa lijek (kontinuirani adheziv) ili može okruživati neadherirajuću površinu s koje se lijek oslobađa (periferni adheziv)[10] . Prednost spremišnog sustava je konstantno oslobađanje lijeka iz TTDS-a kinetikom nultog reda. Međutim, ovakav dizajn flastera obično zahtjeva i veću površinu polupropusne membrane. Također, tijekom skladištenja lijek difundira i zasiti adhezivni sloj što

može rezultirati većom početnom dozom lijeka. Ovaj fenomen je problematičan kod dobro topljivih molekula kojima treba moderacija protoka. Glavni nedostatak ovakvih sistema je mogućnost curenja iz tekućeg spremišta lijeka koje se može oštetiti tijekom proizvodnje flastera. Nekontrolirano oslobađanje iz spremnika i potencijalno predoziranje lijekom (*eng. dose-dumping effect*) može proizaći iz puknuća pokrovne membrane [1].

Matriksni sustav

Općenito se svi flasteri koji ne sadrže spremište za lijek mogu smatrati matriksnim sustavima [1]. U matriksnom sustavu lijek je homogeno raspršen u hidrofilnom ili lipfilnom polimernom matriksu[4]. Kumulativno gledano, danas matriksni transdermalni sustavi dominiraju na tržištu (slika 6.). Razlog tome je što su ti sustavi generalno tanji, fleksibilnije, a time i ugodniji za primjenu. Uz to su matriksni sustavi i jeftiniji za proizvodnju[1]. Prednost matriksnih sustava pred spremišnim je i izostanak rizika *dose-dumping* efekta budući da polimer ne može puknuti[4]. Neki matriksni sustavi (*eng. adhesive dispersion type system*) sadržavaju samo pokrovnu membranu i adheziv u kojem se nalazi lijek pokriven zaštitnim slojem. Adhezivni sloj ima ulogu spremišta za lijek i kontrolira isporuku lijeka. Iako je takav sustav naizgled jednostavniji od spremišnog ili klasičnog matriksnog, njegova formulacija predstavlja izazov u pogledu pronalaska odgovarajućeg polimera kompatibilnog s lijekom. U ovom tipu sustava stopa oslobađanja lijeka ovisi o koncentraciji lijeka u adhezivu (kinetika prvog reda) što dovodi do smanjenja oslobađanja lijeka s vremenom nošenja. Ograničenje tog tipa flastera je da konstantno oslobađanje lijeka može biti postignuto ako 80% lijeka ostane u flasteru neiskorišteno nakon nošenja[1].



Slika 6: Broj transdermalnih proizvoda odobrenih od FDA-a kroz godine prema dizajnu (prilagođeno prema Pastore et al)

4.6. Metode povećanja transdermalne apsorpcije lijeka

Izazov u dizajniranju transdermalnih terapijskih sustava je prevladavanje barijerne funkcije kože. Mogućnosti povećanja apsorpcije lijeka kao i ekstrakcije molekula i tvari iz kože u dijagnostičke svrhe intenzivno se istražuju. Većina trenutačnih strategija se temelji na povećanju permaebilnost kože ili pokretanju lijeka kroz kožu nekom silom. Metode povećanja apsorpcije lijeka u TTDS-u, s obzirom na strategiju, možemo podijeliti na pasivne i aktivne metode.

4.6.1. Pasivne metode

Glavnu ulogu u konvencionalnom načinu primjene lijekova na kožu činile su pomoćne tvari kao što su masti, kreme, gelovi ili jednostavni flasteri. Nakon toga pojavljuju se transdermalni oblici koji su poboljšavali difuziju kroz kožu (termodinamički) ili su poboljšavali permaebilnost kože.

Međutim, povećanje količine lijeka koja se može apsorbirati upotrebom pasivnih metoda je još uvijek ograničeno, jer barijerna funkcija kože ipak ostaje u većoj mjeri nepromijenjena[11] .

Pasivne metode koje se trenutačno istražuju variraju od kemijskih promotora transdermalne apsorpcije koji povećavaju difuziju lijeka kroz kožu ili njegovu topljivost u koži do novijih koncepata kao što su *superloaded* formulacije, mikroemulzije ili vezikularni sistemi[4] .

4.6.1.1. Kemijski promotori transdermalne apsorpcije

Jedna od najkorištenijih pasivnih metoda poboljšanja transdermalne apsorpcije su kemijski promotori koji olakšavaju penetraciju lijeka kroz kožu povećanjem raspodjele lijeka u rožnatom sloju kože, bez trajnog oštećenja kože.

Idealni kemijski promotor transdermalne apsorpcije trebao bi posjedovati slijedeće karakteristike:

- Netoksičan, ne izazivati iritacije i alergije
- Imati brzo djelovanje, a djelovanje i trajanje učinka trebalo bi biti predvidljivo i ponovljivo
- Farmakološki neaktivan
- Kada se ukloni, barijerna funkcija kože bi se trebala brzo i potpuno vratiti u prvobitno stanje
- Kompatibilan s aktivnom tvari i ostalim pomoćnim tvarima
- Kozmetički prihvatljiv, i idealno bez mirisa i boje[12] .

Kemijski promotori transdermalne apsorpcije imaju različite mehanizme djelovanja npr. povećanje fluidnosti lipidnog dvosloja u rožnatom sloju, interakcija s intracelularnim proteinima, ometanje ekstrakcije intercelularnih lipida, povećanje termodinamičke aktivnosti lijeka i

povećanje hidratacije rožnatog sloja. Promotore apsorpcije uglavnom dijelimo prema kemijskoj strukturi jer ih većina posjeduje višestruke mehanizme djelovanja. Najčešće grupe kemijskih spojeva koji djeluju kao promotori transdermalne apsorpcije su alkoholi, sulfoksidi, azoni, pirolidoni, eterična ulja, terpeni i terpenoidi, masne kiseline, voda i urea. Tablica 1. prikazuje najčešće skupine kemijskih promotora transdermalne apsorpcije. Glavno ograničenje cijele skupine je njihova efikasnost koja je često proporcionalna s iritacijom kože[5] .

Tablica 1: Skupine kemijskih promotora transdermalne apsorpcije (prilagođeno prema Escobar-Chávez JJ et al. 2012)[12]

Kemijska skupina	**Spojevi**
Voda	Voda
Sulfoksidi i slični spojevi	Dimetil sulfoksid, dodecil metil sulfoksid
Uree	Urea
Alkoholi	Etanol, kaprilenski alkohol, propilen glikol
Pirolidoni i njihovi derivati	N-metil-2-pirolidon, 2-pirolidone
Azoni i njihovi derivati	Azone®(1-dodecilazacicloheptan-2-on)
Derivati dioksolana	SEPA®
Surfaktanti	Natrij lauril sulfate, cetiltrimetil amonij bromid, sorbitan monolaurat, Polisorbat 80, dodecil dimetil amonijpropane sulfat
Terpeni	Mentol, limonen
Masne kiseline	Oleinska kiselina, undekanoinska kiselina

4.6.1.2. Sigurnost transdermalnih terapijski sustava s kemijskim promotorima transdermalne apsorpcije

Do danas, više od 360 kemijskih tvari je pokazalo sposobnost povećavanja permaebilnost kože, uključujući terpene, sulfokside, laurokapram, pirolidone, masne kiseline i masne alkohole, alkohole i glikol, površinske uree, i tako dalje. Međutim, kao rezultat njihove nemogućnosti

uklapanja u formulaciju ili lokalnih iritacija kože, mali broj njih je zaživio u transdermalnim proizvodima trenutno dostupnim na tržištu[13] .

U SAD-u je prema podatcima dostupnim na mrežnim stranicama američke Agencije za hranu i lijekove (*eng. Food and Drug Administration, FDA*) trenutno registrirano 148 proizvoda u obliku transdermalnih flastera sistemskog djelovanja. Od toga 5 proizvoda su klasificirani kao OTC proizvodi, dok je ostatak dostupan isključivo na liječnički recept. Međutim, relativno mali broj aktivnih tvari je dostupan u transdermalnom obliku, te glavninu od 148 proizvoda čine više doza istog ili različitog proizvođača jedne od 17 aktivnih tvari. Transdermalni sustavi koji koriste aktivne metode povećanja permaebilnost kože nisu ubrojeni u gore navedene podatke.

Kako bi bolje karakterizirali sigurnosne specifičnosti transdermalnih sustava koji se koriste pasivnim metodama povećanja apsorpcije napravljen je pregled svih komercijalno dostupnih transdermalnih terapijskih sustava na tržištu SAD-a. Sažetak upute svojstava lijeka (*eng. U.S. Prescribing Information, USPI*) transdermalnog terapijskog sustava za svaku aktivnu tvar uspoređen je s USPI-om njezinog parenteralnog ili oralnog oblika. Kako bi olakšali pretragu u obzir su uzeti samo orginatorovi USPI-ovi. Međutim treba imati na umu da FDA zahtjeva od svih proizvođača istog oblika lijeka da imaju USPI istovjetan orginatorovom. Podatci dobiveni analizom prikazani su u tablici 2.

Tablica 2 Sigurnosni profil TTDS-a sa sistemskim djelovanjem dostupnih u SAD-u na liječnički recept

INN (Zaštićeno ime TTDS-a)	**Terapijske indikacije**	**Vrsta TTDS-a**	**Dostupne doze**	**Način primjene**	**Nuspojave specifične za TTDS (usporedba s parenteralnim ili oralnim oblikom)**
Buprenorfin (Butrans®)[14]	Opioidini analgetik za terapiju kronične boli	Matriksni sustav	5 mcg/h, 7.5 mcg/h, 10 mcg/h, 15 mcg/h, 20 mcg/h	Na neiritiranu, zdravu kožu vanjskog dijela nadlaktice, gornji dio prsnog koša, gornji dio leđa, ili postrani dio prsnog koša	Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi *Bolesnici s vrućicom ili izloženi vrućini* Bolesnike treba savjetovati da za vrijeme primjene flastera izbjegavaju izlaganje mjesta primjene vanjskim izvorima topline kao što su grijani jastučići, električne deke, lampe za grijanje, sauna, tople kupke, grijani vodeni kreveti, itd., jer može doći do povećane apsorpcije buprenorfina. Ako se liječi bolesnik u vrućici, treba biti svjestan da vrućica može povećati apsorpciju te posljedično povisiti razinu buprenorfina u plazmi i time dovesti do opasnosti od opioidnih reakcija. Nuspojave Pruritus na mjestu aplikacije Eritem na mjestu aplikacije Osip na mjestu aplikacije Kontaktni dermatitis (uspoređeno s USPI-om buprenorfine injekcija)[15]
Klonidin (Catapres-TTS®)[16]	Antihipertenziv	Spremišni sustav	0.1, 0.2, ili 0.3 mg na dan tijekom 7 dana	Na neiritiranu, zdravu kožu vanjskog dijela nadlaktice ili gornji dio prsnog koša	Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi Defibrilacija ili kardioverzija Transdermalni sistem treba biti uklonjen prije pokušaja defibrilacije ili kardioverzije zbog moguće promijene električne vodljivosti što može dovesti do iskrenja, fenomena povezanog s upotrebom defibrilatora. MRI Opekline kože zabilježeni su na mjestu aplikacije kod nekoliko pacijenata koji su nosili transdermalni sustav s aluminijem tijekom magnetske rezonance (MRI). Budući da je Catapres-TTDS sadrži aluminij, preporučljivo je da se sustav ukloni prije MRI-a. Nuspojave Kontaktni dermatitis Lokalizirana hipo ili hiperpigmentacija (uspoređeno s USPI-om klonidin injekcija)[17]

INN (Zaštićeno ime TTDS-a)	**Terapijske indikacije**	**Vrsta TTDS-a**	**Dostupne doze**	**Način primjene**	**Nuspojave specifične za TTDS (usporedba s parenteralnim ili oralnim oblikom)**
Estradiol (Alora®)[18]	Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) simptoma deficijencije estrogena u žena u postmenopauzi.	Matriksni sustav	0.77, 1.5, 2.3 i 3.1 mg	Na čisto i suho područje trbuha 2 puta tjedno	Nuspojave istovjetne s oralnim oblikom (uspoređeno s USPI-om estradiol tableta)[19]
Estradiol i levonorgestrel (Climara Pro®)[20]	Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) simptoma deficijencije estrogena u žena u postmenopauzi Prevencija osteoporoze kod žena u postmenopauzi	Matriksni sustav	0.045mg/0.015mg /24hr	Na čisto i suho područje trbuha ili stražnjice 1 put tjedno	<u>Nuspojave</u> Reakcije na mjestu primjene (uspoređeno s USPI-om etinil estradiol/levonorgestrel tableta, indikacija hormonska kontracepcija)[21]
Estradiol i noretindrone (Combipatch®)[22]	Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) simptoma deficijencije estrogena u žena u postmenopauzi.	Matriksni sustav	0.05mg/0.14 mg/24h 0.05mg/0.25 mg/24h	Na čisto i suho područje trbuha 2 puta tjedno	<u>Nuspojave</u> Reakcije na mjestu primjene uključujući lokalizirano krvarenje, modrice, peckanje, nelagodu, suhoću, ekcem, edem, eritem, upalu, iritaciju, bol, papule, paresteziju, pruritus, osip, promjenu boje kože, pigmentaciju kože, oticanje, urtikariju, i pojavu vezikula. (uspoređeno s USPI-om estradiol/noretindron tableta)[23]
Etinilestradiol i norelgestromin (Xulane®)[24]	Hormonska kontracepcija	Matriksni sustav	0.035mg/0.15mg/24hr	Na neiritiranu, zdravu kožu vanjskog dijela nadlaktice, stražnjice, trbuha ili leđa	<u>Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi</u> Neki od epidemioloških studija ukazuju na povećani rizik od venske tromboembolije i upotrebe norelgestromin/etinilestradiol transdermalnih sustava u odnosu na neke kombinirane oralne kontraceptive. U studijama je korišten malo drugačiji dizajn i relativni rizik se procjenjivao u rasponu od 1,2 do 2,2. Nijedna od studija nije u obzir uzela indeks tjelesne mase, pušenje, obiteljsku povijest venske

INN (Zaštićeno ime TTDS-a)	Terapijske indikacije	Vrsta TTDS-a	Dostupne doze	Način primjene	Nuspojave specifične za TTDS (usporedba s parenteralnim ili oralnim oblikom)
				gdje se neće trljati uz rub odjeće,svakih 7 dana	tromboembolije (VTE), koji su također potencijalni faktori rizika. Interpretacije relativnog rizika iz pojedinih studija varira od bez povećanja rizika do približnog udvostručenja rizika. U jednoj od studija je pronađen statistički značajan povećani rizik od VTE za korisnike norelgestromin /etinil estradiol transdermalnih sustava. <u>Nuspojave</u> Reakcije na mjestu primjene, kontaktni i seboreični dermatitis (uspoređeno s USPI-om norgestimat/etinil estradiol tableta)[25]
Fentanil (Duragesic®)[26]	Terapija kronične boli	Matriksni sustav	100 mcg/h 75 mcg/h 50 mcg/h 25 mcg/h 12.5 mcg/h	Na neiritiranu i neozračenu ravnu površinu kože na trupu ili na nadlakticama. Kod djece i osoba s mentalnim poteškoćama preporučeno mjesto primjene je gornji dio leđa, kako bi se smanjio potencijalni rizik da osoba skine flaster. Flaster se može nositi kontinuirano 72 sata, doziranje je individualno.	<u>Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi</u> Izbjegavati izlaganje mjesta aplikacije i okolnog tkiva izvorima topline. Temperatura povećava oslobađanje fentanila iz flastera što može dovesti do predoziranja s fatalnim ishodom. <u>Slučajna izloženost putem prijenosa flastera</u> Slučajevi smrti zbog fatalnog predoziranja fentanilom su zabilježeni kada su djeca i odrasli bili nenamjerno izloženi fentanil flasteru. Strogo pridržavanje preporučenog rukovanja i upute za odlaganje je od iznimne važnosti kako bi se spriječilo slučajno izlaganje. <u>Nuspojave</u> Reakcije na mjestu primjene, dermatitis na mjestu primjene, alergijska reakcija na mjestu primjene,kontaktni dermatitis, alergijski dermatitis (uspoređeno s USPI-om fentanil sublingvalnih tableta)[27]
Granisetron (Sancuso®)[28]	Prevencija mučnine i povraćanja kod	Matriksni sustav	3.1mg/24hr	Na čistu, suhu i neoštećenu kožu	<u>Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi</u> Kožne reakcije

INN (Zaštićeno ime TTDS-a)	Terapijske indikacije	Vrsta TTDS-a	Dostupne doze	Način primjene	Nuspojave specifične za TTDS (usporedba s parenteralnim ili oralnim oblikom)
	pacijenta koji primaju kemoterapiju			nadlaktice. Flaster smije biti nošen do 7 dana.	Izbjegavanje izlaganja toplini Granisetron se može razgraditi pod utjecajem sunčeve ili umjetne svijetlosti. Osim toga *in vitro* istraživanje na jajnim stanicama kineskog hrčka pokazalo je fotogenotoksični potencijal granisterona. Pacijente treba savjetovati da pokriju mjestu primjene, npr. odjećom, ukoliko postoji rizik od izlaganje suncu ili solariju tijekom nošenja flastera i 10 dana nakon uklanjanja flastera. <u>Nuspojave</u> Reakcije na mjestu primjene (bol, pruritus, eritem, osip, vezikuli, opekline, depigmentacija, urtikarija) (uspoređeno s USPI-om granisetron HCl injekcija)[29]
Metilfenidat (Daytrana®)[30]	Terapija ADHD-a	Matriksni sustav	10mg/9h(1.1 mg/h) 15mg/9h(1.6 mg/h) 20mg/9h(2.2 mg/h) 30mg/9h(3.3 mg/h)	Na čisto i suho područje kuka svakih 9 sati	<u>Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi</u> <u>Kemijski izazvane leukoderme</u> Korištenje metilfenidat flastera može dovesti do trajnog gubitka pigmentacije kože na i oko mjesta primjene flastera. Gubitak pigmentacije, u nekim slučajevima, primijećen je na drugim mjestima koja su udaljena od mjesta aplikacije. Kemijski izazvana leukoderma može oponašati vitiligo, osobito kada je gubitak pigmentacije uključuje područja izvan mjesta primjene flastera. Pojedinci s poviješću vitiliga i / ili obiteljskom povijesti vitiliga mogu biti pod povećanim rizikom od razvoja leukoderme. Depigmentacija kože se može zadržati čak i nakon prestanka korištenja metilfenidat flastera. Kod pacijenata treba pratiti znakove depigmentacije i savjetovati pacijente da obavijeste zdravstveno osoblje ako nastupe promjene u pigmentaciji kože. Kod pojave kemijski uzrokovane leukoderme treba prestati s korištenjem metilfenidat flastera. <u>Kontaktna senzibilizacija</u> Jedan ispitanik u kliničkoj studija koja je uključivala 305 pacijenata liječenih metilfenidat flasterom, razvio je senzibilizaciju na metilfenidat (alergijski kontaktni dermatitis). Korištenjem metilfenidat flastera može se razviti sistemska reakcija preosjetljivosti na metilfenidat. <u>Izlaganje toplini</u> Izbjegavati izlaganje mjesta aplikacije i okolnog tkiva izvorima topline. Temperatura povećava oslobađanje metilfenidata iz flastera što može

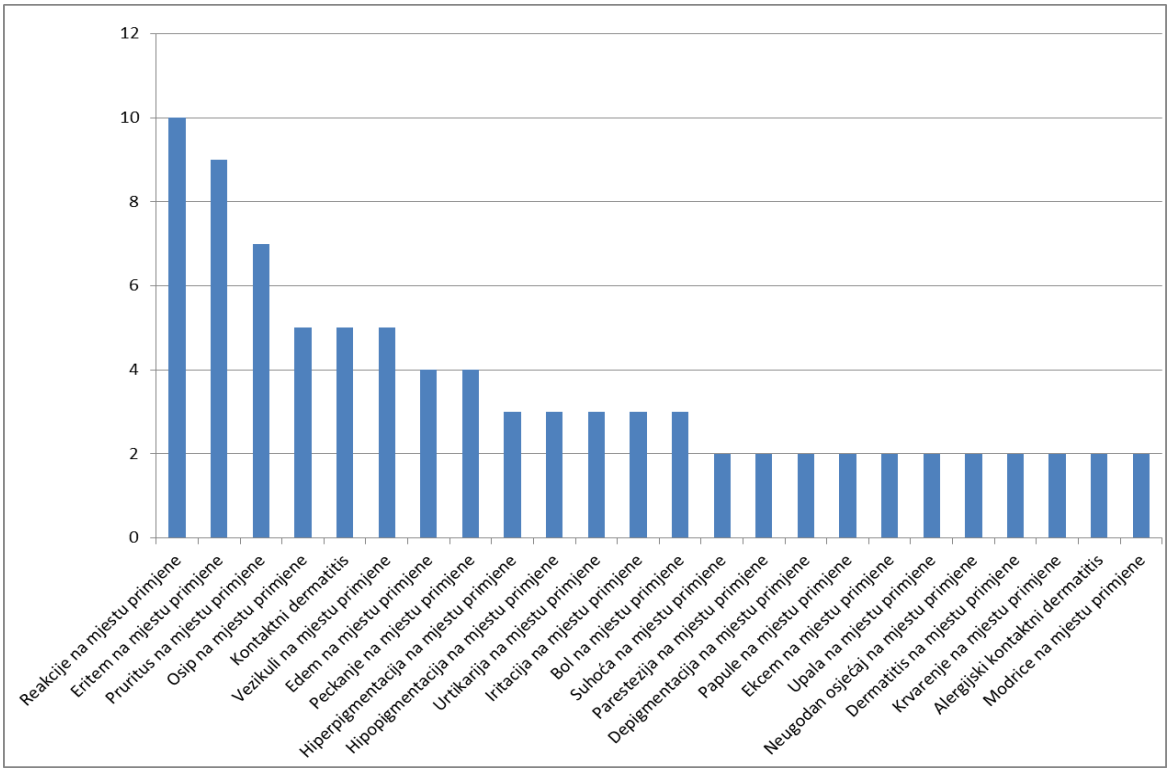
INN (Zaštićeno ime TTDS-a)	Terapijske indikacije	Vrsta TTDS-a	Dostupne doze	Način primjene	Nuspojave specifične za TTDS (usporedba s parenteralnim ili oralnim oblikom)
					dovesti do predoziranja. Nuspojave Reakcije na mjestu primjene kao krvarenje, pojava modrica, peckanje, dermatitis, iscjedak, depigmentacija, nugodan osjećaj, suhoća, ekcem, edem, erozija, eritem, ogrebotine ili abrazije na koži, eksfoliacija, kožne fisure, hiperpigmentacija, hipopigmentacija, zadebljanje, infekcija, upala, iritacija, bol, papule, parestezija, pruritus, osip, lišaj, oteklina, čir, urtikarija, vezikuli, i toplina. Alergijski kontaktni dermatitis (uspoređeno s USPI-om metilfenidat tableta)[31]
Nitroglicerin (Nitro-Dur®)[32]	Prevencija angine pectoris	Matriksni sustav	0.1 mg/h 0.2 mg/h 0.3 mg/h 0.4 mg/h, 0.6 mg/h 0.8 mg/h	Na područje bez dlaka izbjegavajući ekstremitete ispod koljena i lakta, pregibe, ožiljke, opečenu ili iziritiranu kožu.	Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi Kardiverter/defibrilator se ne bi trebao upotrijebiti ako su elektrode postavljene preko nitroglicerinskog flastera. Iskrenje, do kojeg može doći, je samo po sebi bezopasno, ali može oštetiti elektrode ili izazvati opekline kod pacijenta. Nuspojave Kontaktni dermatitis ili alergijska reakcija na lijek koja se javlja uvijek na istom mjestu („fixed drug eruption“), iritacija na mjestu primjene (uspoređeno s USPI-om nitroglicerin inj.)[33]
Oksibutinin (Oxytrol®)[34]	Terapija sindroma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura	Matriksni sustav	3.9 mg/dan	Na suhu, neoštećenu kožu abdomena, kuka ili stražnjice svaka 3 ili 4 dana	Nuspojave Reakcije na mjestu primjene (pruritus, eritem, vezikuli, makule na koži) (uspoređeno s USPI-om oksibutinin tableta)[35]
Rivastigmin (Exelon®)[36]	Terapija demencije uzrokovane Alzheimerovom ili Parkinsonovom bolesti	Matriksni sustav	4.6 mg/24 h 9.5 mg/24 h 13.3 mg/24 h	Na neoštećenu kožu, preporuča se područje leđa kako pacijent ne bi skinuo flaster, svakih	Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi Medikacijske pogreške Bilo je slučajeva medikacijskih pogrešaka kod primjene rivastigmin TTDS-a koje su rezultirale hospitalizacijom, i u rijetkim slučajevima smrtnim ishodom. Većina medikacijskih pogrešala se odnosila na neodstranjivanje starog flastera pri stavljanju novog i upotreba više

INN (Zaštićeno ime TTDS-a)	**Terapijske indikacije**	**Vrsta TTDS-a**	**Dostupne doze**	**Način primjene**	**Nuspojave specifične za TTDS (usporedba s parenteralnim ili oralnim oblikom)**
				24 sata	flastera odjednom. <u>Kožne reakcije</u> Kožne reakcije na mjestu primjene se mogu pojaviti i nisu same po sebi indikator senzibilizacije. Međutim, pojava alergijskog kontaktnog dermatitisa je moguća. <u>Nuspojave</u> Reakcije na mjestu primjene Alergijski i difuzni alergijski kontaktni dermatitis (uspoređeno s USPI-om rivastigmin tableta)[37]
Rotigotin (Neupro®)[38]	Terapija Parkinsonove bolesti i umjerenog do teškog oblika sindroma nemirnih nogu	Matriksni sustav	1 mg/24 h 2 mg/24 h 3 mg/24 h 4 mg/24 h 6 mg/24 h 8 mg/24 h	Na čistu, suhu, zdravu kožu abdomena, bedra, kuka, boka, ramena ili nadlaktice jedanput dnevno	<u>Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi</u> <u>Preosjetljivost na sulfite</u> Neupro® sadrži metabisulfite. Sulfiti mogu uzrokovati alergijske reakcije uključujući simptome anafilakse i po život opasne ili blaže oblike astmatičnog napada. Prevalencija preosjetljivosti na sulfite u općoj populaciji nije poznata, ali je poznato da je češća kod astmatičara. <u>Reakcije na mjestu primjene</u> Znakovi i simptomi tih reakcija obično su lokalizirani eritem, edem, ili svrbež ograničen samo na područje flastera. Generalizirane reakcije kože (npr. alergijski osip, uključujući eritematozni, makulo-papularni osip ili svrbež) su rjeđe prijavljivanje nuspojave rotigotin TTDS-a. <u>MRI i kardioverzija</u> Neupro® sadrži aluminij. Kako bi se izbjegle opekline flaster treba ukloniti prije MRI-a ili kardioverzije. <u>Toplina</u> Povećanjem temperature povećava se apsorpcija rotigotina. Pacijente treba savjetovati da izbjegavaju izlaganje mjesta aplikacije direktnim izvorima topline.(transdermalni flasteri jedini dostupi oblik)

INN (Zaštićeno ime TTDS-a)	**Terapijske indikacije**	**Vrsta TTDS-a**	**Dostupne doze**	**Način primjene**	**Nuspojave specifične za TTDS (usporedba s parenteralnim ili oralnim oblikom)**
Skopolamin (Transderm Scop®)[39]	Prevencija kinetoze i post-operativne mučnine i povraćanja	Spremišni sustav	1mg/72hr	Na čistu i suhu kožu iza uha bez kose. Može se nositi 3 dana	<u>Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi</u> <u>Opekline prilikom MRIa</u> Transderm Scop® sadrži aluminij. Kako bi se izbjegle opekline, flaster treba ukloniti prije MRI-a. <u>Nuspojave</u> Peckanje na mjestu primjene Iritacija kože Eritem (uspoređeno s USPI-om metskopolamina, indikacija adjunktivna terapija liječenju peptičkog ulkusa)
Selegilin (Emsam®)[40]	Terapija depresije	Matriksni sustav	6 mg /24 h 9 mg/24 h 12 mg/24 h	Na suhu, neoštećenu kožu gornjeg dijela tijela, gornjeg bedra ili vanjske, gornje strane ruke svaka 24 sata	<u>Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi</u> <u>Toplina</u> Iako takva ispitivanja nisu provedena pretpostavlja se da izlaganjem Emsam® flastera izvoru topline može doći do povećanje apsorpcije selegilina. Pacijente treba savjetovati da izbjegavaju izlaganje mjesta aplikacije direktivnim izvorima topline. <u>Nuspojave</u> Reakcije na mjestu primjene najčešće eritem (uspoređeno s USPI-om selegiline tableta, indikacija terapija Parkinsonove bolesti) [41]
Testosteron (Androderm®)[42]	Terapija hipogonadizma ili hipogonadotropnog hipogonadizma	Spremišni sustav	2 mg/dan 4 mg/dan	Na čisto i suho područje leđa, abdomena , nadlaktice ili bedra jedanput dnevno.	<u>Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi</u> <u>Opekline prilikom MRIa</u> Androderm® sadrži aluminij. Kako bi se izbjegle opekline flaster treba ukloniti prije MRI-a. <u>Nuspojave</u> Pruritus na mjestu primjene Vezikuli na mjestu primjene Bol u leđima Eritem na mjestu primjene Eksfolijacija na mjestu primjene GERB

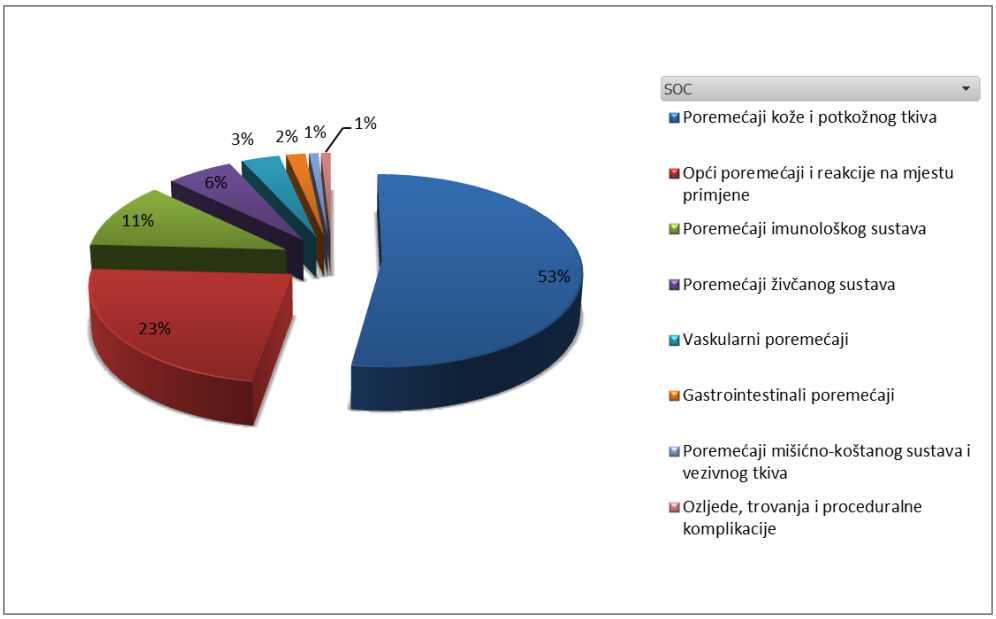
INN (Zaštićeno ime TTDS-a)	Terapijske indikacije	Vrsta TTDS-a	Dostupne doze	Način primjene	Nuspojave specifične za TTDS (usporedba s parenteralnim ili oralnim oblikom)
					Žuljevi na mjestu primjene Mehanička iritacija na mjestu primjene Osip na mjestu primjene Gastrointestinalno krvarenje Kontaktni dermatitis Peckanje na mjestu primjene <u>Interakcije s lijekovima</u> Predtretman mjesta aplikacije s triacinolonskom kremom značajno smanjuje apsorpciju testosterona iz Androderm® flastera. (uspoređeno s USPI-om testosteron injekcija)[43]

Transdermalni terapijski sustavi imaju dodatnu zapreku u odnosu na druge oblike doziranja, a to je potencijal sastavnica oblika, uključujući kako aktivnu tvar tako i pomoćne tvari, da induciraju negativne reakcije na koži, osobito kada se flaster nalazi u kontaktu s kožom duži vremenski period. Kožne reakcije na mjestu primjene pokazale su se najčešćim nuspojavama povezanim s transdermalnim terapijskim sustavima, kod 14 od 17 pregledanih USPI-ova reakcije na mjestu primjene su navedene kao nuspojave TTDS-a kao skupni termin ili kao pobrojani simptomi (edem, eritem, pruritus, iritacija, osip, peckanje). Kumulativan broj nuspojava navedenih u USPI-ovima transdermalnih sustava koji nisu bili navedenim u USPI-ovima oralnih ili parenteralnih oblika prikazan je na slici 7. (pobrojane su reakcije koje su se javljale u više od jednog USPI-a) .



Slika 7: Kumulativni prikaz nuspojava specifičnih za transdermalne terapijske sustave s kemijskim promotorima

Kada se nuspojave grupiraju u specifične organske sustave (*eng. System Organ Class, SOC*) prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove (*eng. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*) najveći broj nuspojava (53%) pripada poremećajima kože i potkožnog tkiva, kao što je prikazano na slici 8.



Slika 8: Nuspojave grupirane prema MedDRA organskim sustavima

Određeni broj nuspojava spada u poremećaje živčanog i vaskularnog sustava iz čega se može zaključiti da su uz epidermis, zahvaćeni i živci i krvne žile koje se nalaze u dermisu. Također, transdermalni terapijski sustavi mogu izazvati i reakcije preosjetljivost kako lokalizirane na mjestu primjene, tako i sistemske.

Sistemski pregled iz 2009. godine analizirao je podatke o kožnim nuspojavama iz 15 studija s 6 različitih transdermalnih proizvoda. Najčešće pronađene reakcije na mjestu primjene bile su crvenilo ili svrbež, nekad popraćen edemom. Uglavnom su bile blage ili umjerene težine, prolazne i pojavnost im je varirala od 20% do 50%[44]. Prema istraživanju iz 2013. incidencija kožnih reakcija na mjestu primjene transdermalnih sustava je bila 17% ili niža[45] .

Dva tipa kožnih reakcija koji se učestalo javljaju kao nuspojave TTDS-a na mjestu primjene su kontaktni dermatitis, koji je česta nuspojava povezana s transdermalnim terapijskim sustavima, i alergijski kontaktni dermatitis, koji je dosta rijetka nuspojava. Prema podatcima iz literature većina kožnih nuspojava povezanih s TTDS-om su bile uzrokovana samim lijekom, dok je ipak manjem broju uzrok bio neka od komponenata flastera (npr. kemijski promotori) [1] .

Uz manifestacije iritacijskog kontaktnog dermatitisa na mjestu primjene kao što su eritem, pruritus, edem, ekcem i vezikule, nuspojave koje su često navedene kod transdermalnih terapijskih sustava su i pigmentacijske promijene na koži.

Melanogeneza je kompleksan proces sinteza melanina, njegovog transporta i oslobađanja u keratinocitima. Taj proces je kontroliran s više faktora (faktori rasta, citokini) koji djeluju na melanocite, keratinocite ili fibroblaste.

Lokalne hiperpigmentacije su najčešće postupalne reakcije koje se javljaju poslije ozljeda (npr. porezotina, opeklina) ili drugih upalnih procesa (npr. akni ili lupusa). Lokalne linearne hiperpigmentacije su obično uzrokovane fotodermatitisom, tj. fototoksičnom reakcijom ultravioletnog zračenja i nekog psolarensa (npr. furokumarini iz biljaka). Uzrok lokalne hiperpigmentacije može biti i neki neoplastični proces[46].

Hipopigmentacije su također opažene nakon raznih upalnih bolesti kože, kao što su atopijski dermatitis, lichen striatus ili pityriasis lichenoides chronica. Poznato je da i neki lijekovi mogu izazvati vitiligo. Kod kontaktnog vitiliga nakon izlaganja kemikalijama smatra se da su krhki melanociti potaknuti da odu u apoptozu[47] .

Uzimajući u obzir da je etiologija pigmentacijskih poremećaja većinom povezana s upalnim reakcijama, vjerojatno su i pigmentacijske nuspojave opažene kod primjene transdermalnih

sustava manifestacija iritacijskog kontaktnog dermatitisa. Utjecaj na melanogenezu i fototoksičnost lijekova primijenjenih transdermalno se mora uzeti u obzir pri dizajniranju transdermalnih terapijskih sustava. Iako općenito blage i prolazne, kožne reakcije na mjestu primjene mogu dovesti do pacijentovog odustajanja od terapije.

Fentanilski flasteri su jedni od najprodavanijih transdermalnih sustava, ali i stalan izvor sigurnosnih problema. Duragesic® je bio prvi fentanilski flaster koji je na tržište došao 1990. godine. Bio je dizajniran kao spremišni sustav koji je sadržavao fentanil i etanol u gelu. Oštećenja prilikom proizvodnje (npr. oštećenja membrane ili pokrova) i opasnost od curenja lijeka tijekom upotrebe, što može dovesti do potencijalno fatalnog predoziranja fentanilom, dovelo je do povlačenja proizvoda s tržišta 2004. i 2008. godine. Problem curenja Duragesica® riješio se redizajnom flastera u matriksni sustav 2009. Iako potencijalna intoksikacija fentanilom zbog curenja iz spremišnog sustava nikad nije dokazana[1] .

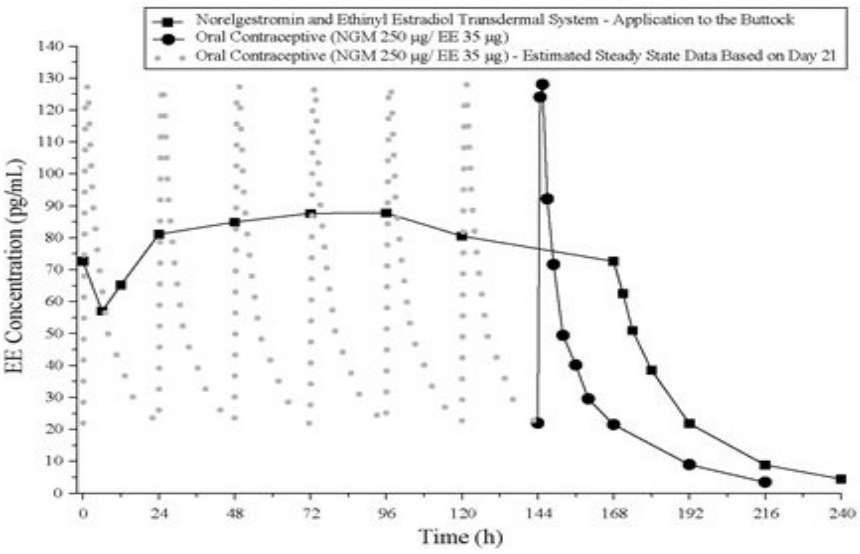
Drugi sigurnosni problem fentanil flastera je mogućnost zloupotrebe fentanila iz flastera ili pogrešne upotrebe flastera. FDA je izdala javno zdravstvena upozorenja 2005. i 2007. godine za podizanje javne svijesti o sigurnosti primjene fentanil flastera i opasnosti od slučajnog izlaganja nakon primitka izvješća o smrti i po život opasnih nuspojava kod primjene Duragesica® i ostalih generičkih transdermalnih fentanilskih terapijskih sustava zbog neodgovarajuće upotrebe (npr. prijave o istodobnoj upotrebi više flastera). Nezakonita upotreba fentanila u rekreacijske svrhe je također problem budući da je fentanil 100 puta potentniji od morfina. Bilo je slučajeva ekstrakcije fentanila iz flastera kako bi se upotrijebio intravenozno ili držanja fentanil flastera u ustima kako bi se fentanil apsorbirao putem bukalne membrane. Treba imati na umu da su opioidni lijekovi općenito široko propisivani i imaju rizik od zloupotrebe, pogrešne upotrebe i smrti. U 2009. je zabilježeno gotovo 425 000 dolazaka na hitni prijem zbog nemedicinske

upotrebe opioidnih analgetika. Prema podatcima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (*eng. Centers for Disease Control and Prevention*) 15 597 Amerikanaca je umrlo od predoziranja opioidnim lijekovima 2009. godine. U 2010. brojka smrtnih slučajeva povezanih s opiodima popela se na 16 651. Svi opiodini lijekovi s produženim oslobađanjem ili dugodjelujući opioidi, uključujući i fentanil flastere, imaju plan upravljanja rizicima (*eng. Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS*) koji obavezuje proizvođače tih lijekova da distribuiraju edukacijske materijale i provedu edukacijske programe svim propisivačima lijekova. Uz edukaciju propisivača o lijekovima, uvođenju i provođenju terapije te prepoznavanju znakova pogrešne upotrebe, zloupotrebe ili ovisnosti, posebni edukacijski materijal uz lijek dobiju i pacijenti. Laicima prilagođen vodič educira pacijenta kako pravilno koristiti, skladištiti i uništiti nakon korištenja opioidni lijek[48].

Zbog rezidualnog ostatka fentanila u flasteru nakon korištenja, od posebne je važnost i rizik od fatalnih posljedica slučajnog izlaganja djece fentanilskim flasterom zbog nepropisnog odlaganja flastera. FDA je pojačala edukaciju bolesnika i skrbnika o pravilnom odlaganju fentanil flastera nakon izvještaja o 26 slučajeva slučajnog izlaganja fentanilom djece tijekom proteklih 15 godina, uključujući 10 smrtnih slučajeva i 12 hospitalizacija[49] . Međutim, te mjere su se pokazale nedovoljne jer su slučajevi smrti zbog predoziranje fentanilom nakon slučajnog izlaganja flasterima nastavili stizati, uključujući i 2 smrtna slučaja djece u razdoblju od godinu dana. Zato je FDA u 2013. zatražila promjenu boje označavanja na fentanilskim flasterima kako bi bili lakše uočljivi. To je još jedna dodatna mjera kako bi se spriječilo nenamjerno izlaganje flasterima s potencijalno po život opasnim i smrtnim posljedicama za djecu, kućne ljubimce i ostale. Upozorenje da se fentanilski flasteri pravilno zbrinu (presaviju na pola lijepljenjem dviju

ljepljivih strana i isperu u zahodsku školjku) odmah nakon upotrebe posebno je istaknuto u USPI-u[50].

Slučaj transdermalnih hormonskih kontraceptiva otvara pitanje može li različita farmakokinetika transdermalnih sustava i zaobilazak prvog prolaska kroz jetru uz benefite donijeti i određene rizike. Farmakokinetski profil norgestromin i etinilestradiol transdermalnog sistema različit je od farmakokinetskog profila oralnih kontraceptiva. Transdermalni kontraceptivi imaju višu koncetraciju lijeka u stanju dinamičke ravnoteže (*eng. steady state concentration, Css*) i nižu maksimalnu koncentraciju (*eng. peak concentration*). Površina ispod krivulje (AUC) i prosječna koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže (C) za etinil estradiol je otprilike 60% veća kod žena koje su koristile norelgestromin/etinilestradiol transdermani sistem u usporedbi sa ženama koje su uzimale oralne kontraceptive s 35 mcg etinilestradiola. Maksimalna koncentracija etinilestradiola je pak otprilike 25% niža kod žena koje su koristile norelgestromin/etinilestradiol transdermalne sisteme (slika 10.)[24].



Slika 9: Profili serumske koncentracije etinilestradiola nakon uzimanje oralnih kontraceptiva (jednaput dnevno kroz 2 ciklusa) i nakon aplikacije norelgestromin i etinilestradiol transdermalnog sustava na stražnjicu kroz 2 ciklusa kod zdravih dobrovoljki (preuzeto iz Xulane USPI-a)

Pet epidemioloških studija procjenjivale su rizik od venske tromboembolije pri korištenju norelgestromin/etinilestradiol transdermalnog sistema. Četiri „case-control“ studije uspoređivale su postotak venske tromboembolije kod žena koje koriste norelgestromin/EE TTDS i žena koje koriste komparatorski oralni kontraceptiv. Kohortna studija, financirana od FDA-a, uspoređivala je postotak venskih tromboembolija među ženama koje su koristile razne hormonske kontraceptive uključujući i norelgestromin/EE TTDS. Svih pet studija bile su dizajnirane kao retrospektivne i analizirali su podatke iz zdravstvenih elektronskih baza iz SAD-a, žena starosne dobi od 15 do 44 (10 do 55 kod FDA studije) koje su koristile norelgestromin/etinilestradiol transdermalni sistem ili oralne kontraceptive (20 mcg do 35 mcg etinilestradiola i levonorgestrela, noretindron ili norgestimate). Norgestimate je prolijek norelgestromina[24] .

O rezultatima ovih studija raspravljalo se na zajedničkom sastanku FDA-ovog Savjetodavnog odbora za lijekove koji utječu na reproduktivno zdravlje (*eng. Reproductive Health Drugs Advisory Committee*) i Savjetodavnog odbora za sigurnost lijekova i upravljanje rizicima (*eng. Drug Safety and Risk Management Advisory Committee*) u prosincu 2011. Zajednički savjetodavni odbor raspravljao je o prednostima i rizicima norelgestromin/EE transdermalnog sustava za sprečavanje trudnoće, a posebna pozornost se posvetila eventualno povećanom riziku od krvnih ugrušaka kod korištenja kontraceptivnih transdermalnih sustava u usporedbi s ženama koje uzimaju određene kontracepcijske pilule. Zajednički savjetodavni odbor pregledao je i razgovarao o metodologiji i rezultatima svih dostupnih studija i ukupnom omjeru koristi/rizika za norelgestromin/EE TTDS. Odlučeno je da norelgestromin/EE TTDS može ostati na tržištu kao opcija za kontracepciju, ali da je potrebno revidirati USPI kako bi se jasnije opisalo rizike i koristi povezane s upotrebom norelgestromin/EE TTDS-a[51] .

Još se uvijek sa sigurnošću ne može utvrditi da li su opaženi rizici od ozbiljnih nuspojava povezani s različitim farmakokinetskim profilom norelgestromin/etinilestradiol transdermalnog sustava. Međutim, takav zaključak se logički nameće kao ispravan.

Prisutnost metala (npr. aluminija) u pokrovnoj membrani transdermalnog sustava kao što su Catapres®, Habitrol®, Neupro® and Transderm Scop® mogu predstavljati rizik za pacijente podvrgnute MRI skeniranju ili kardioverziji. Opekline na mjestu primjene zabilježene su kod par pacijenata koji su nosili aluminizirani transdermalni sistem tijekom MRI pregleda. U USPI-u proizvoda koji sadrže metale dodana su upozorenja da se flasteri odstrane prije takvih postupaka. Većina novijih flastera ne sadrži metale.

USPI-ovi nekih transdermalnih sistema sadrže upozorenja o izbjegavanju izlaganja mjesta aplikacije i okolnog područja direktnim izvorima topline (npr. grijani jastučići, električne deke, lampe za grijanje, sauna, tople kupke, grijani vodeni kreveti, sunčanje itd.). Teoretski i vrućica može povećati koncentraciju lijeka u krvi povećanjem oslobađanje lijeka iz flastera toplinom. U otvorenom, randomiziranoj studiji s 12 zdravih pušača, Vanakoski i susradnici (1996)[52] su pokazali da sauna značajno povećava apsorbiranu količinu nikotina (P <0,01) i izaziva prolazno povećanje koncentracije nikotina u plazmi (Cmax i AUC0-1 povećanje, p <0,01) iz flastere (Nicorette) bez opaženih nepovoljnih simptoma. Predoziranja fentanilom su opisana u slučajevima kada je fentanil flaster primijenjen na područje prekriveno električnom dekom[53] .

4.6.2. Aktivne metode povećanja transdermalne apsorpcije lijekova

Aktivne metode upotrebljavaju vanjsku energiju kao pokretačku silu koja smanjuje barijernu funkciju rožnatog sloja kože kako bi pobojšale ulazak molekula lijeka u kožu. Upotreba aktivnih metoda povećanja transdermalne apsorpcije dobila je na značaju razvojem biotehnologije i pojavom lijekova velike molekulske težine (>500 Da), polarnih i hidrofilnih molekula, većinom peptida i proteina. Takve tvari podložne su razgradnji gastrointestinalnim enzimima pa je nastala potreba za efikasnim dostavom takvih molekula alternativni putovima primjene. Pasivnim metodama transdermalne apsorpcije nije moguće poboljšati apsorpciju kože u tolikoj mjeri da bi se mogle apsorbirati tako velike molekule. Zato su aktivne metode poboljšanja transdermalne apsorpcije postale nova meta istraživanja. Napredak u bio-inženjeringu, računarstvu, kemijskom inženjerstvu i znanosti o materijalima omogućio je stvaranje malih uređaja koji mogu dovesti do odgovarajućeg kliničkog odgovora pa su se neki od sustava koji koriste aktivne metode već pojavili na tržištu[11]. Većina tehnologije aktivne transdermalne primjene lijekova je još uvijek u

fazi istraživanja. Neke od aktivnih metoda povećanja transdermalne apsorpcije kao i nuspojave povezane s tim sustavima su opisane u slijedećim poglavljima.

4.6.2.1. Iontoforeza

Transdermalna iontoforeza je transport terapijski aktivne tvari kroz kožu primjenom električne struje niske jakosti (0.1–1.0 mA/cm^2) [54] .

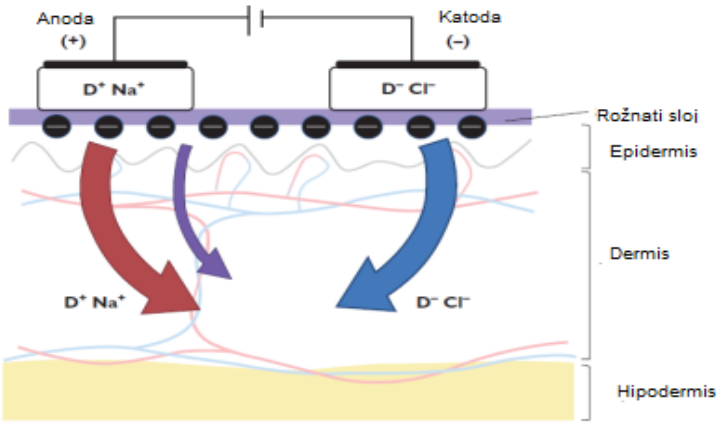
Iontoforetski transdermalni terapijski sustav ima tri glavne komponente:

1. Izvor energije: Obično je to baterija ili generator istosmjerne struje niskog napona
2. Elektrode: Aktivna elektroda (elektroda na kojoj se nalazi lijek u ionskom obliku) i referentna elektroda (elektroda na kojoj se nalazi sol ili puferska otopina)
3. Žice koje provode pozitivan i negativan naboj [55]

Najčešće korištene elektrode pri iontoforezi su aluminijske, platinske i srebro/srebro kloridne elektrode. Međutim, najpoželjnija je Ag/AgCl jer odolijeva promjenama pH. Uz to, materijal od kojeg su izrađene elektrode za iontoforezu mora biti siguran za ljudski organizam i dovoljno fleksibilan da se može primijeniti uz površinu tijela[5].

Iontoforetski transport lijeka kroz kožu odvija se primarno mehanizmima elektromigracije i elektroosmoze. Elektromigracija (često nazivana i elektrorepulzija) je pokretanje iona kroz membranu (tj. kožu) pod direktnim utjecajem električnog polja. Negativno nabijeni lijekovi ulaze u kožu s katode, a pozitivno nabijeni lijekovi s anode pod utjecajem električne sile. Drugi mehanizam iontoforetskog transdermalnog transporta se naziva elektroosmoza i može se prikazati kao volumni protok induciran tokom struje. Kako je izoelektrična točka (pI) kože oko 4-4,5 , što je manje od njezinog fiziološkog pH, koža je negativno nabijena. Zbog toga će primjena električnog polja na kožu potaknuti pomicanje kationa. Transport kationa inducirati će volumni

tok otapala od anode na katodu noseći pritom pozitivno nabijene lijekove. Uspostavljeni elektroosmotski tok omogućava olakšani transport neutralnih (i pozitivno nabijenih) molekula koje su nošene od anode do katode. Mehanizam apsorpcije lijeka primjenom iontoforeze dakle ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima molekula i polaritetu primijenjene struje. Mehanizmi transdermalne apsorpcije lijekova primjenom iontoforeze prikazani su na slici 10[56] . U manjoj mjeri iontoforetski transport može se odvijati i pasivnom difuzijom. Teško je kvantificirati doprinos svakog od tih mehanizama transdermalnoj apsorpciji, međutim smatra se da elektromigracija pridonosi apsorpciji malih kationa kao što je Na+ i povećanjem molekulske mase tvari naglo pada, a elektroosmoza postaje dominantni transportni mehanizam za veće katione i molekule visoke molekulske mase (≥ 1000 daltona) kao što su proteini i peptidi[55] .



Slika 10: **Shematski prikaz iontoforetskog transdermalnog transporta lijekova. Pozitivno nabijeni lijekovi (D+) migriraju u kožu s anode, a negativno nabijeni lijekovi (D-) migriraju u kožu s katode. Crvene i plave strelice predstavljaju anodni i katodni elektromigracijski put, a ljubičasta strelica predstavlja elektroosmozu. (prilagođeno prema Roustit et al)**

Eksperimentalni dokazi upućuju da se pri primjeni iontoforeze molekule lijeka apsorbiraju putem ekrinog i intercelularnog penetracijskog puta lijeka kroz kožu. Ekrini put kroz žlijezde znojnice i

folikule dlaka predstavlja primarni put apsorpcije lijekova iontoforezom. Studije iontoforeze na ljudskoj epidermalnoj membrani pokazale su da se na membrani stvaraju i nove pore, što također pojačava permaebilnost membrane[54].

Faktori koji utječu na iontoforetsku transdermalnu apsorpciju

Prema Faradayevom zakonu množina transportiranih iona ovisi o vremenu aplikacije i intenzitetu el. struje (npr. amperi po sekundi). Površina kože koja je u doticaju s elektrodama također se mora uzeti u obzir, tj. intenzitet struje po površini koja se obično izražava kao miliamper po cm^2. Postoji velika varijabilnost jakosti električnog polja za primjenu kod ljudi, od 17 $\mu A\ cm^{-2}$ pa sve do 0,5 $mA\ cm^{-2}$, koja se smatra maksimalna sigurna granica intenziteta električnog polja kod iontoforeze.

Koncentracija lijeka je jedan od faktora koji utječe na iontoforetski transfer. Dok je u nekim slučajevima odnos između koncentracije lijeka i apsorpcije linearan, najčešće apsorpcija povećanjem koncentracije dolazi do platoa, što znači da je nakon određene koncentracije lijeka iontoforetski transport u kožu zasićen. Intenzitet el. polja, površina kože i koncentracija lijeka varijable su kojima se može optimizirati iontoforetska apsorpcija lijeka u kožu. Na druge parametre, kao što su fizikalno-kemijska svojstva molekule lijeka puno je teže utjecati[56]. Općenito manji i hidrofilniji ioni bolje se apsorbiraju od velikih iona, a iontoforetski transport kationa se pokazao boljim od transporta aniona i aminokiselina i peptida.

Od velike je važnosti i pH otopine. pH donorske otopine utječe na pH kože i time čini kožu ionoselektivnom membranom posebno ako je pH kože iznad 4. pH donorske otopine također utječe na ionizaciju samog lijeka. Slabo bazični lijek će biti ioniziran u manjoj mjeri pri pH višem od njegovom pKa i neće doći do elektromigracije iontoforezom[55] .

Iako je iz *in vivo* istraživanja dostupno malo podataka, očekuje se da traumatske ozljede kože, kao i bolesti koje utječu na barijernu funkciju ili hidrataciju površine kože (npr atopijski dermatitis i psorijaza) utječu na apsorpciju iontoforetski primijenjenih lijekova[56].

Reverzna iontoforeza

Reverzna iontoforeza iz kože koristi se kao alternativa za neinvazivno kliničko i terapijsko monitoriranje koncentracije lijekova i dijagnostiku. Tijekom primjene električnog gradijenta, reverzna iontoforeza omogućuje pomicanje neutralnih i pozitivno nabijenih tvari u koži prema katodi i negativno nabijenih tvari prema anodi. Glavni problem je staviti u korelaciju koncentraciju analiziranih tvari u koži s koncentracijom analita u krvi[12].

Iontoforeza se rabi u dijagnostičke svrhe npr. za dijagnozu cistične fibroze (Macroduct®) i monitoriranje glukoze u krvi (GlucoWatch®). Glavna prednost iontoforeze je odsutnost mehaničkih i drugih oštećenja kože prilikom dijagnostičkog procesa[5].

4.6.2.2. Sigurnost iontoforetskih transdermalnih terapijskih sustava

Iontoforetska transdermalna primjena lijekova ima brojne prednosti u odnosu na pasivnu transdermalnu primjenu. Iontoforeza omogućuje dostavu lijeka strogo kontroliranu primjenom električne energije, moguća je precizna kontrola učestalosti doziranja lijeka i postupak je neinvazivan.

Iontoforeza se već par godina uspješno koristi u dijagnostičke svrhe, a čak nekoliko desetljeća prije započela je terapijska primjena iontoforeze u fizikalnoj terapiji i dermatologiji. Obična voda se tehnikom iontoforeze koristi za liječenje palmarno-plantarnog sindroma i aksilarne hiperhidroze. Sama električna struja može poboljšati zacjeljivanje rana, tzv. elektroterapija (WoundEL®; DTF Medical, Saint-Etienne, Francuska). Međutim, ovaj rad će se fokusirati na

iontoforetske transdermalne terapijske sisteme namijenjenih za primjenu lijekova, odobrenih od strane američke Agencije za hranu i lijekove (FDA).

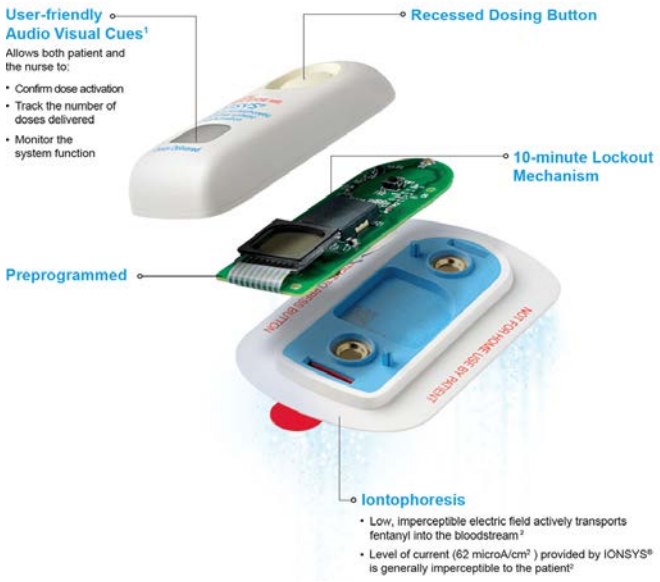
FDA je za stavljanje u promet do 2016. odobrila 5 lijekova s ionforetskom primjenom. Tri proizvoda su iontoforetski trandermalni terapijski sustavi koji sadrže kombinaciju lidokaina i epinefrina namijenjeni za lokalnu dermalnu analgeziju. Prema podatcima na FDA-evoj mrežnoj stranici ti proizvodi su povučeni s tržišta i više se ne proizvode. Iontoforetski sumatriptan (Zecuity®) ima aktivno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, međutim proizvođač je odlučio privremeno obustaviti prodaju, marketing i distribuciju proizvoda dok se ne istraže uzroci opeklina i ožiljaka povezane s Zecuity® flasterom. Iontoforetski transdermalni sustav s fentanilom (Ionsys®) (slika 11.) se aktivno proizvodio u SAD-u do lipnja 2017[57]. The Medicines Company (MDCO), kompanija koja proizvodi Ionsys®, odlučila ga je dobrovoljno povući iz prodaje zbog komercijalnih razloga. U svojem priopćenju su naglasili da njihova odluka nije bila uvjetovana sigurnosni problemima niti problemima u kvaliteti Ionsys® transdermalnog sustava[58].

Ionsys® je bio dostupan i na tržištu EU dok u rujnu 2008. nije otkriven defekt na jednoj seriji sustava. Dolazilo je do korozije jedne od komponenti uređaja koja je potencijalno mogla izazvati oslobađanje fentanila bez aktivacije sustava od strane pacijenta. Taj defekt u uređaju mogao bi dovesti do izloženosti pacijenta većim dozama fentanila i predstavlja rizika od predoziranja. Predoziranje fentanilom može uzrokovati potencijalno fatalnu nuspojavu respiratorne depresije. U EU nije bilo prijavljenih slučajeva nuspojave povezanih s tim defektom. Međutim, odlučeno je da se lijek povuče s tržišta i ukinuto mu je odobrenje za stavljanje u promet[59].

U rujnu 2015. Vijeće za medicinske proizvode za upotrebu kod ljudi (*eng. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) pri Europskoj agenciji za lijekove (*eng. European*

Medicines Agency, EMA) dalo je pozitivno mišljene o stavljanju u promet medicinskog proizvoda Ionsys® indiciranog za liječenje postoperativne boli u bolničkom okruženju[60].

Kako bi bolje karakterizirali sigurnosne specifičnosti transdermalnih sustava koji se koriste iontoforetskim metodama povećanja apsorpcije lijekova napravljen je pregled svih 5 iontoforetskih sustava odobrenih na tržištu SAD-a. Sažetak upute svojstava lijeka svakog iontoforetskog transdermalnog flastera uspoređen je sa USPI-om njezinog parenteralnog oblika ili oralnog oblika i predstavljen u tablici 3.



Slika 11: Ionsys® (preuzeto s http://www.ionsys.com/about.html)

Tablica 3: Sigurnosni profil iontoforetskih TTDS-ova odobrenih u SAD-u

INN (Zaštićeno ime TTDS-a)	**Terapijske indikacije**	**Vrsta TTDS-a**	**Dostupne doze**	**Način primjene**	**Nuspojave specifične za TTDS (usporedba s parenteralnim ili oralnim oblikom)**
Fentanil (Ionsys®)[61]	Kratkotrajno liječenje akutne post-operativne boli koja zahtjeva opioidnu analgeziju kod odraslih. Ionsys® je indiciran isključivo za bolničko liječenje.	Ionsys® je iontoforetski transdermalni sustav namijenjen za samodoziranje fentanila od strane pacijenta. Dizajniran je da u sistemsku cirkulaciju dostavi dozu fentanila kroz 10 min svaki put kad pacijent aktivira uređaj pritiskom na gumb.	Ionsys® TTDS sadrži 80 doza 40 mcg fentanila koje se ručno aktiviraju. Svaki Ionsys® radi max. 24h ili dok se ne potroši 80 doza. Terapija Ionsysom traje maksimalno 72h, i uređaj se svaki put mora primijeniti na drugo mjesto na koži.	Na čistu, zdravu, neiritiranu kožu prsa ili nadlaktice. Pacijent mora pritisnuti gumb dvaput u 3 sekunde kad želi uzeti dozu fentanila. Zvuk će označiti početak administracije doze, a na uređaju će se upaliti zeleno svijetlo. Kad je doza administrirana brojač će pokazati broj primijenih doza. Sustav ne dopušta uzimanje više od 6 doza po satu i nakon 24 sata se gasi i nije više funkcionalan. Medicinsko osoblje ima posebne upute za sastavljanje uređaja, postavljanje na kožu i odlaganje nakon upotrebe.	<u>Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi</u> Zbog potencijalno fatalne respiratorne depresije koja može biti posljedica pogrešne upotrebe, Ionsys® je dostupan samo pod uvjetima definiranim planom upravljanja rizicima (REMS) za Ionsys®. Rizik od ozljeda prilikom MRI zahvata. Uređaj se mora ukloniti prije MRIa pregleda jer sadrži metalne dijelove. Kardiokonverzija, defibrilacija, radiografsko ili diatermno snimanje može oštetiti uređaj i zato se preporučuje uređaj ukloniti prije takvih zahvata. Izbjegavajte kontakt sa sintetičkim materijalima (kao što su podovi prekriveni tepihom) kako bi se smanjila mogućnost elektrostatičkog pražnjenja i štete na uređaju. Izbjegavajte odlaganje Ionsysa® na sustave za elektroničku sigurnost kako bi se smanjila mogućnost oštećenja uređaja. Upotreba Ionsysa® u blizini komunikacijske opreme(bazne stanice za radio telefone i mobilne

INN (Zaštićeno ime TTDS-a)	Terapijske indikacije	Vrsta TTDS-a	Dostupne doze	Način primjene	Nuspojave specifične za TTDS (usporedba s parenteralnim ili oralnim oblikom)
					radio stanice, amaterski radio, AM i FM radio i TV emitirajući radio) i *Radio Frequency Identification* (RFID) odašiljača može oštetiti Ionsys®. Ovisno o snazi i frekvenciji odašiljača, preporučeni razmak između uređaja i komunikacijske opreme ili RFID odašiljača je 0,12 i 23 metra. Ionsys® ne interferira s radom elektromehaničkih uređaja kao što su pacemakeri ili električna oprema za praćenje stanja pacijenta. Posebno upozorenje na kožne reakcije. <u>Nuspojave</u> Reakcije na mjestu primjene: svrbež, vezikuli, papule/pustule, bol, žarenje, suha koža, vezikulobolusni osip, krvarenje na mjestu primjene, upala rane, osip, znojenje, erozija kože, hiperastezija, infekcija na mjestu primjene, nekroza, hiperpigmentacije. (uspoređeno s USPI-om fentanil sublingvalnih tableta) [27]
Sumatriptan (Zecuity®)[62]	Liječenje akutne migrena s ili bez aura	Iontoforetski transdermalni terapijski sustav	Zecuity® u sistemsku cirkulaciju dostavlja dozu od 6.5 mg sumatriptana kroz	Na suhu, neiritiranu kožu nadlaktice ili bedra koja relativno nije pokrivena dlakama, nema ožiljke, tetovaže, abrazije ili kožne	<u>Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi</u> Zecuity® sadrži metalne dijelove i mora se ukloniti prije MRI pregleda.

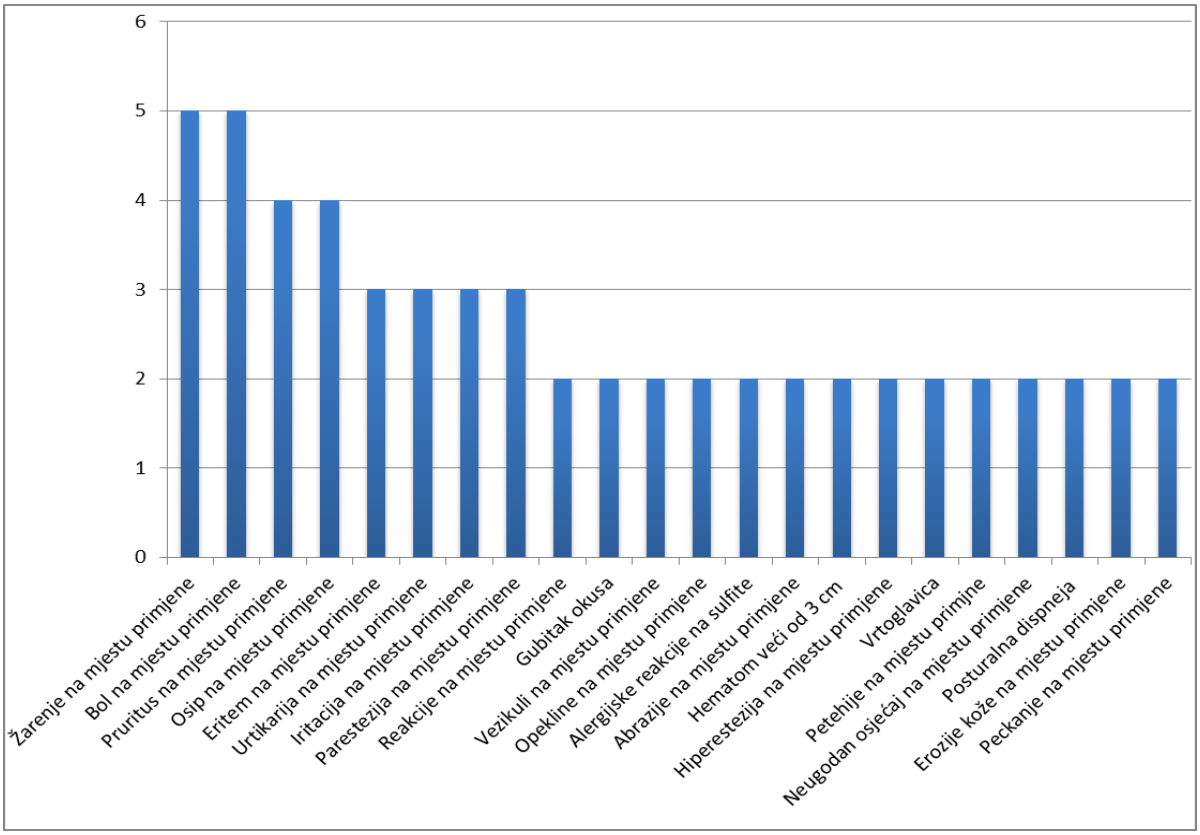
INN (Zaštićeno ime TTDS-a)	Terapijske indikacije	Vrsta TTDS-a	Dostupne doze	Način primjene	Nuspojave specifične za TTDS (usporedba s parenteralnim ili oralnim oblikom)
			4 h.	bolesti. Zecuity® mora biti apliciran i aktiviran u roku od 15 min nakon sklapanja. Aktivira se pritiskom na gumb pri čemu se uključi crveno svijetlo. Jednom kada se crveno svijetlo isključi, sistem prestaje raditi i može se ukloniti.	Alergijski kontaktni dermatitis je opažen kod 4% pacijenta u 2 kliničke studije u trajanju od godine dana. Zecuity® se ne bi trebao koristiti na područjima u blizini ili preko električni aktivnih medicinskih uređaja implantiranih ili apliciranih na tijelo (npr. pacemakeri, inzulinske pumpe, implantirani stimulatori mozga) <u>Nuspojave</u> Kontaktni dermatitis, bol na mjestu primjene, parestezija, pruritus, osjećaj žarenja i nelagode, diskoloracije kože, vezikuli, erozija, pojava modrica, iritacija. (uspoređeno s USPI-om sumatriptan inj.)[63]
Lidokain/ Epinefrin, 10%/0.1% (LidoSite)[64]	Lokalni anestetik za topikalnu primjenu kod površinskih dermatoloških zahvata kao što su venopuktura, intravenska kanulacija, laserska ablacija -	LidoSite® uređaj sastoji se od LidoSite flastera i LidoSite kontrolora (prenosivi izvor struje kontroliran mikroprocesorom i na baterijsko napajanje). LidoSite® uređaj dostavlja lidokain i epinefrin simultano pomoću topikalne	LidoSite® je uređaj za jednokratnu upotrebu koji sadrži 99 doza otopine 10% lidokaina i 0,1% epinefrina primijenjene strujom jakosti 1.77 mA kroz 10 min.	LidoSite® uređaj se primjenjuje na koži bez ožiljaka, ogrebotina, rana ili modrica, na područje koje ima malo dlaka dezinficirano izopropilnim alkoholom. LidoSite flaster se postavi na kožu i na njega se spoji LidoSite kontrolni uređaj. Pritiskom na gumb aktivira se uređaj, koji odašilje zvučne i svjetlosne signale. Postupak	<u>Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi</u> Kontraindicirana je primjene uređaja kod pacijenata koji imaju srčane pacemakere i druge uređaje osjetljive na el. struju. Opasnost od eksplozije: Ovaj proizvod može biti izvor zapaljenja i ne bi se trebao koristiti blizu zapaljivih anestetika. Slučajna izloženost djece: Čak i nakon korištenje flaster može

INN (Zaštićeno ime TTDS-a)	Terapijske indikacije	Vrsta TTDS-a	Dostupne doze	Način primjene	Nuspojave specifične za TTDS (usporedba s parenteralnim ili oralnim oblikom)
	površinskih kožnih lezija.	iontoforeze.		traje 10 min, ako je sve u redu upalit će se zeleno svijetlo. Ukoliko dođe do problema kao što su prejaka ili preslaba struja, manje od 90% doze je dostavljeno, uređaj nije u kontaktu s kožom ili kontrolor nije u kontaktu s flasterom upaliti će se žuto svijetlo.	sadržavati veliku količinu lidokaina koja ukoliko dođe od slučajnog gutanja ili žvakanja flastera može izazvati ozbiljne nuspojave. Kožne reakcije: Iontoforeza može prouzročiti iritaciju kože, peckanje i / ili opekline. LidoSite može izazvati prolazno lokalno bljedilo ili eritem dermisa ispod uređaja. <u>Nuspojave:</u> Alergijske reakcije na lokalni anestetike ili neke od konzervansa kao što su natrij metabisulfate. Bol na mjestu primjene, žarenje na mjestu primjene, pruritus, osip, opekline, subkutani hematom, vazokonstrikcija, eritem i urtikarija. (uspoređeno s USPI-om lidokain inj.)[65]
Lidokain 2% i epinefrin 0.01mg/ml otopina za iontoforetsku primjenu[66]	Lokalni anestetik za topikalnu primjenu kod površinskih dermatoloških zahvata	Lidokaine i epinefrin otopina za iontoforetsku primjenu uređajem EmpiDupel®	Lidokain 2% i epinefrin 0.01mg/ml otopina	Elektrode se postave na kožu bez dlaka, zatim se spremnik na elektrodi koja dostavlja lijek napuni otopinom lidokaina i epinefrina, a referenta elektroda se zalijepi par centimetara od elektrode s lijekom na prethodno navlaženu kožu. Nakon toga Dupel uređaj se spoji negativnom žicom na referetnu elektrodu i	<u>Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi</u> Dupel® iontoforetski sistem je kontraindiciran kod pacijenata koji imaju srčane pacemakere i druge uređaje osjetljive na el. struju. Opasnost od eksplozije: Ovaj proizvod može biti izvor zapaljenja i ne bi se trebao koristiti blizu zapaljivih anestetika. Slučajna izloženost djece: Čak i nakon korištenje flaster može

INN (Zaštićeno ime TTDS-a)	Terapijske indikacije	Vrsta TTDS-a	Dostupne doze	Način primjene	Nuspojave specifične za TTDS (usporedba s parenteralnim ili oralnim oblikom)
				pozitivnom na elektrodu s lijekom. Uređaj se uključi, namjesti se doza od 20 mAmin do 80mAmin i jakost struje (1-4 mA). Nakon toga pritiskom na gumb R počinje dostava lijeka. Tijekom postupka upaljeno je zeleno svijetlo na uređaju. Nakon što se svijetlo ugasi postupak je gotov. Samo medicinsko osoblje smije rukovati ovim iontoforetskim uređajem.	sadržavati veliku količinu lidokaina koja ukoliko dođe od slučajnog gutanja ili žvakanja flastera može izazvati ozbiljne nuspojave. Sadrži natij bisulfit koji može izazvati alergijske reakcije. Kožne reakcije: Iontoforeza može prouzročiti iritaciju kože, peckanje i / ili opekline. Uređaj može izazvati prolazno lokalno bljedilo ili eritem dermisa ispod uređaja. <u>Nuspojave</u> Iritacija kože, peckanje na mjestu primjene, žarenje na mjestu primjene, opekline na mjestu primjene, depigmentacija, petehije, eritem, svrbež, bol, hematom veći od 3 cm, osip, proširenje kapilara, neugodan osjećaj na mjestu primjene, urtikarijska reakcija na mjestu primjene, gubitak okusa, parestezija, abrazije, hipoestezija, vrtoglavica, kraste,posturalna dispneja, crvenilo, trnci u ruci, prolongirano krvarenje na mjestu zahvata, upala na mjestu zahvata

INN (Zaštićeno ime TTDS-a)	**Terapijske indikacije**	**Vrsta TTDS-a**	**Dostupne doze**	**Način primjene**	**Nuspojave specifične za TTDS (usporedba s parenteralnim ili oralnim oblikom)**
Lidokain 2% i epinefrin 0.01mg/ml otopina za iontoforetsku primjenu (Iontocaine®)[67]	Lokalna analgezija	Lidokaine i epinefrin otopina za iontoforetsku primjenu uređajem Phoresor System	Lidokain 2% i epinefrin 0.01mg/ml otopina	Elektroda koja dostavlja lijek se napuni Iontocaine otopinom. Doza ovisi o vremenu primjene i jakosti struje koja se primijenila. Ne preporučuje se primijeniti doze veće od 40 mAmin.	<u>Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi</u> Iontocain® iontoforetski sistem je kontraindiciran kod pacijenata koji imaju srčane pacemakere i druge uređaje osjetljive na el. struju. Sadrži natij bisulfit koji može izazvati alergijske reakcije. <u>Nuspojave</u> Urtikarijske reakcije ispod elektroda, parestezije, gubitak okusa, osip ispod elektrode, osjećaj žarenja ispod elektrode, abrazije, reakcije na mjestu primjene, hematom veći od 3 cm, petehije, hiperestezija, vrtoglavica, bol, posturalna dispneja i crvenilo. Studije na životinjama su pokazale da jednokratna primjene proizvoda može uzrokovati eritem i edem, a višestruka primjena može uzrokovati akantozu, hiperkeratozu, upalnu reakciju, krvarenje i/ili nekrozu epidermisa i papilarnog dermisa.

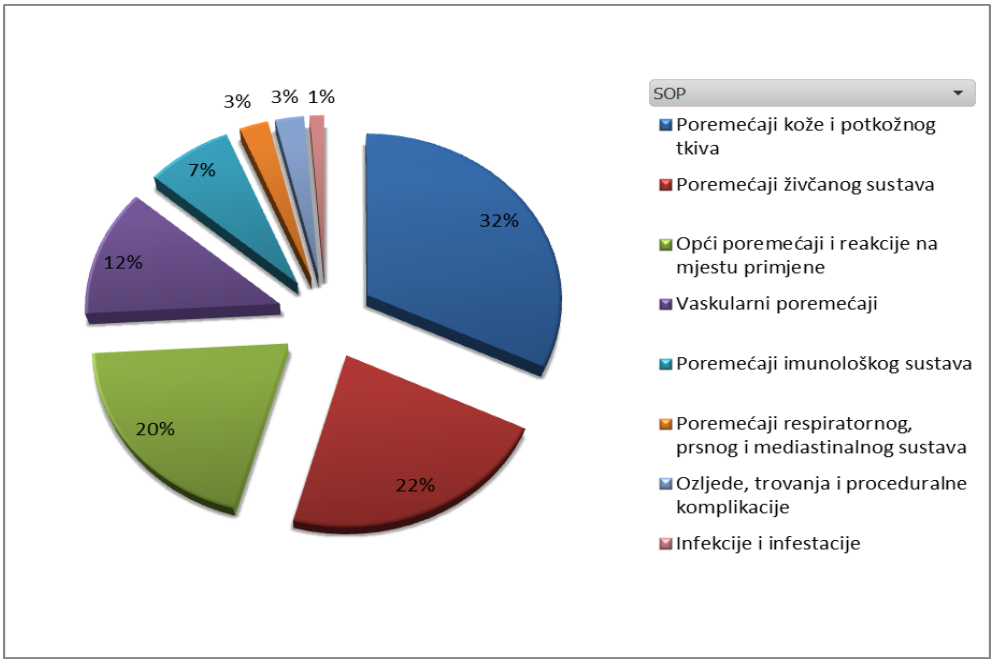
Kod iontoforetskih transdermalnih terapijskih sustava najčešće nuspojave karakteristične za transdermalni sustav bile su reakcije na mjestu primjene (vidi sliku 13.) kao i kod transdermalnih terapijskih sustava s kemijskim promotorima.



Slika 12: Kumulativni prikaz prijavljenih nuspojava specifičnih za iontoforetske transdermalne terapijske sustave opisanih u više od jednog USPI-a

Ako nuspojave klasificiramo u specifične organske sustave prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove (MedDRA) najveći broj nuspojava (32%), kao i kod transdermalnih sustava s kemijskim promotorima, obuhvaća poremećaje kože i potkožnog tkiva (slika 14.). Međutim, puno viši postotak poremećaja živčanog sustava, 22% naspram 6%, je zabilježen kod iontoforetskih TTDS-ova u usporedbi s TTDS-ovim s kemijskim promotorima. Također, žarenje na mjestu primjene, koje je kod klasičnih sustava bilo opisano u samo jednom USPI-u, je bila

najčešće zabilježena nuspojava u sažetku opisa svojstava lijeka iontoforetskih sustava. To se može objasniti podraživanjem živčanih završetaka električnom strujom prilikom iontoforeze.



Slika 13: Nuspojave grupirane prema MedDRA organskim sustavima

Pregled znanstvene literature od 2003. do 2013. koji je provela FDA kako bi utvrdila sigurnost primjene iontoforeze identificirala je reakcije na mjestu primjene, uključujući eritem, svrbež, edem i vezikule kao najčešće zabilježene nuspojave povezane s korištenjem iontoforetskih uređaja. Učestalost ovih nuspojava varirala je u istraživanjima od niske do visoke, bez obzira na dizajn studije. Većina nuspojava bile su neozbiljne i nisu zahtijevale liječenje. Ova istraživanja podupiru sigurnost iontoforetskih uređaja za odobrene indikacije[68].

U istom istraživanju FDA je prema dostupnim kliničkim dokazima u objavljenoj literaturi; nuspojava povezanih s iontoforetskih uređajima prijavljenim u njihovim bazama podataka; i rizicima koji su identificirani od strane proizvođača, identificirala sljedeće rizike povezane s upotrebom iontoforetskih uređaja:

1. Opasnost od električnog šoka
2. Opekline
3. Nedovoljna ili preopsežna isporuka lijeka
4. Interferencija s ostalim uređajima (npr. pacemakerima)
5. Kožne reakcije
6. Infekcije (poglavito kod upotrebe u uhu)
7. Trauma uha (kod uređaja koji se primjenjuju u uho) [68]

Opasnost od strujnog udara nije opisana u nijednom od pregledanih USPI-ova, iako FDA smatra da je to jedan od rizika iontoforetskih uređaja. Prema podatcima iz FAERS baze nuspojava američke Agencije za hranu i lijekova (FDA) od 1996. do rujna 2013. prijavljen je samo jedan slučaj električnog šoka pri korištenju odobrenih lijekova za iontoforetsku primjenu[68] .

Iako je rizik od opeklina opisan u samo dva USPI-a (Lidosite i Lidokain 2% i epinefrin 0.01mg/ml otopina za iontoforetsku primjenu uređajem EmpiDupel), upravo opekline su bile glavni razlog obustave prodaje, marketinga i distribucija Zecuity® (sumatriptan) iontoforetskog transdermalnog sustava. Proizvođač je zbog prijavljenih slučajeva opeklina i/ili ožiljaka na mjestu primjene flastera dobrovoljno povukao proizvod s tržišta. Te reakcije su bile prijavljene kao jako crvenilo, ispucala kože, vezikuli, opekline ili ožiljci na mjestu primjene, a pacijenti su opisivali jaku bol, svrbež, ili osjećaj žarenja. Iako je u većini slučajeva oporavak bio kratak, od nekoliko sati do nekoliko tjedana poslije događaja, u nekim slučajevima reakcije na koži, u pravilu diskoloracije, su ostale neriješene i nakon nekoliko mjeseci [69] .

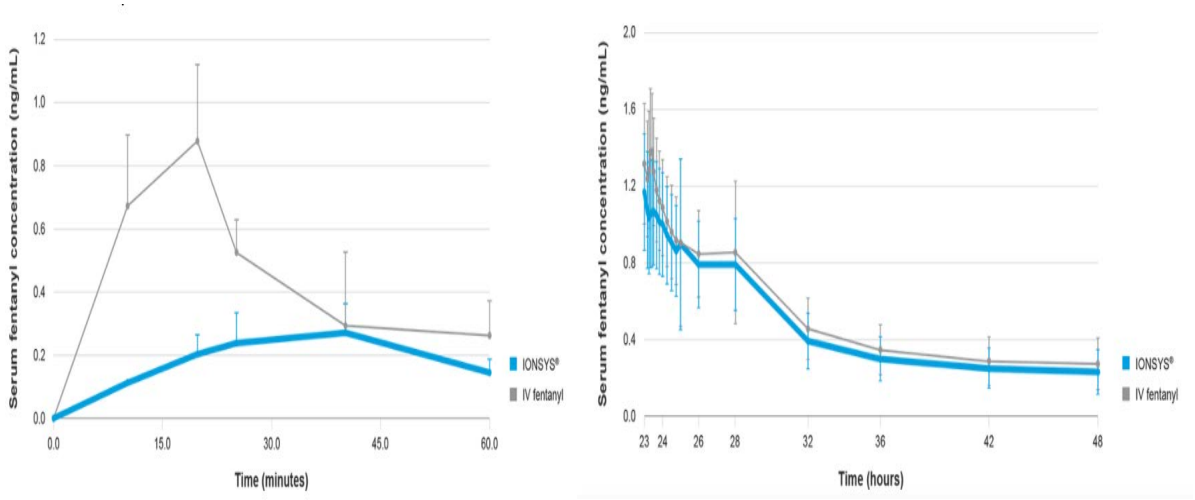
Opekline se mogu dogoditi zbog prejake jakosti struje i neprikladnog izbora kombinacije elektroda i formulacije. Elektrokemija metalnih ili grafitnih elektroda uključuje elektrolizu vode,

pri čemu dolazi do promijene pH kože zbog generiranja H^+ ili OH^- iona. Varijacije pH iznad puferskog kapaciteta kože može dovesti do opeklina. Visoka gustoća struje ili produljena primjena iontoforetskog sustava, kao i postavljanje elektrode na oštećenu kožu povećava rizik od opeklina. Opekline su obično ozbiljnije ispod katode, zbog podizanja pH oslobađanjem OH- iona. Alkalna atmosfera nagriza epidermis i smanjuje obrambenu mogućnost kože. Zato je pravi izbor puferske otopine u formulaciji ključan kako bi se smanjio rizik od opeklina. Bolja opcija je upotreba Ag/AgCl elektrode, koje funkcionira s manjim potencijalom i ne vrši elektrolizu vode[56].

Prema podatcima iz FDA baze nuspojava (FAERS) od 1996. do rujna 2013. zaprimljeno je 86 prijava nuspojava povezanih s lijekovima za iontoforetsku primjenu. U 17 slučajeva, povezanost uređaja s prijavljenim događajem se ne može isključiti. Među tim slučajevima, primarna reakcija je bila opeklina kože (n=7) [68] . Trenutno opekline predstavljaju jedan od najvećih zapreka sigurnoj primjeni iontoforetskih uređaja.

Farmakokinetika transdermalnih iontoforetskih lijekova složena je i teško predvidljiva. Neki lijekovi brzo se eliminiraju iz dermisa dok drugi ostaju koncentrirani u slojevima kože danima. Stoga, ovisno o svojstvima molekule, iontoforeza može biti korištena za lokalnu ili sistemsku primjenu lijeka. Ovo naglašava potrebu za pažljivom evaluacijom farmakokinetike svakog iontoforetski primijenjenog lijeka. U *in vitro* studijama se obično rabe klasične ili horizontalne Franz difuzijske ćelije za istraživanje permaebilnosti membrane npr. svinjske kože. *In vivo* procijene farmakokinetike topikalno primijenjenih lijekova je kompleksnije. Kada je to moguće, mjerenjem koncentracije lijeka u krvi ili urinu može se odrediti sistemska raspoloživost i/ili toksičnost[56] . Srednji Cmax i srednja AUC nakon primjene Zecuity® flastera izmjerena je kao 37% do 45% vrijednosti izmjerenih nakon primjene 100 mg oralnog sumatriptana[69] . Farmakokinetski profil Ionsys® flastera (2 uzastopne doze od 40 mcg fentanila kroz 20 min svaki

sat tijekom 23 h i 20 min) uspoređivan je s intravenski primijenjenim fentanilom (80 mcg fentanila from 20 min svaki sat kroz 23 h i 20 min). Koncentracije fentanila u serumu nakon primjene Ionsysa® u usporedbi s i.v. fentanilom u prvom satu nakon primjene i zadnjem satu nakon prestanka primjene prikazana je na slici 15. [61].



Slika 14: Farmakokinetski profil Ionsys® flastera (2 uzastopne doze od 40 mcg fentanila kroz 20 min svaki sat tijekom 23 h i 20 min) uspoređivan je s intravenski primijenjenim sumatriptanom (80 mcg fentanila from 20 min svaki sat kroz 23 h i 20 min) (preuzeto iz Ionsys® USPI-a)

Uzevši u obzir njihove farmakokinetske profile i iontoforetski sumatriptan i fentanil trebali bi teoretski imati manje nuspojave povezanih s dozom lijeka od njihovih intravenoznih oblika. Rezultati faze II kliničkog ispitivanja (N=636) s aktivnim komparatorom su pokazali da je iontoforetski fentanil jednako efikasan kao i standardni režim i.v. morfina u pružanju postoperativne analgezije. Najčešće opažene nuspojave uključujući mučninu, povraćanje, pruritus i glavobolju, imale su sličnu frekvenciju u grupi pacijenata na iontoforetskom fentanilu i u grupi pacijenata na i.v. morfinu. Respiratorna depresija je jedna od najozbiljniji komplikacija opioidne terapije i nuspojava povezana s dozom opioida. U skupini od 1 142 pacijenta kojoj je primijenjen iontoforetski fentanil tijekom kontroliranih i nekontroliranih kliničkih studija nije bilo ni jednog

zabilježenog slučaja respiratorne depresije definirane kao <8 udaha po min za 1 min. Slično, u kontrolnoj skupini koja je primala i.v. morfin zabilježen je jedan slučaj respiratorne depresije[70]. Rizik od respiratorne depresije prilikom primjene iontoforetskog fentanila svejedno postoji jer nakon davanja maksimalne doze u najkraćem periodu (80 uzastopnih doza kroz 13 sati), izmjerena koncentracija fentanila u krvi je bila između 1,51 i 2,37 ng/mL. U tim koncentracijama fentanil može izazvati respiratornu depresiju[61] . Prema podatcima iz baze nuspojava FAERS od 1996. do rujna 2013. nije bilo prijavljenih slučajeva respiratorne depresije povezanih s iontoforetskim fentanilom[68].

Svi pregledani USPI-ovi, osim Ionsysa®, imaju upozorenje da je TTDS kontraindiciran kod pacijenata s pacemekerima i ostalim uređajima osjetljivim na električnu struju. U Ionsys® USPI-u jasno piše da je uređaj moguće koristiti s pacemekerima. Međutim, Ionsys® USPI sadrži opsežan tekst o potencijalnom oštećenju uređaja dijagnostičkim postupcima koji koriste električnu energiju, X-zračenje, CT, električnim sigurnosnim sistemima, elektrostatičnim površinama i predmetima, komunikacijskom opremom i RFID transmiterima, koji drugi proizvodi nemaju. Lemke i suradnici, 2016[71] proveli su istraživanje na pet Ionsys® uređajima bez aktivne tvari u aktivnom načinu rada koje su izložili X-zračenju od ukupno 20 i 200 mSv (doza zračenja 200 mSv predstavlja deseterostruko veću izloženost nego u kliničkoj praksi). Druga je studija istih autora ocjenjivala učinak RFID (najgori slučaj izravnog kontakta s RFID odašiljačem) na rad Ionsys® sustava bez fentanila. Ionsys® uređaj je ispunjavao sve specifikacije i nisu zapažene funkcionalne anomalije tijekom i nakon RTG izloženosti na dvije razine zračenja ili izloženosti šest različitih kombinacija RFID frekvencija i jačina polja [71] . Pošto sadrže metale, niti jedan od iontoforetskih proizvoda se ne smije koristiti tijekom MRI pregleda.

4.6.2.3. Elektroporacija

Elektroporacija je prolazna, strukturna perturbacija lipidnih dvosloja membrane zbog primjene električnog impulsa visokog napona. Ova pojava se primjećuje kod različitih vrsta lipidnih dvoslojnih membrana: umjetne (liposomi), stanične (bakterije, gljivice, biljke, stanice sisavaca) ili složene strukture (rožnati sloj kože). Dakle, elektroporacija ima višestruke mogućnosti primjene. Električna izloženost obično uključuje električni impuls koji stvara transmembranski potencijal od 0,5 do 1,0 V i traje 10 μs do 10 ms.

Rožnati sloj kože građen je od otprilike 100 dvoslojnih membrana u serijama. Značajno povećanje transporta opaženo je pri električnom naponu od 30 do 100 V, što odgovara naponu primijenjenom za elektroporaciju stanice (0,3 do 1,0 V po dvosloju) [72] .

Mehanizmi elektroporacije

Većina studija, iako neizravno, predlaže stvaranje "pora" ili vodenih putova u lipidnoj membrani prilikom elektroporacije. Smatra se da su pore koje nastaju male (<10 nm), privremene i rijetke (0,1% površine) [73] . *In vitro* transport tvari povećava se do četiri puta primjenom elektroporacije u odnosu na pasivnu difuziju. Efektivna površina za transport malih iona kod elektroporacije je otprilike 0,1%. Za istu količinu prenesenog naboja apsorpcija lijeka je veća tijekom elektroporacije nego iontoforeze, što upućuje na to da elektroforeza ne može biti jedini način transporta lijeka elektroporacijom već da dolazi i do promjena u strukturi kože[72] . Mehanizam povezan s promjenom strukture lipida rožnatog sloja kože impulsima visokog napona povezana je s interakcijom između dipola vode i električnog polja. Jedno istraživanje je pokazalo da polaritet vode, a ne naboj lipidnih glava, uzrokuje nastajanje pora unutar strukture lipida[73] .

Transdermalna apsorpcija prilikom primjene električnih impulsa visokog napona odvija se u lokaliziranim transportnim regijama (LTR) rožnatog sloja kože. Gustoća struje, a time i transport lijeka, najveći su na sredini LTR-a. Opaženo je da su LTR-ovi okruženi lokaliziranim regijama rasipanja (*eng. localized dissipation region, LDR*) koje predstavljaju područje niske otpornosti kroz koje je moguć transport malih iona. Veličina LTR-a povećava se trajanjem i brojem električnih impulsa i varira od 0,2-2,5 mm u promjeru[72] . Veličina LTR-ova ovisi o kumulativnom trajanju impulsa, dok napon impulsa diktira njihovu gustoću. Impuls kratkog trajanja i visokog napona (HV) rezultira promijenjenom strukturom rožnatog sloja koji je perforiran vodenim putovima veličine mikrometara, dok su dugotrajni i niskonaponski (LV) impulsi stvaraju regije povećane propusnosti unutar rožnatog sloja koje su relativno velike (do100 μm) i dugog trajanja[73].

Molekularni transport elektroporacijom kroz senzibiliziranu kožu ovisi o nekoliko mehanizama. Pojačana difuzija, tijekom i nakon električnog impulsa, i električni induciran transport tijekom električnog impulsa su glavni mehanizmi transdermalne apsorpcije. Doprinos elektroforeze i difuzije ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima molekule.

- Elektroforeza

Tijekom impulsa električne energije visokog napona glavni mehanizam transporta tvari kroz kožu je elektroforeza.

- Difuzija

Molekularni transport kroz kožu permabiliziranu elektroporacijom događa se i zbog pojačane pasivne difuzije. Iako se mnogo veća permaebilnost kože opaža tijekom impulsa električne

energije, pojačana permaebilnost i transport tvari opaženi su i satima nakon prestanka djelovanja električne energije u *in vitro* studijama.

- Elektroosmoza

U suprotnost s iontoforezom, doprinos elektrosomoze transdermalnoj apsorpciji prilikom primjene el. impulsa visokog napona je mala. Kratko vrijeme trajanja električnog gradijenta od samo nekoliko sekundi ograničava veću ulogu elektroosmoze pri elektroporaciji[74].

Faktori koji utječu na transdermalnu apsorpciju lijeka elektroporacijom

Karakteristike električnog impulsa, fizikalno-kemijska svojstva lijeka i formulacije transdermalnog sustava kontroliraju transdermalnu apsorpciju lijeka elektroporacijom. U tablici 4. prikazani su neki od tih parametara i efekt koji imaju na transdermalnu apsorpciju lijeka.

Tablica 4: Parametri koji utječu na transport lijeka elektroporacijom (prilagođeno prema Denet et al. 2004)[72]

Parametar	Povećanje faktora	Efekt na transdermalnu apsorpciju lijeka
Električni parametri	Napon impulsa ↑	↑
	Broj impulsa ↑	↑
	Dužina impulsa ↑	↑
Fizikalno-kemijska svojstva tvari	Naboj ↑	↑
	Molekulska težina ↑	↓
	Lipofilnost ↑	↓
Formulacija TTDS-a	Ostali ioni u formulaciji ↑	↓
	pH ↑	↑
	Viskoznost ↑	↓

Osim tih faktora na tijek elektroporacije utječu i:

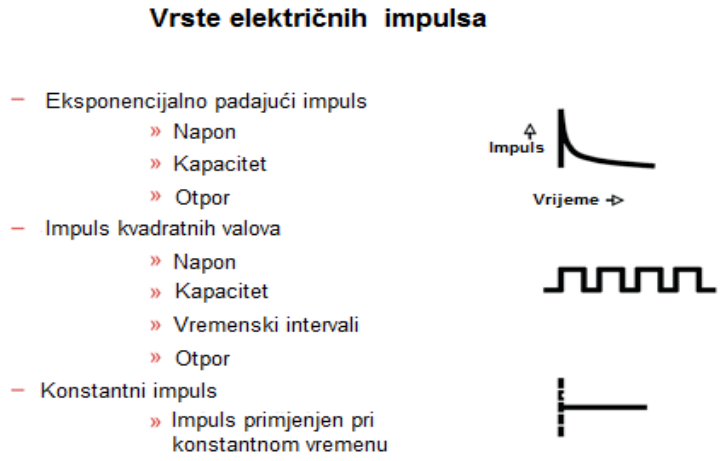
- Generatori električnog impulsa

Elektroporatori imaju različite postavke produciranja impulsa električnih valova. Tri tipa impulsa se koriste za elektroporaciju molekula (slika 17.):

Eksponencijalno padajući impuls (*eng. exponential decay*): Kod ovog tipa elektroporatora, podešeni napon se oslobađa iz kondenzatora i brzo se i eksponencijalno raspada tijekom vremena (milisekunda). Isporučeni impuls karakteriziraju jačina polja (kV/cm) i vremenska konstanta[75]. Kod istih količina električnog naboja prenesenog na kožu, pokazalo se da manje dužih impulsa producira veći molekularni transport od više kraćih impulsa. Glavna potencijalna prednost ovakvog generatora je što zbog duge izloženosti naponu može produžiti ili održati visoku permaebilnost kože izazvanu elektroporacijom. Pošto trajanje takvog impulsa ovisi o rezistenciji kože i dizajnu elektroporacijskog sistema reproducibilnost takvog impulsa u kliničkoj praksi je upitna[72] .

Impuls kvadratnih valova (*eng. square wave*): Ovakav impuls je karakteriziran naponom, trajanjem impulsa, brojem impulsa i dužinom intervala između impulsa.

Konstantni impuls (*eng. time constant*): konstantni električni impuls primjenjuje se u određenom vremenu i naponu[75] .



Slika 15: Vrste valova električnih impulsa

- Dizajn elektrode

Efikasnost transporta lijeka pod utjecajem je dizajna elektrode zbog distribucije i intenziteta električnog polja na koži. Najjednostavnija konfiguracija za generiranje više ili manje ravnomjernog električnog polja su paralelne pločaste elektrode *(eng. electrode shaped as calipers*). Ipak, živci i mišići ispod elektrode mogu osjetiti električni stimulans i može doći do površinske opekline kože. Meandar elektrode sastoje se od niza elektroda, koji omogućuju da električno polje bude uglavnom lokalizirano unutar površinskih slojeva kože, čime se izbjegavaju nepoželjni učinci u nepovršinskim tkivima.

Budući da je reakcija izuzetno brza, inertne elektrode, kao što je platina, su bolja opcija od aktivne elektrode, npr. Ag/AgCl elektroda. Budući da se na elektrodama događa oksidoredukcija, proizvedeni su vodikovi i hidroksilni ioni koji mogu dovesti do pomaka pH u rezervoaru lijeka[72] .

4.6.2.4. Sigurnost elektroporacijskih transdermalnih terapijskih sustava

Istraživanja su pokazala da je elektroporacijom moguće četverostruko povećati transport tvari kroz kožu, i to na širokom rasponu molekula od malih iona (npr. Na, Cl) preko molekula srednje veličine (npr. metoprolol, kalcein) do makromolekula (npr. hormona koji oslobađa gonodotropine -LHRH ili GnRH, heparin) i makrosfera, kao i spojeva različite polarnosti i naboja[76] . Povećanje transdermalnog transporta lijekova elektroporacijom dokazana je *in vivo* studijama na osnovu mjerenja koncentracije u krvi i/ili farmakološkog učinka kalceina, fentanila, flurbiprofena, LHRH itd. *In vitro* i pretklinička *in vivo* istraživanja indiciraju da bi se elektroporacijom mogla poboljšati isporuku lijeka kod postojećih konvencionalnih transdermalnih terapijskih sustava, ali i zamijeniti invazivne metode imunizacije.

Genetronics Inc. (San Diego, Kalifornija) je među prvima razvio prototip transdermalnog elektroporacijskog uređaja koji je testiran na različitim spojevima s ciljem postizanja transfera gena i poboljšanja isporuke lijeka. Elektrokemoterapija, kako se još naziva lokalizirana terapije tumorskih tkiva citostatskim lijekovima pomoću elektroporacije, polako nalazi primjenu i u kliničkoj praksi. Iako postoje uređaji za elektroporaciju namijenjeni različitim svrhama, prema podatcima na FDA-ovim stranicama u SAD-u do sada nije registriran elektroporetski transdermalni terapijski sustav za isporuku lijeka.

Glavni aspekt kliničke prihvatljivosti transdermalne primjene lijeka elektroporacijom je njezin učinak na kožu i potkožna tkiva. Različite su metode korištene za procjenu tolerancije kože na električne impulse. Provedena su vizualna ispitivanja, neinvazivne metode praćenja stanja kože, mjerenje električnih svojstava kože, histološke studije te kliničke studije utjecaja elektroporacije na kožu[76] .

Opažene promjene u strukturi i električnim svojstvima kože pri primjeni električnih impulsa visokog naboja su uglavnom bile reverzibilne i umjerene, međutim u nekim ispitivanjima uočena je kontrakcije mišića.

Neugodan osjećaj koji se javlja kad se električna struja primjeni na kožu uzrokovan je električnim podraživanjem živaca. Efekt koji se može izazvati kreće se od lokaliziranog osjećaja topline ili hladnoće, preko trnaca i svrbeža, do kontrakcija mišića, i izravne boli. Kako se transdermalni transport prilikom elektroporacije odvija u rožnatom sloju kože, a živci se nalaze dublje u dermisu, koncentriranjem električnog polja na rožnati sloj i odabirom odgovarajućih parametara električnih impulsa, nuspojave povezane s podraživanjem živaca moguće je minimalizirati[76] .

Kod *in vivo* eksperimenta na životinjama kao i kod elektokemoterapije koriste se paralelno pločaste elektrode. Iako je ova vrsta elektrode učinkovita, njezinom primjenom potkožna tkiva izlažu se električnom polju visokog napona. Studije s paralelno pločastim elektrodama su pokazale kontrakcije mišića, trzanje i bol kod štakora. Zato se pretpostavlja da ova metoda neće biti najpraktičnija za primjenu kod ljudi[76] .

Odabir dizajna elektroda, kao i pulsirajućih protokola, može smanjiti neželjene nuspojave. Ograničavanjem električnog polja u rožnatom sloju može se smanjiti kontrakcija mišića i potencijalna bol. Zhang i suradnici [77] pokazali su da bi se meanderskim elektrodama učinkovita isporuka lijeka bez boli mogla postići čak i u osjetljivim područjima kao što je područje penisa[77]. Budući da se osjetljivost dramatično smanjuje primjenom impulsa kraćih od 1 ms, kratki impulsi pri visokom naponu mogu značajno povećati transdermalni prijenos bez neugodnog osjećaja ili boli. Međutim, smanjenje duljine impulsa značajno smanjuje transdermalni transport lijeka[73].

Kada se električni impuls visokog napona primijeni na kožu, električna rezistentnost kože se dramatično smanji. Kod protokola s jačim ili brojnijim impulsima, promjena u rezistenciji kože bila je parcijalno reverzibilna.

Otkriveno je da se neke strukturne promjene zadržavaju u LTR-u zbog kombinacije termalnih i električnih učinaka. Kako rožnati sloj kože ima veću električnu otpornost od drugih slojeva kože i dubljih tkiva, utjecaj električnog polje bi zbog zaštitnog djelovanja rožnatog sloja trebao biti manji u dubljim slojevima kože te bi ta tkiva trebala biti manje podložna neželjenim djelovanjima.

Osjet boli koji se javljao tijekom elektroporacije je vjerojatno uzrokovan podraživanjem živaca i mišića električnom strujom. Povećanje broja impulsa, trajanja ili napona korelira s povećanjem osjetnih reakcija na mjestu primjene kao što je svrbež, trnci, kontrakcije mišića i boli.

Osim smanjene rezistencije kože, ostale nuspojave elektroporacije eksponencijalno padajućim impulsima bile su pojačana hidratacija kože, deorganizacija lipidnih dvosloja rožnatog sloja kože, prolazni poremećaj barijerne funkcije kože i prolazni povećan protok krvi.

Recentnija istraživanja utjecaja elektroporacije impulsima kvadratnih valova na integritet kože su pokazala da su promjene na koži pri primjeni tih impulsa također blage i reverzibilne npr. sniženje električne rezistentnosti kože i povećanje transepidermalnog gubitka vode (TEWL) vrlo brzo su se vratili u prvobitno stanje, prolazno smanjenja protoka krvi bilo je također reverzibilno (< 10 min). Iako su opažene promjene na koži, nije došlo do trajnijih oštećenja pa rezultati ovih istraživanja govore u prilog toleranciji kože na elektroporaciju impulsima kvadratnih valova[72].

Klinički dokaz sigurnosti električnih impulsa predstavljaju transkutana električna stimulacija živaca i elektrokemoterapija.

Elektrokemoterapija se uglavnom dobro podnosi; opaženi neželjeni učinci elektrokemoterapije pri 8-1000 V/cm, 100 As i s platina elektrodom bili su prolazno crvenilo na mjestu primjene i neugodan osjećaj izazvan mišićnim kontrakcijama[72].

Iz dosadašnjih istraživanja može se zaključiti da glavne nuspojave elektroporacijskih transdermalnih sustava predstavljaju kožne reakcije na mjestu primjene, koje su većinom reverzibilne i podražaj živaca koji izaziva neugodan osjećaj, kontrakciju mišića i bol u nekim slučajevima. Ukoliko se te nuspojave ne uspiju minimizirati dizajnom elektroda ili prilagodbom napona, duljine trajanja i ostalih parametara elektroporacije, omjer koristi i rizika elektroporacijski transdermalni sustava bit će pozitivan samo u jako uskom spektru indikacija.

4.6.2.5. Magnetoforeza

Magnetoforeza je metoda poboljšanog transporta lijek preko bioloških barijera upotrebom magnetnog polja[4] . Više autora je pokazalo da magnetsko polje može olakšati transdermalnu apsorpciju lijekova kao što su benzojeva kiselina, salbutamol sulfat ili terbutaline sulfat.

Koncept upotrebe magnetskog polja za poboljšanje transdermalne isporuke lijeka proizašao je iz hipoteze da će se diamagnetne tvari, koje inače imaju tendenciju odbijanja od vanjskog magnetnog polja, pod utjecajem magnetnog polja, putovati preko bioloških membrana u smjeru magnetnog gradijenta. Dio znanstvenika smatra da su diamagnetna svojstva tvari preblaga sila da bi objasnile značajnije kretanje molekula preko membrane. Usprkos tome, značajno poboljšanje transdermalne isporuke lijeka je opaženo u prisutnosti magnetnog polja, što dovodi do zaključka da postoje drugi mehanizmi magnetoforeze.

Murthy i suradnici[78] istražili su mehanizme poboljšanja transdermalne apsorpcije lijeka magnetoforezom. Kako bi procijenili utjecaj magnetskog polja na svojstva barijere, epidermu su

prethodno izložili magnetnom polju od 30, 150 i 300 mT kroz 24 sata. Potom je izmjerena pasivna permaebilnost takvog epidermisa bez prisutnosti magnetnog polja. Kao kontrola upotrijebljen je epidermis koji prethodno nije bilo izložen utjecaju magnetnog polja. Tok lijeka kroz kožu nije se statistički značajno razlikovao između izložene i ne izložene membrane. Istraživači su iz ovog eksperimenta zaključili da magnetskom polje nije utjecalo na dugotrajnu promjenu u permaebilnosti epidermisa. Međutim, ovim eksperimentom ne može se isključiti mogućnost da prilikom magnetoforeze dolazi do reverzibilnih mikrostrukturnih promjena u epidermisu.

Kako bi potvrdili svoju hipotezu ista grupa istraživača odlučila je mjeriti transepidermalni gubitak vode (TEWL) i električnu otpornost svinjskog epidermisa nakon primjene magnetnog polja. TEWL i električna otpornost smatraju se dobrim pokazateljima integriteta rožnatog sloja kože. TEWL i električna rezistencija ostali su konzistentni tijekom 8 sati trajanja eksperimenta. Stoga, vjerojatno je da primijenjeno magnetno polje od 30-300 mT korišteno u eksperimentu nije dovelo do strukture promijene epidermisa. Također tijekom eksperimenta epidermis je sniman i FT-IR spektrom. Na snimkama prije i poslije izloženosti magnetnom polju nije bilo značajnijih pomaka u pikovima, što također indicira da se nije dogodila promjena u kemijskoj strukturi epidermisa[78] .

Chen i suradnici[79] su također istraživali poboljšanja transdermalne apsorpcije magnetiziranih nanočestica metotreksata magnetoforezom. Pritom su proveli ispitivanje kože ATR-FTIR spektroskopijom, neinvazivnom tehnikom kojom je moguće karakterizirati rožnati sloj na molekulskoj razini. Snimana je koža izložena stacionarnom magnetnom polju, koža izložena alternirajućem magnetnom polju i kontrola bez utjecaja magnetnog polja. Spektar opažen kod kože izložene stacionarnom magnetnom polju bio je sličan onome kontrolne skupine. Međutim,

kod spektra kože izložene alternirajućem magnetnom polju opažen je pomak u pikovima. Autori su taj pomak na metilenskim skupinama protumačili kao posljedicu tranzicije iz lipidnog dvosloja u kristaličnu lipidnu strukturu rožnatog sloja. Hipoteza koja je izvedena iz ovog istraživanja je da alternirajuće magnetno polje može promijeniti formu lipidne strukture rožnatog sloja kože, i tako poboljšati apsorpciju lijeka[79] .

Istraživanje koje su proveli Sammeta i suradnici[80] mjerenjem toka lijeka kroz kožu kationske hidrofilne molekule lidokain hidroklorida, lipofilne molekulu estradiola i anionske hidrofilne molekule željezova pirofosfata velike molekulske težine pruža dokaze ekrinom putu transporta lijeka preko kožnih privjesaka pri utjecaju magnetnog polja. Svoju teoriju temeljili su na povećanju toka molekule lidokain hidroklorida magnetoforezom u usporedbi s tokom ostalih molekula. Lidokain hidroklorid se zbog svoje hidrofilnosti apsorbira u kožu putem kožnih privjesaka, dok se lipofilne molekule razdjeljuju u lipide rožnatog sloja[80].

Potencijalni molekulski mehanizam megnetoforeze s kojim se slaže većina autora je magnetokineza. Postoje dva potencijalna mehanizma kojim dolaze do magnetokineze; magnetorepulzija i magnetohidrokineza. Magnetorepulzija se može predočiti kao putovanje molekule pod utjecajem magnetnog polja zbog odbojne sile induciranog diamagneta. Magneto-hidrokineza je transport molekule lijeka zbog pomicanja vode kroz membranu pod utjecajem vanjskog magnetnog polja. Ovi mehanizmi su usporedivi sa elektromigracijom i elektroosmozom kod iontoforeze[Error! Bookmark not defined.] .

4.6.2.6. Sigurnost magnetoforetskih transdermalnih terapijskih sustava

Do sada na tržištu nema komercijalno dostupnih magnetoforetskih transdermalnih terapijskih sustava. Provedena su *in vivo* ispitivanja na štakorskim modelima. Murthy i suradnici[78]

konstruirali su spremišni tip transdermalnog flastera s magnetskom poleđinom s lidokain hidrokloridom i lidokain bazom. Na poleđini flastera bili su postavljeni niz paralelno raspoređenih magneta. Kontrolni flaster dizajniran je koristeći slične nemagnetske metalne dijelove na poleđini. Dermalna bioraspoloživost (AUC 0-6h) lidokaina iz magnetoforetskog sistema bila je značajno veće od slično dizajniranog nemagnetskog kontrolnog flastera**Error! Bookmark not defined.**. Murthy i Hiremath[81] dizajnirali su spremišni transdermalni sustav s terbutalin sulfatom i hidroksipropilmetilcelulozom (HPMC) koji je u poleđini imao magnet snage $1x10^{-4}$ T. Takav uređaj testirali su na 6 zdravih dobrovoljaca. Kod ljudskih subjekata, koncentracija terbutalin sulfata u krvi nije se značajno razlikovala od koncentracije izmjerene prilikom primjene transdermalnog flastera s promotorom transdermalne apsorpcije, 4% izopropil miristatom. Eliminacija terbutalin sulfata nakon transdermalne primjene magnetoforetskog flastera ili flastera s kemijskim promotorom bila je značajno produljena u usporedbi s oralnim putem primjene. Kožne reakcije nisu bile opažene za vrijeme trajanja studije, ni u periodu od tjedan dana nakon skidanja transdermalnog magnetoforetskog sustava[81] .

Iz predloženog molekularnog mehanizma magnetoforeze koji isključuje promijene u strukturi rožnatog sloja i dosadašnjih limitiranih *in vivo* studija, može se pretpostaviti da magnetoforeza neće uzrokovati ozbiljne kožne reakcije na mjestu primjene. Međutim, činjenica da se ova tehnika može primijeniti samo na molekulama koje imaju diamagnetno svojstvo predstavlja ograničavajući faktor daljnjem razvoju ove metode i njenoj primjeni u kliničkoj praksi.

4.6.2.7. Sonoforeza

Korištenje ultrazvuka za poboljšanje transdermalne isporuke lijeka naziva se sonoforeza ili fonoforeza[82]. Poznato je da karakteristike ultrazvuka kao što su trajanje tretmana, intenzitet i

frekvencija zvučnih valova utječu na transdermalnu apsorpciju, s tim da je ultrazvučna frekvencija najvažniji parametar[11].

Ultrazvučne frekvencije koje se koriste u medicini variraju od 20 kHz do 16 MHz. Niže (20-200 kHz) i umjerene frekvencije (1.2-1 MHz) se dominantno koriste za sonoforezu zbog svog jakog kavitacijskog učinka. Tradicionalno, više ultrazvučne frekvencije koriste se za snimanje, fizioterapiju i razbijanje žučnih i bubrežnih kamenaca. Uobičajeno je znanstveno uvjerenje da ultrazvuk djeluje na tkiva i stanice preko tri mehanizma: kavitacije, termalnim efektima i akustičnim strujanjem. Neki istraživači predlažu i druge načine djelovanja ultrazvuka. Ultrazvučni valovi mogu dovesti do specifičnih efekata u tekućinama, pa se razmatra i utjecaj sonokemije[83] .

Molekularni mehanizmi sonoforeze

Termalni učinak

Termalni učinci sonoforeze nastaju zbog zagrijavanja medija pri prolasku ultrazvučnog vala. Povećanjem temperature može se povećati permaebilnost kože povećanjem kinetičke energije i difuzibilnosti lijeka, dilatacije folikula dlaka i žlijezda znojnica, poboljšanje apsorpcije lijeka i poboljšanjem cirkulacije na mjestu primjene. Razni istraživači dolazili su do oprečnih saznanja o doprinosu termalnih efekata na poboljšanje transdermalne apsorpcije lijekova. Međutim, novije studije, poglavito one koje su istraživale nisko frekvencijski ultrazvuk s visokim amplitudama, fokusirale su se na kontroliranje i smanjenje termalnih efekata sonoforeze. Značajno povećanje temperature i izlaganje povišenim temperaturama može dovesti do ozbiljnih nuspojava, kao što su odvajanje epidermalnog sloja kože, opekline i nekroza epidermisa ili potkožnih tkiva. Zbog toga, noviji sonoforetski protokoli zahtijevaju periodičnu promjenu medija kako bi se minimiziralo zagrijavanja[82] .

Kavitacija

Kavitacija se može definirati kao formacija mjehurića u mediju izloženom ultrazvučnim valovima. Mjehurići se stvaraju uglavnom zbog promjene tlakova u mediju uzrokovanih ultrazvukom. Kavitacija se može podijeliti u dvije kategorije: inercijalna i stabilna. Kod inercijalne kavitacije mjehurić se rapidno povećava i kad dosegne određeni promjer, koji ovisi o ultrazvučnoj frekvenciji, kolabira. Stabilna kavitacija odnosi se na stabilne oscilirajuće mjehuriće u ultrazvučnom polju. Kavitacije se ne događa pri svim intenzitetima već je potreban doseći određeni prag intenziteta. Jednom kada se prijeđe prag potreban za kavitaciju, povećanjem intenziteta povećava se i kavitacijski učinak. Prag potreban za kavitaciju povećava se povećanjem ultrazvučne frekvencije, tlaka, viskoznosti medija, površinske napetosti i koncentracije iona. S druge strane, kavitacijski prag pada povećanjem temperature medija i udjela plina[83].

Akustična strujanja

Akustično strujanje je nastanak jednosmjernog strujanja u tekućini utjecajem zvučnih valova. Ultrazvučne refleksije i ostale distorzije koje nastaju kada se val pomiče kroz tekućinu uzrokuju akustično strujanje. Iako utjecaj akustičnog strujanja na poboljšanje transdermalne apsorpcije lijeka nije klinički dokazan, teoretska je pretpostavka da kretanje tekućine izložene ultrazvučnim valovima u smjeru širenja valova, u slučaju primjene ultrazvuka niže frekvencije to je smjer prema površini kože (*eng. bulkstreaming*), i stvaranje mikro virova u tekućini oscilirajućim izvorima (*eng. micro-streaming*) može utjecati na permaebilnost kože[83].

Tri glavna čimbenika koji reguliraju sonoforetsku isporuku lijeka su fizikalno-kemijska svojstva formulacije lijeka, ultrazvučni parametri i koža. Na transdermalnu apsorpciju lijeka sonoforezom će vjerojatno utjecati strukturne i fiziološke promjene u koži, pomoćne tvari korištene u formulaciji lijeka, i frekvencija i trajanje izloženosti kože ultrazvuku. Iako će struktura i

fizikalno-kemijska svojstva lijeka utjecati na postotak apsorpcije, pretpostavlja se da ovaj sustav isporuke nije ograničen određenom fizikalno-kemijskom kategorijom lijeka. Budući da ultrazvučna energija dolazi u interakciju s tkivom kojim prolazi, pretpostavlja se da će izazvati i promjene u gustoći, pH i kemijskim svojstvima različitih slojeva kože. Te promjene nisu samo mehanički učinci već se odnose i na električnu vodljivost, sonokemijske promjene i toplinske učinke. Budući da ultrazvuk predstavlja oblik energije, nesumnjivo će djelovati u interakciji s živim i mrtvim slojevima kože[84].

Iako je transdermalni put primjene općenito pogodniji za lipofilne lijekove, ultrazvukom potpomognuta transdermalna isporuka lijeka uspješnija je na hidrofilnim lijekovima. Lijek mora biti formuliran tako da se može otopiti, raspršiti ili rasporediti u mediju za povezivanje, ili sama formulacija lijeka može djelovati kao medij za povezivanje (kako bi se osigurao odgovarajući kontakt između transduktora i kože). Znanstvena literatura otkriva da su u sonoforetskim istraživanjima korištene razne formulacije: otopine, gelovi, masti, kreme, liposomi, čvrste lipidne mikročestice, mikrosfere itd. Međutim, otopine i gelovi su bile daleko najčešće korištene formulacije[84] .

4.6.2.8. Sigurnost ultrazvučnih transdermalnih terapijskih sustava

Sonoforeza se pokazala učinkovitom metodom povećanja transdermalne apsorpcije raznih lijekova u *in vivo* i *in vitro* istraživanjima, uključujući inzulin i heparin. Međutim, klinička i terapijska vrijednosti tih otkrića još uvijek nije zaživila u praksi. Jedan od izazova je napraviti dovoljno mali ultrazvučni uređaj, jednostavan i siguran za korištenje.

Sigurnosni aspekti sonoforeze obuhvaćaju utjecaj ultrazvuka na kožu i potkožna tkiva tijekom i nakon izloženosti ultrazvučnim valovima. Brojna istraživanja su pokazala da upotreba terapijskog

ultrazvuka (1–3 MHz, 0–2 W/cm^2) ne izaziva ireverzibilne promjene svojstava kožne barijere. Kako bi se procijenila sigurnost ultrazvuka niske frekvencije provedena su laboratorijska i klinička ispitivanja. Što se tiče utjecaja ultrazvuka na integritet i strukturu kože, u histološkim ispitivanjima ultrazvuka od 20 kHz, niskog intenziteta, fizička oštećenja kože i potkožnog mišićnog tkiva nisu primijećena. Pomoću optičke i elektronske mikroskopije Boucaud i suradnici[85] procijenili su strukturne modifikacije u ljudskoj koži nakon izlaganja ultrazvuku od 20 kHz[85]. Uzorci ljudske kože izloženi intenzitetima nižim od 2,5 W/cm^2 nisu pokazali *in vitro* modifikacije, dok je intenzitet ultrazvuka od 5.2 W/cm^2 rezultirao odvajanjem epidermalnog sloja kože i edemom gornjeg dermisa. Histološke promjene poput odvajanja epiderme i nekroze kože opažene su nakon izlaganja kože kontinuiranom ultrazvuku intenziteta 4 W/cm^2. Povećanjem intenziteta povećavao se i broj opaženih nuspojava. Zato je izbor odgovarajućih parametara ključan za sigurnu primjenu ultrazvuka niske frekvencije[84].

Ahmadi i suradnici [86] opazili su značajno povećanje temperature na površini pretvornika koja može zagrijati medij i dovesti do opeklina, odvajanja epiderme i nekroze kože. Zbog toga, noviji sonoforetski protokoli zahtijevaju periodičnu promjenu medija kako bi se minimiziralo zagrijavanje. Također je bitno provesti toksikološke studije utjecaja kavitacije na potkožna tkiva jer se dubina prodiranje ultrazvuka, koja je obrnuto proporcionalna koeficijentu prigušenja tkiva, povećava na nižim frekvencijama[86].

Trenutačno je samo jedan ultrazvučni uređaj namijenjen poboljšaju transdermalne apsorpcije lijeka dobio odobrenje od FDA. SonoPrep uređaj, danas u vlasništvu tvrtke Echo Therapeutics, dobio je odobrenje za stavljanje u promet 2004. godine i namijenjen je poboljšanju transdermalne apsorpcije lokalnog anestetika[87]. Prema službenoj mrežnoj stranici FDA-a registriran je kao medicinski uređaj, ne transdermalni terapijski sustav. SonoPrep koristi ultrazvuk niske

frekvencije (55 kHz) u prosječnom trajanju od 15 sekundi kako bi poboljšao propusnost kože. Odobrenje se zasnivalo na randomiziranoj kliničkoj studija na 320 ispitanika koji su ocjenjivali razinu boli nakon uboda igle. Dokazano je da tretman kože SonoPrep uređajem prije aplikacije 4% lidokaina dovodi do brze dermalne anestezije. Analiza kliničkih opažanja na 320 ispitanika kroz 24 sata nije uočila nuspojave ili značajnu iritaciju kože nakon primjene SonoPrepa[88].

Iako su istraživanja sonoforeze dala obećavajuće rezultate i neki transdermalni terapijski sustavi kao što je U-strip, ultrazvučni, nosivi uređaj za transdermalnu isporuku inzulina, došli u fazu kliničkih ispitivanja, još uvijek na tržištu ne postoji sonoforetski transdermalni terapijski sustav.

5. ZAKLJUČAK

Prvi transdermalni terapijski sustav odobren je u SAD-u prije više od 35 godina. Globalno tržište transdermalnih lijekova procijenjeno je na 13,5 milijarde američkih dolara u 2013., a očekuje se da će doseći 21,7 milijarde američkih dolara u 2018. godini[89]. Međutim, relativno mali broj aktivnih tvari je dostupan u transdermalnim oblicima (ukupno 17 aktivnih supstanci na 148 TTDS-ova s kemijskim promotorima dostupnih na tržištu SAD-a). Veći klinički utjecaj transdermalne primjene još uvijek je ograničen barijernom funkcijom kože, usprkos napretku znanosti i tehnologije.

Transdermalni terapijski sustavi imaju zapreku u odnosu na druge oblike doziranja, a to je potencijal sastavnica oblika, uključujući kako aktivnu tvar tako i pomoćne tvari, da induciraju negativne reakcije na koži, osobito kada se flaster nalazi u kontaktu s kožom duži vremenski period. Ovaj rad je kao značajne rizike primjene transdermalni terapijskih sustava identificirao reakcije na mjestu primjene. To su kod transdermalnih terapijskih sustava s kemijskim promotorima uglavnom bile kožne nuspojave kao što su: eritem, pruritus, osip,koje same po sebi nisu klasificirane kao ozbiljne nuspojave. Među opaženim nuspojavama ima i ozbiljnijih nuspojava kao što su pigmentacijske promjene kože, koju mogu biti ireverzibilne i kontaktni dermatitisi. Ostali rizici TTDS s kemijskim promotorima bili su opasnost od curenja ili drugog oblika oštećenja TTDS prilikom upotrebe, pogrešna upotreba TTDS-a, zloupotreba TTDS-ova s psihoaktivnim lijekovima, opasnost od slučajnog izlaganja, povećanje oslobađanja lijeka uslijed izlaganja toplini te rizik od opeklina ne mjestu primjene prilikom MR ili kardioverzije kod terapijskih sustava koji sadrže metale.

Napredak tehnologije otvorio je vrata i novim transdermalnim terapijskim oblicima koji koriste različite aktivne metode poboljšanja apsorpcije lijeka. Iako je većina tehnologije aktivne transdermalne primjene lijekova još uvijek u fazi istraživanja, neki uređaji su i komercijalno dostupni. Od 5 iontoforetski transdermalni terapijski sustava koji su odobreni u SAD-u, trenutno ni jedan nije u prodaji na tom tržištu. Razlozi povlačenja su bili sigurnosni problemi, ali i komercijalna neisplativost tih proizvoda. U Europi aktivno odobrenje za stavljanje u promet ima samo jedan iontoforetski transdermalni terapijski sustav. Kao glavne sigurnosne rizike iontoforetskih transdermalnih terapijskih sustava identificirani su reakcije na mjestu primjene, prvenstveno opekline, interferencije s ostalim uređajima i dijagnostičkim postupcima, te pogrešna upotreba sustava. Kako znanstveni napredak bude kretao prema složenijim kombinacijama lijekova i uređaja za transdermalnu primjenu, vjerojatno će se pojaviti više regulatornih i sigurnosnih izazova.

Mnogi već spomenuti benefiti transdermalne primjene lijekova moraju prevagnuti rizike i troškove takvih sustava. Uz poboljšanje adherencije i komfora pacijenta, što je jedan od glavnih prednosti transdermalne isporuke lijekova, transdermalni terapijski sustavi morati će pokazati i značajnu kliničku prednost u odnosu na druge farmaceutske oblike.

6. LITERATURA

1. Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, Roberts MS. Transdermal patches: history, development and pharmacology. Br J Pharmacol. 2015 May;172(9):2179-209.

2. Walter JR, Xu S. Therapeutic transdermal drug innovation from 2000 to 2014: current status and outlook. Drug Discov Today. 2015 Nov;20(11):1293-9.

3. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. Nat Biotechnol. 2008 Nov;26(11):1261-8.

4. Alexander A1, Dwivedi S, Ajazuddin, Giri TK, Saraf S, Saraf S, Tripathi DK. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. J Control Release. 2012 Nov 28;164(1):26-40.

5. 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 Oct 22;7(4):438-70.

6. Lipp R. Status Quo, Challenges and Opportunities of Transdermal Drug Delivery, 2014, http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/169470-Status-Quo-Challenges-and-Opportunities-of-Transdermal-Drug-Delivery, pristupljeno 28.5.2016.

7. Anselmo AC, Mitragotri S. An overview of clinical and commercial impact of drug delivery systems. J Control Release. 2014 Sep 28;190:15-28.

8. Ruby PK, Pathak SM, Aggarwal D. Critical attributes of transdermal drug delivery system (TDDS)--a generic product development review. Drug Dev Ind Pharm. 2014 Nov;40(11):1421-8.

9. Schoellhammer CM, Blankschtein D, Langer R. Skin permeabilization for transdermal drug delivery: recent advances and future prospects. Expert Opin Drug Deliv. 2014 Mar;11(3):393-407.

10. Wokovich AM, Proddutori S, Doub WH, Hussain AS, Buhse LF. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. Eur J Pharm Biopharm,2006, 64: 1-8.

11. Brown MB, Martin GP, Jones SA, Akomeah FK. Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects. Drug Deliv. 2006 May-Jun;13(3):175-87.

12. Escobar-Chávez JJ, Rodríguez-Cruz IM, Domínguez-Delgado CL. Chemical and Physical Enhancers for Transdermal Drug Delivery, Pharmacology, Dr. Luca Gallelli (Ed.), InTech, 2012, DOI: 10.5772/33194. Dostupno na: https://www.intechopen.com/books/pharmacology/chemical-and-physical-enhancers-for-transdermal-drug-delivery

13. 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.

14. Butrans® (buprenorphine) transdermal system for transdermal administration USPI. Purdue Pharma LP, Revizija 7/2014 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov Pristupljeno: 02.11.2016

15. Buprenorphine hydrochloride injection USPI. Par Pharmaceutical, Inc. Revizija 08/2015 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov Pristupljeno: 02.11.2016

16. Catapres® clonidine patch, extended release USPI. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. Revizija 06/2012 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016

17. Clonidine hydrochloride injection, solution USPI. Fresenius Kabi USA, LLC. Revizija 09/2014 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016

18. Alora® estradiol transdermal system USPI. Actavis Pharma, Inc. Revizija 01/2015. Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016

19. Estradiol tablet USPI. Actavis Pharma, Inc. Revizija 11/2015 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016

20. Climara Pro® estradiol and levonorgestrel patch USPI. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Revizija 07/201. Dostupno na:

https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

21. Aviane® (levonorgestrel and ethinyl estradiol tablets) USPI. Teva Pharmaceuticals, Inc. Revizija 08/2016 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

22. CombiPatch® (estradiol/norethindrone acetate transdermal system) USPI. Noven Therapeutics , LLC. Revizija 05/2015 Dostupno na:

https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

23. Activella® (estradiol/norethindroneacetate) tablets USPI. Novo Nordisk Inc. Revizija 11/2014 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

24. Xulane® (norelgestromin and ethinyl estradiol transdermal system) USPI. Mylan Pharmaceuticals Inc. Revizija 3/2016 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

25. MonoNessa® (norgestimate and ethinyl estradiol tablets) USPI. Actavis Pharma, Inc. Revizija 12/2015 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

26. Duragesic® (fentanyl transdermal system) USPI. Janssen Pharmaceuticals , Inc. Revizija 8/2014 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

27. Abstral® (fentanyl) sublingual tablets USPI. Galena Biopharma Inc. Revizija 11/2014 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

28. Sancuso® (granisetron transdermal system) USPI. ProStrakan, Inc. Revizija 09/2015. Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

29. Granisetron Hydrochloride Injection USPI. Akorn, Inc. Revizija 09/2015 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

30. Daytrana® (methylphenidate transdermal system) USPI. Noven Therapeutics, LLC. Revizija 08/2016 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

31. Methylphenidate capsule, extended release USPI. Sandoz. Revizija 07/2015. Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

32. Nitro-Dur® (nitroglycerin) transdermal infusion system USPI. Merck Sharp & Dohme Corp. Revizija 10/2014. Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

33. Nitroglycerin injection, solution USPI. American Regent, Inc. Revizija 06/2016 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

34. Oxytrol® (oxybutynin transdermal system) USPI. Actavis Pharma, Inc. Revizija 7/2015 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

35. Oxybutynin chloride tablet USPI. Pliva. Revizija 02/2016 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

36. Exelon® patch (rivastigmine transdermal system) USPI. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Revizija 2/2015 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

37. Rivastigmine tartrate capsules USPI. Sandoz Inc. Revizija 10/2013 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

38. Neupro® (rotigotine transdermal system) USPI. UCB, Inc. Revizija 09/2015 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

39. Transderm Scōp® (scopolamine) transdermal system patch USPI. Novatris Consumer Health, Inc. Revizija 12/2014 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

40. Emsam® (selegiline transdermal system) USPI. Mylan Specialty. Revizija 03/2015 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

41. Selegiline hydrochloride tablets USPI. Apotex Corp. Revizija 06/2015 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

42. Androderm® (testosterone transdermal system) USPI. Actavis Pharma, Inc. Revizija 07/2015 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

43. Testosterone cypionate injection USPI. Actavis Pharma, Inc. Revizija 10/2015 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno: 02.11.2016.

44. Ale I, Lachapelle JM, Maibach HI. Skin tolerability associated with transdermal drug delivery systems: an overview. Adv Ther. 2009 Oct;26(10):920-35.

45. Wen W, Lynch SY, Munera C, Swanton R, Ripa SR, Maibach H. Application site adverse events associated with the buprenorphine transdermal system: a pooled analysis. Expert Opin Drug Saf. 2013 May;12(3):309-19.

46. Schalock PC. Hyperpigmentation. Merck manual Dostupno na: http://www.merckmanuals.com/professional/dermatologic-disorders/pigmentation-disorders/hyperpigmentation Pristupljeno: 04.11.2016.

47. Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias ML. Postinflammatory hypopigmentation and hyperpigmentation. Semin.Cutan.Med.Surg. 1997;16(1):36-43.

48. FDA website: Questions and Answers: FDA approves a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for Extended-Release and Long-Acting (ER/LA) Opioid Analgesics. 2012 Dostupno na:

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm309742.htm#Q1 Pristupljeno:02.11.2016.

49. FDA website: The FDA Reminds the Public about the Potential for Life-Threatening Harm from Accidental Exposure to Fentanyl Transdermal Systems (“Patches”). 2012 Dostupno na: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm300747.htm Pristupljeno: 02.11.2016.

50. FDA website: FDA Drug Safety Communication: FDA requiring color changes to Duragesic (fentanyl) pain patches to aid safety—emphasizing that accidental exposure to used patches can cause death. 2013 Dostupno na:

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm368902.htm Pristupljeno: 02.11.2016.

51. FDA website: Ortho Evra (norelgestromin/ethinyl estradiol) Information. 2012 Dostupno na:

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm110402.htm Pristupljeno: 03.11.2016.

52. Vanakoski J, Seppala T, Sievi E, Lunell E. Exposure to high ambient temperature increases absorption and plasma concentrations of transdermal nicotine. Clin Pharmacol Ther, 1996,60: 308–315.

53. Frolich M, Giannotti A, Modell JH. Opioid overdose in apatient using a fentanyl patch during treatment with a warming blanket. Anesth Analg, 2001, 93: 647–648.

54. Kanikkannan N. Iontophoresis-based transdermal delivery systems. BioDrugs. 2002;16(5):339-47.

55. Garala J, Tank HM, Shiroya U, Fadadu S. Transdermal Permeation Enhancement By Iontophoresis: A Review. International Journal of Advances in Pharmaceutical Research. 2012, 3 (7):1021 – 1032.

56. Roustit M, Blaise S, Cracowski JL. Trials and tribulations of skin iontophoresis in therapeutics. Br J Clin Pharmacol. 2014 Jan;77(1):63-71.

57. FDA website. 2016. Dostupno na:

http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm504736.htm Pristupljeno 03.01.2016.

58. Ionsys® offical webpage. Dostupno na http://www.ionsys.com/ Pristupljeno 25.01.2018.

59. EMA website: Questions and answers on the recommendation to suspend the marketing authorization of Ionsys. 2008. Dostupno na:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500014766.pdf Pristupljeno 25.01.2018.

60. EMA website: Summary of opinion for Ionsys. 2015. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002715/WC500194146.pdf Pristupljeno 25.01.2018.

61. Ionsys® (fentanyl iontophoretic trans dermal system) USPI. The Medicines Company. Revizija 05/2015. Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno 1.12.2016.

62. Zecuity® (sumatriptan iontophoretic transdermal system) USPI. Teva Pharmaceuticals USA, Inc. Revizija 04/2016. Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno 1.12.2016.

63. Sumatriptan injection USPI. Teva Pharmaceuticals USA, Inc. Revizija 06/2016 . Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno 1.12.2016.

64. LidoSite™ topical system comprised of the LidoSite™ Patch (Lidocaine HCl / Epinephrine topical iontophoretic patch) 10%/0.1% and the LidoSite™ controller USPI. B. Braun Medical, Inc. Revizija 09/2007 Dostupno na:

https://www.drugs.com/pro/lidosite.html Pristupljeno 1.12.2016.

65. 1% Lidocaine Hydrochloride Injection USPI. McKesson Corporation. Revizija 05/2010 Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ Pristupljeno 1.12.2016.

66. Lidocaine HCl 2% and Epinephrine 1:100,000 Solution for Topical Iontophoretic System. Revizija 10/2004 Dostupno na:

https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=26733 Pristupljeno 1.12.2016.

67. Iontocaine® Package Insert. IOMED, Inc. Dostupno na:

http://www.iomed.com/pdf/Iontocaine.pdf Pristupljeno 22.12.2016.

68. FDA Executive summary, Classification of Iontophoresis Devices Not Labeled for Use with a Specific Drug, Prepared for the February 21, 2014 meeting of orthopedic and rehabilitation devices panel. Dostupno na:

http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/medicaldevice/medicaldevicesadvisorycommittee/orthopaedicandrehabilitationdevicespanel/ucm386339.pdf Pristupljeno 20.12.2017.

69. FDA website: Zecuity® (sumatriptan iontophoretic transdermal system) suspension of marketing. Dostupno na:

http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM506332.pdf Pristupljeno 20.12.2017.

70. Power I. Fentanyl HCl iontophoretic transdermal system (ITS): clinical application of iontophoretic technology in the management of acute postoperative pain. Br J Anaesth. 2007 Jan;98(1):4-11.

71. Lemke J, Sardariani E, Phipps JB, Patel N, Itri LM, Caravelli J, Viscusi ER. Fentanyl Iontophoretic Transdermal System (IONSYS(®)) can be Safely used in the Hospital Environment with X-Rays, Computerized Tomography and Radiofrequency Identification Devices. Adv Ther. 2016 Sep;33(9):1649-59.

72. Denet AR, Vanbever R, Préat V. Skin electroporation for transdermal and topical delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2004 Mar 27;56(5):659-74.

73. Ita K. Perspectives on Transdermal Electroporation. Pharmaceutics. 2016 Mar 17;8(1).

74. Escobar-Chávez JJ, Bonilla-Martínez D, Villegas-González MA, Revilla-Vázquez AL. Electroporation as an efficient physical enhancer for skin drug delivery. J Clin Pharmacol. 2009 Nov;49(11):1262-83.

75. Mirus web site: Understand Electroporation Pulse Types. Dostupno na: https://www.mirusbio.com/tech-resources/tips/understand-electroporation-pulse-types Pristupljeno 02.02.2017.

76. Vanbever R, Préat VV. In vivo efficacy and safety of skin electroporation. Adv Drug Deliv Rev. 1999 Jan 4;35(1):77-88.

77. Zhang L, Li L, An ZL, Hoffman RM, Hofmann GA. In vivo transdermal delivery of large molecules by pressure mediated electroincorporation and electroporation: a novel method for drug and gene therapy, Bioelectrochem. Bioenerg 1997; 42: 283–292.

78. Murthy SN, Sammeta SM, Bowers C. Magnetophoresis for enhancing transdermal drug delivery: Mechanistic studies and patch design. J Control Release. 2010 Dec 1;148(2):197-203.

79. Chen AZ, Chen LQ, Wang SB, Wang YQ, Zha JZ. Study of magnetic silk fibroin nanoparticles for massage-like transdermal drug delivery. Int J Nanomedicine. 2015 Jul 21;10:4639-51.

80. Sammeta SM, Repka MA, Narasimha Murthy S. Magnetophoresis in combination with chemical enhancers for transdermal drug delivery. Drug Dev Ind Pharm. 2011 Sep;37(9):1076-82.

81. Murthy SN1, Hiremath SR. Physical and chemical permeation enhancers in transdermal delivery of terbutaline sulphate. AAPS PharmSciTech. 2001 Feb 15;2(1):E-TN1.

82. Polat BE, Hart D, Langer R, Blankschtein D. Ultrasound-mediated transdermal drug delivery: mechanisms, scope, and emerging trends. J Control Release. 2011 Jun 30;152(3):330-48.

83. Azagury A, Khoury L, Enden G, Kost J. Ultrasound mediated transdermal drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2014 Jun;72:127-43.

84. Rao R, Nanda S. Sonophoresis: recent advancements and future trends. J Pharm Pharmacol. 2009 Jun;61(6):689-705.

85. Boucaud A et al. Clinical, histologic, and electron microscopy study of skin exposed to low-frequency ultrasound. Anat Rec 2001; 264: 114–119.

86. Ahmadi F, McLoughlin IV, Chauhan S, et al. Bio-effects and safety of low-intensity, low-frequency ultrasonic exposure. Prog Biophys Mol Biol 2012;108:119–138.

87. Ita K. Recent progress in transdermal sonophoresis. Pharm Dev Technol. 2017 Jun;22(4):458-466.

88. FDA website: SonoPrep approval. 2014. Dostupno na:

https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/pmn.cfm?ID=K040525 Pristupljeno: 14.01.2018.

89. Real Time Market Research & Industry Analysis – MicroMarketMonitor: Global Transdermal Drug Delivery Systems Market Research Report Dostupno na: http://www.micromarketmonitor.com/market-report/transdermal-drug-delivery-systems-reports-8097662643.html Pristupljeno 15.01.2018.