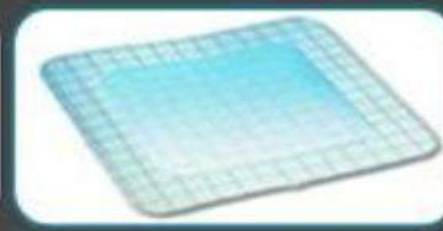
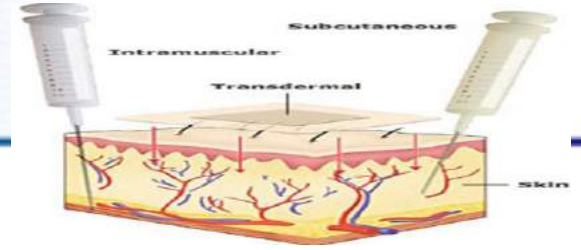


Yeni İnsülin Uygulama Yöntemleri



Deri Altı İnsulin Yamaları

Prof Dr Ramis ÇOLAK

51. Diyabet Kongresi

2015

Sunu Akısı

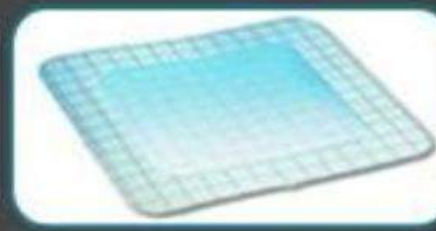


- Giriş
- Deri anatomisi
- Deriden ilaç emilim mekanizmaları
- Transdermal ilaç uygulama sistemleri
 - Transdermal yama
 - İyontoforez yama
 - Elektroforez yama
 - Sonoforosis yama
 - Mikroıgne yama

Hastaların insülin kullanımındaki en büyük engellerden birisi iğne yapma korkusu oluşturmaktadır



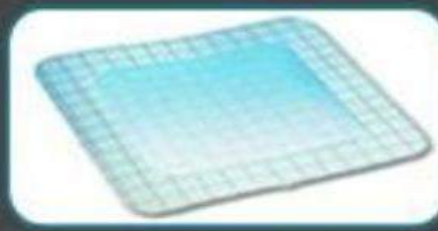
Transdermal İnsülin Uygulama Sistemleri



Hipodermik iğneler ile enjeksiyon uygulamasının acı ve rahatsızlık verici olması transdermal verilışe yönelimi arttırmıştır

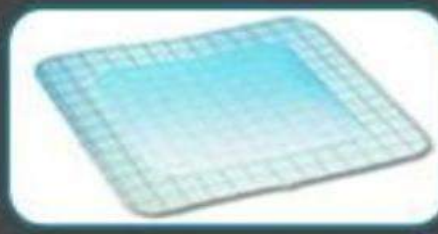


Transdermal İnsülin Uygulama Sistemleri



Ağız yoluyla alındığında gastrointestinal sistemde etkinliğini kaybeden ya da karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayan ilaçların deriden emilerek sistemik dolaşıma karışacak şekilde uygulanması fikri oldukça eskidir

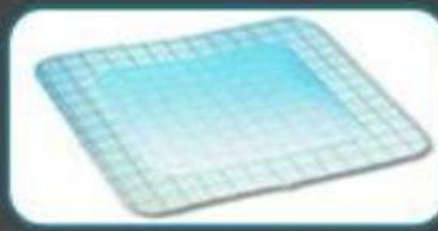
Transdermal İnsülin Uygulama Sistemleri



Etkin maddeler deriye yerel (lokal) etki veya sistemik etki göstermesi için uygulanırlar

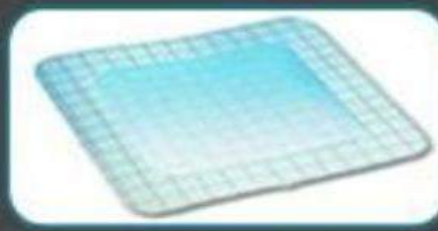
Etkin maddelerin transdermal yoldan (deriden) uygulanmasına ilgi de gün geçtikçe artmaktadır

Transdermal İnsülin Uygulama Sistemleri



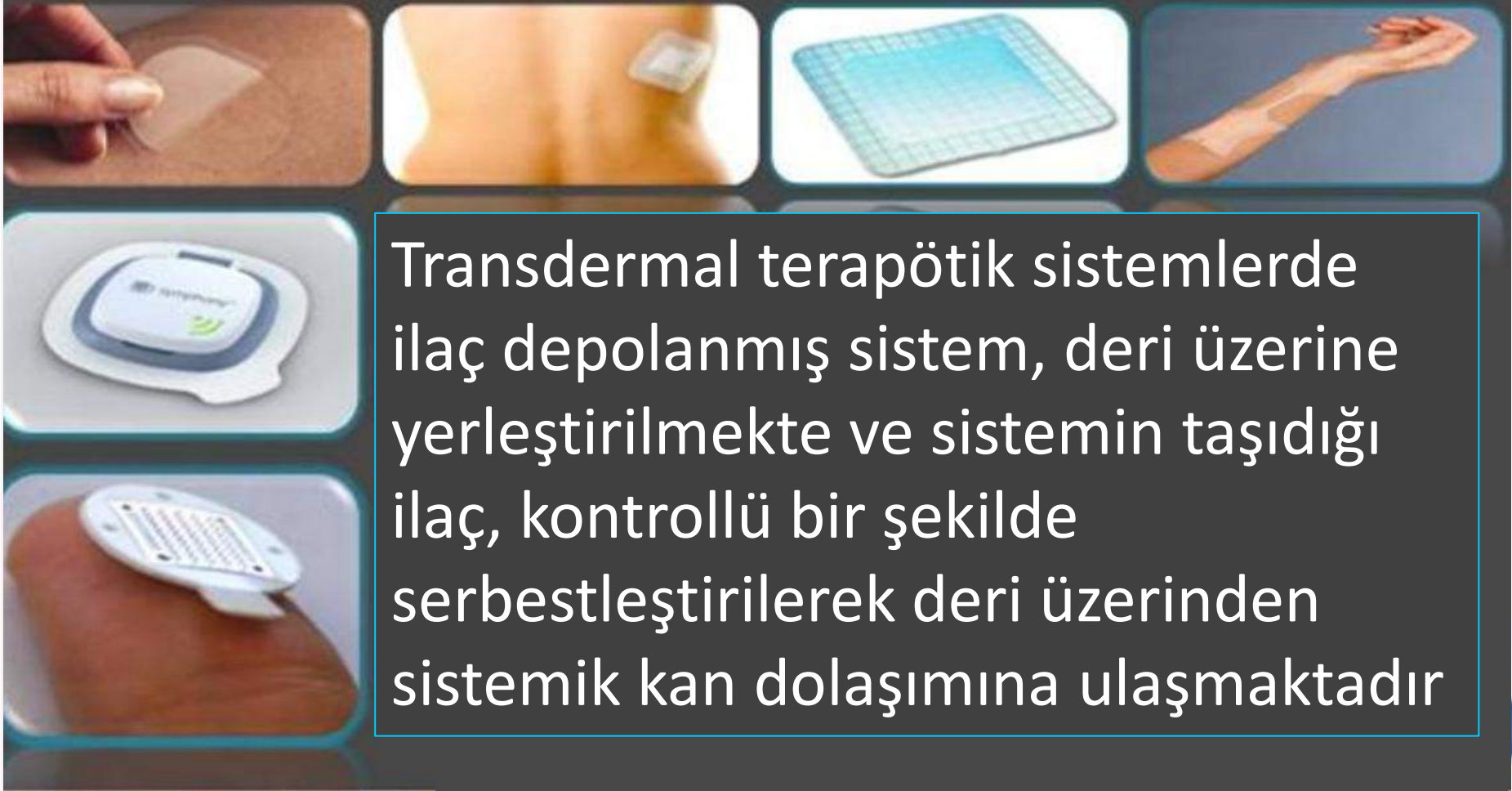
Herhangi bir etkin maddeyi lokal veya sistemik etki göstermesi için deriye uygulamak bazı üstünlükler ve kolaylıklar sağlamaktadır

Transdermal İnsülin Uygulama Sistemleri



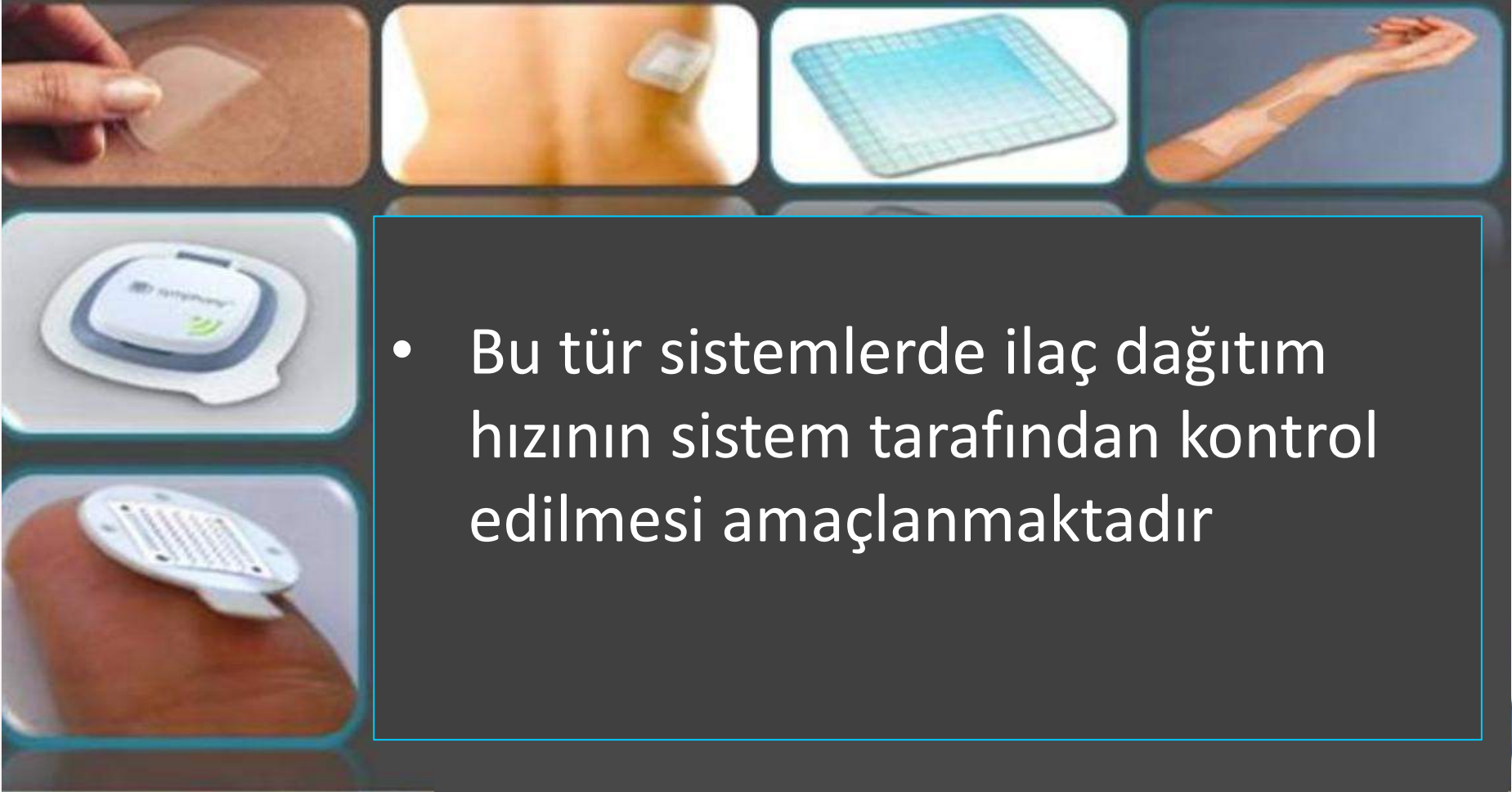
Klasik uygulama şeklinde, uygulanacak ilacın mutlak miktarı ve uygulanan yüzey alanının değişmesi sonucu ilacın tekrarlanabilir dozda verilmesi zorlaşmaktadır

Transdermal İnsülin Uygulama Sistemleri



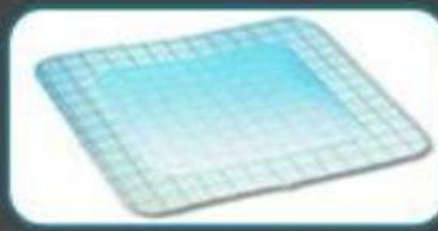
Transdermal terapötik sistemlerde ilaç depolanmış sistem, deri üzerine yerleştirilmekte ve sistemin taşıdığı ilaç, kontrollü bir şekilde serbestleştirilerek deri üzerinden sistemik kan dolaşımına ulaşmaktadır

Transdermal İnsülin Uygulama Sistemleri



- Bu tür sistemlerde ilaç dağıtım hızının sistem tarafından kontrol edilmesi amaçlanmaktadır

Transdermal İnsülin Uygulama Sistemleri



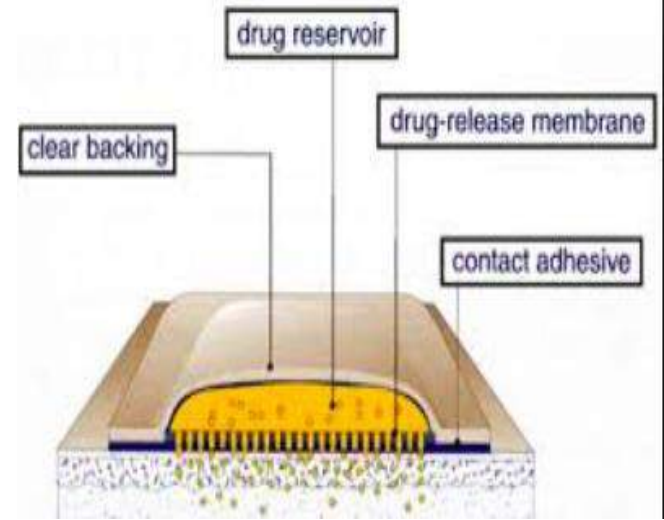
Transdermal Terapötik Sistem (TTS, yama)

- İlacın sistemik etki göstermesi için cilt üzerine uygulanmasıdır

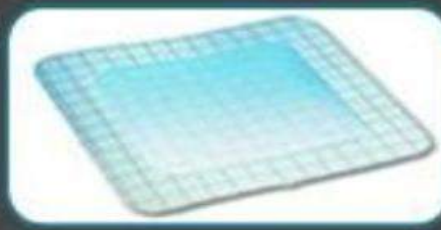
Transdermal Terapötik Sistem

(TTS, yama, flaster):

- Transdermal uygulamaya özgü sabit hızda ve sabit süre boyunca ilaç salıveren farmasötik şekillere denir
- İlaç sıvı veya jel bir taşıyıcı içinde süspansiyon halinde ve “**rezervuar**” denen bir kısım içindedir



Transdermal Terapötik Sistem



Modern transdermal terapötik sistemler gelişim sürecinde, özellikle oral yoldan verilemeyen veya verilişinde fazla miktarda kayıplar yaşanan etkin maddelerin veriliş amacıyla geliştirilen sistemlerdir

Transdermal ilaç Uygulamalarının Avantajları

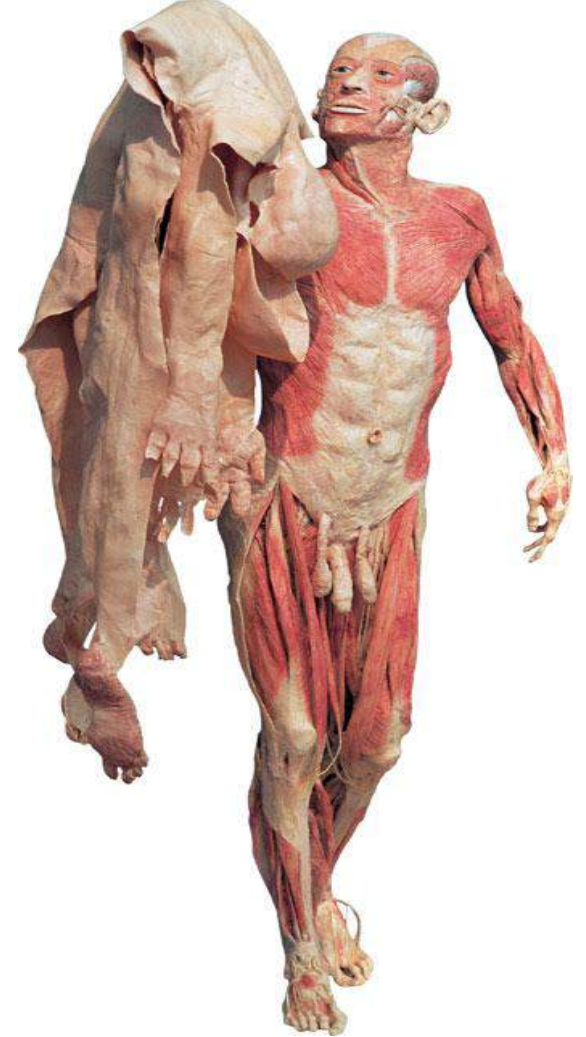
- Oral uygulamadan sonra karaciğerden ilk geçiş etkisi görülürken, etkin madde transdermal yolla verilirse ilk geçiş etkisi görülmez,
- Transdermal uygulama ile ilacın sürekli ve denetimli plazma düzeyi sağlanabildiği için, yan etki görülme olasılığının azalması ve hasta uyuncunun artırılması mümkündür,
- Tedavi herhangi bir istenmeyen etki görüldüğünde, dozaj formunun deriden basitçe uzaklaştırılması ile sonlandırılabilir

Transdermal ilaç uygulamalarının Dezavantajları

- Her kimyasal maddenin deriden geçememesi
 - Günümüzde sadece moleküllerin küçük bir miktarı transdermal olarak uygulanabilir
- İlacın küçük miktarı stratum korneum'dan geçebilir
- Transdermal yoldan sistemik etki elde edebilmek için deriden yüksek dozlarda uygulanan etkin maddelerin uygulama bölgesinde toksik ya da yan etkiler (iritasyon, duyarlılık) meydana getirme ihtimali
- Hasta güven sorunları

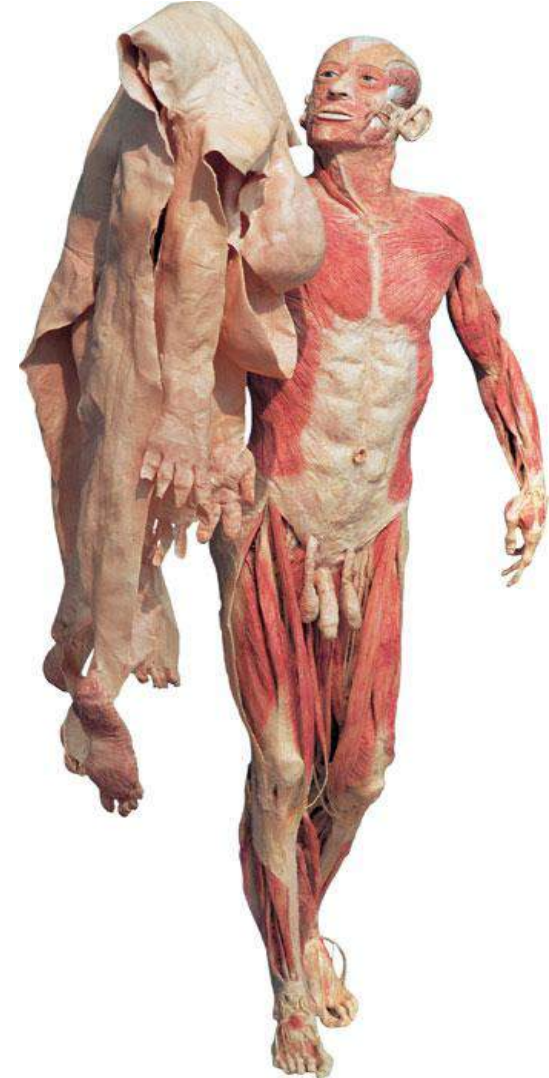
Transdermal Uygulama

- Deri vücudun en geniş ve kolay ulaşılabilir organıdır
- Transdermal ilaç uygulaması için cazip bir alternatiftir



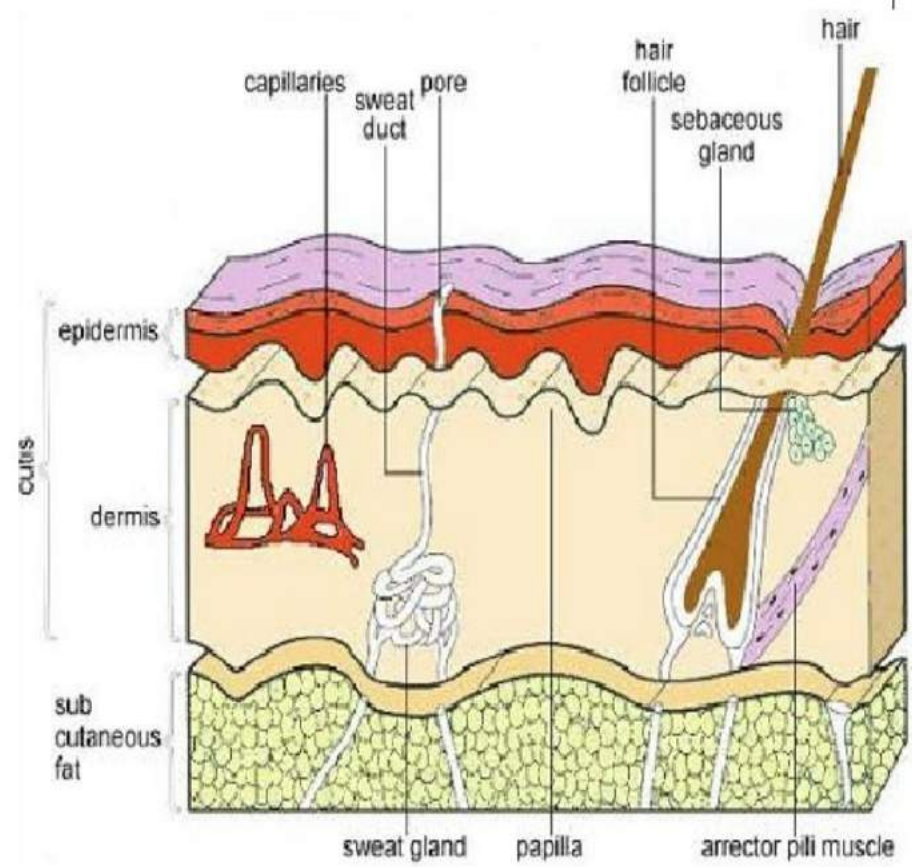
Deri

- Derinin toplam yüzey alanı yaklaşık 1.8-2 m²
- Ağırlığı 9 kg olup, vücudun en büyük organıdır
- Kalınlığı : 2.97 +/- 0.28 mm
- Vücut kan dolaşımının yaklaşık 1/3'ünü alır



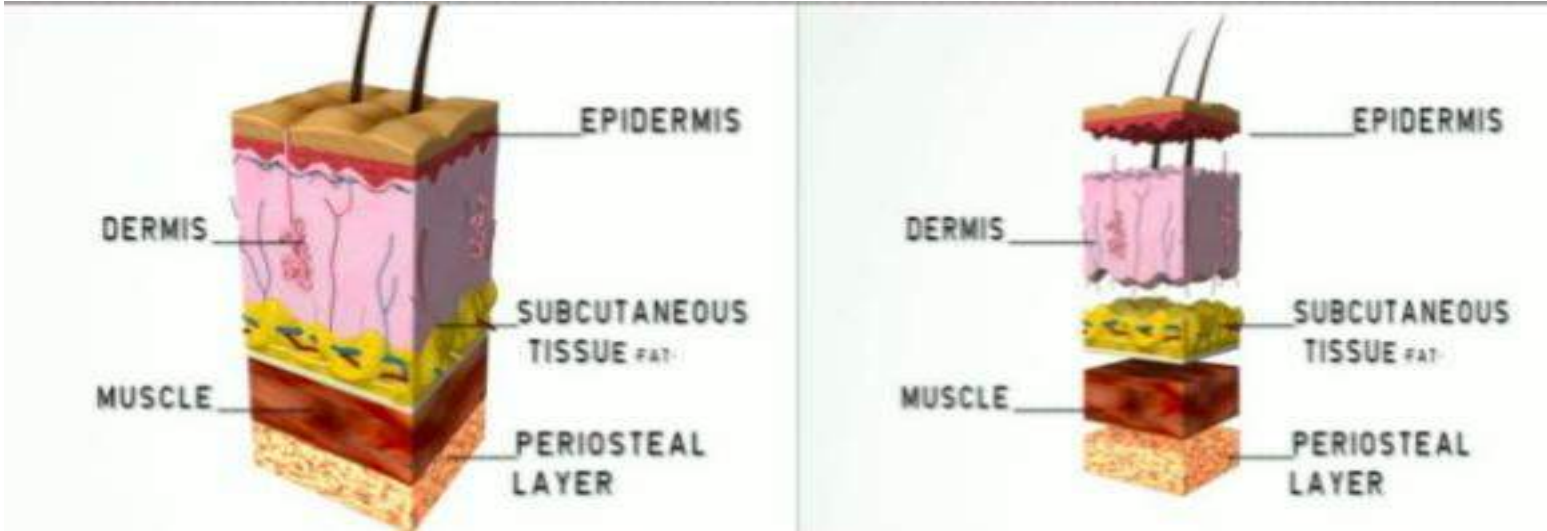
Derinin Anatomisi

- Anatomik olarak deri, kompleks yapıda değişik fonksiyonları ve düzeni olan üç tabakadan (epidermis, dermis, hipodermis) oluşmuştur



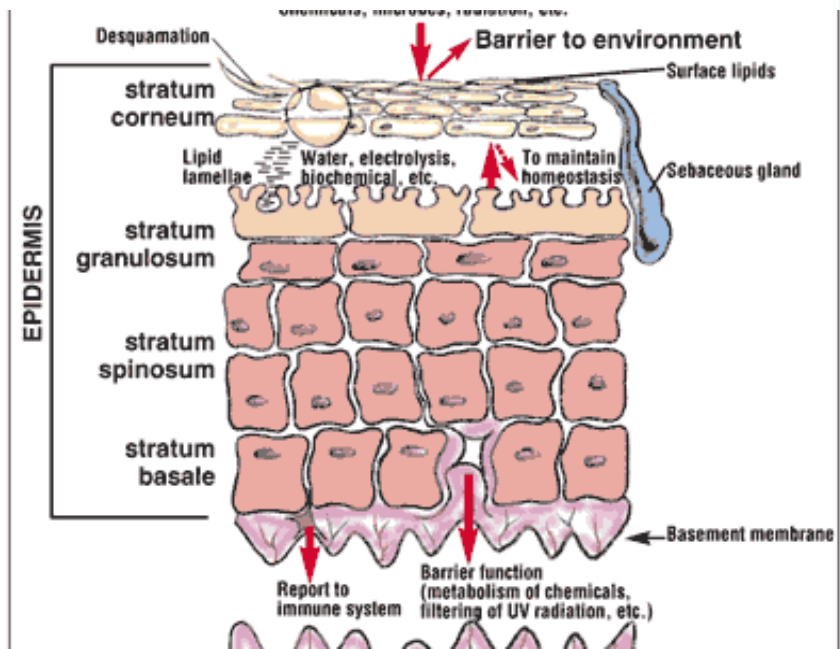
Deriden Geçiş

- Deri yoluyla verilen etkin maddeler gectikleri her tabakada farklı derecelerde olmak üzere ayrı bir bariyer etkisiyle karşılaşırlar



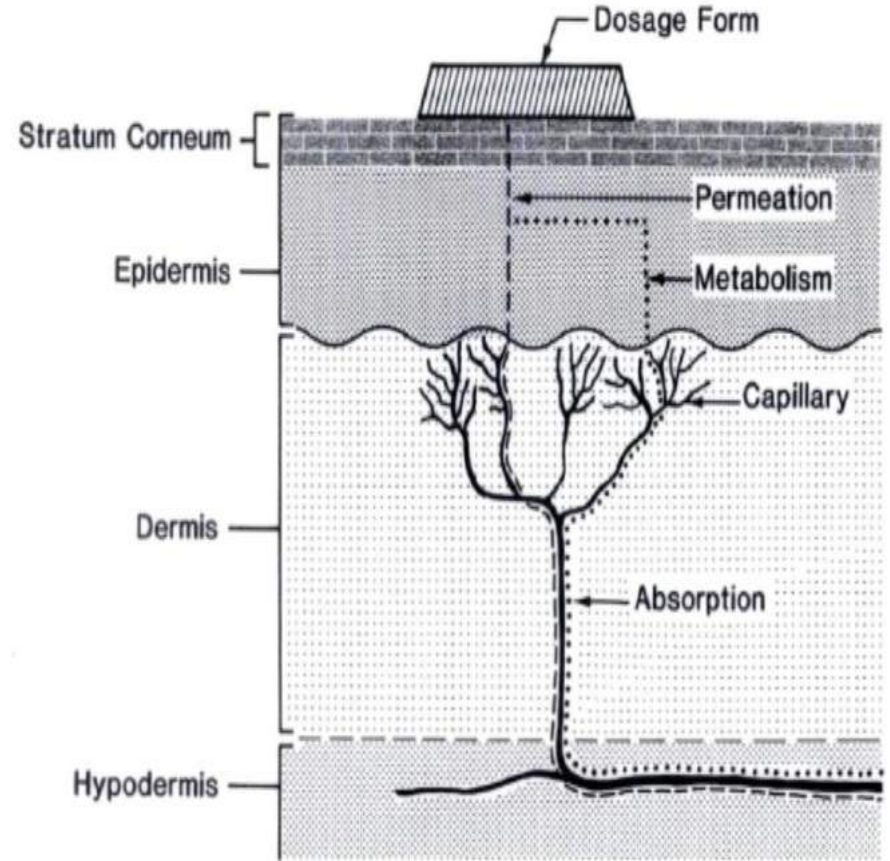


- Ana bariyer epidermis tabakasının en üst katmanı olan stratum corneum tabakasıdır.

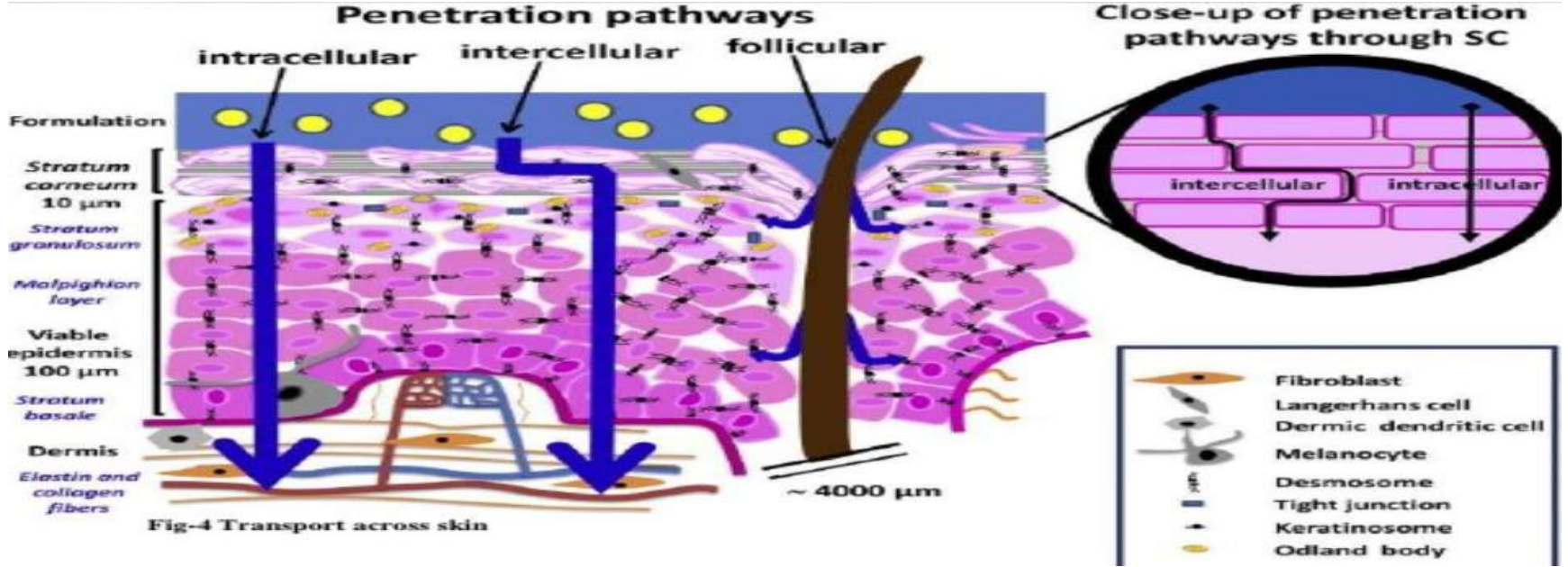


İlacın Deriden Emilmesi

- Yerel uygulanan bir dozaj şeklinden ilacın salınması, deriye penetrasyonu ve daha sonra kılcallar vasıtasıyla kan dolaşımına katılmasıdır



Perkutenöz absorpsiyonun mekanizması



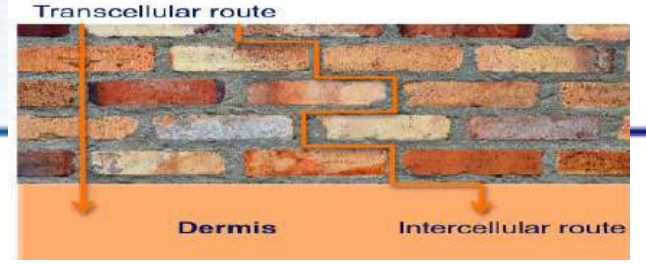
A- Transepidermal

-epidermis aracılığıyla geçiş

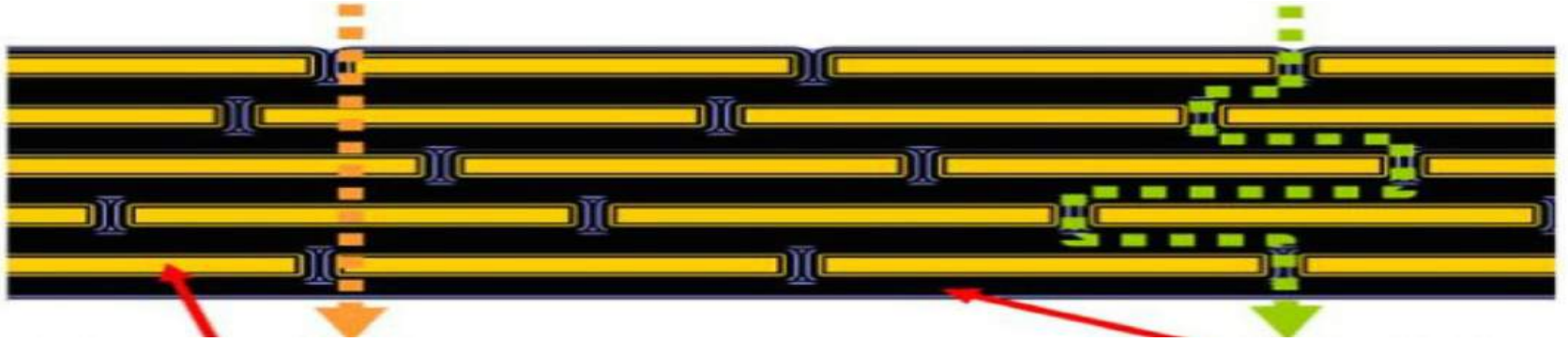
B-Transfolliküler

-kıl föllükülleri , ekren / ter bezleri arçılığı ile geçiş

Transepidermal absorpsiyon



Transselüler Yol

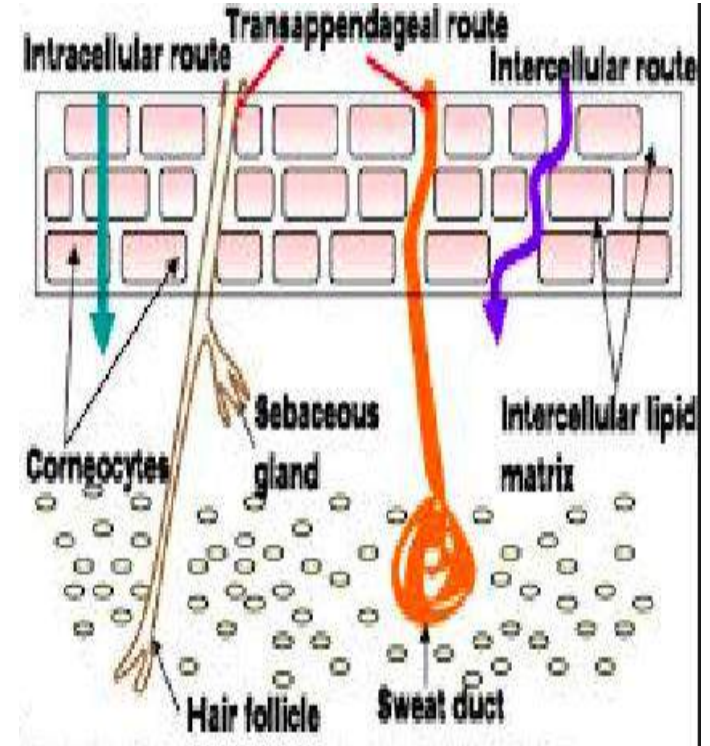


stratum korneum hücreleri arasından başlıca difüzyonla meydana gelir

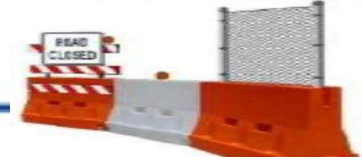
interselüler lipoidal yol aracılığı ile difüzyon gerçekleşir

Transfolliküler Absorpsiyon

- Cilt ekleri (sebase ve ektrin bezler) stratum corneumu geçmek için yan yollar oluştururlar
- Folliküler yol folliküler porlarının açılması penetrasyonun dağılmasında sebum yardımı ve relatif olarak geniş olması nedeniyle permeasyon için önemlidir



Deri Bariyerleri



Stratum Corneum kalınlığı



Yüksek deri dansitesi

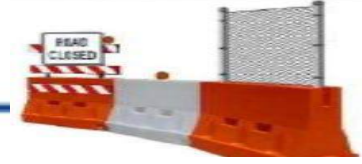


Düşük deri hidrasyonu



Solid transpotu için düşük alan

Deri Bariyerleri



Yaş



Kan akımı

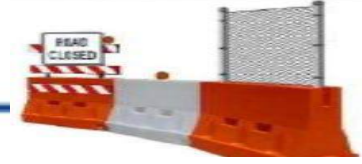


Kıl follikülerinin varlığı



Derideki travma veya yaralanmalar

Deri Bariyerleri



Ortamdaki nem ve sıcaklığın etkileri



Kimyasal maruziyet



İlaçların kronik kullanımının etkileri



Deriden GeçiŖi Arttırmaya Yönelik YaklaŖımlar

- Deriden verilebilecek etkin maddelerin sayısının arttırılabilmesi amacıyla deriden geçiŖi arttırmaya yönelik stratejiler geliŖtirilmiŖ ve bunlar temel olarak kimyasal, fiziksel ve mekanik yöntemler olmak üzere üçe ayrılmıŖlardır

Cilt Bariyerini Aşmak İçin Geliştirilen Uygulamalar

Kimyasal



Prodrug



Kimyasal Ajanlar



İyon çiftleri



Süpersature solusyonlar



Kompleksler



Enzimatik sistemler

Fiziksel



İyontoferez



Sonoferez



Magnetoferez



Elektroporasyon



Mikroİğneler



İğnesiz enjeksiyon



Fotomekanik dalga



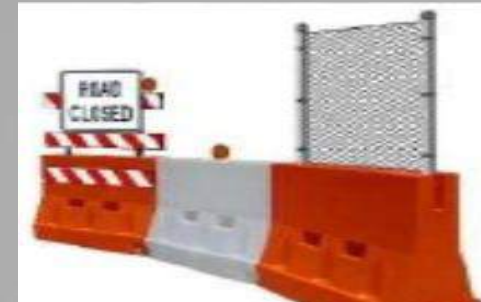
Laser

Taşıyıcılar

Lipisom

Transferosom

Ethosom



Penetrasyon artırıcılar

- Penetrasyon artırıcılar, maddelerin deriden veya biyolojik membranlardan daha iyi ve yüksek derecede penetre olmasını sağlayan kimyasal bileşimlerdir.
- Sudan doğal ve sentetik kimyasallara kadar pek çok madde bu amaçla denenmiştir



- Penetrasyon artırıcı maddenin membran yapısında bulunan lipitlerle etkileşerek veya yapı içinde aralarında yer alması ile bazı boşluklar yaratması ve bu şekilde penetrasyonu artırdığı düşünülmektedir



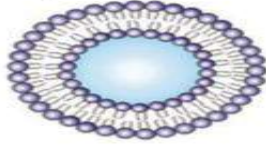
- Tek başına ya da diğer yöntemlerle kombine olarak kullanılabilen kimyasal penetrasyon arttırıcılar en sık başvurulan geçiş arttırma seçeneklerinden birisidir

Penetrasyon Artırıcılar

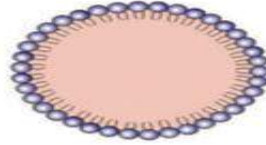
- a. Solventler
- b. Sürfktanlar
 - a. Anyonik sürfaktanlar: Diocyl sulphosuccinate, Sodium lauryl sulphate
 - b. Non-iyonik sürfaktanlar: pluronic F127, Pluronic F68
 - c. Safra tuzları: Sodium tauricholate, sodium deoxycholate
- c. İkili sistemler: Propylene glycol, oleic acid
- d. Çeşitli kimyasallar: Üre, kalsiyum thiglycholate



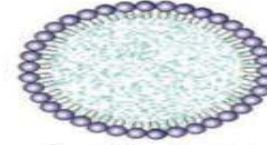
A Lipid-based Carriers



Liposome



Microemulsion



Solid-Lipid
Nanoparticle

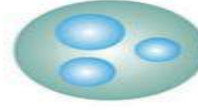
B Polymeric Carriers



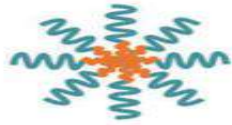
Linear chain



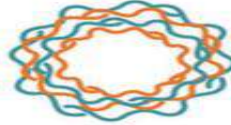
Solid Micro/ Nanoparticle



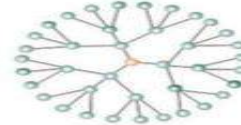
Micro/Nanogel



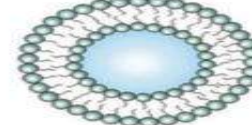
Micelle



Layer-by-Layer



Dendrimer

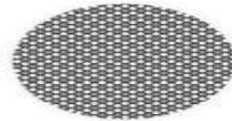


Polymersome

C Inorganic Carriers



Gold
Nanoparticle



Mesoporous Silica
Nanoparticle



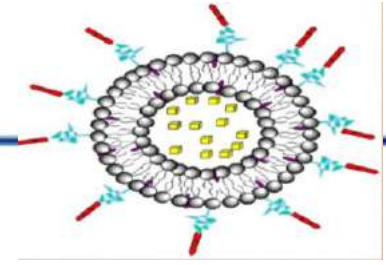
Magnetic
Particle



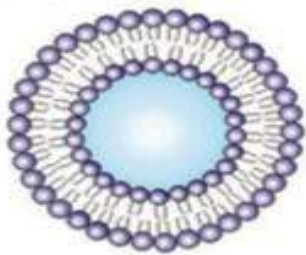
Carbon
Spheres

İnsülin uygulanması için mikro/nano taşıyıcıların çeşitli tipleri

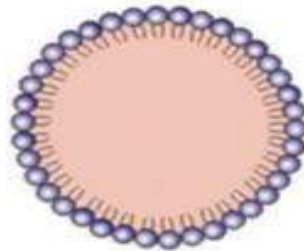
Transferzomlar (Transfersome®)



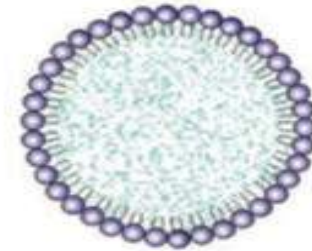
- Lipozomlar, niozomlar veya mikroemülsiyonlar gibi lipid-yapılı süspansiyonlar düşük riskli ilaç taşıyıcılardır



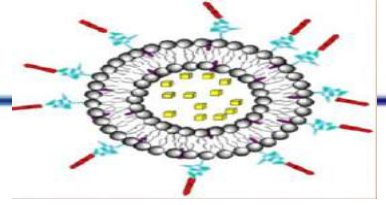
Liposome



Microemulsion



Solid-Lipid
Nanoparticle



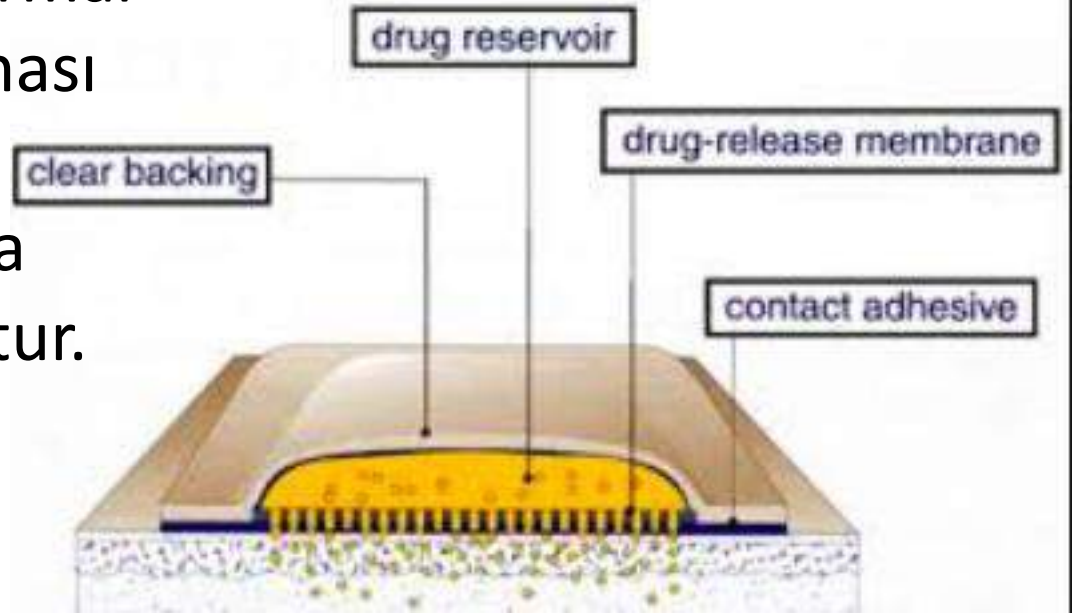
- Taşıyıcı deride yer alan porlardan organın biyolojik aktivitesi veya bariyer özelliklerini etkilemeden geçebilmektedirler.
- Bu penetrasyon mekanizması sayesinde transferzom taşıyıcılar deride konsantre ilaç depolanmasını sağlayabilmekte, maddeleri subkutan dokunun derinlerine ulaştırabilmekte veya sistemik dolaşıma verebilmektedir

Transdermal Terapötik Sistemler (TTS, yama)

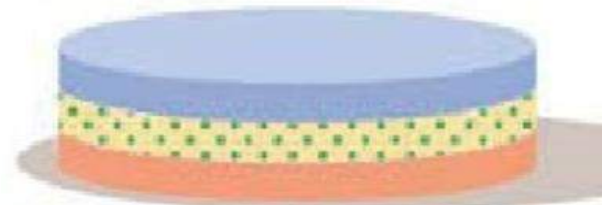
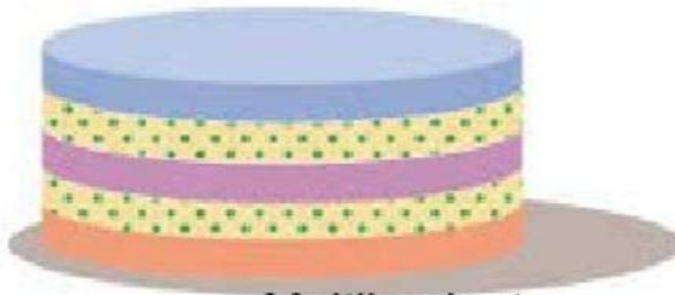
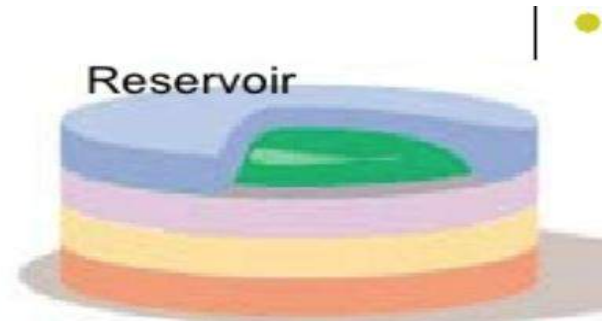
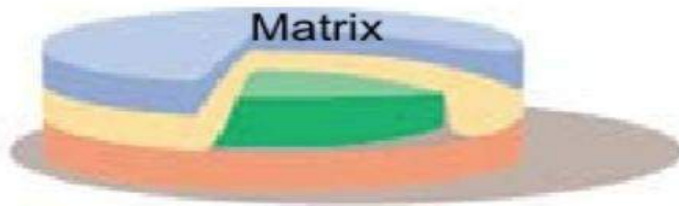
- Klasik yamalar
 - Pasif
 - Matriks
 - Rezervuar
- İontoforotik yamalar
- Elektroporotik yamalar
- Sonoferotik yamalar
- Mikro iğne yamalar

Transdermal yama tasarımı

- Son yıllarda transdermal yamaların tasarlanması ve kullanımı ile ilgili çalışmalarda oldukça fazla bir artış olmuştur.



Transdermal yama tipleri



Multilaminate

Drug in adhesive

Backing

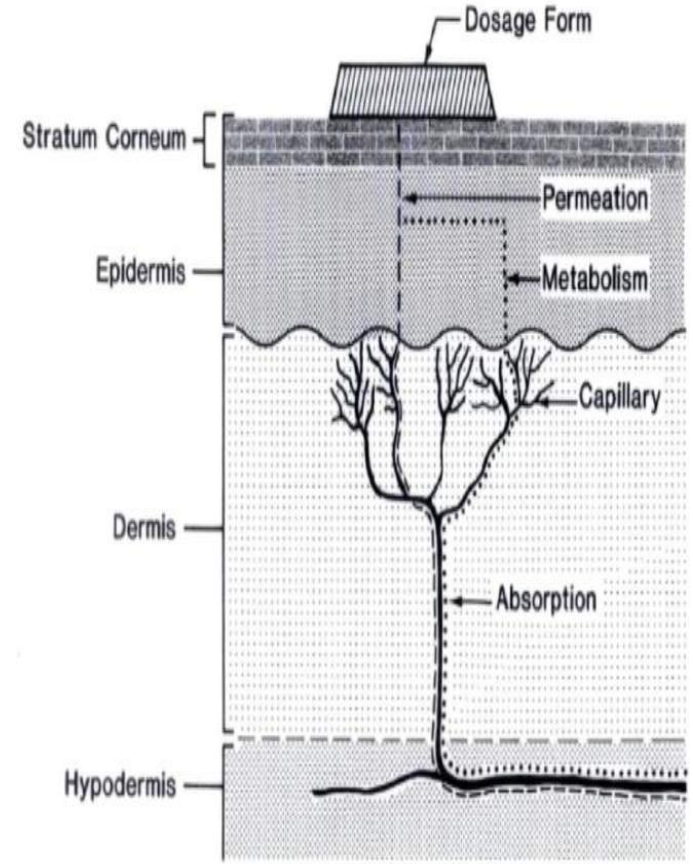
Drug

Membrane

Adhesive

Liner / skin

- Etkin maddenin deriden geçişinde öncelikle transdermal yamadan salınması, deri tabakalarına partisyonu ve derinin alt tabakalarına ulaşarak kan dolaşımına karışması söz konusudur.





- Programlanmış etkin madde salımı klasik yamalarla kolayca sağlanamamaktadır
 - doz boşalması gözlenebilmekte ya da salım yetersiz kalabilmektedir



- Bu sorunun çözümlü için, transdermal sisteme kimyasal bir geçiş arttırıcının eklenmesi ve salımı fiziksel ya da mekanik bir yol ile arttıran/kontrol eden transdermal terapötik sistemler geliştirilmektedir

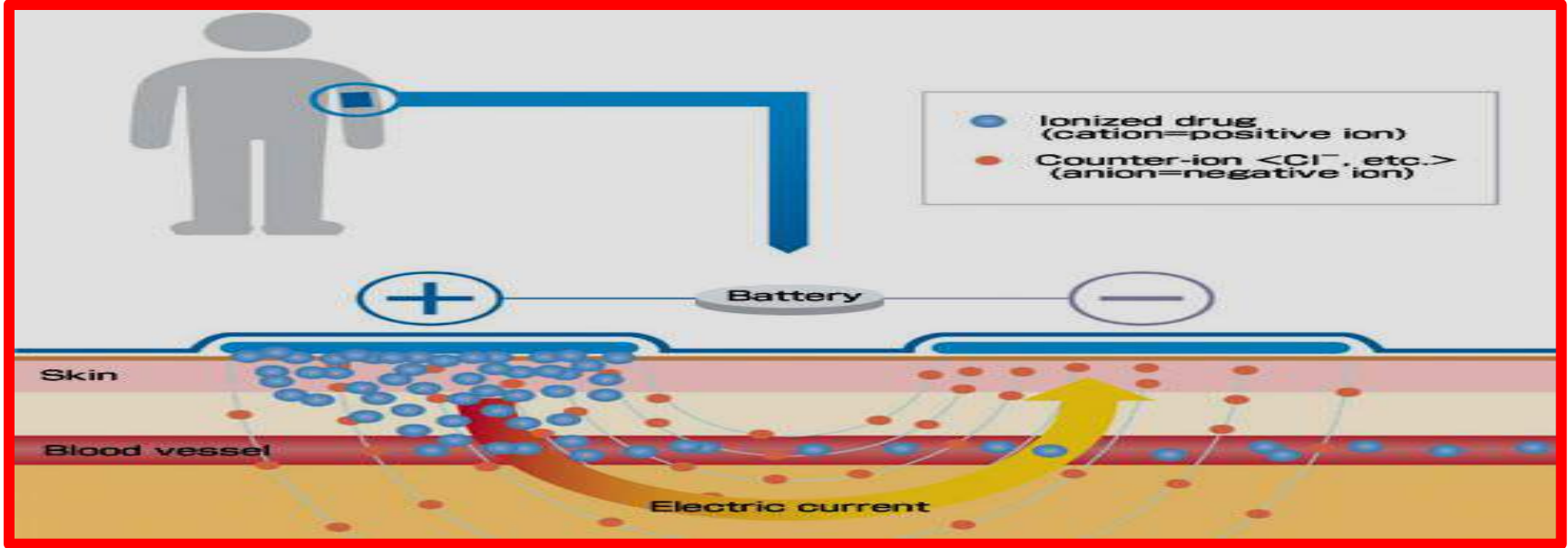
İyontoforetik Yama



- Cildin düşük geçirgenliğini aşmak için geliştirilen en gelişmiş teknolojilerden birisidir

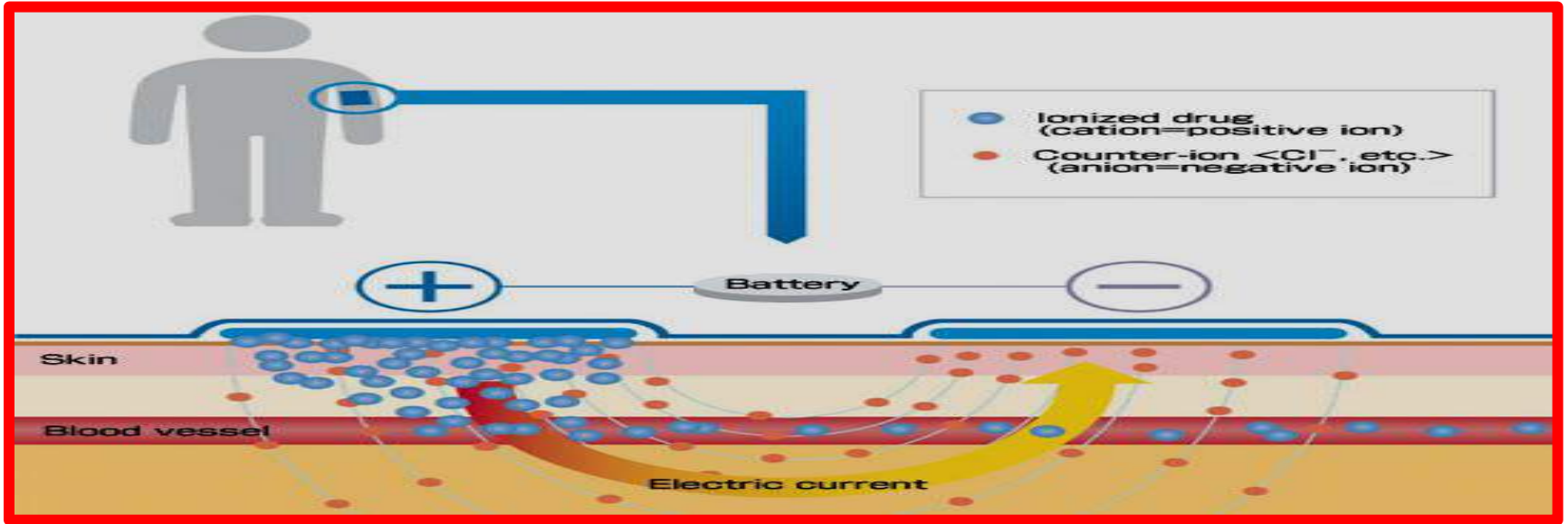
İyontoforez

❖ İyontoforez, küçük bir elektrik akımının uygulanması ile deri yoluyla transdermal bileşiklerin iletimini artırmak için kullanılan bir teknik



İyontoforez

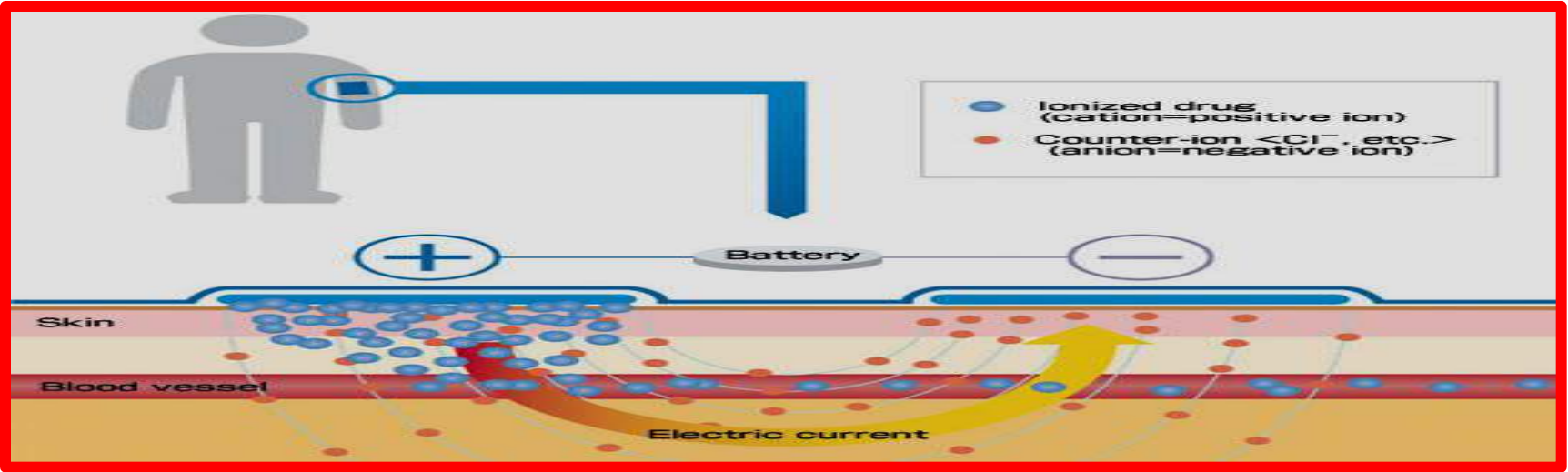
Bu metod deriden ilacın transportunu arttırmada itici güç olarak elektrik potansiyeli gradyanını kullanmaktadır



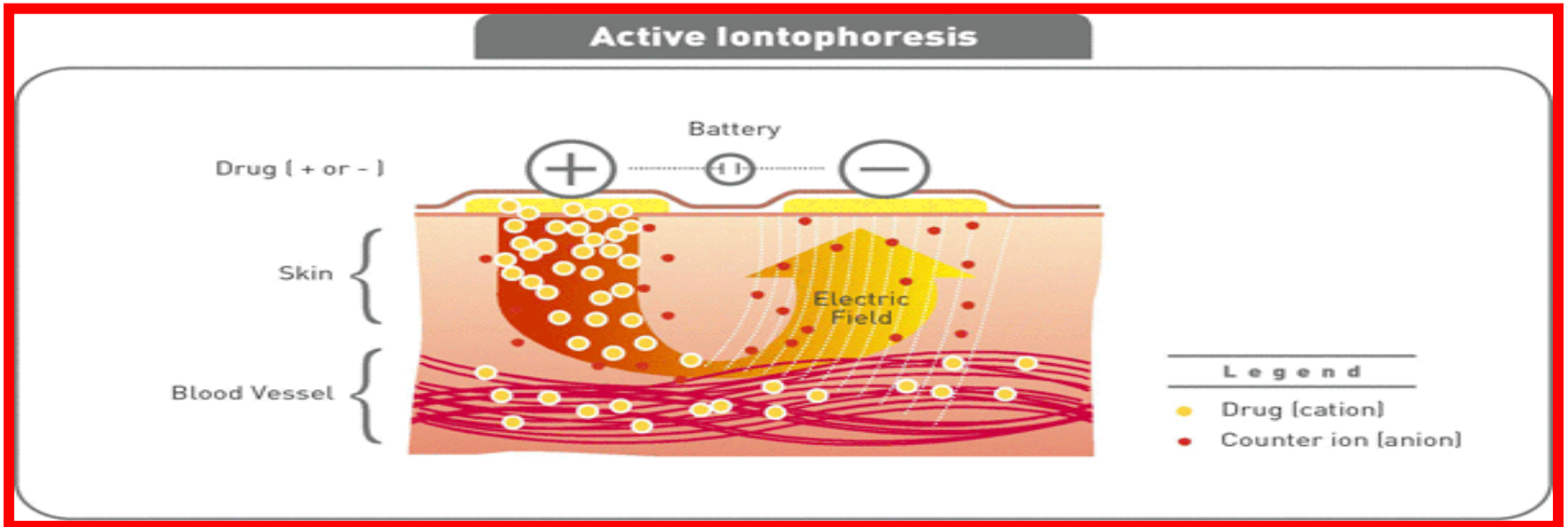
İyontoforez



İyontoforezin etki mekanizmasının temelinde elektriğin genel prensibi olan, benzer yüklerin birbirini itmesi ve farklı yüklerin birbirini çekmesi yaklaşımı yatmaktadır.



- Elektromigrasyon ve elektro-osmoz işlemleri kullanarak, iyontoforez yüklü ve nötr bileşiklerin nüfuzunu artırır



Pozitif nanopartikül içindeki insülin iyontoforezle geçişi artar

İyontoforez

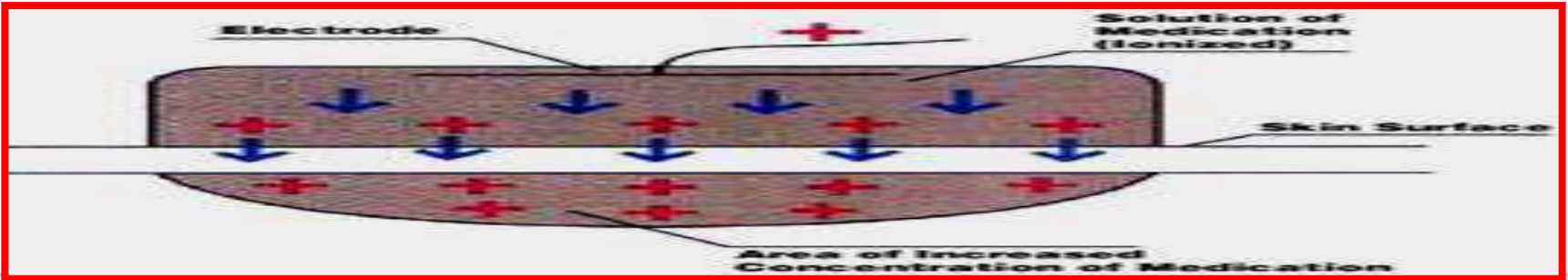


Bu mekanizmanın kullanıldığı cihazlar, elektrotlar (anot ve katot) ve bir elektrik kaynağından oluşmaktadır. Elektrot çevresinde benzer polaritede çözünmüş molekül elektromotor itme gücüyle doku içine doğru sürüklenmekte, nötral moleküller ise elektroosmotik su akısına bağlı olarak ilerlemektedirler

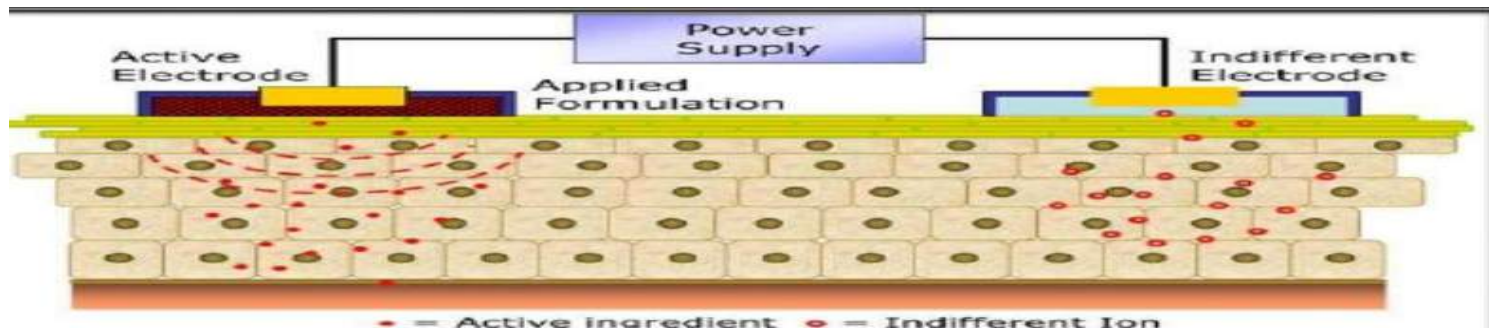
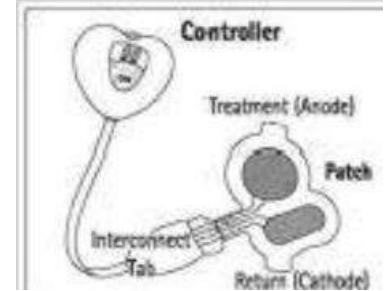


İyontoforez

İyontoforezin kullanımı sistemik iletimi kontrollü biçimde sunmasından, yüklü moleküller üzerindeki potansiyel etkinliğinden ve özellikle de peptidler, proteinler gibi büyük moleküllü aktif maddelerin geçişini arttırmamasından dolayı çok avantajlıdır

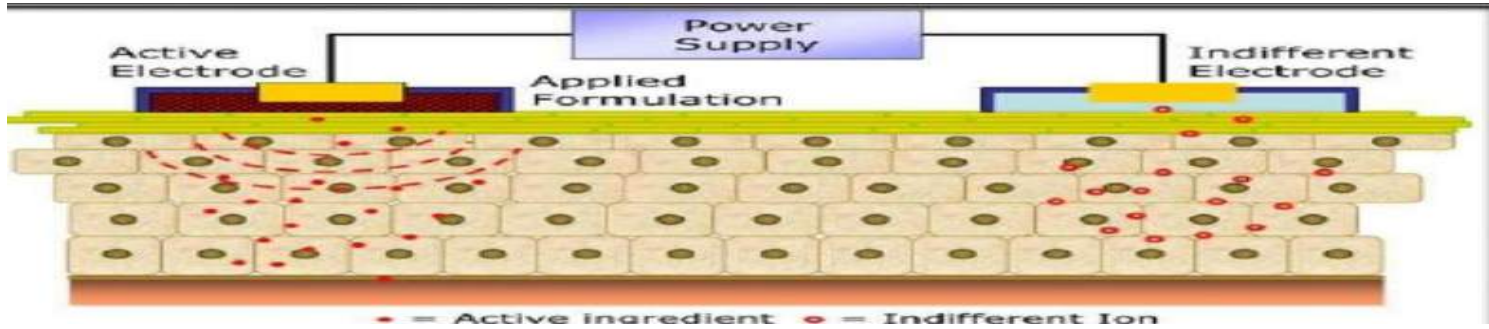
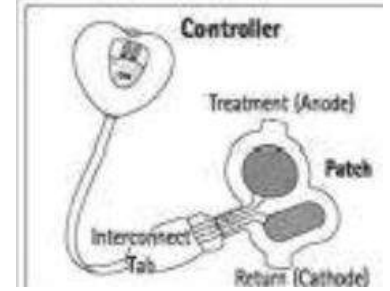


- İyotoforez-Mikro iğne-kombinasyonu ile insülinin permeasyonu normal pasif difüzyondan 700 kat daha fazla



İyontoforetik Yama

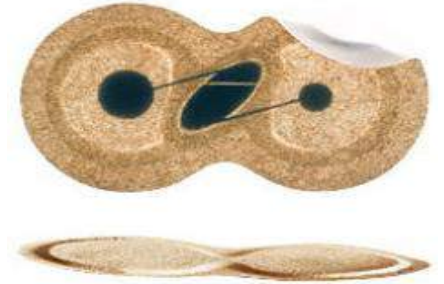
- İyontoforez ile;
 - invaziv olmayan,
 - sürekli,
 - pulsatil salınımlı,
 - programlanmış karmaşık dozlama rejimleri uygulanabilir



İyontoforetik Yama



- İyontoforez, uygulanan akımlara yüksek duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir
 - Elektrik- duyarlı implant taşıyanlar
 - Kalp pili olanlar
 - Uygulanacak ilaç aşırı duyarlı olanlar
 - Kırık veya hasarlı deri yüzeyleri olanlar



Elektroforez

- Elektroforez yüksek voltaj uygulanarak lipid tabaka membranlarında geçici olarak karışıklık meydana getirme işlevidir



- Devamlı ve küçük bir akımın uygulandığı iyontoforezin tersine, bu yöntemde yüksek voltajlı bir akım nabız atımı şeklinde ve çok kısa bir süre için uygulanmakta ve tek başına ya da diğer geçiş arttırıcı yöntemlerle kombine edilerek transdermal yolla çeşitli moleküllerin (makromoleküllere varan çeşitli büyüklükteki moleküller, lipofilik, hidrofilik, yüklü veya nötral moleküllere) geçişine imkan sağlamaktadır



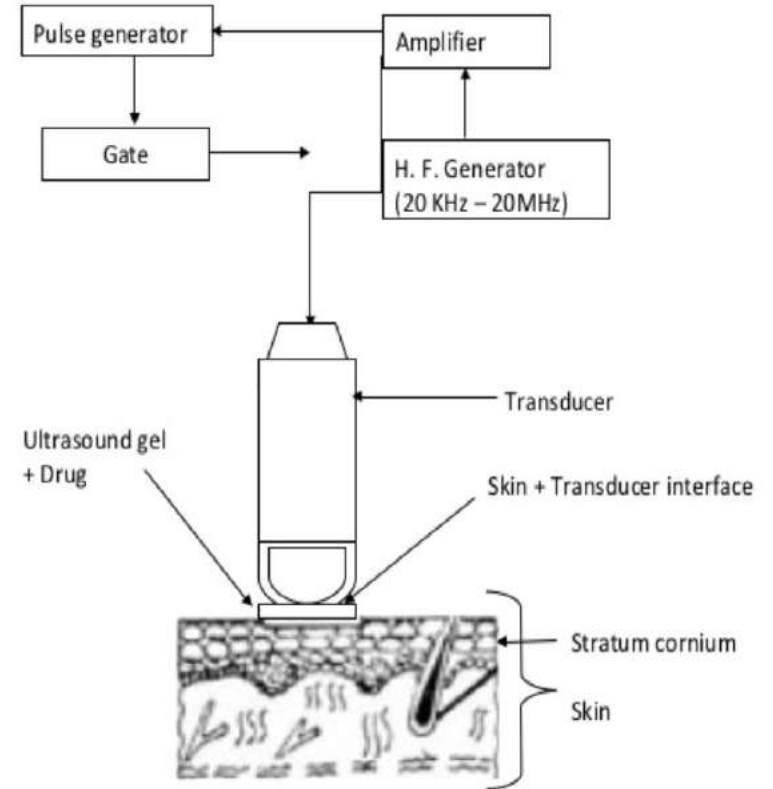
- Yöntemin etkinliği elektriksel parametrelere ve aktif molekülün fizikokimyasal karakterine bağlıdır.
- In vivo uygulamalarda yüksek voltaj iyi tolere edilmekle beraber kas kontraksiyonu görölmektedir.



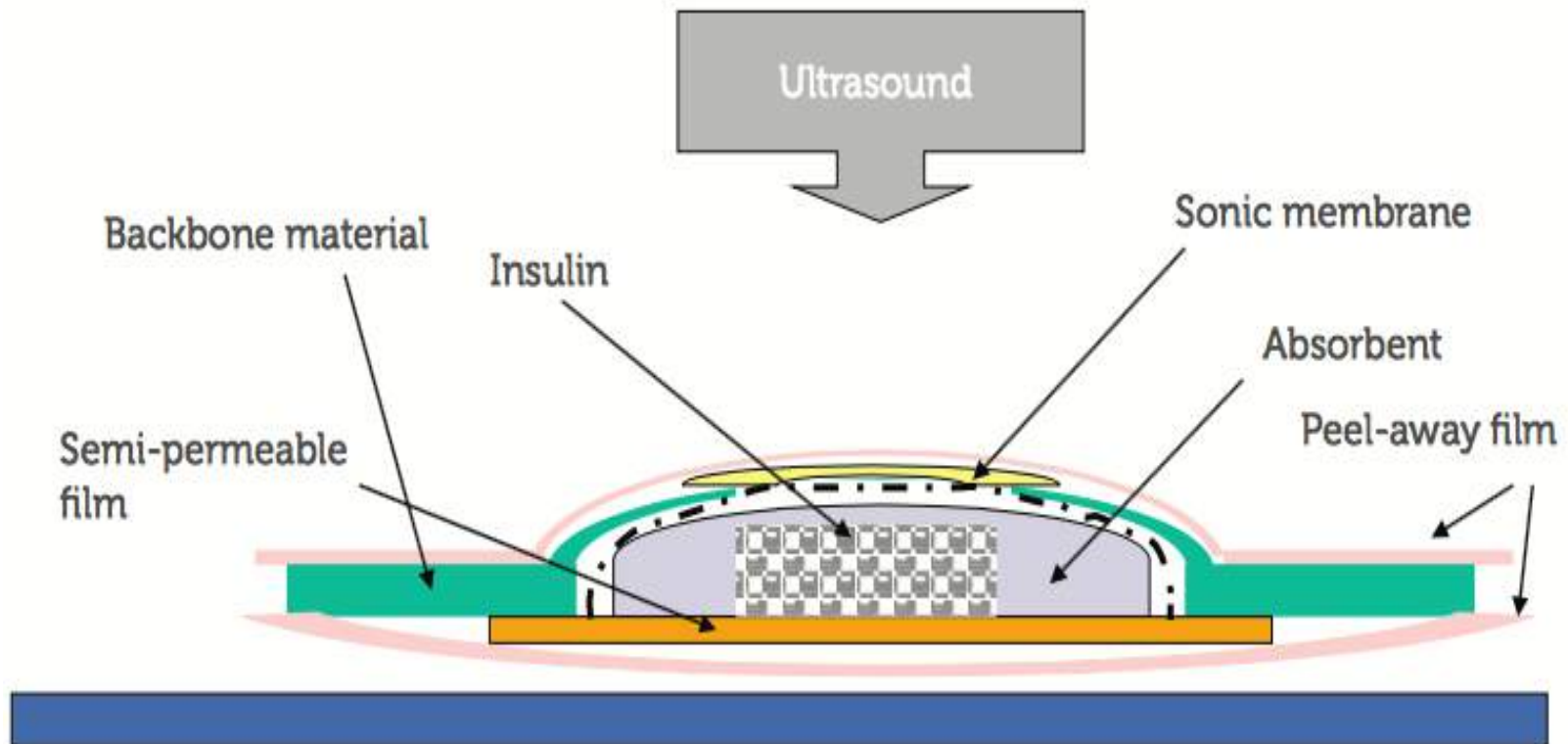
- Elektroforezin iyontoforez ile beraber kullanılması durumunda, hücrelerin belirgin bir elektrik akımına maruz kalması sonucu membran porları açılır ve makro moleküllerin hücreden geçişine imkan tanınmış olur.
- Bu şekilde transdermal yol ile protein ve oligonükleotid verilişi mümkün olmaktadır

Sonophoresis (ultrasound) TTS

- Son iki dekatta, sonophoresis (ultrasound) transdermal ilaçların uygulanması ve aktivitesinin artırılması amacıyla kullanılmıştır



Sonophoresis (ultrasound) TTS



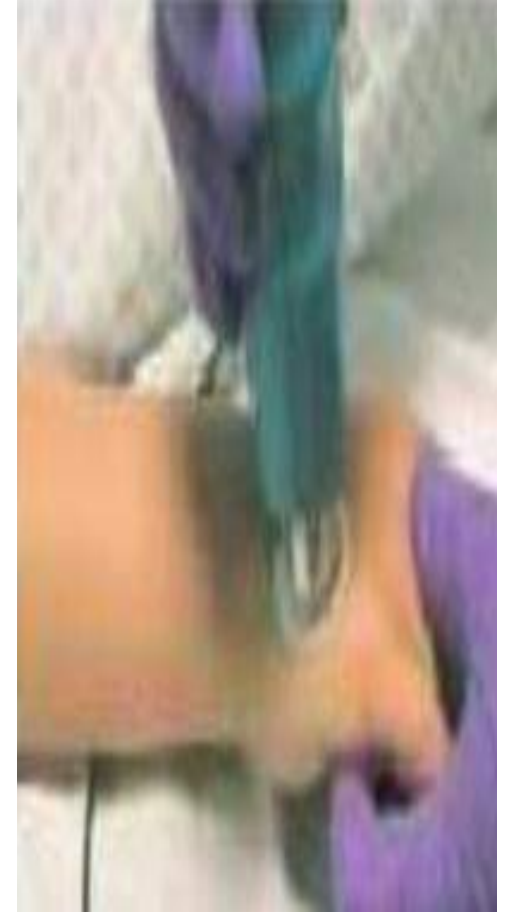
Sonophoresis (ultrasound) TTS

- Sonoforez ile 20 kHz gibi düşük frekanslı ultrason dalgaları kullanılır
- Kesintisiz uygulamada hastanın bir ultrason cihazını takması gereklidir
- Cihazla uygulanan ultrason şiddeti düşüktür (yaklaşık 1 W/cm²)



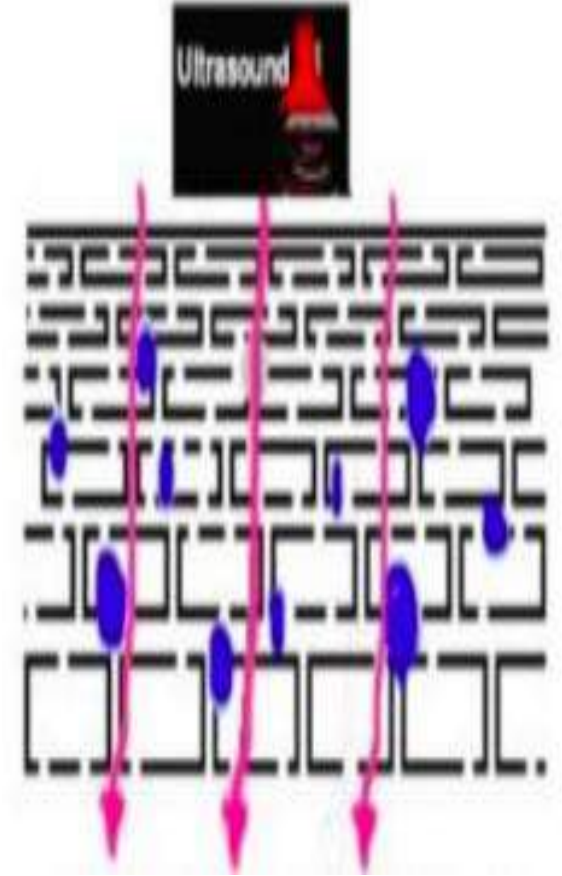
Sonophoresis (ultrasound) TTS

- Etkin madde salımı sırasında kesintisiz olarak ya da deri üzerine ön uygulama şeklinde ultrason dalgası uygulanması ile insülin, interferon, eritropoetin gibi proteinlerin terapötik dozlarda deriden geçişi sağlanabilmektedir.



Sonophoresis (ultrasound) TTS

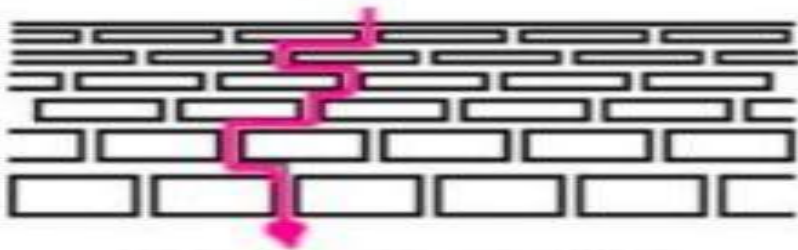
- Ultrason dalgaları ile deride oluşan termal, mekanik ve kimyasal değişimler sonucunda stratum corneum` da keratinositlerde kavitasyon meydana gelmekte ve oluşan kavitasyon hücre içi permeasyonun artmasına, hızlı bir biçimde geri dönüşümlü hücre hasarına neden olmaktadır



Sonophoresis (ultrasound) TTS



Ultrason ile deriden permeasyonun artırılması



Limited Permeation Due to lipid Barrier of the Skin



Enhanced Permeation by Disruption of lipid Barrier and cavitation by use of ultrasound

Sonophoresis (ultrasound) TTS

- Ultrason, transdermal insülin uygulanmasında geçirgenliği artırmak için kullanılmış,
- İnsülin emiliminde artırıcı etkisi gözlenmiş
- Ultrasonun, transdermal insulin uygulanmasının gelecekteki potansiyel klinik kullanımı için henüz yeterli veri yok



Sonophoresis (ultrasound) TTS

Compound	M.W	Preparation	Frequency	Device
Insulin	5807	<i>In vitro</i> human, <i>in vivo</i> rat	20 kHz	Sonicator ¹
Insulin	5807	<i>In vivo</i> rat	20 kHz	Sonicator ¹
Insulin	5807	<i>In vivo</i> rat	48 kHz	LAG-26 ²
Insulin	5807	<i>In vivo</i> rabbit	105 kHz	LAG-26 ²
Insulin	5807	<i>In vivo</i> rabbit	105 kHz	US tranducer ³
Insulin	5807	<i>In vitro</i> human	20 kHz	Sonicator ⁴
Insulin	5807	<i>In vivo</i> rat	20 kHz	Sonicator ¹
Insulin	5807	<i>In vitro</i> human	20 kHz	Cymbal TDR
Insulin	5807	<i>In vivo</i> rat	20 kHz	Cymbal TDR
Insulin	5807	<i>In vivo</i> rabbit	20 kHz	Cymbal TDR

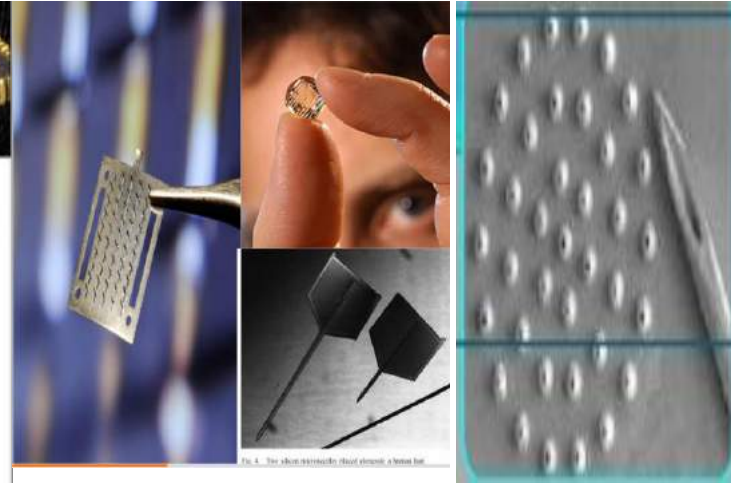
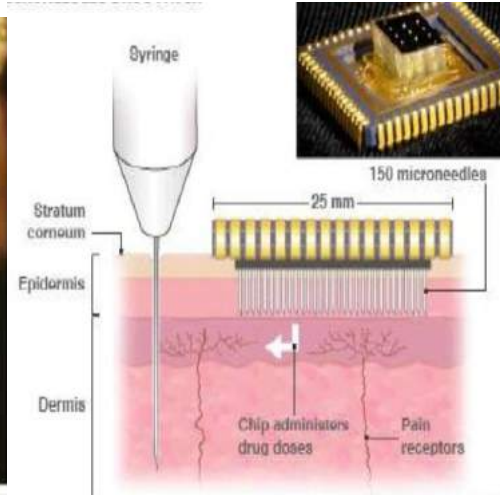
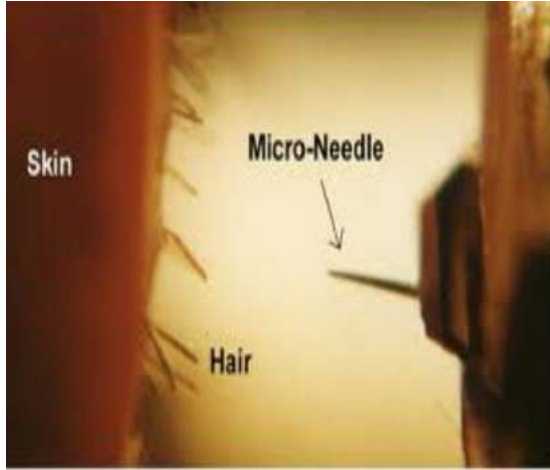
Ultrason ile insülin uygulama sistemleri

Sonophoresis (ultrasound) TTS

- Absorbsiyon arttırıcılar, elektroporasyon ve sonoforez ile iyontoforez kombinasyonları transdermal ilaç geçirgenliğini artırmak ve olası yan etkileri azaltmak için kombine kullanım sistemleri geliştirilmektedir



Mikroiğne Yamalar

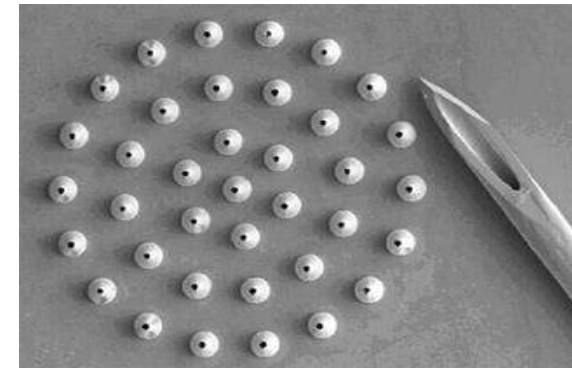
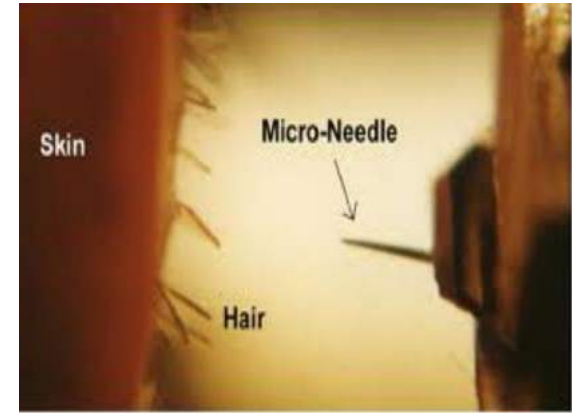


- Mikroiğne yamalar, aşılar ve daha büyük makromoleküllerin uygulaması için geliştirilmekte olan sistemlerdir

- Mikrofabrikasyon teknolojisinin kullanılmasıyla 1998'den itibaren transdermal etkin madde salım çalışmalarında mikroığnelerin kullanımı önem kazanmaya başlamıştır

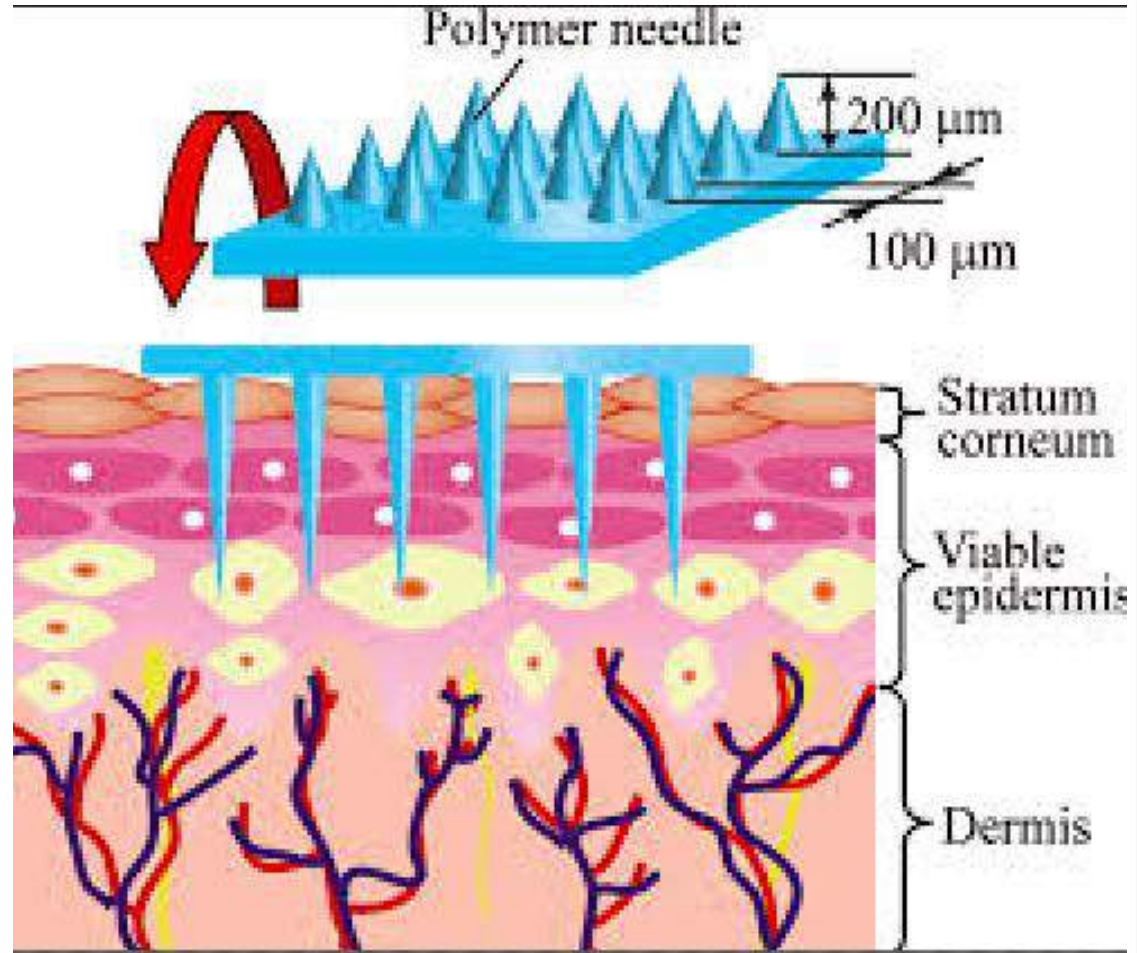
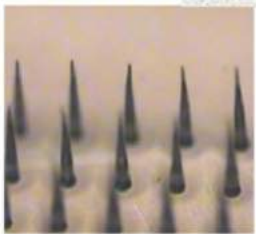


- Hipodermik iğneler ve transdermal yamaların kombinasyonundan oluşan mikroigne sistemlerinde, iğneler çoğunlukla katı silikondan ya da metalden (NiFe) yapılmıştır

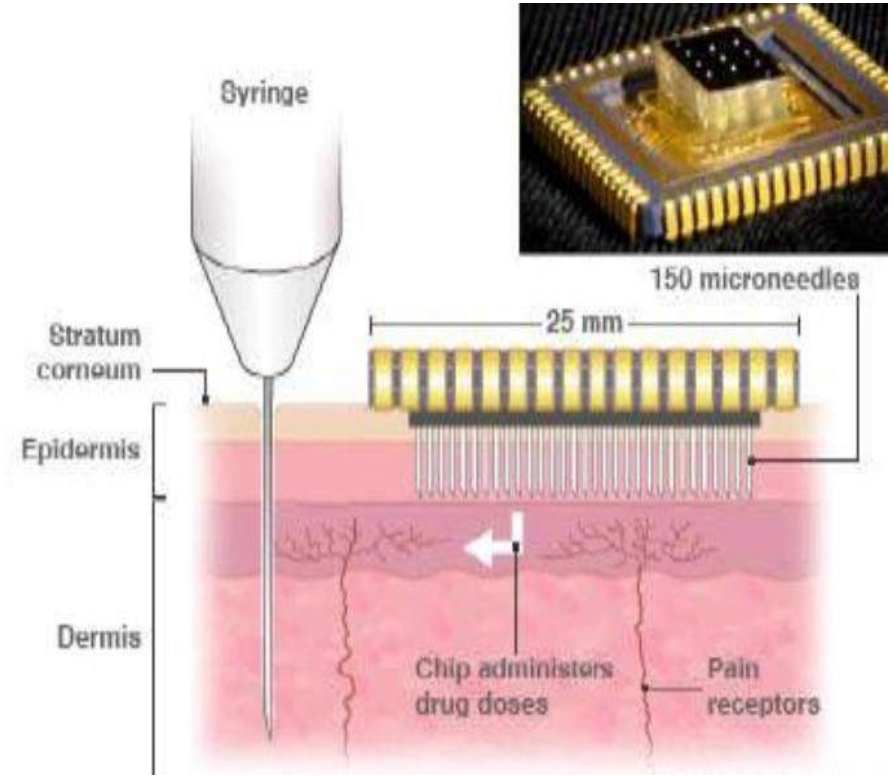


Mikroiğne Yamalar

- 200-750 mikron uzunluğunda
- 150-650 mikroiğne/cm²
- Biyo-uyumlu malzemelerden yapılıdır

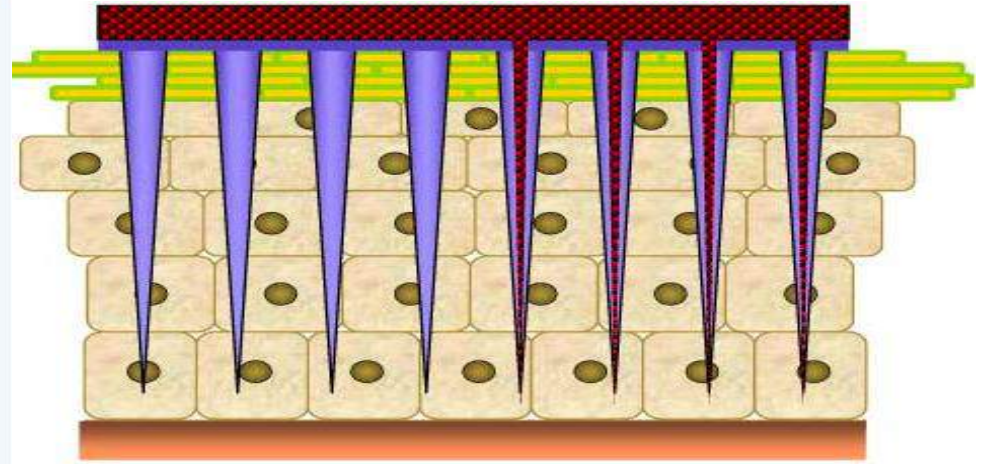
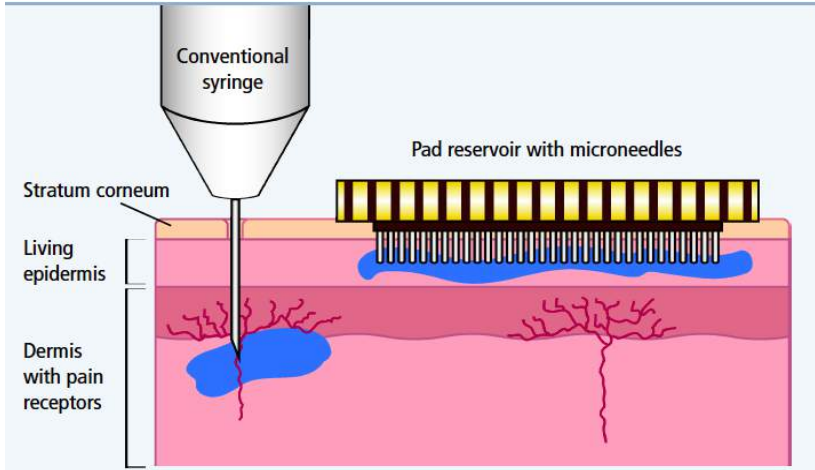


- Mikroğneler, etkin madde verilişini sağlayacak derinliğe kadar ilerlemekte ancak sinirlere ulaşmadığından acı oluşturmamakta ve hasta uyuncunu da arttırmaktadır





- Transdermal yama üzerinde yer alan mikroığneler deriden geçişte ana bariyeri oluşturan 10-15 μ m kalınlıktaki stratum corneum`da mikroskopik delikler oluşturmakta ve bu bariyeri aşan etkin madde alt tabakalara geçebilmektedir



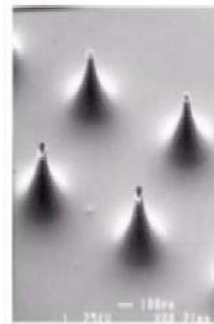
Mikroiğne tipleri

I. Solid mikroığneler

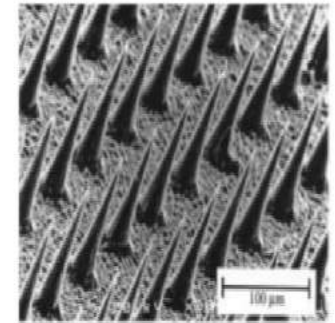
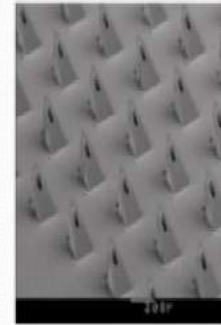
- Silikon mikroproblar
- Silikon mikroığneler
- Metal mikroığneler

II. Delikli mikroığneler

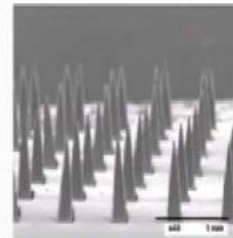
- Silikon delikli mikroığneler
- Metal delikli mikroığneler
- Cam delikli mikroığneler



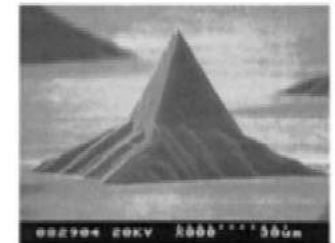
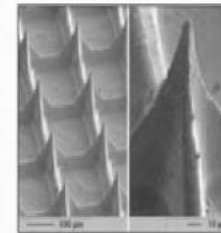
Silikon delikli mikroığneler



Silikon mikroığneler



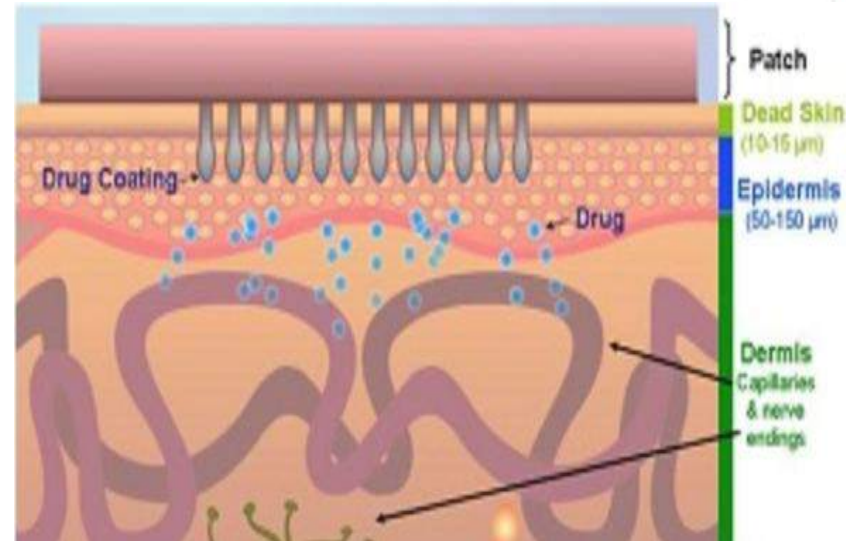
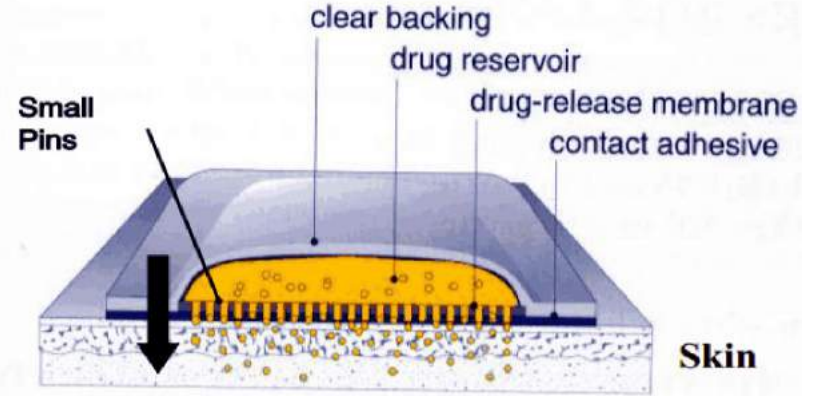
Metal mikroığneler



Silikon mikroproblar

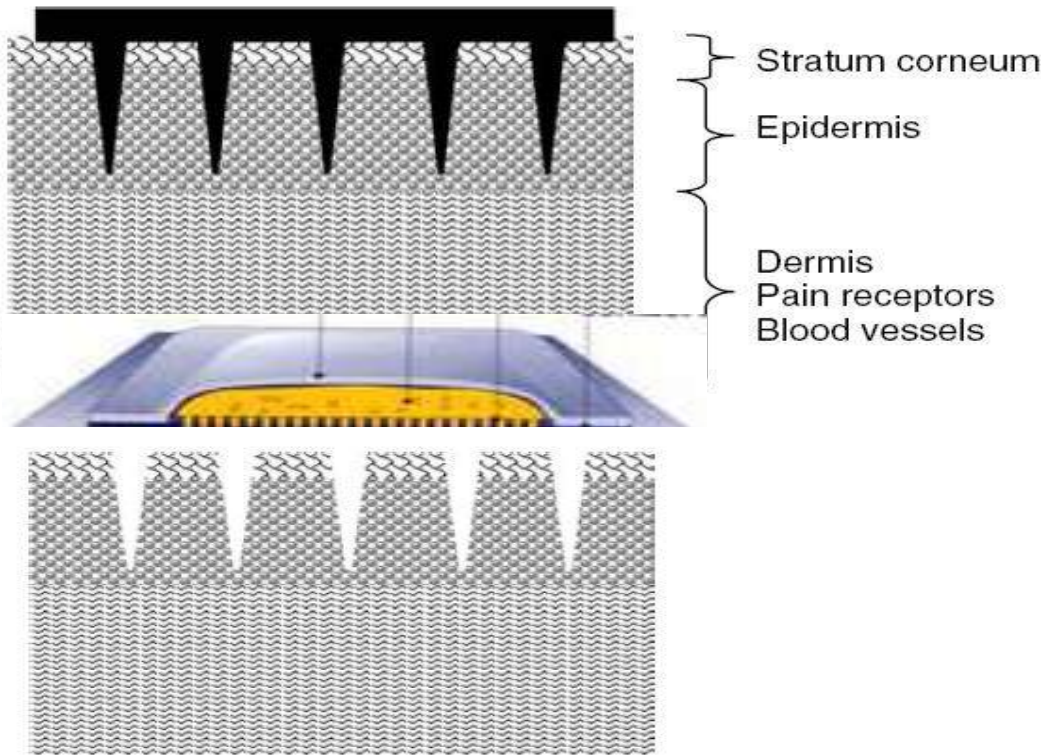
Mikroiğne Yamalar

Mikroiğne yamalar ,
transdermal yamalar ve
mikro iğnelerin birlikte
kullanıldığı sistemlerdir

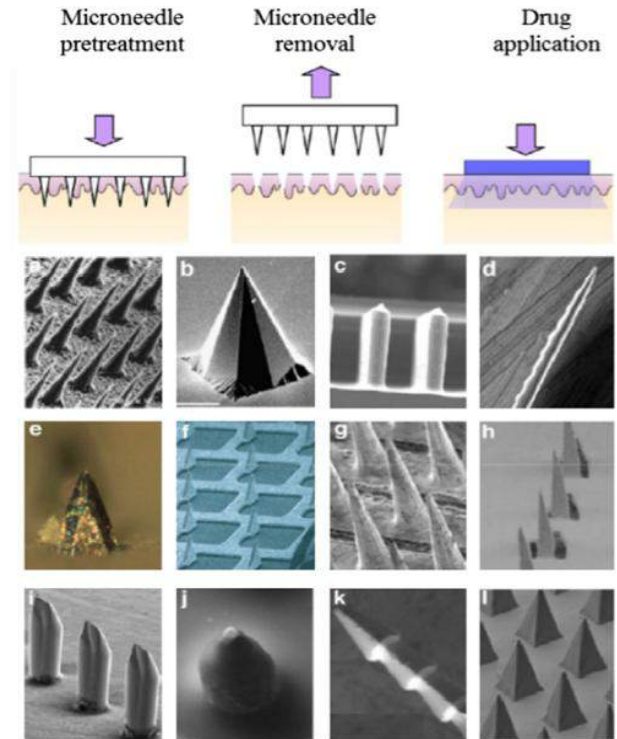


Mikroiğneler nasıl çalışır?

1. "Poke and patch" Method



Solid microneedles

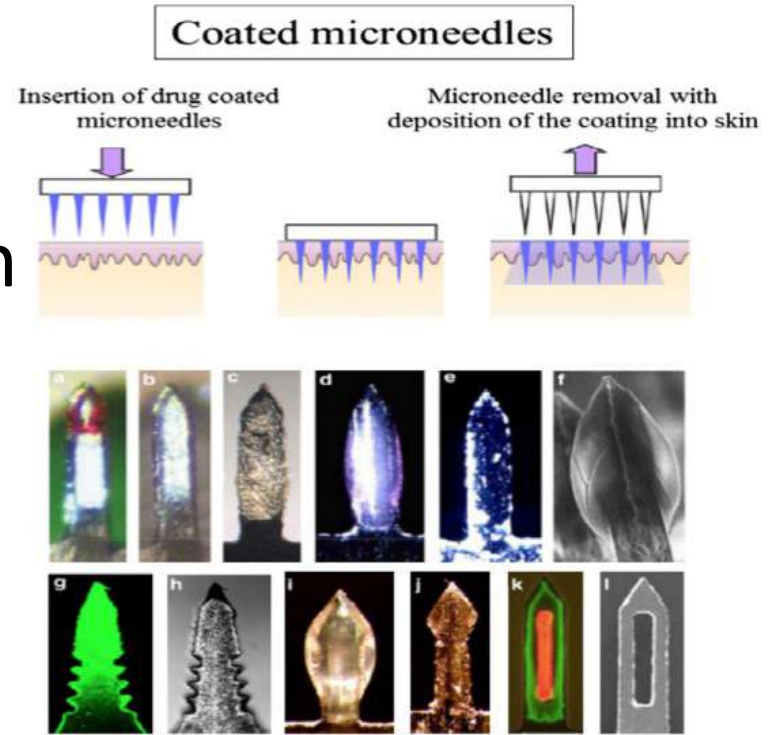


Mikroiğneler nasıl çalışır?

2. “Coat and Poke” Method

İlaç kaplanmış mikroigne

- iğnelerin etkin madde ile kaplanması ve deriye etkin maddenin bir depo olmaksızın doğrudan uygulanmasıdır



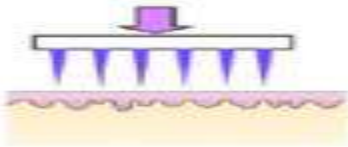
Mikroiğneler nasıl çalışır?

3. "Poke and release" Method

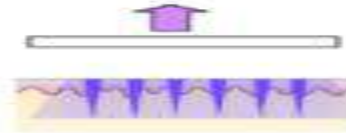
İlaç yüklü çözünebilir mikroiğne

Dissolvable microneedles

Insertion of drug containing
dissolvable microneedles



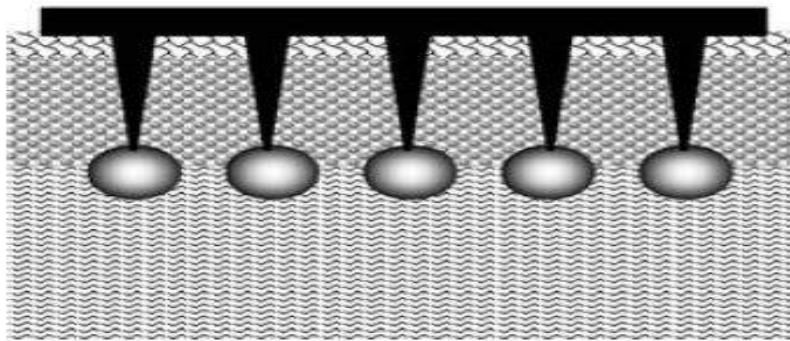
Support removal with
microneedle deposition and
dissolution in skin with
subsequent drug release



Mikroiğneler nasıl çalışır?

4. "Poke and flow" Method

ilaç depolama haznesi ile birlikte, içi boş mikroiğneler

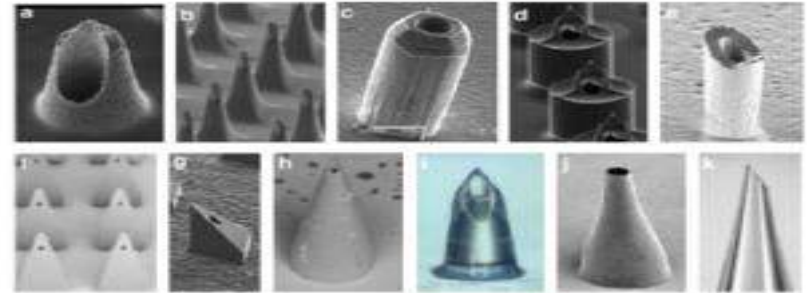
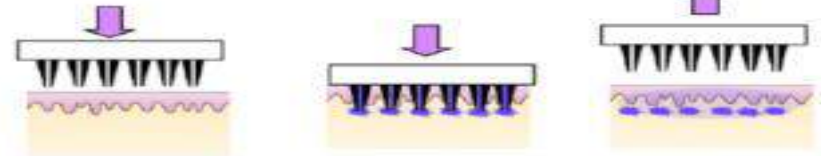


Hollow microneedles

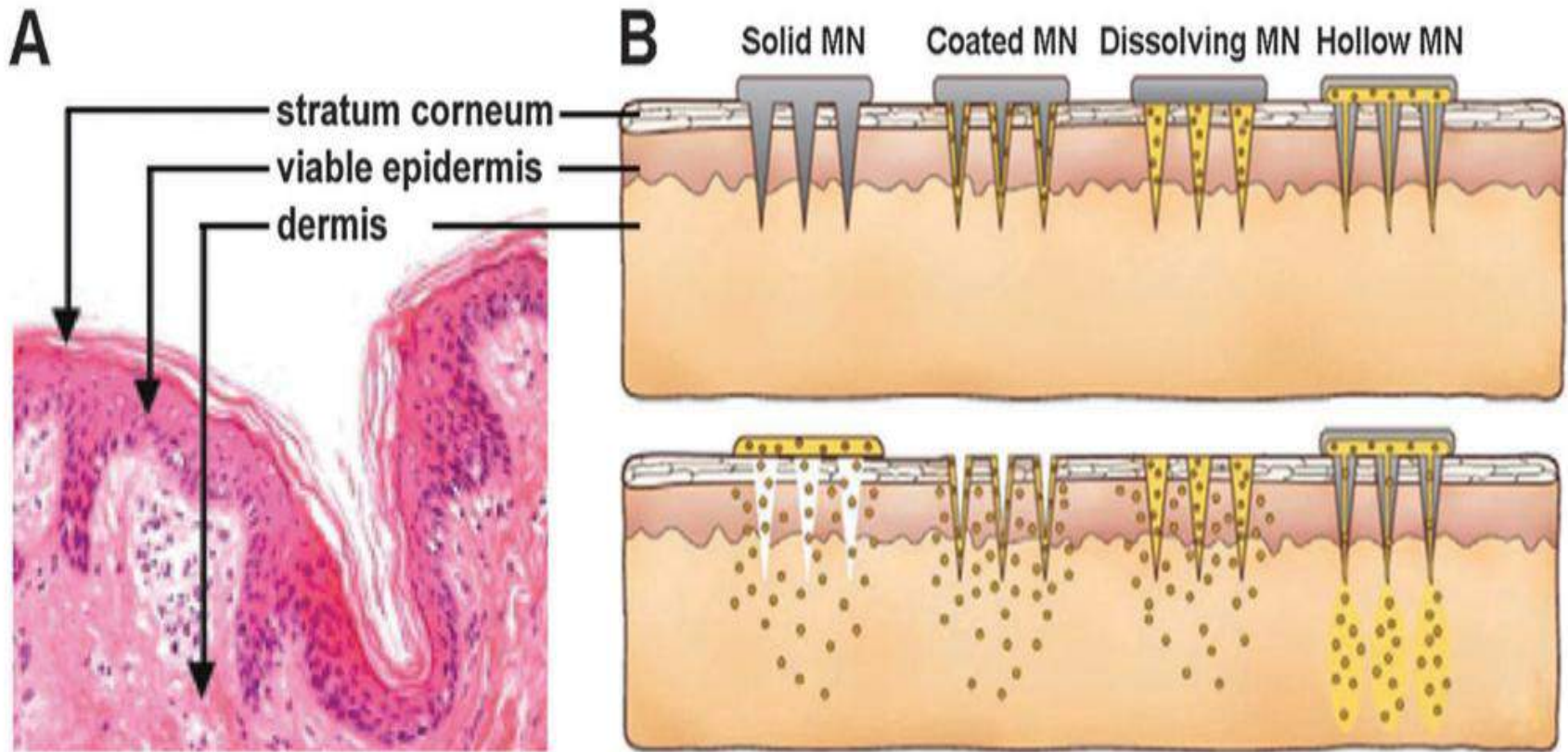
Insertion of solid hollow microneedles

Drug free diffusion through hollow microneedles

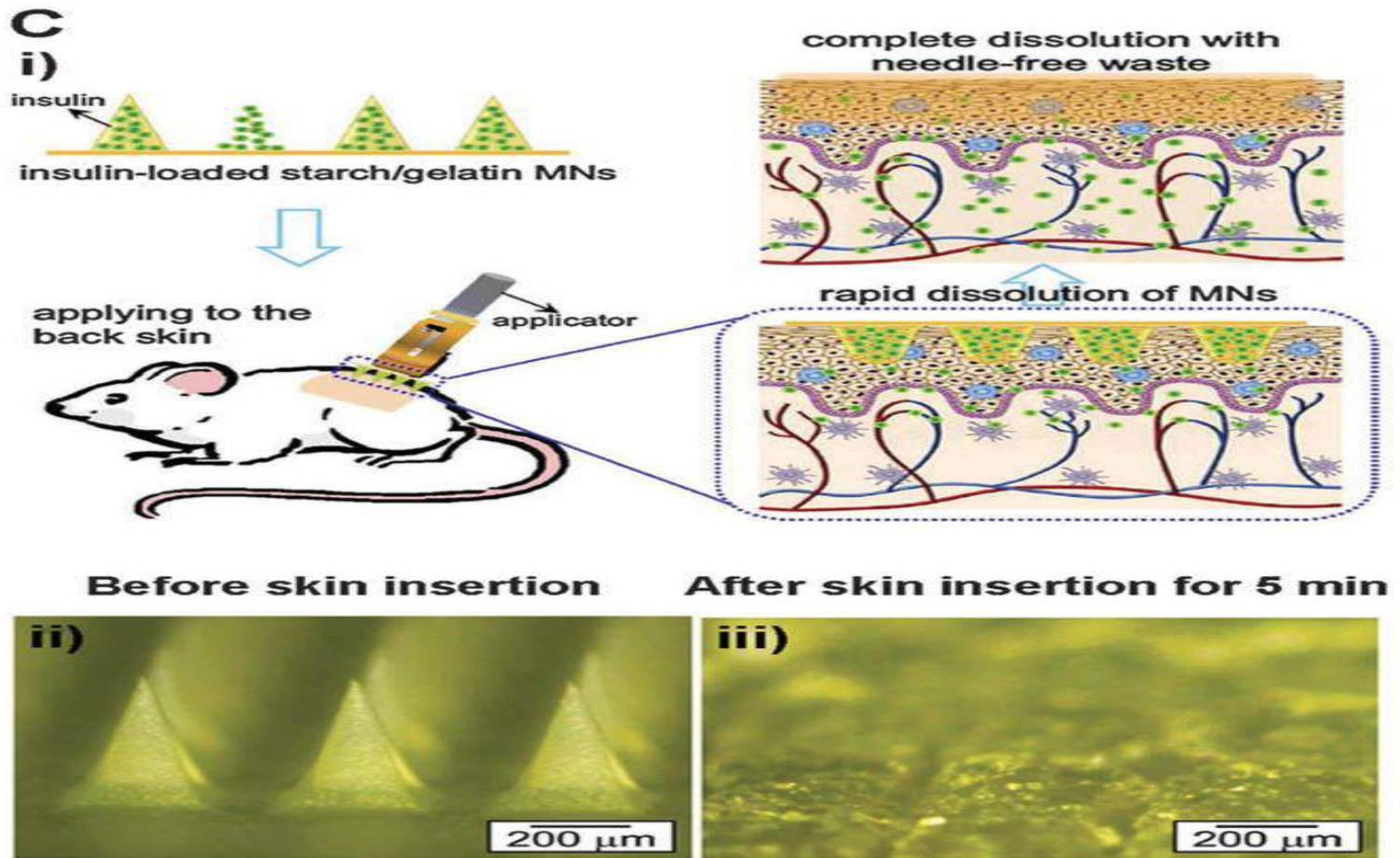
Microneedle removal with drug being delivered to the skin



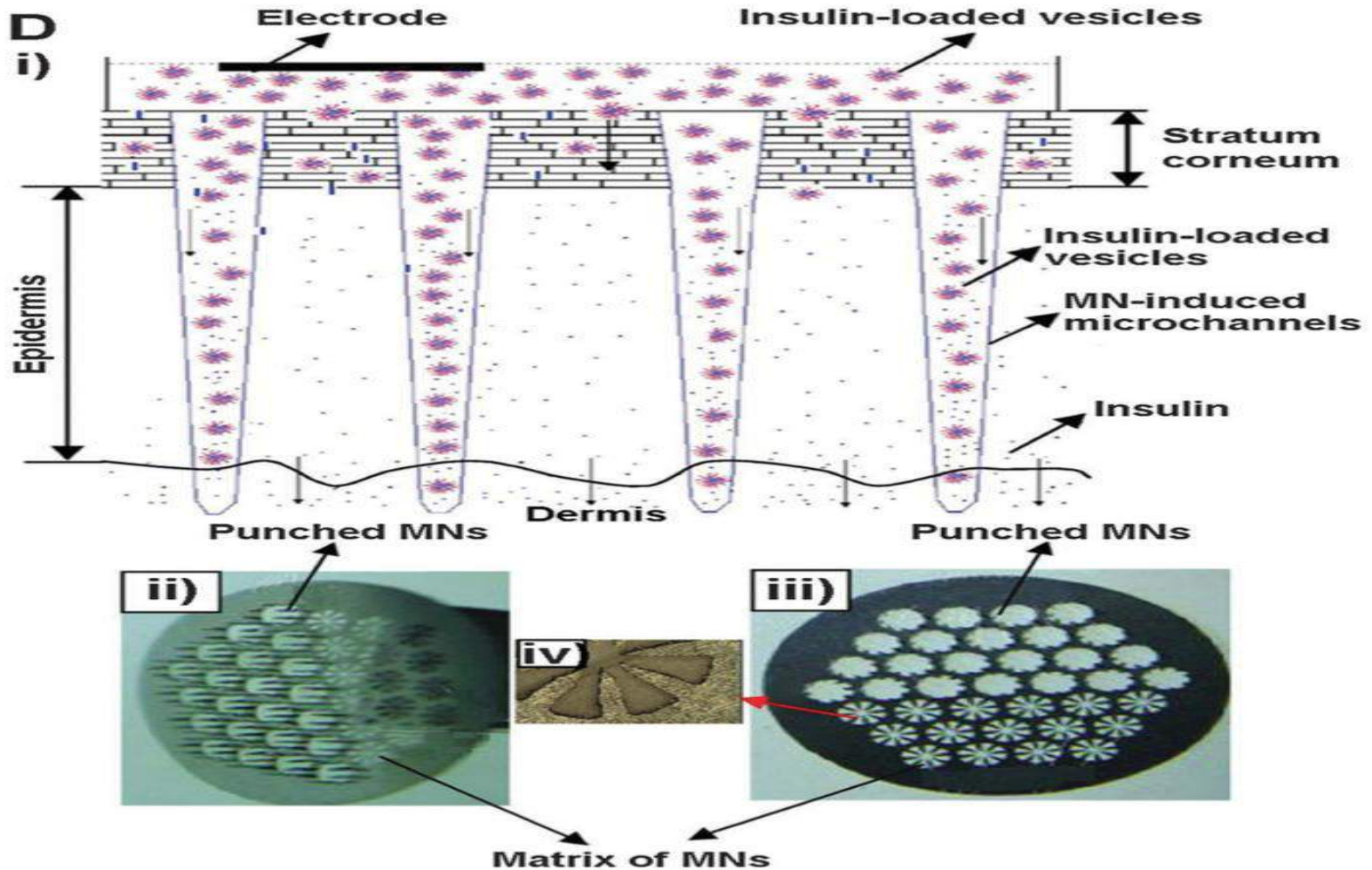
Mikroiğne Yamalar



Mikro iğnelerin ultrason ile birlikte uygulaması

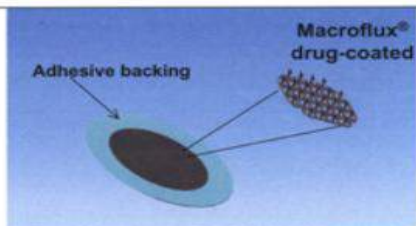


Mikro iğnelerin bir elektrik akımı ile birlikte uygulaması



Transdermal insulin

PassPort	Altea Therapeutics	Microporation technique	Phase I
Transfersulin	IDEA AG	Trenferosome	Phase I
U Strip	Encapsulation System Inc	Iontophoresis/sonophoresis	Phase II
Macroflux	Alza Corp	Passive transdermal/electrotransport system	Market available



Macroflux[®] Patch



Macroflux[®] patch loaded in applicator



Press to apply patch



Reusable Patch Applicator

Disposable Patch Ring



Pre-treatment

Post-treatment

Methylene blue stained



Patch in Applicator - Press to Apply

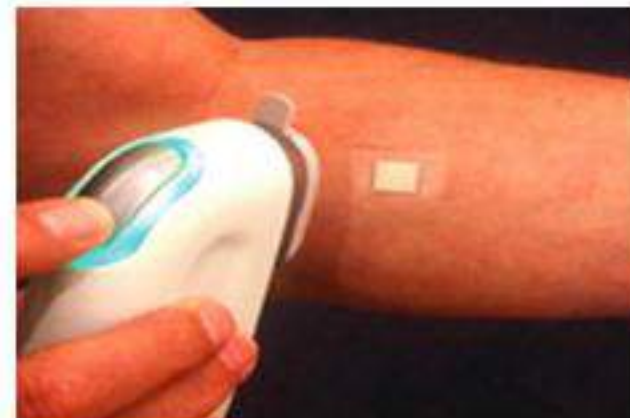
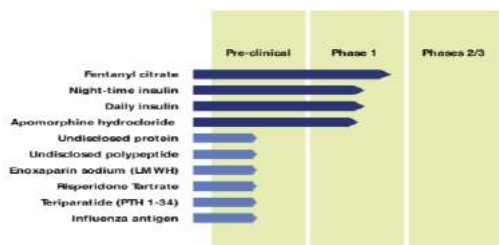


Patch Applied

Short Patch Wear Time



PassPort™ insülin sistemi ve uygulanması



1 Clip Patch to Applicator



2 Apply to Skin



3 Commence Drug Delivery

Mikroiğnelerin Avantajları

- Büyük moleküllerin uygulanabilirliği
- Ağrısız uygulama
- Kolay kullanım
- Devamlı salınım
- Kontrollü salınım
- Güvenli kullanım



Mikroiğnelerin Dezavantajları



- Lokal inflamasyon
- Deri irritasyonu
- Deri kalınlığında bireysel farklılık
- Maliyet
 - pahalı



Özet

- İnvaziv insulin uygulama yöntemlerinin hastalar üzerinde oluşturduğu olumsuz etkiler Transdermal Terapötik Sistemlerin sağladığı avantajlarla üstesinden gelinebilir
- Transdermal Terapötik Sistemlerin önemi derinin bariyer fonksiyonlarının üstesinden gelmesinde yatmaktadır



- Çoğu mikro boyutta cihaz şeklinde üretilen bu transdermal sistemlere güvenlik açısından bakıldığında; ticari ürünleri henüz az sayıdadır
- Modern transdermal terapötik sistemlerin geliştirilmesine yönelik araştırmalar son yıllarda giderek artmaktadır



- transdermal cihazların üzerinde yapılan klinik çalışmalar sonucunda sistemlerin genel olarak kabul edilebilir düzeyde güvenli bulunduğu, ancak uygulama sonrasında ağrı, deri iritasyonu, kanama ve hematom görülebildiği belirtilmektedir



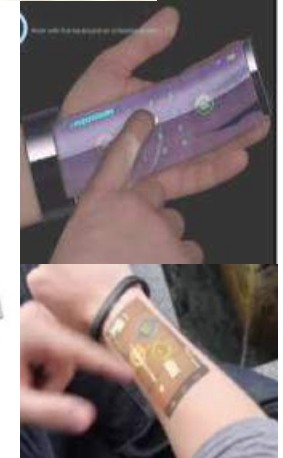
- Sistemlerin tespit edilen olumsuzlukları üzerinde çalışılmakta ve ilerleyen teknoloji ile bu sistemlere ait ticari ürünlerin gelişmesi ve çeşitlenmesi beklenilmektedir

Gelecek



Mikrochip/mikroiğne nanopompalar-mikro chipli gerçek zamanlı glukoz ölçüm sistemleri

TEŞEKKÜRLER





Novel Microneedle Patches for Active Insulin Delivery are Efficient in Maintaining Glycaemic Control: An Initial Comparison with Subcutaneous Administration

Experimental groups. Seven groups of diabetic animals were studied before and after drug administration:

Intravenous saline solution only (D-c, $n = 9$)

Intravenous insulin infusion (D-iv; 0.14 IU/h, 70 IU/ml, $n = 7$)

Subcutaneous insulin infusion, (D-sc; 0.20 IU/h, 100 IU/ml, $n = 9$)

Microneedle-aided intradermal low-rate insulin infusion (D-forced-low; 0.20 IU/h, 100 IU/ml, $n = 9$)

Microneedle-aided intradermal high-rate insulin infusion (D-forced-high; 0.40 IU/h, 100 IU/ml, $n = 9$)

Microneedle-aided intradermal passive insulin diffusion (D-diff; 100 IU/ml, $n = 9$).

Insulin on microneedle-penetrated skin (D-puncture; 100 IU/ml, $n = 9$).



Table I. Mean Insulin Lispro Concentrations ($\mu\text{IU/ml}$) in Diabetic Animals During Microneedle-Aided Intradermal Low-Rate Insulin Infusion, (D-forced-low; 0.20 IU/h, $n=9$), Microneedle-Aided Intradermal High-Rate Insulin Infusion, (D-forced-high; 0.40 IU/h, $n=9$), Subcutaneous Insulin Infusion, (D-sc; 0.20 IU/h, $n=9$), Microneedle-Aided Intradermal Passive Insulin Diffusion (D-diff; $n=9$), Insulin Administered on Microneedle-Penetrated Skin (D-puncture; $n=9$), and Intravenous Insulin Infusion (D-iv; 0.14 IU/h, $n=7$)

Time (min)	D-forced-low	D-forced-high	D-sc	D-diff	D-puncture	D-iv
30	26 \pm 14	57 \pm 20	21 \pm 18	50 \pm 49	43 \pm 18	121 \pm 35
90	73 \pm 27*	48 \pm 11	50 \pm 27	35 \pm 25	96 \pm 33	129 \pm 25
150	81 \pm 34*	113 \pm 29*	41 \pm 15	9 \pm 4	39 \pm 22	215 \pm 43
210	87 \pm 20*	167 \pm 15*	154 \pm 35*	44 \pm 20	64 \pm 17	196 \pm 20*

* Denotes $P < 0.05$ when comparing with 30-min values within the same group.

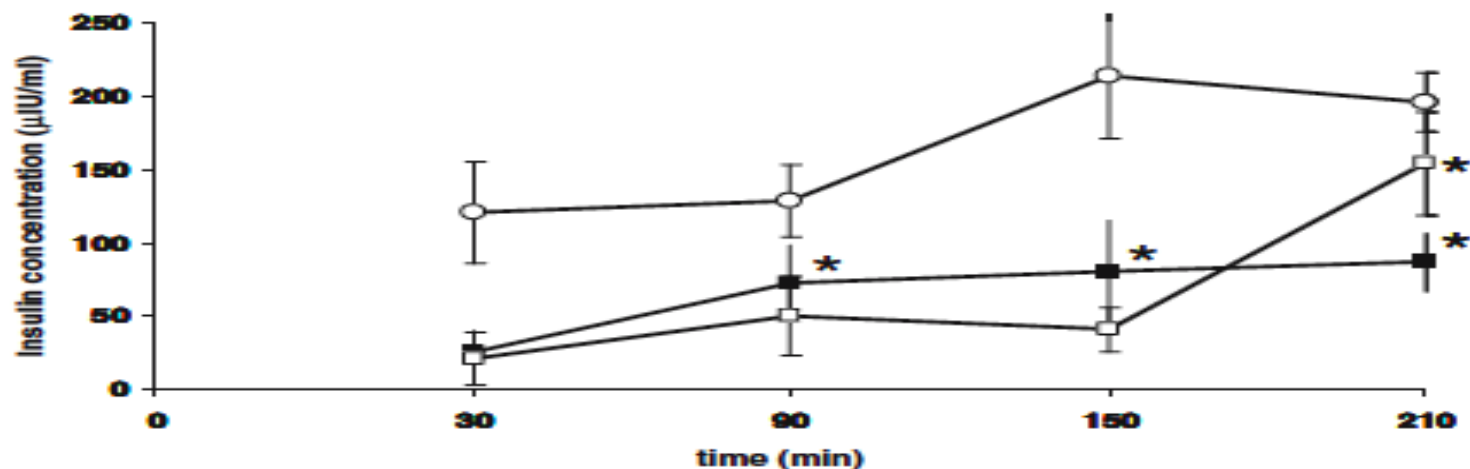


Fig. 6. The effect of route of administration of insulin lispro on insulin concentration. *Filled square* denotes microneedle-aided intradermal infusion, (D-forced-low; 2 μ l/h, 100 IU/ml, $n=9$), *open square* denotes subcutaneous infusion (D-sc; 2 μ l/h, 100 IU/ml, $n=9$), and *open circle* denotes intravenous infusion (D-iv; 2 μ l/h, 70 IU/ml, $n=7$). *Asterisk* denotes a difference compared to the first measurement in that same group. For all measurements, $P < 0.05$ was considered statistically significant.



Table II. Mean Blood Glucose Concentrations (mM) in Diabetic Animals during Microneedle-Aided Intradermal Low-Rate Insulin Infusion, (D-forced-low; $n=9$), Microneedle-Aided Intradermal High-Rate Insulin Infusion, (D-forced-high; $n=9$), Subcutaneous Insulin Infusion, (D-sc; $n=9$), Microneedle-Aided Intradermal Passive Insulin Diffusion (D-diff; $n=9$), Insulin Administered on Microneedle-Penetrated Skin (D-puncture; $n=9$), Intravenous Insulin Infusion (D-iv; $n=7$), and Time Control (D-c; $n=9$)

Time (min)	D-forced-low	D-forced-high	D-sc	D-diff	D-puncture	D-iv	D-c
0	19±1	19±1	18±3	19±2	20±3	18±2	20±1
60	16±3**	17±1	16±3	17±2*	18±2	8±2****	20±1
120	13±2****	14±1****	15±4**	16±1****	17±3	4±1****	20±1
180	12±2****	12±1****	9±4****	15±1***	15±3*	3±0.5****	19±1
240	11±2****	9±1****	7±4****	14±1***	13±5*	5±1****	18±1*

*Denotes $P<0.05$ when comparing with 30-min values within the same group, ** $P<0.05$ when compared to vehicle-treated animals within the same period, whereas *** denotes $P<0.001$ when compared to vehicle-treated animals within the same period.

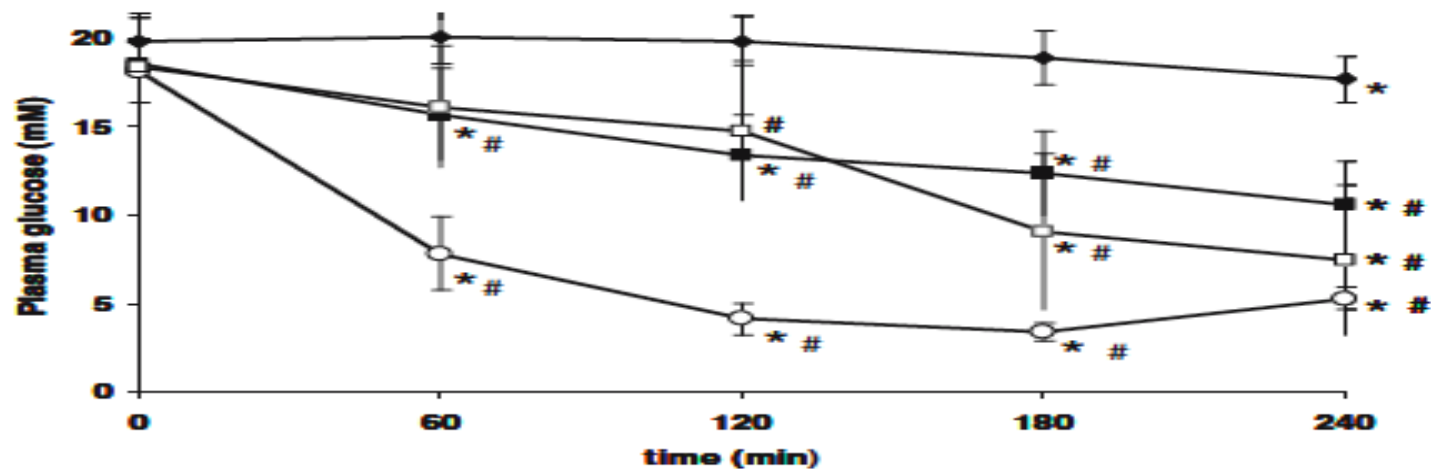


Fig. 8. The effect of route of administration of insulin lispro on blood glucose. *Filled square* denotes microneedle-aided intradermal infusion, (D-forced-low; 2 μ l/h, 100 IU/ml, $n=9$), *open square* denotes subcutaneous infusion (D-sc; 2 μ l/h, 100 IU/ml, $n=9$), *filled diamond* denotes time control, and *open circle* denotes intravenous infusion (D-iv; 2 μ l/h, 70 IU/ml, $n=7$). *Asterisk* denotes a difference compared to the first measurement in that same group and *number sign* denotes differences when comparing to vehicle-treated animals within the same time period. For all measurements, $P < 0.05$ was considered statistically significant.