

DERİDEN EMİLİM VE DERİYE UYGULANAN YARI KATI PREPARATLAR

■ TUNCER DEĞİM

Deriden Etkin Maddelerin Geçişi

Etkin maddeler deriye yerel (lokal) etki veya sistemik etki göstermesi için uygulanırlar. Etkin maddelerin transdermal yoldan (deriden) uygulanmasına ilgi de gün geçtikçe artmaktadır, çünkü herhangi bir etkin maddeyi lokal veya sistemik etki göstermesi için deriye uygulamak bazı üstünlükler ve kolaylıklar sağlamaktadır. Skopolamin, gliseril trinitrat, klonidin, nikotin ve steroidler (testesteron ve östradiol gibi) transdermal yoldan da uygulanarak kullanılmaktadır^{1,2}. Guy ve Hadgraft transdermal uygulamanın üstünlüklerini diğer geleneksel ilaç uygulamaları ile karşılaştırmışlardır³:

- 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.

Deriye bir ilaç uygulandığında, olası yerel (lokal) alerjik veya iritan reaksiyonlar en önemli sakıncalardandır. Ek olarak, derinin düşük geçirgenliğe (permeabiliteye) sahip olması, düşük derişimlerde farmakolojik etkisini gösteren güçlü ilaçların kullanılmasını gerektirir; bu da deriden etkin

maddelerin uygulamasına sınırlama getirmektedir. Yeni transdermal sistem ve formülasyonlarla ilgili araştırmalar daha çok ilacın moleküler düzeyde geçiş (penetrasyon) mekanizması, etkili faktörlerin anlaşılması ve deriden etkin maddelerin geçişinin artırılmasına yöneliktir⁴.

Ancak bazen de transdermal geçişin/emilimin fazla olması istenmez. Son yüzyılda endüstriyel, zirai ve evde pek çok kimyasal maddenin kullanımı kişileri, çevreyi ve doğanın dengesini ciddi şekilde tehdit etmektedir⁵. İnsanların da bu tehlikeye oldukça sık maruz kalması söz konusudur, bu nedenle deri yoluyla (transdermal) bulaşma (kontaminasyon) riskleri araştırılmaktadır. Potansiyel olarak bazı aktivitelerde, tüm vücut yüzeyi çeşitli kimyasallara maruz kalabilir (örneğin banyo yapma, yüzme gibi). Bazen de vücut kimyasallara kısmen maruz kalabilir (ev temizliği, endüstriyel veya zirai işlemler, gemicilik gibi).

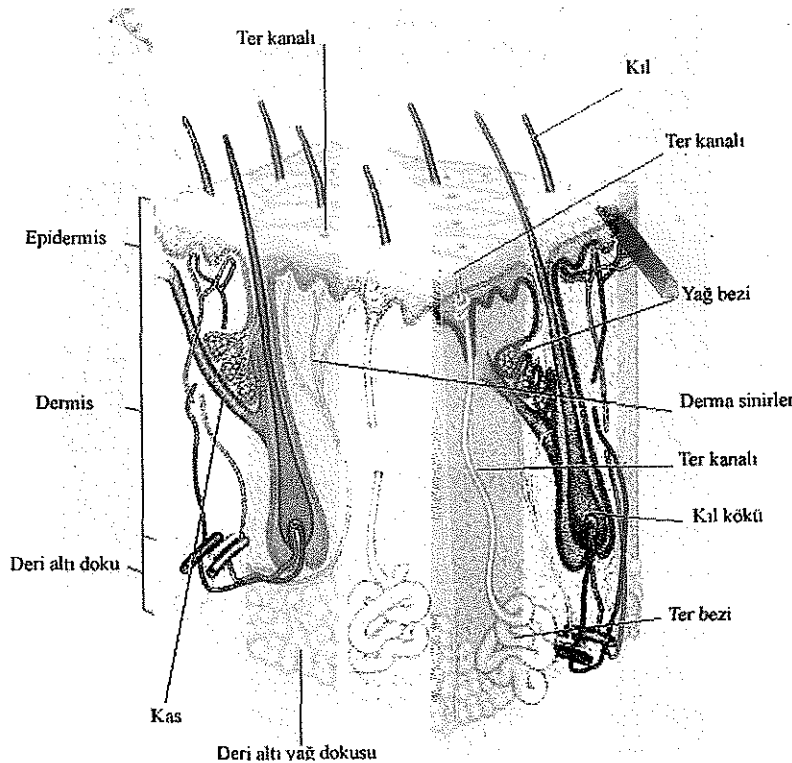
Derinin toplam yüzey alanı yaklaşık 1.8-2 m²'dir⁶ ve ağırlığı 9 kg⁷ olup, vücudun en büyük organıdır. Deri toksik maddelere çok duyarlıdır. Bu yüzden deriden ilaç geçişini önceden tespit edebilmek önemlidir. Dolayısı ile etkin maddelerin sistemik veya lokal etki için deri yoluyla (transdermal) uygulanmalarında, çevre kir-

liliğine yol açan veya maruziyeti söz konusu olan diğer maddeler için de alerjik ve toksikolojik potansiyellerini belirleyebilmek için bu kimyasal maddelerin deriden geçiş mekanizmasının ve etkili faktörlerin anlaşılması gerekmektedir. Bu nedenle derinin yapı ve fonksiyonlarını kısaca irdelemek faydalı olacaktır.

Deri Yapısı ve Görevleri

Deri, vücudu dış çevreden koruyan bir kılıf oluşturur ve altındaki dokuların su kaybını önler. Deri vücut hareketi sonucunda kalıcı kıvrımlar oluşturmayacak kadar esnek ancak uyarıları algılayabilecek kadar incedir. Derinin aynı zamanda sentez, metabolizma ve vücut sıcaklık kontrolünü sağlayan ter salgısının üretimi ve terleme yoluyla atık ürünlerin atılımı gibi ek görevleri de vardır. Bunlardan başka deri, vücudu antijenik uyarılardan da korur, derinin immün sistemin bir parçası olarak da çalışan bu bölüme **skin associated lymphoid tissue** (SALT, derideki lenfoid doku)⁷ denir.

Deri üç tabakadan meydana gelir: **Derialtı (Hipodermis) doku**, **dermis** ve **epidermis** (Şekil 18.1). Bazı bilim adamları, yağ bezleri ve bunlardan salgılanan yağ ve bunun oluşturduğu lipofilik tabakanın dördüncü, yani en dış tabakayı oluşturduğunu söylemektedirler⁸.



Şekil 18.1 Derinin yapısı

1- Deri altı tabaka (Hipodermis)

Bu doku, dermisen hemen altındadır ve büyük miktarlarda yağ üreten ve depolayan hücrelerden oluşur. Fiziksel destek verir kolajenler yoluyla deriye esneklik sağlar ve ısı yalıtımını temin eder. Ayrıca ana kan damarları bu tabakadadır.

2- Dermis

Nisbeten daha az yağ hücresi içeren fibröz bir yapıdır. Kalınlığı 1-4 mm arasında değişir. Ana bileşeni lif demetleri halinde bulunan kolajendir. Bunlar kan damarlarını, sinirleri, uzantıları ve derideki diğer yapıları destekler. Lenf kanallarını içerir. Dermis, mast hücreleri ve makrofajlar yoluyla enflamatuvar reaksiyonun ve immün yanıtın oluşumunu sağlar. Dermiste üç tür bez vardır:

- Pilosebace bezler (saç folikülleri ve yağ bezleri),
- Ekrin bezler (terlemeden sorumludur),
- Apokrin bezler

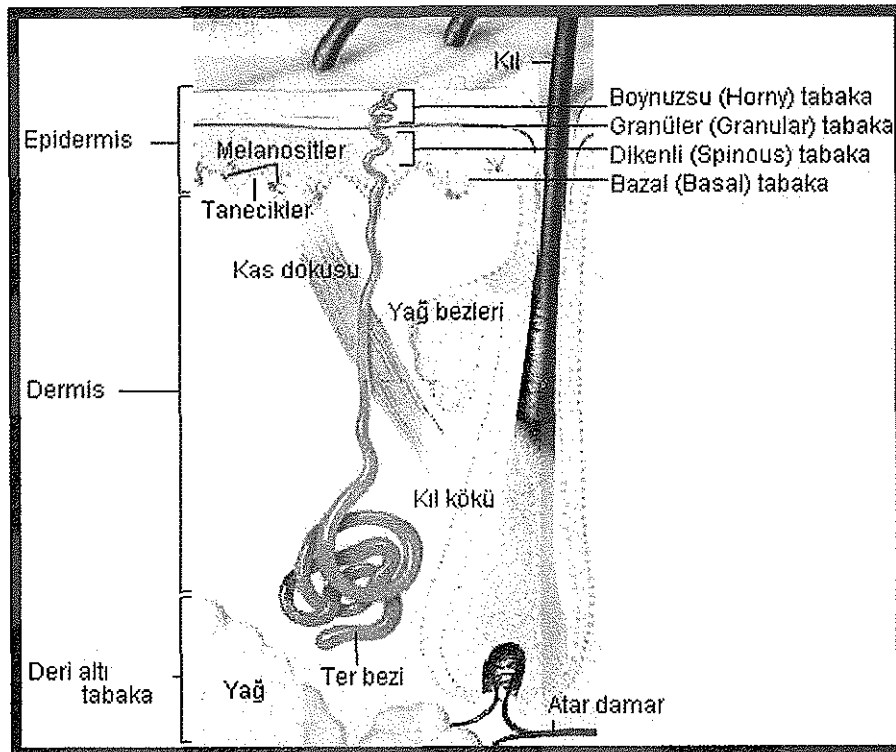
Pilosebace ve ekrin bezlerin vücuttaki boyutları ve dağılımı vücut bölgesine göre değişiklik gösterir. Bu yapıların her biri deride potansiyel bir açıklık, yan geçit (shunt, kısa yol) yaratır ve bu da etkin maddelerin geçişleri için bir paralel yol (polar pathway) oluştururlar.

Özellikle yeni oluşan kıl folikülleri nisbeten büyüktür ve yoğun bir şekilde dağılım gösterirler ve pilosebace bezler sebumu deri yüzeyine iletirler. Sebum, yumuşak ve yağimsı bir yapıdır ve deriden maddelerin geçişinde diğer fiziksel bir engel oluşturur. İnsan sebumu temel olarak trigliserit, skualen, kolesterol ve esterlerinden oluşur⁹.

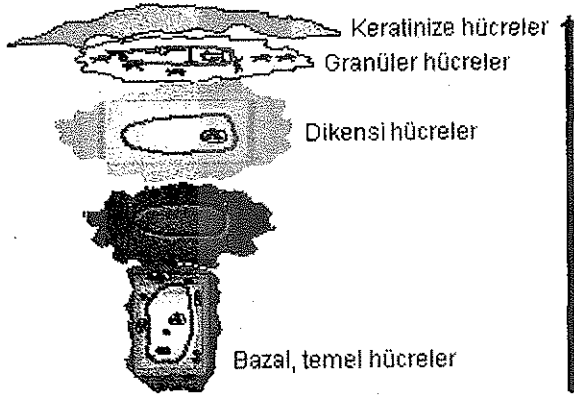
3- Epidermis

En dış tabakadır. Kan damarı ve lenfatik sistem içermez. Ağrının algılanması için bazı sinir sonlanmaları içerir. Kalınlığı bulunduğu bölgeye göre 150-180 µm arasında değişir. Morfolojik görüntü ve hücre fonksiyonlarına göre beş ayrı tabaka içerir¹⁰. Bu tabakalara bazen değişik isimler de verilmektedir (Şekil 18.2).

Bu hücre tabakaları bazal tabakadan (stratum germinativum da denilir) deri yüzeyine doğru hücrelerin farklılaşması ile oluşan hücrelerin değişik aşamalarını temsil eder (keratinizasyon). Bu süreç ve işlem intrasölüler materyalin dehidratasyon ve farklılaşmasını içerir. Sonuçta en dış tabakayı yani keratinize ve boynuzsu tabakanın (stratum korneum) biyolojik olarak inaktif hücrelerini (korneositleri), yani vücudumuzun en dışını kaplayan ölü hücre dizilerini oluşturur¹¹ (Şekil 18.3).



Şekil 18.2 Derinin tabakaları



Şekil 18.3 Keratinizasyon sürecinde hücrelerin farklılaşması

Epiderminin Alt Bölümleri:

1- Bazal Tabaka (Stratum Germinativum)

Epiderminin en derin tabakasıdır. Diğer tabakalara göre daha hızlı bölünen, çoğalabilen hücreleri içerir ve bu bitişik hücreler deri yüzeyine doğru ilerleyerek farklılaşır ve diğer tabakaları oluşturacak şekilde yer değiştirir. Bu hücreler bu tabakada iken yuvarlak veya yumurta şeklindedirler. Dermise, hemidesmozom adı verilen bağlantı birimleri ile, birbirlerine de desmozom denilen bağlantı birimleri ile bağlanmışlardır. Deri pigmentini oluşturan melanositler de bu tabakada mevcuttur¹⁰.

2- Prickle (Diken, Sivri Uç) Tabakası (Stratum Spinosum)

Bazal tabaka hücreleri stratum spinosuma çıktıkça, şekilleri daha yuvarlaklaşır. Karakteristik mikroskopik görüntüsü, hücre yüzeyinde çok sayıda dikensi projeksiyon görülmesi şeklindedir. Bunlar komşu hücrelerle bağlantıyı sağlayan, keratin filamentler (tonofibril) içeren, hücrelerarası bağlantı (interselüler köprü, bağlantı birimleri veya desmozomlar gibi) yapılarıdır¹⁰.

3- Granüler Tabaka (Stratum Granulosum)

Bu tabakadaki üç ya da beş hücre kalınlığında düzleşmiş hücreler, keratinizasyonun ilk bulgularını gösterir. Her ne kadar, çekirdek dağılması (ayrılması) bu tabakada başlasa da hücrelerde çekirdek hala vardır. Bu tabaka canlı epiderminin en dış sınırındadır¹⁰. Hidrofilik maddelerin difüzyonu için önemli bir bariyer değildir.

Ancak stratum korneum zedelenirse veya canlı epidermis difüzyonu sınırlayan bariyer haline gelebilir.

4- Stratum Lucidum

Bu hücreler sadece avuç içi ve ayak tabanı gibi derinin çok kalın olduğu belirli bölgelerde görülebilir.

5- Boynuzsu Tabaka (Stratum korneum)

Bu, epiderminin en dış tabakasıdır ve 6-15 µm kalınlığındadır. 15-25 kat ölü, yassılaştırmış, uzamış ve tamamen keratinize olmuş korneositleri içerir¹². Bu korneositler iki tabakalı lipit matris içine gömülmüşlerdir. Bu hücreler keratinositten korneosit şekline dönüşmüştür. Bazal tabakada stern hücreleri denilen ana hücrelerin mitoz bölünme ile çoğalmasıyla genç yeni hücreler oluşur ve yaşlı hücreler deri yüzeyine doğru yönlendirilir. Bu hücreler farklılaşma (differensiasyon) aşamalarına uğradıkça epiderminin üst tabakalarına geçerler. Farklılaşma 30-40 µm çapında, ancak 0.5 µm'den daha az kalınlıkta boynuzsu hücrelerin oluşumu ile sonlanır¹³. Bu plakcıklar 15-25 tabaka olacak şekilde yığılmışlardır. Yeni boynuzsu hücreler stratum korneuma geldiklerinde ve üstteki hücreler veya hücre dizileri pul pul olarak (gevşek bağlı hücre kümeleri) deri yüzeyinden atılırlar. Sağlıklı deride bu epidermal gelişim dengededir. Stratum korneum 15 günde bir kendini yeniler⁵. Bu hesaplamalar, deri yüzeyinden işaretli substratların atılması için geçen süreden yapılan hesaplamalara dayanır. Hücre yığılması bireye bağlı olarak, belirlenen vücut bölgesine ve derinin durumuna göre sütunlar şeklinde düzenli veya dağınık haldedir. Stratum korneumun % 40'ı proteindir. Bunun da % 80'i fibröz (lifsi) protein olan keratindir.

Keratin 40.000-68.000 dalton boyutlarında α-heliks polipeptit yapısında bir moleküldür¹⁴. Tek tek moleküller kümeleşirler ve korneositlerin içini dolduran lifleri oluştururlar. Bu lifler kükürt bakımından zengin proteinlerin oluşturduğu bir amorf yapı ile çevrelenmiştir. Kalın iç tabaka involukrin ve keratolinin hakim olduğu çapraz bağlı proteinleri içerir. Bu bir polar proteindir ve kreatin omurgasındaki aminoasitlerin her üçte biri iyonize yan grup (COOH, -NH₂, -SH) içerir. İzoelektrik noktası asit taraftadır (pH 4.2-7). Protein ipliklerin örülmesi

ile çeşitli helezonik sarmal şeklinde yapılar oluşmuştur. Keratinin kendi yüksek yoğunluğu (1.4 g/cm^3)⁵ nedeni ile stratum korneumun da yüksek yoğunlukta olmasını sağlar, bu yumuşak dokular için belirgin derecede yüksek bir değerdir. Keratinize hücrelerde bulunan liflerinin hem uzunlamasına hem de çapraz halde olabildikleri gösterilmiştir¹⁵.

Stratum korneumdaki lipit miktarı ve cinsi bulunduğu vücut bölgesine göre değişir. Genel olarak permeabilitenin stratum korneumdaki lipidlere göre belirlendiği/değiştiği kabul edilir.

İnsan stratum korneum'unda değişik seramit türleri saptanmıştır. Lampe ve Wertz tarafından^{16,17} 1989 ve 1992'de belirlenen stratum korneum lipitleri Tablo 18.1'de gösterilmiştir.

Tablo 18.1 Stratum korneum lipitleri^{16,17}

	St. basale St.spinosum (n = 5)	St. granulo- sum (n = 7)	St. korneum Tüm Dış (n = 4) (n = 8)	
Polar lipit	44.5 ± 3.4	25.3 ± 2.6	4.9 ± 1.6	2.3 ± 0.5
Kolesterol sülfat	2.4 ± 0.5	5.5 ± 1.3	1.5 ± 0.2	3.4 ± 0.5
Nötral lipit	51.0 ± 4.5	56.5 ± 2.8	77.7 ± 5.6	68.4 ± 2.1
Serbest sterol	11.2 ± 1.7	11.5 ± 2.1	14.0 ± 1.1	18.8 ± 2.1
Yağ asidi	7.0 ± 2.1	9.2 ± 1.5	19.3 ± 3.7	15.6 ± 3.0
Trigliserit	12.4 ± 2.9	24.7 ± 4.0	25.2 ± 4.6	11.2 ± 1.5
Sterol/mum esteri	5.3 ± 1.3	4.7 ± 0.7	5.4 ± 0.9	12.4 ± 1.9
Skualen	4.9 ± 1.1	4.6 ± 1.0	4.8 ± 2.0	5.6 ± 2.1
n-Alkanlar	3.9 ± 0.3	3.8 ± 0.8	6.1 ± 2.6	5.4 ± 0.8
Sfingolipit	7.3 ± 1.0	13.8 ± 2.7	18.1 ± 2.8	26.6 ± 2.3
Glukosilseramit I	2.0 ± 0.3	3.8 ± 0.3	-	-
Glukosilseramit II	1.5 ± 0.3	1.6 ± 0.2	-	-
Seramit I	1.7 ± 0.1	4.9 ± 0.4	13.8 ± 0.4	19.4 ± 0.5
Seramit II	2.1 ± 0.3	3.5 ± 0.1	4.3 ± 0.4	7.2 ± 0.5

Diğer Deri Bileşenleri

1- Yağ bezleri

Yağ bezi, epidermin girintisidir (invajinasyon). Androjenik hormonlarla uyarılırlar ve trigliseritleri, mum

esterleri, skualen, kolesterol ve esterlerini içeren ve sebum denilen yağlı maddeyi salgırlar. Sebum hem kılları, hem de deri yüzeyini örter.

2- Ter Bezleri

Ektrin ve apokrin olmak üzere iki tür ter bezi vardır:

Ektrin Ter Bezleri:

Ektrin ter bezleri, dudaklar ve dış (external) genital bölge gibi birkaç özel bölge hariç, vücuttaki tüm deri yüzeyine dağılmışlardır. Kıl folikülü ile ilişkili değildirler. Hatta kılsız ve derinin kalın olduğu bölgelerde sayıları özellikle daha fazladır. pH'sı 5 olan, düşük protein içeriikli, değişik miktarlarda sodyum klorür, laktat, üre, ürik asit ve amonyak içeren sulu bir salgı üretirler¹⁸.

Apokrin Ter Bezleri:

Apokrin ter bezleri hayvan türlerinde daha yaygındır. Ancak insanlarda dağılımı sınırlıdır. Ergenlik çağında gelişirler. Cinsiyet hormonlarıyla uyarılırlar. Koltukaltı, meme başı, anal bölge ve dış genital bölge çevresinde bulunurlar. Yağ bezlerinin ağızlarının üzerindeki kıl folikülüne çıkış veren aynı epidermis girintisinden gelişirler. Protein içeren sıvı salgırlar. Kulak kanalındaki (seriminöz bezler) ve göz kapağındaki apokrin ter bezleri (Moll bezleri) özel tip bezleridir¹⁸.

3- Tırnaklar

Tırnaklar el ve ayak parmaklarının uç kısımlarının dış yüzünü kaplayan hafifçe kıvrılmış keratinize plaklardır. Tırnak haftada yaklaşık 1 mm büyür.

Deri Metabolizması

Derinin metabolik özellikleri yıllardır bilinmektedir. Her ne kadar miligram dokuya düşen spesifik enzim aktivitesi diğer dokulardan düşükse de, diğer organlarda oluşan bütün enzimatik aktiviteler özellikle deride de saptanmıştır. Deri daha önce de bahsedildiği gibi, 2 m² yüzey alanı ve 4-9 kg (karaciğerden üç kat fazla) ağırlığı ile vücudun en büyük organıdır.

Her ne kadar karaciğer ve akciğer daha yüksek metabolik aktiviteye sahipse de, deri boyutlarının büyük olması metabolizma için yüksek bir kapasiteye sahip olduğu anlamına gelir. Bu, özellikle geniş deri alanlarının kimyasal maddelere maruz kalmasında önemle farkedilir. Yapılan deneyler, deri metabolizmasında aril

hidrokarbon hidroksilaz, esteraz ve glutatyon 5-epokisit transferaz isimli enzimlerin rol oynadığını göstermiştir¹⁹.

İnsan derisindeki glutatyon enziminin aktivitesi, faredekinin yarısından azdır. İnsan derisini taklit etmek için kullanılan hayvan derilerinin metabolize etme kapasiteleri ve permeabilite özellikleri belirgin farklılıklar göstermektedir. Hayvan derisinin metabolizma kabiliyetinin insan derisinden daha fazla olduğu belirtilmiştir. Ancak kumarin türevlerinin insan ve hayvan derisinden hemen hemen aynı oranda, geçtiği belirtilmiştir¹⁹.

Permeabilite Bariyeri

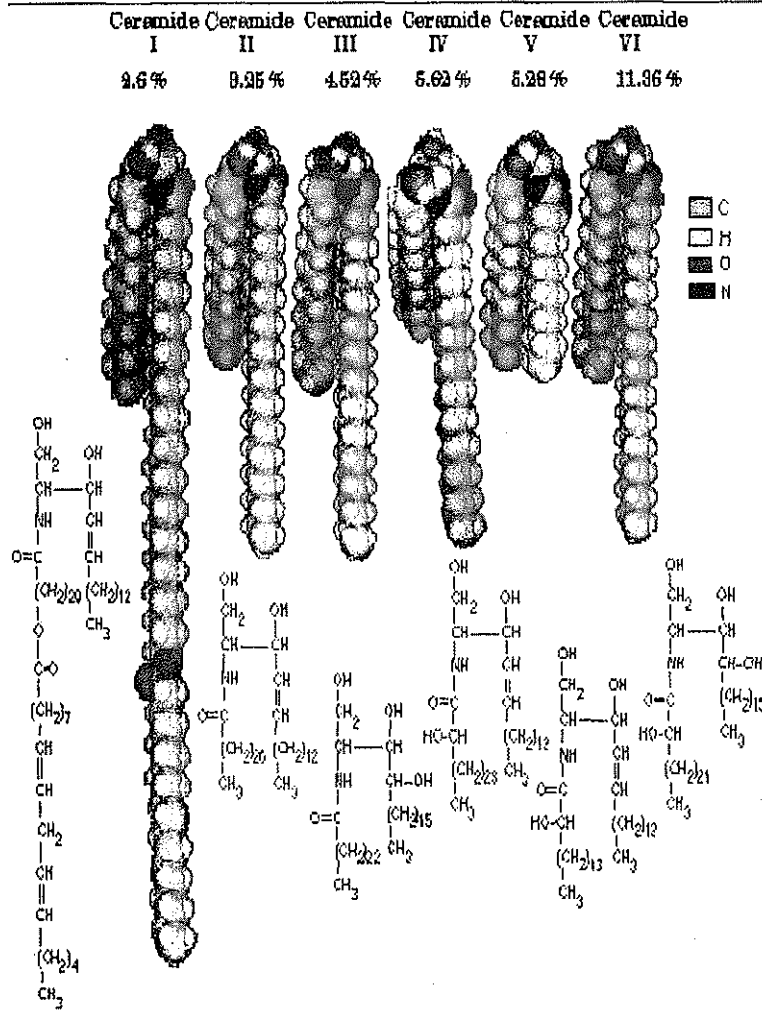
(Deriden geçen maddeler için engel)

Deriden penetrasyonda, stratum korneumun ana bariyer olduğu gösterilmiştir. Deriye topikal formülasyon uygulandığında, etkin maddenin deriden penetre olması istenir. Bu işlemin sınırlayıcı aşaması, derinin ölü boynuzsu tabakasından olan difüzyondur. Stratum korneum hidrofobik bir membran (zar) gibi davranır.

Düşük ve yüksek moleküler ağırlıklı organik ve polar olmayan maddelerin deriye uyguladıklarında çoğunlukla stratum korneum içinde kalmak istedikleri saptanmıştır²⁰.

Yapılan birçok deney (yapışkan bant kullanılarak derinin üst tabakasının soyulması, tape stripping) stratum korneumun, maddelerin geçişini durdurmada önemli rol oynadığını göstermiştir. Stratum korneumsuz epidermisin çok düşük/az bir bariyer özelliği vardır²¹.

Stratum korneum lipitleri bariyer fonksiyonda önemlidir. Seramitlerdeki hidrofobik zincirler seramit 1 hariç, düz ve doygundur (Şekil 18.4). Sfingosin zincirlerdeki çift bağlar lipit molekülün polar ucunda yerleşmişlerdir. Böylece alifatik zincirlerde çarpıklık oluşturmazlar. Stratum korneumdaki nötral lipitlerin yüksek düzeyde geçirgen olmayan bariyer oluşmasına uygun olduğu düşünülmektedir. Uzun zincirli doymuş yağ asitlerinin varlığı, interselüler tabakalarda sıvı kristal veya jel karakteri oluşturmasını sağlar.



Şekil 18.4 Deri yapısında bulunan seramit türleri¹²

Seramatlerin deri (lipit) bariyer fonksiyonlarının düzenlenmesi ve yapılanmasında önemli rol oynadığına dair kanıtlar gittikçe artmaktadır. Buna göre, bunlar yumuşatıcı (emollient) olarak görev yapıyor kabul edilir. Deriye yumuşaklık verirler. Stratum korneum üstünde su tutulmasını sağlarlar.

Seramat 1'in bariyer fonksiyonun oluşturulmasında daha fazla rolü olduğu kabul edilir^{14,17}.

Transdermal Geçiş Yolları

Öncelikle deriye etkin maddenin uygulanması söz konusudur. Formülasyon ve varsa kullanılan diğer yardımcı madde ve aletler önemlidir. Stratum korneumun dış tabakasında ilaç partiyonu önemli birinci aşamadır. İlaç epidermisten pasif difüzyonla geçer, üçüncü aşama ise dermise penetrasyondur. İlaç epidermisten ve üst dermisten difüze olur. Sonuçta, deri altı damarlardan emilmesini takiben sistemik dolaşıma katılır. Deriden geçiş için 3 değişik yol saptanmıştır:

1- Porlardan yada boşluklardan geçiş:

Polar yol olarak da bilinen bu yol (*Transappendageal pathway*), kıl folikülü ve ter bezi yoluyla ana bariyeri geçen molekül için düşük dirençli kısa bir yan geçittir (Shunt). Bu geçiş yolu, geçen madde (penetrant) için derinin dış yüzü ve kapiler yatak arasında potansiyel geçiş yolu sağlar. Bu yol, su dolu ter kanallarına girebilen, yüksek derecede suda çözünebilir ve polar maddeler (elektrolitler gibi) için daha önemli bir geçiş yolu olabilir.

Kıl foliküllerinin kesit alanları deri yüzey alanının % 0.1-0.2'sini kapsar. Deneysel sonuçlar çelişkilidir. Deride kıl folikülü sayısı fazla olduğunda, deriden penetrasyonda belirgin bir artma saptanmamıştır. Aynı zamanda ter ve yağ kanallarından oluşan yolların geçişte önemli bir yol oluşturabileceği iddia edilmiştir. Son çalışmalar bu yolun ilaçların elektrik akımıyla (iyontoforez) nakli için önemli olduğunu göstermektedir²².

2- Transselüler Yol

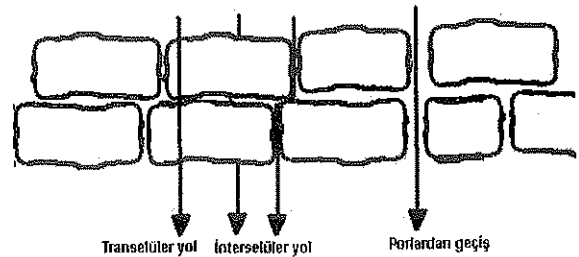
Bu yolda madde bariyer hücrelerin içinden geçer. Hücreler büyük ölçüde korneositlerden oluşmuştur. Keratin ve keratohiyalin bu hücreleri hemen hemen geçirmez yapar. Bu yoldan daha ziyade polar olmayan maddeler geçebilir²³.

3- Interselüler Yol

Stratum korneumu transselüler yolla geçmek için madde, membrandaki protein ve lipitlerle etkileşir. Eğer interselüler yol baskın ise, madde ile korneositler arasındaki lipit tabakaların içinden bile geçebilir (Şekil 18.5). Değişik hidrokortizon esterlerinin stratum korneum lipitlerine partiyon kabiliyeti ölçülmüştür. Stratum korneumdaki lipit bileşenlerine partiyon kabiliyetinin stratum korneumdan permeabiliteyi saptamada önemli bir parametre olduğu ileri sürülmüştür²⁴. Oktanol/su dağılıma (partiyon) katsayısı, stratum korneum ve su arasındaki partiyon katsayısı ile doğrudan ilişkilidir. Oktanol/su dağılımına dayalı çalışmalar interselüler yolun, penetrasyonun ana yolu olduğunu desteklemektedir^{5,14,25,26}.

Değişik nikotinik asit esterleri ve yağda çözünen floresan bileşikler, stratum korneumdan tercihan interselüler bölgelerden geçerler^{27,28}.

Genel olarak, stratum korneum'dan geçiş esas olarak geçen molekülün oktanol/su partiyon katsayısından ve molekül ağırlığından tahmin edilebilir, ancak düşük molekül ağırlıklı ve polar maddelerin oktanol/su partiyon katsayısı ile orantılı olmadan polar yoldan geçebildiği de saptanmıştır²⁹.



Şekil 18.5 Membrandan geçiş yolları

Derinin Bazı Özellikleri:

Derinin Mekanik Özellikleri

Derinin mekanik özellikleri, stratum korneumun mekanik özellikleri ile bağlantılıdır. Ölü korneositlerin bulunduğu bu tabaka, vücuda uygulanan tüm mekanik kuvvetlerin dirençle ilk karşılaştığı bölgedir. Mekanik özellikler sıcaktan, su içeriğinden (hidratasyon) ve kimyasallardan etkilenir.

Stratum korneumun mekanik özellikleri keratin, hücre membranı ile ilişkili çeşitli proteinler, lipitler ve muko-

polisakaritleri de içeren interselüler materyalin de dahil olduğu pek çok madde ile ilgilidir. Desmozomların aracılık ettiği (hücre membranının bağlantı bölgeleri) interselüler bağlar, hücre membranındaki moleküller ve birbiri arasındaki etkileşim stratum korneumun mekanik özelliklerini büyük ölçüde etkiler. Keratinin mekanik yanıtta daha fazla sorumlu olduğu düşünülür. Ancak stratum korneumun yırtılması hücrelerin birleşme yerleri boyunca gerçekleşir³⁰. Bazı mekanik testlerde deri tüm tabakaları ile kullanılmıştır. Ancak çoğu testte izole edilmiş stratum korneum kullanılmıştır. Bu testlerde ısıyla ayırma kullanmadan stratum korneum (stratum korneum ısı kullanılarak -heat separation- diğer deri tabakalarından ayrılarak da deneylerde kullanılabilir³¹) hazırlamak gerekir. Çünkü bu uygulamalar deri örneğinin mekanik özelliklerini değiştirebilir.

Derinin sadece su ile ekstraksiyonu derinin yırtılması için gerekli ağırlığı pek değiştirmez. Eter veya kloroformla deri örneğinin ekstraksiyonunu takiben hesaplanan yırtılma için gerekli ağırlık (breaking strength) daha büyüktür. Bu da stratum korneumdaki lipidlerin yumuşaklık sağladığını gösterebilir^{20,21,30-32}.

Bazı kimyasal maddelerin geri dönüşümlü olarak derinin esnekliğini artırdığı (%5 trikloroasetik asit, %5 fenol), bazılarının da geri dönüşümsüz olarak artırdığı (%10 formaldehit) belirtilmiştir³⁰. Trikloroasetik asit tuza benzer bağları artırabilir, keratini çözebilir. Fenol proteinler arasındaki hidrofobik bağları artırır ve çözünebilir proteinleri çöktürebilir³⁰. Formaldehit iyi bilinen bir çapraz bağlanma ajanıdır. Amonyum tiyoglikolat sistein bağlarını azaltarak derinin esneme ve yayılma özelliğini azaltır³⁰. Difüzyon deneylerinde deri örneklerini hazırlama esnasında oluşabilecek deformasyon da dikkate alınmalıdır.

Derinin Termal Özellikleri

Deride lokal bir bölgenin sıcaklığı büyük ölçüde dış ortam sıcaklığı ile ilişkilidir. Vücudun iç sıcaklığı, lokal kan akımı ve dokuların metabolik faaliyetlerinden etkilenir. Sıcaklık bir alandan, kondüksiyon, konveksiyon veya radyasyon yoluyla nakledilebilir. Sıcaklığı fazla olan bölgelerde membran lipidlerinin esnekliği/akıcılığı daha fazladır ve geçişin fazla olabileceği düşünülebilir³⁰.

Derinin Elektriksel Özellikleri

Derinin mozaik yapısından dolayı karmaşık elektriksel özellikleri vardır. Mekanik deformasyon, sıcaklık, bağıl nem yanında hasarlanmalar ve patolojik durumlar derinin elektriksel özelliklerini etkiler. Derinin değişik tabakaları da kendi aralarında farklı elektriksel özelliklere sahiptir.

En çok kullanılan modellerde deri dirençler ve kapasitörlerle tanımlanmıştır. İnsan derisi için iki ana direnç terimi kullanılmıştır³³: Birinci direnç, ter kanalları ve ter bezleri; (RS) diğeri de epidermisdır (RE).

Tüm deri kalınlığının direnci, kuru elektrotlarla 100 M Ω , izotonik tuz çözeltisinin mikro damlacık olarak uygulanmasını takiben 10-20 M Ω olarak ölçülmüştür³³. Deri yüzeyi, vücudun diğer bölgelerine göre negatif potansiyededir. Fark, avuç içi stratum korneumun ve kalın olduğu yerlerde en fazladır. Ortalama potansiyel avuç içinde 39.0 mV, ön kolda -15 mV'dur³³. Ayrıca sağ ve sol avuç içi derisinin yüzey potansiyel ve dirençlerinde farklılık olduğu da belirtilmiştir. Epidermisten geçen deri kanallarının (ter, foliküller v.b.) iç yüzü oldukça negatiftir. Ancak kanal sıvı ile doldukça direnç düşer. Elektrik kapasite ölçümleri, genel olarak, 0.03 μFcm^{-2} civarındadır. 0.02-0.06 μFcm^{-2} arasında değişmektedir³³.

İletkenlik (kondüktans) ve elektrik kapasite ölçümleri deri bariyerinin fonksiyonlarını anlamamızı sağlar.

Elektriksel kapasite, membrandaki şekil değişikliklerini saptamak için de kullanılır.

Son zamanlarda, izole insan derisinden katyonik özellikteki maddelerin geçişinde, çözelti içindeki diğer iyonların, yani çözelti iletkenliğinin rolü incelenmiştir. Bu da bir çözeltideki iyonların miktarının, iyontofrez esnasında geçen madde ile diğer iyonlar arasındaki yarışmalı taşınması hakkında fikir vermektedir³⁴.

Perkütan Emilimi Etkileyen Faktörler

Genel olarak bu faktörler 4 guruba ayrılır:

- Biyolojik faktörler,
- Derinin fizyolojik durumu,
- Etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri,
- Formülasyon ve kullanılan yardımcı maddelerin etkisi.

1- Biyolojik Faktörler

Deriden penetrasyon yaşa, derinin ait olduğu vücut bölgesine ve hidrasyonuna bağlı olarak değişir. Değişik vücut bölgelerindeki derinin lipit içeriği farklıdır ve derinin lipit içeriği ile geçişin ters orantılı olduğu bulunmuştur. Fötüs ve çocuk derileri daha geçirgendir. Bu lipit ve su içeriği ile bağlantılıdır. Su içeriği fötüste % 80'den yeni doğanda % 68'e, yetişkinde de % 62'ye düşer³⁵. Diyet ve cinsiyete bağlı farklılıkların da etkili olduğu belirtilmiştir. Hidrasyon da derinin esnekliğini ve yumuşaklığını korumada önemli bir unsurdur.

2- Derinin fizyolojik durumu, Deri Hidrasyonu

İnsanda deri vücut ağırlığının %16-18'ini oluşturur. Total vücut suyunun %18-20'sini içerir. Diğer yumuşak dokulara kıyasla, birimi başına düşük oranda su içermesine rağmen, büyük bir organ olduğu için, suyun önemli bir kısmı deride toplanır. Çeşitli hayvan derilerinin su içeriği saptanmıştır. Köpek derisinin % 64'ü, koyun derisinin % 67'si fare derisinin % 60'ı sudur³⁵.

Derinin fazla suyu depo gibi biriktirdiği ve fizyolojik gereksinimine göre kullanıma hazır hale getirdiği ispatlanmıştır. Deri proteinleri ve mukopolisakaritler, özellikle hiyaluronik asit derinin su içeriğini kontrol etmede önemli rol oynar. Derinin bağ dokusu büyük miktarlarda serbest ve bağlı suyu alabilme kapasitesine sahiptir. Çıkarılmış deri kesildiğinde, dışarı su sızmadığı saptanmıştır. Bu da suyun kimyasal ve fiziksel olarak bağlandığını düşündürür (ödem gibi patolojik durumlar hariç). En sıklıkla kullanılan terim bağlı sudur. Bu total suyun suda eriyen non-elektrolitleri çözmeye uygun olmayan kısmıdır. Derideki suyun % 80'i serbest sudur (kısmen kullanılan non-elektrolitlere bağlıdır). Kalan % 20'lik kısım ise en küçük non-elektrolit molekülünü bile çözemez³⁵.

Stratum korneumun hidrasyonu polar ve suda eriyen maddelerin penetrasyonunda daha önemlidir. Kesilip çıkarılmış, 80 saat boyunca hidrate edilmiş sıçan derisinden metanolun geçişi %130 artarken, butanol geçişi % 80 artmıştır³⁶.

3- Etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri

Etkin maddenin hidrojen bağı yapma yeteneği ve kapasitesi, çözünürlük parametresi, oktanol/su partiyon katsayısı gibi fizikokimyasal özellikleri deriden geçişte

oldukça önemlidir. Partiyon kabiliyeti etkin madde molekül üzerindeki fonksiyonel gruplar ve yapı özellikleri (solvatokromik parametreler) ile bağlantılıdır. Molekülün hidrojen bağı yapma yeteneği arttıkça ve molekül üzerindeki pozitif yük arttıkça yağda çözünürlük de artmaktadır. Yağda iyi çözünen maddeler ise, lipit yapıdaki membranlardan daha kolay geçebilmektedirler^{5,14}. Maddenin iyonize olması ise pH'ya bağlıdır. Maddeler kendi pK_a'larına yakın pH'larda daha fazla noniyonize durumdadırlar. Maddeler noniyonize halde iken lipit tabakalara ve membranlara partiyon kabiliyetleri daha fazladır^{5,14}. Bu durumda deriden de daha fazla oranda geçerler. Son zamanlarda ilaç molekülünün üzerindeki yerel/parsiyel elektrik yükünün, deriden geçişi ile ilişkili olduğu da bulunmuştur²⁵. Yapay sinir ağıları modellenmesi ile yapılan bir çalışmada deriden etkin maddelerin geçişi ile geçen maddelerin molekülleri üzerindeki yerel yüklerin ilişkili olduğu bulunmuş ve bilgisayarda geliştirilen model sayesinde önceden herhangi bir deney yapmaya gerek olmadan bir etkin maddenin deriden geçişinin tahmin edilebileceği belirtilmiştir³⁷.

4- Formülasyon ve kullanılan yardımcı maddelerin etkisi

Deriden etkin maddelerin geçişi, uygulanan formülasyon ile yakından ilgilidir. Etkin maddenin verildiği formülasyondan öncelikle salınması gerekmektedir. Daha sonra difüzyon teorisinde de anlatılacağı gibi etkin madde önce membrana geçecektir.

Bu nedenle etkin maddenin taşıyıcıdan (sıvağdan) salınması gerekmektedir. Etkin maddenin sıvağa ilgisinin fazla olması sevmesi daha az geçişle sonuçlanabilir. Formülasyonda kullanılan maddeler penetrasyon artırıcı madde de olabilir. Kullanılan yardımcı maddeler etkin maddenin sıvağ veya deri tabakalarındaki partiyonunu etkileyebilir. Formülasyonun pH'sı, etkin maddenin pKa değeri, molekülün iyonizasyonunu, partiyonunu, deriden geçişi etkiler.

Kullanılan formülasyonun pH'sının etkin maddenin deriden geçişini nasıl etkileyebileceğini bir örnekle inceleyelim. Örneğin salisilik asidin deriye uygulanacak bir formülasyonunun hazırlandığını düşünelim. Bu formülasyonun pH'sı ölçüldüğünde 6.1 gelmiş olsun. Bu formülasyon deriye uygulandığında salisilik asidin

ne kadarı deriye geçer? Salisilik asidin pKa değeri 3.1 dir ve salisilik asit zayıf bir asit olduğu için Handerson Haselbach denklemi yardımı ile pH 6.1'de ne kadarının iyonize, ne kadarının non-iyonize olduğunu hesaplayabiliriz.

$$pK_a - pH = \log \frac{C_{\text{non iyonize}}}{C_{\text{iyonize}}}$$

$$3.1 - 6.1 = \log \frac{C_{\text{non iyonize}}}{C_{\text{iyonize}}} = 3$$

Anti logaritmasını alırsak:

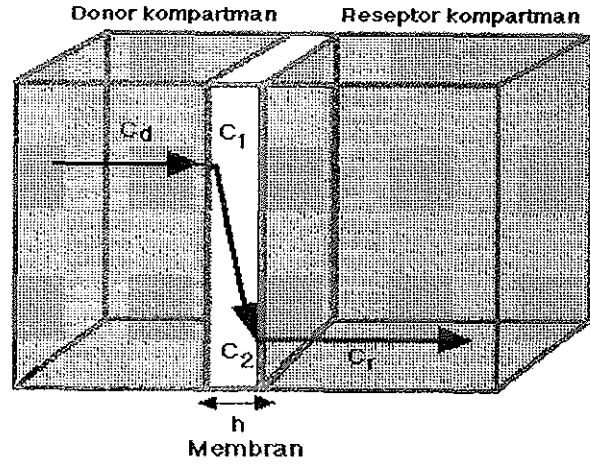
$$\frac{C_{\text{non iyonize}}}{C_{\text{iyonize}}} = \frac{1}{1000}$$

Bu pH'da salisilik asidin 1000 iyonize olan kısmına karşılık 1 non-iyonize formu vardır. Lipofilik yapıdaki maddeler membranlardan geçebilirken, iyonize haldeki maddeler fazla geçemezler. Bu nedenle pH 6.1'de salisilik asidin biyolojik membranlardan, ve dolayısı ile deriden geçişi fazla değildir.

Difüzyon Teorisi

Ana bariyer olan stratum korneumdan penetrasyon esas olarak pasif difüzyonla oluşur. Foliküler veya polar yollar aracılığıyla penetrasyon gibi ve diğer yollar da vardır. Eğer oranını sınırlayan aşama membrandan difüzyon ise, difüzyon Fick'in birinci kanunu ile gösterilebilir^{38,39}.

Öncelikle, sistem dengeye gelene kadar reseptör kompartmana geçen maddenin derişimi artacaktır. Madde derişimi, geçme oranına ve bariyerin yapısına bağlıdır. Genellikle in vitro difüzyon deneylerinde, örnekler analiz için reseptör kompartmanından periyodik olarak alınır. Şematik olarak yatay yerleştirilmiş bir difüzyon hücresi şekil 18.6 de gösterilmiştir. Şekilde C_d verici (donör) kompartmandaki derişimi, C_1 ve C_2 etkin maddenin membrana partisyonu sonucu membran içinde oluşturduğu derişimleri, C_r ise alıcı (reseptör) kompartmandaki derişimi göstermektedir. h ise membran kalınlığıdır. Donör kompartman dahi ilaç zamanla reseptör kompartmana geçer. Eğer reseptör kompartmandan alınan örnekler analiz edilerek zamana karşın membrandan geçen madde miktarı grafiğe geçirilirse şekil 18.7 deki gibi bir profil elde edilir.

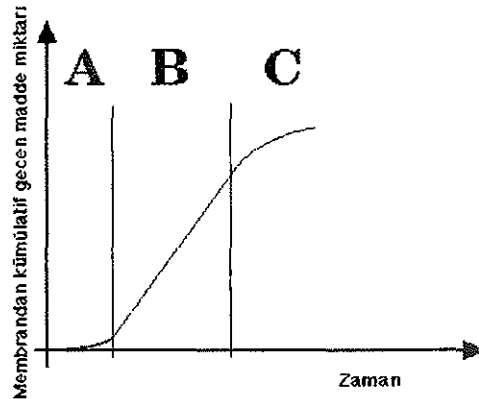


Şekil 18.6 Membrandan difüzyon

Tüm olaylar Fick kanunları ile tarif edilebilir. Fick yasaları ile tanımlanan ilacın denge durumu (steady state) grafikte B ile gösterilmiştir^{38,39} Şekil 18.7).

Şekilde C_d donördeki ilaç derişimi konsantrasyonu (C_d 'nin $\gg C_r$ reseptör olması gerekir) ve h difüzyon tabakasının kalınlığıdır.

Eğer deneylerde donör doymuş çözeltiler kullanılırsa denge durumu (Steady state) fazı (Şekil 18.7'de görülen grafikteki B bölgesi) uzun süreler boyunca sağlanır ki bu da ilacın permeabilite değerini hesaplamayı kolaylaştırır. Çünkü B bölgesinin eğimi J 'yi yani akı değerini verir; yanındaki değerini bu değer donör kompartmandaki ilaç derişimine bölünürse, permeabilite katsayısı hesaplanabilir. Termodinamik aktivite aynı zamanda ilacın donör fazdaki oranıyla da ilişkilidir. Donör veya katı ortamda ilacın doymuş çözeltilerinde ilacın yüksek termodinamik aktivitesi vardır. Bu da doymuş olanlara göre daha yüksek permeasyon sağlar.



Şekil 18.7 Tipik membrandan geçiş, difüzyon eğrisi (profil)

Yapılan çalışmalarda permeabilitenin etkin maddenin erime noktası ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Katı ortamda ilaçların termodinamik aktivitesi erime noktası ile bağlantılıdır^{38,39}; ve yüksek erime noktasına sahip maddelerin termodinamik aktivite kat sayıları da yüksektir.

Deriden Geçişin Artırılması

Deriden geçişi artırmak için birçok metod kullanılmıştır. Bunlar fiziksel, fizikokimyasal ve kimyasal yöntemler olarak temelde üç grupta incelenebilir:

1- Fiziksel yöntemler ile deriden geçişin artırılması

1.1- Fonoforez (Sonophoresis-Phonophoresis)

Ultrasonik enerji uygulanması derideki geçişe karşı direnci azaltmak için kullanılmıştır. İlaç uygulanmadan önce beş dakika deriye ultrasonik ses dalgaları uygulayarak deriden geçişin artırılabilceği belirtilmektedir⁴⁰.

Ultrasonik ses dalgalarının uygulanması ile, deride membran lipitlerinin akışkanlık özelliklerini (fluidity) değiştirerek geri dönüşümlü olarak geçişin artırıldığı düşünülmüştür.

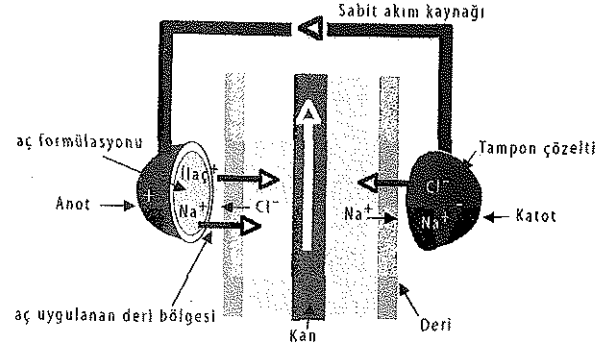
1.2- Elektrodeme (Elektroporation)

Yüksek şiddette elektrik akımının çok kısa sürelerde deriye uygulanması ile geçici olarak derinin delinmesi anlamına gelmektedir. Vanbever ve büyük elektrik akımlarının kısa süre uygulanması ile fentanil permeasyonunun artırılabilceğini belirtmişlerdir⁴¹. Voltajı 50 V'tan 250 V'a; süreyi 150 ms'den 300 ms'ye ve saniyedeki dalga sayısını 15'den 50 dakikaya değiştirerek incelemişlerdir. Dalga voltaj ve uygulama süresinin permeasyonu artırmada en önemli faktörlerden olduğu gösterilmiştir. Sonuçta sağlanan elektrodemenin deri permeabilitesini geri dönüşümlü olarak artırdığı kararlaştırılmıştır.

1.3- İyontoforez (Iontophoresis)

İyontoforez vücuda, kontrollü oranda etkin maddenin verilmesi amacıyla küçük elektrik akımlarının kullanılmasıdır⁴². Elektrik akımı, fizyolojik sıvılarda ilaç iyonları ve diğer iyonlarla taşınır. Aynı polariteye sahip etkin madde molekülleri elektrikselsel olarak itilerek/çekilerek membranlardan hızlı ve kontrollü olarak geçirilebilirler. İlaçlar elektrikselsel itme/çekme ile doku, membran

ve deri içine geçerler. İlacın transport oranı, akımı taşıyan iyonların sayısına (iyon tarafından taşınan akımın kesri), (Şekil 18.8) total akıma ve derinin direncine bağlıdır⁴³.



Şekil 18.8 Şematik olarak iyontoforez sisteminin kola uygulanışı. Pozitif yüklü ilaç molekülü uygulanan akım ile pozitif yüklü anot tarafından negatif yüklü katot tarafına giderken sistemik dolaşıma kalmaktadır. Burada ortamda bulunan diğer iyonlarda elektrik akımı ile hareket etmektedir

İyontoforezin avantajları:

- Uygulanan akımla ilacın belli bir oranla verilmesi sağlanır⁴³,
- İlacın deriden geçişi akıma bağlıdır, biyolojik değişkenlere daha az bağlıdır⁴⁴,
- İyontoforez uygulaması ile etkin maddelerin kontrollü olarak verilmesi sayesinde hasta uyuncu artırılabilir,
- Özel elektronik donanım içeren iyontoforez sistemleri ile hastalara doz hatırlatılması da gerekmeyecektir, çünkü elektronik saat devresi zamanı gelince otomatik olarak sistemi çalıştırmaya başlatabilir³⁴.

hareketleri ve iyontoforezin uygulanışı (Negatif elektrodun etkin maddeyi itecek şekilde etkin madde deposuna yerleştirildiğine ve iletken çözelti olarak NaCl çözeltisi kullanılan diğer elektroda da pozitif akım verildiğine dikkat ediniz)

İyontoforez uygulamasında ilaç geçişini etkileyen faktörler:

Elektrik akımı

Elektrik akımı uygulaması ile stratum korneum iyonlara daha geçirgen olur. Ama bu değişiklik akım uy-

gulamasının sonlandırılması ile 24 saatte tamamen geri döner. İyontoforetik çalışmalardaki yaklaşık 0.5 mA/cm²lik akım yoğunluğunun deriyi zedelemeyeceği kabul edilmektedir⁴⁵. Net yük taşıyan membrandan elektriksel olarak verilen iyon akımı elektroosmoz denen, çözücünün konvektif akımını ile de artırılabilir. Bu akımı pH ve ortamda bulunan diğer iyonlar gibi iyontoforezi etkileyen değişik faktörlerden etkilenebileceği belirtilmiştir. Eğer geçen molekül çözeltide mevcut diğer moleküllerden daha büyükse, küçük moleküllerin yarışmalı olarak daha fazla taşınması sonucunda daha az ilaç geçişi olur. İyontoforezde, çözeltideki NaCl derişiminin artırılmasıyla geçişin azaldığı bulunmuştur⁴³.

Doğru akım ile darbeleri akımın karşılaştırılması

Doğru akımda (DC), taşınan maddenin taşınma yönü değişmeden, tek bir doğrultudadır. Alternatif akımda (AC) ise, yön periyodik olarak değişir. DC **darbe** ya da **periyodik akım** olarak isimlendirilen akım uygulamasında ise akım periyodik olarak kesilir/değişir. Darbeleri akım ve doğru akım iyontoforez çalışmalarında kullanılmıştır⁴⁵ ve ilacın permeabilitesinde artış tespit edilmiştir.

Kullanılan akım yoğunluğunun, akım süresinin ve molekül yükü cinsinden çözelti pH'sının ve bunun etkin maddenin taşınması için önemli olduğu belirtilmektedir⁴⁶.

Sıçanlarda etanolamin, feniletilamin, glukozamin ve lidokainin topikal uygulamadan sonraki iyontoforetik geçişleri incelenmiştir. Burada lokal kan akımının deriden pasif geçişte önemli olduğu ancak iyontoforez esnasında maddelerin deriden geçişinde etkili olmadığı saptanmıştır⁴⁷.

Elektroosmotik akı

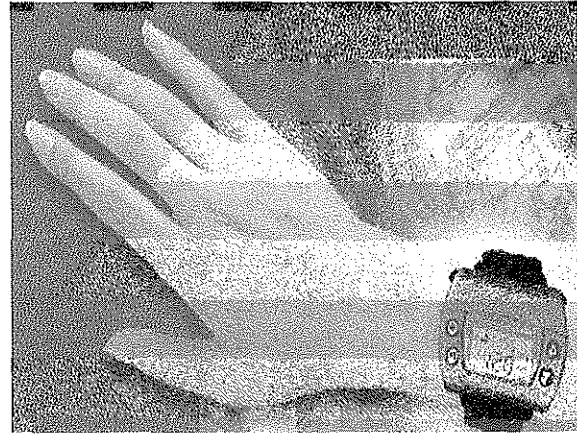
Eğer voltaj bir membranın iki tarafına uygulanmışsa, ortamdaki diğer yüklü moleküllerin geçişi ile oluşan çözücü akımı elektroosmotik akı olarak isimlendirilir⁴⁸. Burada yüklü moleküller akım ile taşınırlarken oluşan girdaba yüksüz maddelerde kapılarak daha yüksek oranda taşınabilirler. İyontoforezde elektroosmotik akımı artırarak yüksüz ilaçların penetrasyonunu artırmada kullanılabilir. Suyun, daha doğrusu ortamdaki sıvıların, deriden geçişi akım ile artırılır ve yüksüz ilacın transferi bu şekilde artabilir⁴⁸.

Ters iyontoforez

Molekülün vücuda verilmesi için kullanılan iyontoforetik taşınmanın tersine, molekülün ters voltaj/polarite uygulaması ile vücuttan geriye (dışarı) doğru ekstraksiyonudur. Bu teknik teşhiste, biyolojik sıvılardaki bazı maddelerin miktarının belirlenmesinde herhangi bir biyolojik örnek almadan, kan örnekleri almadan miktar tayini yapmak için kullanılır. Bu yöntemle kan glukoz düzeyi, deriden ters iyontoforez ile alınan glukoz miktarının belirlenmesi esasına dayanan teknikle tespit edilebilmektedir. *Glucowatch* isimli ticari cihazlar kola saat gibi takılarak kullanılabilir (Şekil 18.9).

Benzer şekilde deriden üre molekülünün elektrik akımıyla, ters iyontoforez uygulamasıyla toplama kabına çekilerek kan üre seviyesini tespit edebilen *üre ölçer saat* geliştirilebileceği belirtilmiştir⁴⁹.

İyontoforez ellerde aşırı terleme ile karakterize bir hastalık olan "Hiperhidrozis" tedavisinde de kullanılmaktadır. I2M firmasının (Innovation Material Medical, Fransa) ürettiği cihaz Avrupa ülkelerinde satılmaktadır⁵⁰.



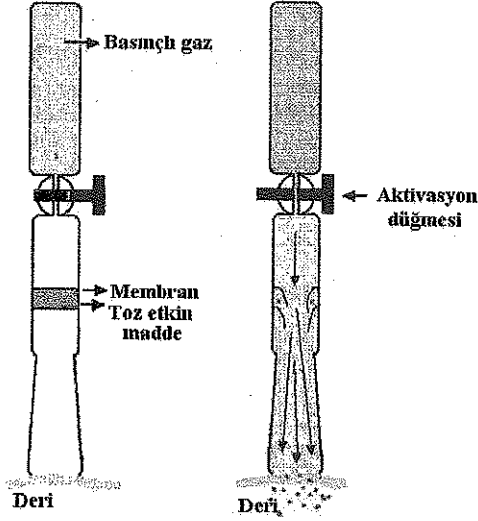
Şekil 18.9 Glucowatch® G2 Bio-grapher⁵¹ (Cygnus, UK)

1.4- Diğer fiziksel yöntemler

Bunlardan başka gaz itiş kuvveti kullanarak transdermal olarak tozların geçişinin artırılması da kullanılan yeni bir tekniktir ve araştırma aşamasındadır (Powderject, Chiron, İngiltere⁵²).

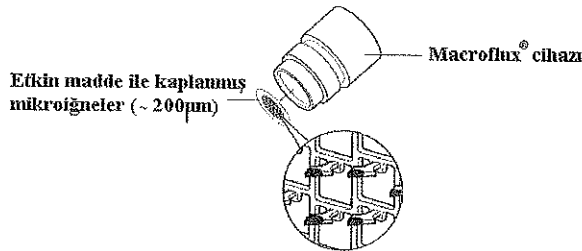
Kalem boyutlarında elle tutulan bir enjektör geliştirilmiştir. Gaz deposu, belli basınçta (50 bar⁴³) yırtılabilen membranlar arasında etkin madde ve susturucu içermektedir⁵³. Vana açılınca, sıkıştırılmış gaz ilaç odacığına girer ve ilaç kasetinin membranlarını patlatır. Gaz-

ilaç karışımı gazın yer çekimi ivmesinin iki katı kadar fazla hızlanmasına yol açar. Partiküllerin ortalama hızı (helyum itici olarak değerlendirildiğinde) 350-1000 m/sn'dir (Şekil 18.10). Tekniğin terapötik etkisi sıçanlarda invivo denemeler ile ispat edilmiştir. Çeşitli aşuların bu teknik ile uygulanmasını takiben immünizasyon sağlanmıştır⁵³.



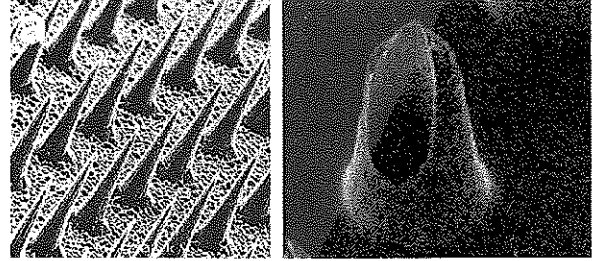
Şekil 18.10 Gaz basınçlı tabanca ile etkin maddelerin deriye uygulanmasının ve çalışma prensibinin şematik olarak gösterimi

Deriden geçişin artırılması için kullanılan diğer bir yöntem de mikro iğnelerin (microneedles) kullanılmasıdır. Bu ilaç taşıyıcı sistem Alza firması tarafından geliştirilmiştir ve mikro boyutta iğnecikler içerir, sistem deri üzerine konulduğunda herhangi bir acı hissi oluşturmadan mikro iğnecikleri deriye batırır ve çözeltiyi deri altına verebilir⁵⁴ (Şekil 18.11).



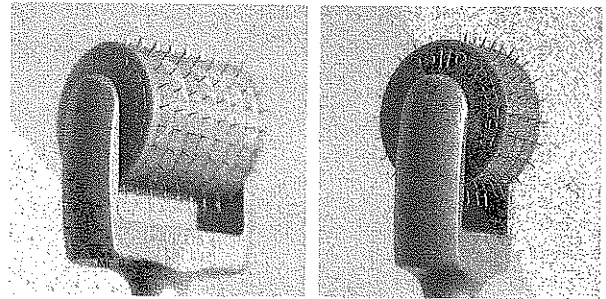
Şekil 18.11 MacroFlux® sisteminin şematik görünümü. Etkin madde kaplanmış mikro iğnelerin deriye uygulanmasını takiben deri içine difüzelebilmektedir, ayrıca mikro iğnelerin içinden etkin maddeyi veren tipleri de vardır⁵⁴

Benzer şekilde silikondan veya değişik polimerler kullanılarak hazırlanan mikro iğneler ile deriden geçişin artırılması üzerinde çalışılmaktadır⁵⁵. Bu şekilde stratum korneum da çok küçük delikler oluşturulup, daha sonra etkin madde içeren formülasyonun uygulanması ile daha yüksek oranda geçişin sağlanabileceği belirtilmektedir. Hatta ortası delik mikro iğneler bile hazırlanabilmektedir (Şekil 18.12). Etkin maddelerin bu deliklerden deriye verilmesi hedeflenmektedir.



Şekil 18.12 Mikro iğnelerin mikroskoptaki görüntüsü. Mikro iğneler deriye uygulandıklarında çok küçük delikler oluşturur ve bu deliklerden etkin madde kolaylıkla geçebilir. İğnelerin ortası delik olanları da yapılmıştır⁵⁵

DermaRoller ismi verilen ve üzerinde değişik sayıda mikro iğne içeren sistemler de benzer amaçlarla kullanılmak üzere piyasada mevcuttur (Şekil 18.13) ve FDA tarafından onaylanmıştır⁵⁶. Bunlar deriden geçişin artırılması yanında derinin uyarılarak yenilenme hızının artırılması, gençleştirme, selülit tedavisinde kullanılmaktadır⁵⁶.



Şekil 18.13 DermaRoller. Üzerindeki mikro iğnelerin uzunluğu ve sayısı değişik modellerinde farklıdır⁵⁶

2- Fizikokimyasal yöntemler ile deriden geçişin artırılması

2.1- İyonik Özellikler

Moleküllerin membrandan daha fazla oranda difüzyonunu sağlamak için fizikokimyasal özelliklerinden ya-

rarlanmak mümkündür. Stratum korneumun pH'sı deri yüzeyinden dermal tabakaya doğru, pH 4.5'dan pH 7.4 olana kadar yavaş yavaş artar. Deriye ilaç partiyonunun artırılmasını sağlayacak bir formülasyonunun hazırlanması ile deriden geçişin artışının sağlanabileceği düşünülebilir.

2.2- Aşırı doygunluk (Supersatürasyon)

Maddelerin deriden geçişi, donör kompartmandaki aşırı artırılması, doygun (supersatüre) çözeltisinin hazırlanması yoluyla daha da artırılabilir. Bu yöntem hidrokortizon asetat, bupranolol ve piroksikam gibi ilaçların permeabilitesini artırmada kullanılmıştır⁵⁷.

2.3- Enantiyo seçicilik

Derinin enantiyo seçiciliği hakkında çelişkili literatürler vardır. Prensipler olarak, eğer bir enantiyomer öncelikli olarak diğer formundan daha fazla deriden geçiyorsa, rasemik karışım yerine bu enantiyomer kullanılarak absorpsiyon artırılabilir⁵⁸.

2.4- Lipozom Formülasyonları

Tavşan derisine topikal olarak triamsinolon asetonidin, dipalmitoil-fosfatidilkolin ve kolesterolden hazırlanmış lipozomlar içinde (multilameller veziküller) uygulanması sonucunda dermis ve epidermisteki ilaç düzeylerinde çözelti halinde verilmesine göre daha yüksek miktarlar bulunmuştur⁵⁹. Son yıllarda transdermal ilaç taşıyıcı sistem olarak lipozomlar da denenmektedir. Lipozomların etkin maddelerin deriden geçişi için ilaç taşıyıcı sistem olarak yararlarını gösteren birçok çalışma vardır⁵⁹. Lipozom formülasyonlarının kullanıldığı kozmetik ürünler de gün geçtikçe artmaktadır. Ancak hala lipozomal formülasyonların deriden penetrasyon mekanizması hakkında bilgilerimiz azdır.

3- Kimyasal yöntemler ile deriden geçişin artırılması

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^{14,60} (Tablo 18.2).

Penetrasyon artırıcıların deriden geçişi artırmada değişik mekanizmalarla etkili olduğu saptanmıştır⁶⁰:

- Membran yapısında bulunan lipitlerin polar gruplarıyla etkileşmek yoluyla,
- Membran yapısında bulunan lipitlerin alkil zincirleriyle etkileşerek,
- Membran yapısında bulunan keratinle etkileşerek,
- Penetrasyon artırıcı madde, geçen maddenin stratum korneuma partiyon özelliklerini değiştirebilir ve bu nedenle geçişi artırabilir.

Penetrasyon artırıcı maddenin membran yapısında bulunan lipitlerle etkileşerek veya yapı içinde aralarında yer alması ile bazı boşluklar yaratması ve bu şekilde penetrasyonu artırdığı düşünülmektedir⁶⁰.

İyi bir penetrasyon artırıcı olan azonun penetrasyonu artırma mekanizması benzer şekilde açıklanmıştır. Azonun, kendisini membran yapısındaki uzun, doygun hidrokarbon zincirlerinin arasına soktuğu düşünülür. Membran yapısındaki lipitlerin bu yeni düzeni, membrandan geçen maddeye yüksek permeabilite sağlar⁶⁰. DMSO ise, interselüler keratini parçalar ve proteinlerle etkileşir. Molekülünün polar kısmındaki gruplarıyla proteinlerle etkileşir⁶¹. Aynı zamanda maddelerin stratum korneuma/deriye partiyon özelliklerini de değiştirebilir. DMSO'nun bazı oküler ve dermal dokulara zararlı etkileri belirtilmiştir⁶².

Tablo 18.2 Penetrasyon artırıcı maddelerden bazıları

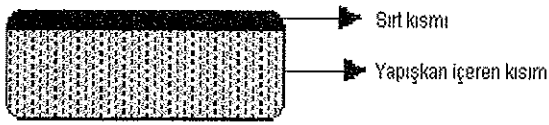
1,3 Didosil üre
1,3 Difenil üre
1,8-Sineol
3-Karen
7-Oksabisiklo 2,2-heptan
Askaridol
Azon
Desilmetil sülfoksit (DeDMSO)
Dimetil isosorbit
Dimetil formamit (DMF)
Dimetil sülfoksit (DMSO)
d-Limonen
İzopropil miristat
Karveol
Karvon
Menton
N-metil-2-prolidon
NNdimetil toluamit
Oleik asit
Pinen oksit
Propilen glikol
Pulegon
Sikloheksen oksit
Siklopenten oksit
Sodyum lauril sülfat
Terpinen-4-ol
Üre
α-Pinen
α-Terpineol

Son yıllarda transdermal yamaların tasarlanması ve kullanımı ile ilgili çalışmalarda oldukça fazla bir artış olmuştur. Bu sistemlerle ilgili pek çok patent alınmıştır ve genelde sistemik etki için tasarlanmışlardır. Genel olarak, transdermal yamalar üç çeşittir ve bunlar Şekil 18.14'de gösterilmiştir.

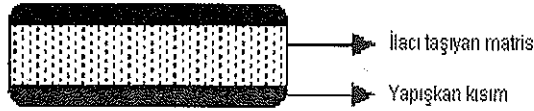
Piyasada bulunan bazı transdermal yamaların özellikleri Tablo 18.3'de belirtilmiştir.

Fenilpropranolamin ve propranolol, gibi ilaçlar da transdermal yoldan uygulanmak üzere patentlenmişlerdir.

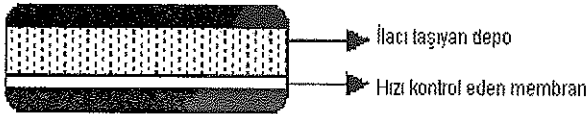
ADHESİF SİSTEMLER



MONOLİTİK SİSTEMLER



DEPO SİSTEMLER



Şekil 18.14 Bazı Transdermal yama tipleri (Adhesif sistemlerde etkin maddenin yapışkan içeren kısmıdadır)

Etkin maddenin deriden geçişinde öncelikle transdermal yamadan salınması, deri tabakalarına partiyonu ve derinin alt tabakalarına ulaşarak kan dolaşımına karışması söz konusudur. Tüm bu aşamalarda şimdiye kadar anlatılan geçiş yolları, etkili faktörler, mekanizmalar geçerlidir ve buna göre deriden geçiş gerçekleşir.

Deriden Geçişin Ölçümünde Kullanılan Cihazlar ve Bazı Teknikler

1- Difüzyon Hücresi Deneyle

1.1- Franz Hücresi

İn vitro difüzyon çalışmalarında en sık kullanılan alet Franz tipi difüzyon hücresidir⁶³. Bunlar dikey, yatay ya da bir çoğu bir arada çalışacak şekilde tasarlanmış olabilirler (Şekil 18.15).

Bunlar ya su banyosuna oturtularak, ya da ısıtma ceketleri yardımı ile sabit sıcaklıkta (37°C) çalıştırılırlar. Franz hücresinde geçecek maddeyi içeren donör kompartman reseptör kompartmandan bir membran ile ayrılır.

Friend⁶³ ve Gummer⁶⁴ değişik tipte difüzyon hücreleri ile ilgili araştırmalar yapmışlardır (Şekil 18.15).

Reseptör fazdaki madde konsantrasyonunun artışı, membrandan difüze olan madde miktarının ölçülmesi ve zamana göre grafiğe geçirilmesi ile belirlenir.

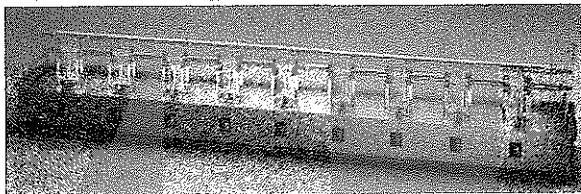
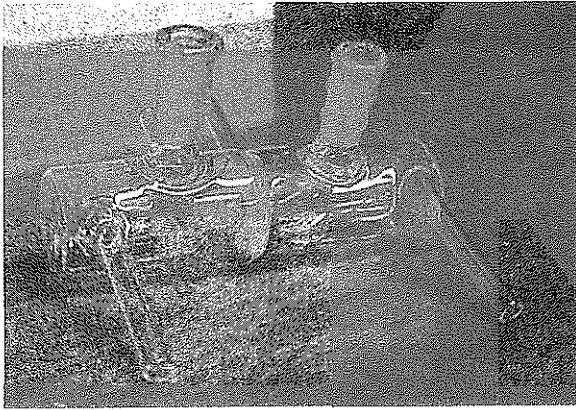
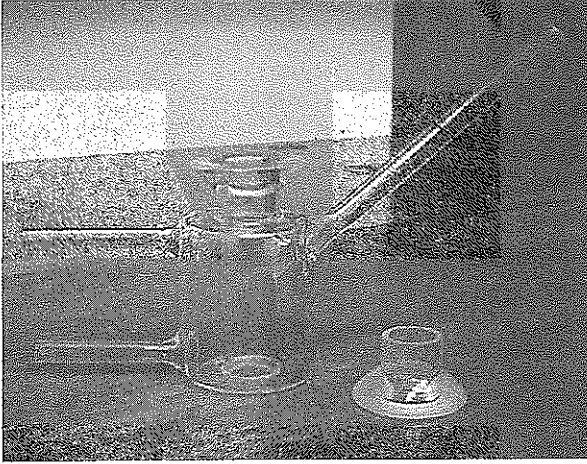
Maddenin geçiş özellikleri ve permeabilite katsayısı (K_p), permeasyon profilinden, Fick kanunları kullanılarak hesaplanabilir:

Tablo 18.3 Piyasada bulunan bazı transdermal yamalar¹⁴

Etkin madde	Üretici	Ticari ismi	Tür
Klonidin	Alza/Boehringer	Catapres-TTS	Depo
Estradiol	Alza/Ciba Geigy	Estraderm	Depo
Estradiol	Schwarz Pharma	Estradiol- 16 TDS	Monolitik
Estradiol	Schwarz Pharma	E ₂ /NETA-16 TDS	Monolitik
Isosorbit dinitrat	Nitro Electric Co.	Ferandol Tape	Monolitik
Nikotin	Ciba Geigy	Nicotinell TTS	Monolitik
Nikotin	Schwarz Pharma	Nicotine-TTS	Monolitik
Nitrogliserin	Alza/Ciba Geigy	Transderm nitro	Depo
Nitrogliserin	Key pharm.	Nitro-Dur-I	Monolitik
Nitrogliserin	Key pharm.	Nitro-Dur-II	Monolitik
Nitrogliserin	Schwarz Pharma	Deponit	Karışık monolitik
Nitrogliserin	Searle	Nitrodiac	Monolitik
Skopolamin	Alza/Ciba Geigy	Transderm scope	Depo

$$K_p = \frac{J(\text{mg cm}^2 / \text{h})}{C_{\text{donör}}(\text{mg} / \text{cm}^3)} \quad (18.1)$$

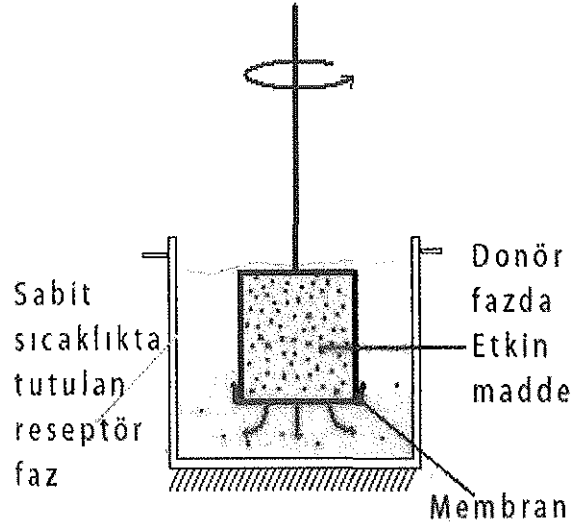
J: akı, C = donör kompartmandaki derişim.



Şekil 18.15 Franz tipi difüzyon hücreleri

1.2- Dönen Difüzyon Hücresi

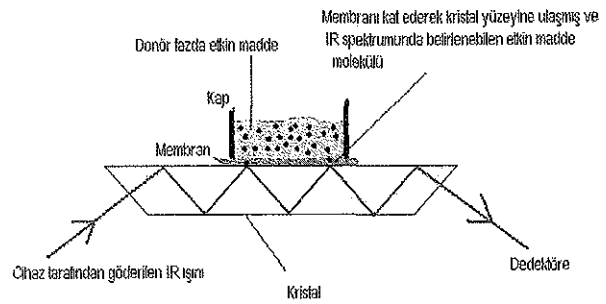
Dönen difüzyon hücresi statik reseptör fazdan membran ile ayrılmış dönen donör fazdan meydana gelir. Bu teknik membran transportunda in vitro model olarak kullanılmıştır⁶⁵ (Şekil 18.16).



Şekil 18.16 Şematik olarak, dönen difüzyon hücresinin çalışması

2- ATR-FTIR Spektroskopisi

Bilinen infrared spektroskopisi gibi çalışan bu cihaz kullanılarak, bir maddenin membrandan difüze olup diğer tarafta, kristal yüzeyine ulaşan miktarından, difüzyonun gerçek zaman kesitinde (anında) saptanması mümkün olmaktadır. Bu tekniğin hem in vivo hem de in vitro deri testlerinde kullanılabileceğini belirtmiştir⁶⁶ (Şekil 18.17)

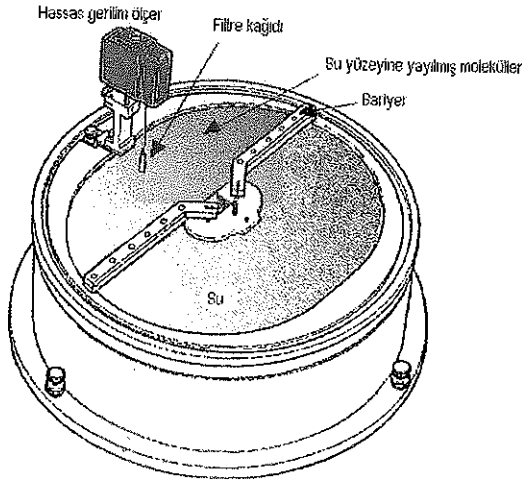


Şekil 18.17 ATR-FTIR cihazının deriden geçiş çalışmalarında kullanılması

3- Langmuir cihazı (Langmuir Yalağı)

Lipit ve lipit karışımlarının su yüzeyi üzerinde tek tabaka (monolayer) oluşturma özellikleri ve etkileşebileceği düşünülen maddelerin etkisinin incelenmesi için kullanılan bir yöntemdir. Yöntemde önce su yüzeyine lipit moleküllü ve/veya alkoldeki çözeltisi kullanılarak

yayılır, bariyerler (Şekil 18.18) kapatılmaya başlanır. Bu esnada su içine daldırılmış küçük bir filtre kağıdına bağlı hassas gerilim ölçerden gerilimler, zamana göre ölçülerek kayıt edilir ve izotermi elde edilir. Bu izotermden su yüzeyine yayılmış moleküllerin yüzey alanı belirlenebilmektedir. Aynı işlem lipit+etkileştiği düşünülen madde karışımı ile tekrarlanır. İzotermilerin ve molekül yüzey alanının (eğer madde lipite bağlanmışsa daha büyük bir yüzey alanı elde edilecektir) karşılaştırılması ile etkileşim hakkında fikir edinilir.



Şekil 18.18 Langmuir yalağı⁶⁷

Bu teknik, penetrasyon artırıcıların stratum korneum lipitleriyle etkileşimini incelemeye kullanılmıştır⁶⁷.

4- Işık Mikroskobu / Elektron Mikroskobu

Elektron mikroskobu penetrasyon artırıcı kullandıktan sonra deri hücrelerinin ve bunlardaki değişikliklerin görülmesi için kullanılmıştır. Stratum korneum, azon ve diğer madde karışımları ile işlenmiş ve stratum korneumun kesitlerinin mikroskop görüntüleri penetrasyon artırıcıların etkilerini incelemek için kıyaslanmıştır⁶⁸. Epidermisdeki stratum korneum lipitlerinin yapılanmalarındaki değişikliklerin görüntülenmesi, keratino-sitlerdeki değişimler ve etkileşmelerin saptanması için elektron mikroskobundan faydalanılabilmektedir.

5- Tarayıcı Confocal Lazer Mikroskobu

Bu yöntem lipozomların deriye penetrasyonlarını in vitro şartlarda incelemek için kullanılmıştır⁶⁹. Bu yöntemde floresan özellikli maddelerin membran yapısı içinde hangi bölgede (hücrelerarası boşluk veya hücre içi) olduğu belirlenebilmektedir. Üç boyutlu görüntüler verebilmektedir.

6- Ultrasonik Ses Dalgaları Kullanarak Görüntüleme

Yüksek frekanslı ultrasonik ses dalgaları ile görüntüleme, deri yapısının ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yeni fırsatlar sağlamaktadır. Deriyi etkileyen değişik etkenler bu yöntemle tespit edilmiştir. Deri yapısındaki değişikliklerin yanı sıra hücre içi ve hücreler arasındaki su ile ilgili ölçümler de yapılmıştır. Bu teknik, yapısal koşullardaki ve deri veya membrandan geçişteki değişiklikleri saptamada faydalı görünmektedir. Deri kalınlığını ölçmede de kullanılmıştır⁷⁰.

7- Elektron Spin Rezonans (ESR)

Bu teknik moleküler bileşenlerin rotasyonel hareketlerini ve deri hücrelerinin membranlarındaki yağ tabakalarından geçen moleküllerin pozisyonunu saptamada kullanılmıştır. Bazı penetrasyon artırıcıların fosfotidilkolin tabakalarındaki ve stratum korneumda geçen moleküllerin hareket serbestliğini artırdığı gösterilmiştir⁷¹.

8- Floresan Spektroskopisi

Bu teknik kullanılarak insan stratum korneumundaki lipit çifte tabakanın dinamik özellikleri ile yumurta fosfotidilkolini ve distearilfosfotidilkolinin sulu süspansiyonlarının dinamik özellikleri kıyaslanmıştır. Benzer sonuçların bulunması fosfotidilkolin yapısının stratum korneumun dinamik özellikleri için önemli bir bileşen olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır⁷².

9- Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR)

Abraham ve Downing, değişik oranlarda kolesterol ve seramit karışımlarından oluşan lipit çifte tabakanın akışkanlığını saptamışlardır. Sonuçta kolesterol içeriği ile in vitro membran lipit tabakasal yapılarının akışkanlığı arasında ilişki olduğu kanaatine varılmıştır⁷³.

10- Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (Differential Scanning Calorimetry, DSC)

Bu teknik stratum korneum lipitleri ve deri proteinleri ile taşıyıcı veya etkin madde arasında olası etkileşimle ilgili bilgiler verir. Proteinlerin ve lipitlerin orijinal piklerinin, etkin madde varlığında değişip değişmediğinin incelenmesi esasına dayanır. Terpenler ve oleik asidin 5-fluorourasil geçen madde olarak kullanıldığında,

penetrasyon artırıcı olarak etkili olup olmadıkları bu teknik kullanılarak araştırılmıştır. Bunların esas olarak interselüler lipit bölgeye etki ettiği ve bu yolla geçişi artırdıkları sonucuna varılmıştır⁷⁴.

11- Bilgisayarda Moleküler Modelleme

Bu yöntem (Computer Molecular Modelling) moleküllerin üç boyutlu bir şekilde bilgisayarda oluşturulabilmesini sağlayarak yapı aktivite ilişkilerinin geniş çapta değerlendirilmesine olanak verir. Biyolojik membranların yapısında bulunan maddelerin, permeasyon artırıcıların ve etkin madde moleküllerinin moleküler özelliklerinin membrandan geçişteki önemini anlamak için molekül üzerindeki yerel elektriksel yükler araştırılmıştır. Bunlar bilgisayarda çeşitli programlar kullanılarak hesaplanmış ve moleküler uyum ve minimum enerji konfigürasyonu (şekilleri) ve de hacimleri ölçülerek değerlendirilmiştir. Bu amaçla çoklu regresyon, PCA (Principal Component Analysis), yapay sinir ağları (Artificial Neural Network Analysis) gibi analiz teknikleri ve çeşitli bilgisayar programları (Stella gibi) kullanılmıştır^{25,37}.

12- Lazer Dopler Akış Ölçer (Laser Doppler Flowmeter)

Bu teknik dokudan lazer ışın demetinin yansımından faydalanır. Bu yöntemle dokudaki hareketli hücrelerin (kan hücreleri), hareket hızlarının ortalamasının hesaplanmasını sağlar.

Son yıllarda derinin canlılığının incelendiği değişik teknikler Oberg ve arkadaşları tarafından özetlenmiştir⁷⁵. Lazer Doppler metoduyla derinin en dış tabakasındaki (1 mm) mikrovasküler kan akımının sürekli ve acısız ölçümü yapılabilir. İn vivo olarak, insan stratum korneumunun bariyer fonksiyonları bu teknikle incelenebilmektedir. Metil nikotinatın etanol-propilen glikol karışımı içinde deriye uygulanması ile oluşan vazodilatasyondan hareketle metil nikotinatın deriden geçişi incelenmiştir. Vazodilatasyon lazer dopler cihazı ile belirlenmiştir. Çalışmada yedi zenci, sekiz beyaz ve altı Asyalı denek kullanılmış ve deriden geçişte bazı ırksal farklılıklar görülmüştür⁷⁶.

13- Model Membranlar

Deriden geçiş araştırmaları için epidermal bariyeri taklit edebilen in vitro membran modelleri geliştirme

yönünde bir çok girişimde bulunulmuştur. İzopropil miristat (IPM) gibi bir çok lipitten membran hazırlanabileceği ileri sürülmüştür. Seramit, palmitik asit, kolesterol (stratum korneum lipitleri) ve esterlerini içeren lipozomlar hazırlanarak model membranlar hazırlanmıştır^{77,78}.

Deri permeasyonunu taklit etmek için polidimetilsiloksan (PMDS) ve selüloz asetat gibi polimer membranlar da kullanılmıştır. PMDS membrandan nitrofenollerin geçişi ve PDMS membranın deri yerine kullanılıp kullanılmıyacağı da incelenmiştir ve PDMS ile deriden geçiş arasında benzerlik bulunmuştur⁷⁹. Membrana partiyon da önemlidir. Oktanol/su partiyon katsayısı da dikkate alınmıştır, ancak oktanolün deri lipidlerinin partiyon davranışlarını taklit etmede her zaman uygun bir çözücü olmadığına karar verilmiştir. Hekzan, medilenklorür veya silikon gibi başka solvanların oktanol yerine kullanılması önerilmiştir^{14,79}.

14- İzole organ modelleri

Bu amaçla tavşan kulağı kullanılmıştır⁶⁸. Taze olarak anestezi altındaki hayvandan kulaklar çıkarılmış ve kulak atar damarına bir kanül takılarak, dokuları canlı tutmaya yarayan perfüzyon çözeltisi atar damara verilmiştir. Toplar damarlardan perfüze olan çözelti toplanarak kulağın derisine merhem formülasyonu uygulanır ve perfüzyon çözeltisine geçen madde miktarı saptanmıştır. Bu şekilde naproksenin izole tavşan kulağından geçişi ve penetrasyon artırıcıların etkisi incelenmiştir⁶⁸.

Deriye Uygulanan Yarı Katı Preparatlar

Merhemler, haricen deriye sürülerek uygulanmak üzere hazırlanmış yarı katı preparatlardandır⁸⁰. Etkin madde ve taşıyıcı (sıvağ, vehicle) kısımlarından oluşur. Merhem içinde etkin madde çözünmüş halde veya süspansiyon/katı halde bulunabilir. Merhem sıvağı tek fazlı olabileceği gibi, emülsiyon halinde de olabilir. Etkin maddenin çözünürlük problemi varsa, daha fazla çözündüğü fazda çözülerek emülsiyon şeklinde bir merhem sıvağı içinde de hastaya sunulabilir.

Merhem: Deri üzerine sürülmek üzere hazırlanmış, haricen kullanılan yarı katı preparatlardır, S/Y emülsiyonu olanları da vardır ve yağ oranı yüksektir (% 70). Sürülebilir ve yumuşaktırlar, uygulandıkları zaman erimeleri

gerekmaz. Terapötik etkili merhemlerin deriyi yumuşatıcı ve koruyucu özellikleri de vardır ve bunlara ilaveten terapötik etkiye sahip etkin maddeler içerirler. Derine nüfuz etme yetenekleri vardır. Deri gözeneklerini tıkamazlar^{81,82}.

Pomat, aslında Fransızca merhem demektir. Yağlı sivağ ile hazırlanmış preparatlardır. Karakteristik kokuları vardır. Terapötik etkili olanlar etkin madde içerirler.

Krem: Krem terimi genellikle yumuşak ve emülsiyon tipinde kozmetik preparatlar için kullanılır. Dış fazı sudur (Y/S) tipinde preparatlardır.

S/Y tipinde olanları da vardır, ancak yağ oranı merhemden daha azdır. Preparatın pH'sı belirleyici olmamakla beraber, deri pH'sına daha yakın, yani hafif asidiktir. Farmasötik kremler haricen uygulanmak üzere hazırlanmış emülsiyon şeklindeki preparatlardır; süspansiyon olanlar da vardır ve etkin madde içerirler. Krem ifadesi emülsiyon şeklindeki taşıyıcılara özgü bir terimdir.

Losyon: Akışkan ve hidrofilik özelliği olan Y/S emülsyonlardır. Preparatın pH'sı belirleyici olmamakla beraber yaklaşık altı dolaylarındadır. Yağimsı ve yapışkan olduğu halde deride tutunma özelliğine sahiptir. Deri üzerinde oluşturduğu film tabakası gözle görünmez, salgıların çıkmasını engellemez ve kolaylıkla yıkanabilir⁸¹⁻⁸².

Sera: Yüksek oranda mum ihtiva eden preparatlardır. Merhemler gibi deriye sürülmek üzere hazırlanırlar. İçerdikleri fazla mum nedeni ile deri üzerinde erimezler, bu nedenle daha ziyade koruyucu amaçla doğrudan veya bir bez üzerine sürülmüş olarak tatbik edilirler. Genellikle astrenjan ve stimülan maddeler için sivağ olarak kullanılırlar⁸¹⁻⁸².

Pasta: Bünyelerinde % 50-70 oranında çözünmemiş katı madde içerirler. Koyu kıvamlı merhemlerdir. İçerdikleri toz maddeler nedeni ile hafif kurutucu etkileri vardır. Bu şekildeki bir taşıyıcı içine konulmuş etkin madde daha geç absorbe olur. Genellikle astrenjan ve antiseptik maddeler için sivağ olarak seçilirler. Patların sivağları çoğunlukla yağlı hidrokarbon sivağlarıdır, ancak pektin, kitre zambkı, jelatin, nişasta gibi suda çözünebilen müsülaj maddeler de olabilir⁸¹⁻⁸².

Merhem Sivağları

Sivağ merhemini ya da yarı katı preparatın taşıyıcı kısmıdır. İdeal bir merhem sivağının taşınması gereken özellikler şöyle sıralanabilir^{81,82}:

- 1- Deriye veya sürüldüğü bölgeye zararlı etkileri olmamalıdır,
- 2- Stabil olmalı ve kullanım süresince bozunmamalıdır,
- 3- Göze uygulanan veya koruyucu merhemler hariç penetrasyon kabiliyeti fazla olmalıdır,
- 4- Su tutma yeteneği olmalıdır,
- 5- Etkin maddeyi uygulama sonrasında kolayca salmalıdır,
- 6- Koruyucu merhemler ve güneşten koruyucu ürünler hariç, kolay yıkanabilir olmalıdır,
- 7- Etkin madde ile geçimli olmalıdır,
- 8- Ucuz olmalıdır.

Göz merhemlerinde bunlara ilaveten steril olması zararlı boyutta iri partikül içermemesi, (zoum) yumuşatıcı etkisinin olması, oluşturduğu film tabakasının gözü rahatsız etmeyecek boyutta olması, uygun viskozlukta ve gözyaşı ile karışabilir olması gibi özelliklerinin de olması istenir.

Merhem sivağlarının sınıflandırılması:

Merhem sivağları şu şekilde sınıflandırılabilir^{81,82}:

- 1-Hidrokarbon sivağları,
- 2-Absorpsiyon sivağları:
 - a-Anhidrolup su tutabilen sivağlar,
 - b-S/Y tipi emülsiyon sivağları,
- 3-Su ile yıkanabilen sivağlar,
- 4-Suda çözünebilen sivağlar.

1- Hidrokarbon sivağları

Bunlara yağlı sivağlar da denilebilir. Su içermezler ve kolaylıkla su tutamazlar. Suda çözünemediklerinden, deri üzerinden kolaylıkla uzaklaştırılmazlar. Deri üzerinde örtücü bir tabaka teşkil ederler. Bu amaçla en çok vazelin kullanılır. *Vazelin* (parafin) petrolden elde edilir. İyot, fosfor, fenol ve kükürdü çözebilir. Alkolde az, organik çözücülerde çok çözünür. Lanolin veya setil alkol ilavesi ile su tutma özelliği kazanır. *Plastibase 5* kısım polietilen ve 95 kısım sıvı parafin karışımından oluşmuş patentli bir sivağdır. *Katı parafin*, merhem sivağlarına kütle ve kıvam verici olarak ilave edilir. *Domuz yağı*

(Adeps Suillus, Axonge Lard) ise domuzun böbrek üstü bezlerinin etrafındaki yağlardan elde edilir. Az su tutma özelliği vardır. Kolay bozulur. *Jelene* ise, Amerikan patentli madeni yağlar ile yüksek molekül ağırlığına sahip yağların birleştirilmesinden oluşan bir sivağdır. *Ceresin* (yer mumu) beyazımsı-sarı renkli ve yarı katı bir sivağdır. Küçük zincirli hidrokarbon karışımından oluşmuştur. Balmumu, cetaceum (balık nefsi), karnau-ba mumu, hayvansal ve bitkisel kaynaklı trigliseritler, hidrojenlenmiş pamuk, yer fıstığı yağı ve hint yağı ve silikonlar da bu gruptandır.

2- Absorpsiyon sivağları:

Su tutabilen sivağlardır. Eczacılıkta ve kozmetikte çok kullanılırlar. Antiseptik ilaçlar bu sivağlardan daha fazla oranda deriye geçebilirler. Deriyi yumuşatıcı (emolyan-emofliant) etkileri vardır. Genellikle S/Y emülsiyonu oluştururlar. İki grupta incelenirler:

2.1- Anhidr olup su tutabilen sivağlar:

Susuz lanolin: Koyun yününden (yapağıdan) elde edilir. Açık sarı renkte, merhem kıvamında, suda erimeyen ve ağırlığının iki katı kadar suyu kıvamını kaybetmeden tutabilen bir sivağdır. Diğer sivağlara su tutma yeteneğini artırmak için ilave edilebilir. Su tutma özelliği, yapısında bulunan setil ve lauril alkol gibi alifatik ve triterpenik alkollerden, kolesterol ve türevlerinden ileri gelir.

Hidrofil vazelin: Lanolin kadar su tutabilen, ancak koku ve kıvam açısından daha uygun olan ve iritan olmayan bir merhem sivağı geliştirme çalışmaları sonucu elde edilmiş bir karışımdır. % 3 kolesterol, % 3 stearyl alkol, % 8 beyaz balmumu ve % 86 beyaz vazelin karışımından ibarettir. S/Y emülsiyonu oluşturur.

2.2- S/Y tipinde emülsiyon oluşturabilen sivağlar:

Bunlar kendileri S/Y tipinde emülsiyon halindedir ve daha fazla suyu tutabilirler. Lanolin, Kold krem örnek olarak verilebilir. Lanolin % 20-25 oranında su içerecek şekilde hazırlanmıştır. % 65 susuz lanolin, % 20 su ve % 15 sıvı parafin yada % 75 susuz lanolin ve % 25 su içeren karışım olarak kullanılır. Kold Krem ise, TK'ne göre % 7 beyaz balmumu, % 8 balık nefsi, % 60 badem yağı ve % 25 su içerecek şekilde hazırlanır. Kold Krem beyaz balmumu ve balık nefsinin su banyosunda (70°C) eritilip, badem yağının ilave edilerek ve karıştırılarak

hazırlanan yağ fazının aynı sıcaklıktaki suyla karıştırılıp soğutulmasıyla elde edilir. Burada emülgatör olarak görev yapan balmumu ve balık nefsidir. USP-24 ve NF-19'de yer alan Kold Krem formülleri ise, boraks içerir ve burada borakstaki sodyum ile balmumu ve balık nefsindeki yağ asitleri sodyum tuzu teşkil ederek emülgatör oluştururlar⁸³. Bu, hazırlama esnasında oluşur.

3- Suyla yıkanabilen sivağlar:

Genellikle Y/S tipi emülsyonlardır. Dış fazı su olan kremler de bu gruptandır⁸⁴. Yapılarında su bulunur ve daha fazla da su tutabilirler. Suda çözünme özellikleri yoktur; ancak dış fazlarında su olduğu için kolaylıkla yıkanabilirler. Dış fazdaki su nedeniyle mikrobiyolojik bulaşmaya daha açıktırlar. Ayrıca bu su, uçabilir. Hidrofil Merhem en iyi örnektir.

4- Suda çözünen sivağlar:

Bunlar yağsız merhem sivağları olarak da bilinirler. Yapılarında su bulundurmazlar, fakat suda çözünme veya su ile yıkanabilme özellikleri vardır. Deri üzerindeki örtücü etkileri S/Y tipi emülsiyon olanlardan daha azdır. Bu gruba en iyi örnek polietilen glikol merhemidir. PEG (Polietilenglikol) merhemi % 40 PEG 4000 ve % 60 PEG 400 karışımıdır. Ayrıca kitre, pektin, aljinatlar, nişasta, metil selüloz ve karboksimetil selüloz ile hazırlanan jeller de bu guruba dahildirler.

Merhemlerin kullanılma amacına veya farmakolojik etkilerine göre sınıflandırılması:

1-Keratolitik etkili merhemler:

Bunlar derinin boynuzsu tabakasını yumuşatmak veya yok etmek için kullanılan merhemlerdir⁸⁴. Bu merhemlerde salisilik asit (% 4-10), rezorsin (% 2-4), ihtiyol (%10-20) ve kükürt (% 4-10) kullanılır. Trikloro asetik asit oldukça kuvvetli keratolitik etkiye sahiptir.

2- Keratoplastik etkili merhemler:

Derinin koruyucu tabakasının kalınlığını artırmak için kullanılan merhemlerdir. Salisilik asit %1-2 oranında keratoplastik etki göstermektedir.

3- Antiseptik merhemler:

Mikroorganizma veya mantar enfeksiyonlarına karşı kullanılan merhemlerdir⁸⁴. Antibiyotiklerden tetrasiklin (% 1-3), neomisin (% 0.5-5), kloramfenikol (% 1-3); antifungallerden ise undesilenik asit ve tuzları (% 5-20),

benzoik asit, salisilik asit, kükürt, civa amonyum klorür, griseofulvin, natamisin ve mikonazol kullanılmaktadır.

4-Antipüriritik merhemler:

Bunlar kaşıntı gidermek amacıyla hazırlanmışlardır. % 0.25 mentol, % 0.5 fenol, % 2 kafur içeren merhemler bu amaçla hazırlanabilir.

5-Lokal anestezi etkili merhemler:

Bunlar derinin belli bir bölgesindeki akut acıyı azaltmak için kullanılır⁷². Bu amaçla benzokain (% 1-20), lidokain (% 2-5) gibi maddeler kullanılır. Emla® isimli ticari ürün, diş eti ve ağız mukozasında lokal anestezi etkili göstermesi için diş hekimliğinde oldukça sık kullanılmaktadır.

6- Lokal analjezik etkili merhemler:

Bunlar haricen antiromatizmal ve antiinflamatuvar etkili maddeleri içeren ve lokal etki göstermesi için hazırlanmış merhemlerdir⁸⁴. Kapsikum (% 2-4), metil veya etil salisilat (% 5-10) veya % 1-4 oranında naproksen, etofenamat, diklofenak gibi antiinflamatuvar etkili maddeler içeren merhem veya yarı katı preparat şeklinde hazırlanmış preparatlar vardır.

7- Yumuşatıcı/nemlendirici özelliği olan merhemler:

Bunlar deri yüzeyini yumuşatarak derinin normal esnekliğini sağlayan merhemlerdir. Deriyi, yüzeyini kaplayarak bir film tabakası oluşturmak ve nem kaybına engel olmak yoluyla yumuşatan merhemlerdir. Aslında bu, sivağın özelliğinden ileri gelir. Yağlı maddelerden örneğin silikon, vazelin ve lanolinin bu şekilde etkileri de vardır. Gliserinin de deri üzerine uygulandığında yumuşatıcı ve nemlendirici özelliği vardır.

8- Koruyucu merhemler:

Bunlar derinin üzerinde daha uzun süre kalabilen maddeleri (silikon ve türevleri, vazelin, çinko oksit, nişasta gibi) içeren yarı katı preparatlardır. Derinin üzerinde uzun süre kalabilirler ve deriyi hava, nem, kimyasal maddeler ve çözücülerden, bunları kendi bünyelerine almak sureti ile veya koruyucu tabaka oluşturmak yoluyla korurlar⁸⁴. Deriyi ışığın zararlı etkilerinden koruyan güneş kremleri veya UV filtreleri de bünyelerinde güneş ışınını absorbe edebilen homosilat, sinoksat, metil antranilat, oktil metoksi sinamat, oktokrilen ve

avobenzon gibi maddeleri değişik oranlarda içeren sistemlerdir. Bu maddelerin formüldeki oranı, ürünün değişik ışıktan koruma faktörüne sahip olmasını sağlar. Ancak bunlar genellikle kolay sürülebilirliği için viskoziteleri daha az ve akıcı sıvı şeklinde hazırlanırlar.

9- Sistemik etkili merhemler:

Bunlar deriye veya mukozaya uygulandıklarında sistemik etkiye sahip olabilen merhemlerdir⁸⁴. Kortizon, nitrogliserin ve östrojen gibi maddeler çok az miktarlarda bile kana geçse farmakolojik etkiye sahip olabilen maddeler olduklarından, uygulandıklarında sistemik etki oluşturabilirler.

Merhem sivağından etkin maddenin salımına etki eden faktörler:

Merhemlerin uygulandıklarında, istenen etkiyi gösterebilmeleri için, öncelikle etkin maddelerin sivağdan salınması gerekir. Sivağın ve etkin maddenin özellikleri buna etki eder. Ayrıca uygulanan bölgenin özellikleri de göz önünde tutulmalıdır. Bu nedenle perkütan emilime etki eden faktörler^{80,82}:

- 1- Etkin maddeye ait faktörler,
- 2- Sivağa ait faktörler,
- 3- Uygulanan bölgeye veya bireye ait faktörler olmak üzere üç grupta incelenebilir.

Etkin maddeye ve bireye ait özellikler daha önce "Deriden Etkin Maddelerin Geçişini" bölümünde incelendiğinden burada sadece sivağa ait faktörler incelenecektir.

Sivağa ait faktörler:

1-Sivağın cinsi ve özellikleri: Etkin maddenin yağ/su partiyon katsayısı ile sivağın yağ/su partiyon katsayısı önemlidir. Eğer sivağ, etkin maddenin yağ/su partiyon katsayısı göz önüne alındığında, etkin maddenin çok fazla içinde bulunmak isteyeceği özellikte seçilirse, etkin madde sivağı kolay terk etmek istemeyecektir. Etkin maddenin deriye olan ilgisinin sivağa olan ilgisinden fazla olması istenir. Ancak sivağ, kolay ve hızlı penetre olma özelliğine sahipse, birlikte etkin maddeyi de sürükleyerek onun da deriden geçişini hızlandırabilir. Etkin madde her ne kadar yağda çözünürlüğü arttıkça daha fazla deriden geçebiliyorsa da, etkin maddenin suda da bir miktar çözünürlüğünün olması gerekir.

2- Sıvağın pH'sı: Etkin maddeler kendi pK_a 'larına yakın pH'larda daha fazla non-iyonize haldedirler ve deriden daha fazla geçebilirler. Sıvağın pH'sı etkin maddenin iyonize/non-iyonize dengesini etkiler. Örneğin poliakrilik asit jelleri nötral pH'larda ancak jel karakterindedirler ve bunlar asidik pK_a 'ya sahip etkin maddeler için çok uygun olmayabilirler.

3- Sıvağ ile etkin maddenin kimyasal olarak etkileşmesi: Sıvağı oluşturan kimyasal maddedeki hidrojen bağı yapabilecek gruplar, sıvağın anyonik veya katyonik özellikte olması, etkin madde ile etkileşmenin de olabileceğini gösterir. Etkin madde ile kimyasal olarak etkileşebilecek sıvağlar tercih edilmemelidir. Örneğin, poliakrilik asit jelleri yapısındaki $-COO^-$ grubundan dolayı, pozitif yüklü (katyonik) etkin madde molekülleri ile kimyasal olarak geçimsiz olabilir.

4-Sıvağa ilave edilen maddeler: Formül hazırlanırken etkin maddenin daha fazla deriden geçmesini temin etmek için formüle penetrasyon artırıcı veya etkin maddenin çözünürlüğünü artırıcı maddeler ilave edilebilir, ancak bunlar deriden etkin maddenin geçişini etkiler. Propilen glikoller, polietilen glikoller ve alkoller etkin maddenin çözünürlüğünü artırmak için formülasıya ilave edilebilirler.

Jeller

Jeller de etkin maddelerin deriye uygulanması için, merhemler gibi taşıyıcı/sıvağ olarak kullanılabilirler. Jel terimi 1800'lü yıllarda ortaya atılmıştır. Jeller küçük katı madde veya çözünmeyen parçacıklarının sıvı ortamda dağılması ile oluşmuşlardır⁸⁵. Jeller küçük inorganik partiküllerin süspansiyonu veya aralarına su molekülü girmiş büyük moleküllerin oluşturduğu yarı katı sistemler olarak tanımlanmaktadır^{86,87}.

Jel oluşturmak üzere pek çok değişik madde kullanılır. Bunlar:

Jel yapıcı maddeler

1-Proteinler

Kollajen

Hayvansal dokuların bağlayıcı ve temel dokusudur. Glisin ve pirolin türevleri gibi maddelerden oluşmuş bir kopolimerdir. Oldukça düşük konsantrasyonlarda bile (% 0.1-0.3) yeterli kıvamda jel oluşturabilirler. Şef-

faf jelleri hazırlanabildiğinden, oftalmik preparatlarda kullanılabilirler⁸⁷.

Jelatin

Hayvansal kollajenin asit (Jelatin A) veya alkali (Jelatin B) ile hidrolizi sonucu elde edilir. Jelleşme kabiliyetlerini gösteren "bloom" sayısı ile ifade edilebilirler. % 50'a dek çözeltileri hazırlanabilir.

Jelatin A'nın izoelektrik noktası 7-9 ve jelatin B'nin izoelektrik noktası 4.7-5.2'dir. Jelatin A, pH 7'den küçükse pozitif (katyon), pH 8'den büyükse negatif (anyon); jelatin B ise pH 4.7'den küçükse katyonik, pH 5.2'den büyükse anyonik özelliktedir⁸⁷.

2-Polisakkaritler

Aljinatlar

Deniz ürünlerinden seyreltik asit muamalesi sonucu elde edilirler. Üronik asit, mannuronik asit ve türevlerini ihtiva ederler. Poliglukuronik asit oranı arttıkça, saydamlık özelliği artar. Tek değerli iyonlarla (Na^+ gibi) çözünen jeller oluştururken, iki değerlikli katyonlarla (Ca^{++} gibi) suda çözünmeyen jeller oluştururlar. Kalsiyum aljinat jeli içinde vankomisin yara iyileşmesinde faydalı bulunmuştur⁸⁸. Aljinat ve jelatin içeren ve sünger tipinde preparat gümüş sülfadiyazın veya gentamisin ile hazırlanmış ve dört gün süreyle salım yaptığı belirtilmiştir⁸⁹.

Agar

Deniz ürünlerinden elde edilen anyonik bir polisakkarittir. Agaroz ve agaropektin içerir. Düşük konsantrasyonları yeterli kıvamda jel oluşturur (% 0.1).

Karragen

Deniz yosunlarından elde edilen ve yapısında sülfat taşıyan bir polisakkarittir. Tek değerli iyonlarda özellikle K^+ ile jel yapısı oluşturur⁸⁷.

Kitozan

Kitozan, mantar ve bakterilerin duvar hücreleri, yengeç ve böcek kabuklarında doğal olarak bulunan polisakkarit yapısındaki kitinin kısmen diasetillenmiş halidir. Düşük pH'larda jel oluşturma yeteneği vardır; bu amaçla laktik asit, borik asit ve asetik asit kullanılmaktadır. %1-2 konsantrasyonda bile jel oluşturabilirler^{90,91}.

Glisirizin

Meyan kökünden elde edilir, glisirizik asit içerir. % 2-3 konsantrasyonlarda jel oluşturur⁸⁷.

Arap zımkı, kitre zımkı ve pektin de bu gruptandır.

3- Yarı sentetik polimerler**Sodyum karboksimetilselüloz (Na-CMC)**

Bitkilerden elde edilerek yarı sentetik hale getirilir. Jel-ler özellikleri pH'dan fazla etkilenmez. Al⁺³ ve Fe⁺² katyonlarla sertliği artar⁸⁷.

Metil selüloz (MC), Hidroksipropilselüloz (HPC) ve Hidroksipropilmetilselüloz (HPMC)

Selülozun bir seri işleme tabi tutulması ile elde edilir. HPC soğuk suda daha fazla çözünür. Farmasötik ürünlerde viskozluğu artırmak için kullanılır. Değişik viskoziteye sahip tipleri vardır.

4- Sentetik polimerler**Polivinil alkol (PVA)**

Hidrofilik bir polimerdir. %10-15 oranında jel özelliği gösterir.

Poliakrilik asit kopolimerleri (Carbopol® Karbomer)

Suda bir süre bekleterek şişirilip, çözüldükten sonra pH 5-10 arasına getirilirse jelleşirler. Plastik akış özelliği gösterirler.

Poliakrilamidler

Hidrofilik özellik gösterirler. % 4-10 konsantrasyonda jelleşirler. Pseudoplastik akış gösterirler.

Poloksamerler

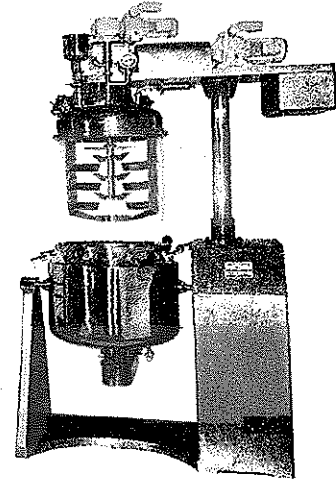
Polietilen oksit ve polipropilen oksit yapısındadırlar. Sıcakta jelleşirler. Kolaylıkla yıkanabilirler. %15-20 oranında jel özelliği gösterirler. Bunlardan başka bazı killer ve alüminyum hidroksit jelleri de inorganik jel yapıcı maddeler olarak gruplandırılmaktadır.

Merhem hazırlama yöntemleri:**1-Soğukta karıştırma yöntemi:**

Etkin madde ve sıvağ temiz bir cam plaka üzerine veya cam havana konulur ve spatül veya havan eli yardımı ile ezilerek karıştırılır.

2-Eritme yöntemi:

Yağlı maddeler bir kapta, sulu fazı oluşturan maddeler ayrı bir kapta su banyosu üzerinde tektür oluncaya kadar karıştırılır (Şekil 18.19). İç faz, dış fazın üzerine, aynı sıcaklıkta iken dökülerek karıştırılır, bir müddet bekletildikten sonra karıştırılarak soğutulur. Sonra tüplere doldurulur. Eğer merhem emülgatörü hazırlama esnasında oluşuyorsa, bunun oluşmasına izin verecek kadar uzun süre beklenmelidir. Patlar da bu yöntemle hazırlanırlar.

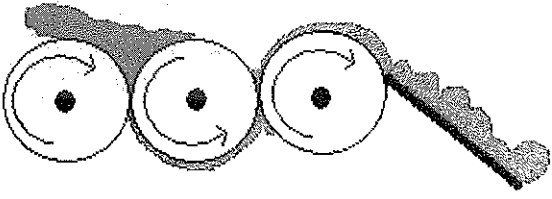


Şekil 18.19 Merhem hazırlamada kullanılan ısıtma ceketli bir karıştırıcı

3-Kimyasal reaksiyon sonucu elde edilen merhemler:

Bu tip merhemlerde etkin madde kimyasal reaksiyonla elde edilmektedir. En iyi örnek beyaz cıva merhemidir. Bu merhem etkin maddesi olan amonyaklı cıva, cıva klorür ve amonyağın reaksiyonu ile hazırlama esnasında oluşur. Günümüzde kullanılmamasına rağmen eski kaynaklarda bir hazırlama yöntemi olarak geçmektedir⁹².

Merhemler hazırlandıktan sonra, tektür haline getirmek için merhem değirmeninden de geçirilebilir. Birbiri ile uyumlu olarak dönen üç silindir vardır. Silindirlerin aralarındaki boşluk ayarlanabilir, dolayısı ile silindirler merhemi istenen oranda ezebilir. Son silindirden geçen merhem toplayıcı bıçak vasıtası ile toplanır. (Şekil 18.20)



Şekil 18.20 Merhem değirmeninin şematik yapısı

Steril merhem hazırlama:

Göz veya yara için kullanılacak merhemler steril olmak zorundadırlar ve aseptik koşullarda hazırlanırlar. Eğer etkin madde ve sivağ dayanıklı ise, 150°C'de 2 saat veya 160°C'de 1.5 sat kuru hava ile sterilize edilirler⁸⁰⁻⁸². Emülsiyon ise, 100°C'de 30 dakika yağ ısı ile sterilize edilir. Merhemlerin konulacağı kaplar ise, 140°C'de 3 saat veya % 0.001'lik benzalkonyum klorürün %70 alkoldeki çözeltisi ile 24 saat işlenerek de sterilize edilebilir^{80,82}.

Merhemlerde yapılan kontroller:

1-Etkin madde miktar tayini

2-Homojenite: Göz ile veya mikroskop altında merhemmin homojen olup olmadığı araştırılır,

3-Sivağ özelliklerinin incelenmesi: Sabunlaşma indisi, iyot ve asitlik indisi ve pH'sı incelenir,

4-Su içeriği

5-Reolojik kontroller

6-Stabilite testleri

7-Mikrobiyolojik kontrol: Herhangi bir merhemde (kozmetik veya tedavi amaçlı) *P.putida*, *P.Multivorans*, *P. Maltophilis*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Clebsiella* türleri, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* türleri, *Staphylococcus aureus*, *Candida* türleri, *Acinebacter anitratus* ve *Klebsiella* türü mikroorganizmalardan hiç bulunmamalıdır. Kullanılan antimikrobik maddenin etkinliğini USP 26⁹³, yarı katı preparatta bulunan koruyucu maddenin preparatı bekletme ile 14 gün boyunca başlangıç mikroorganizma sayısını % 0.1'den fazla artırmayan ve 28. günde de istenen sınırların altında tutabilen miktarı olarak tanımlamıştır. FDA⁹⁴ ise, bekletme ile 28. günde % 0.01'in altında üremeye izin veren koruyucu (antimikrobik) madde miktarı olarak tanımlamıştır.

8-Sterilite kontrolü: Göz merhemleri ve yara ve yanıklara uygulanacak merhemler gibi özellik arzeden merhemler için uygulanır, diğerleri için mikrobiyolojik kontroller yapılır.

9-Partikül içeriği: Göz merhemleri için önemlidir. Göz merhemleri kesinlikle metal parçası veya partikül (20 µm'den büyük) içermemelidir.

10-Etkin maddeyi salma özellikleri incelenir.

Etkin maddenin sivağdan salınmasının incelenmesi için değişik yöntemler kullanılabilir. İdeal bir merhem sivağının en önemli özelliği etkin maddeyi istenen hız ve oranda salma yeteneğinin olmasıdır. Farklı sivağlar aynı etkin maddeyi değişik hızlarda ve oranlarda salabilirler, dolayısı ile etkin madde için en uygun sivağın seçilmesi ve bulunması gerekmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalar in vitro ve in vivo yöntemler olmak üzere iki gruba ayrılabilirler:

1- In vitro yöntemler:

1.1-Agar jeli deneyleri:

Bir petri kutusu içinde belli kalınlıkta hazırlanan agar jelinin orta bölgesine uygulanan merhemden etkin maddenin salımı incelenebilir. Örneğin salisilik asit içeren değişik merhem sivağlarından etkin madde salımının incelenmesi için, merhemler, içinde demir III klorür bulunan agar jeline uygulanır ve belli zaman sonra salisilik asitle renk oluşturan demir III klorürlü agar jelindeki renkli halkaların büyüklükleri değerlendirilir. Oluşan bu halkaların büyüklükleri salisilik asidin merhem sivağından salım hızı ile orantılıdır. Benzer bir deney agar jeli yerine demir III klorür emdirilmiş filtre kağıdı ile yapılırsa kağıt kromatografisi adını alır⁹⁵.

1.2-Mikrobiyolojik yöntem:

Yukarıda anlatılan deneye benzer şekilde, üzerine mikroorganizma ekilmiş agar jeli kullanılır. Merhemden antibiyotiği salma hızı, agar jeli üzerinde mikroorganizmaların antibiyotik ile ölmeleri sonucu oluşan zonların çapı ile orantılıdır.

1.3- Difüzyon deneyleri:

Etkin maddenin merhemden salım hızı zarlı veya zarsız olarak difüzyon hücrelerinde incelenebilir. Zar ya da membran olarak selüloz, selüloz türevleri, silikon veya yapay membranlar kullanılabilir. Difüzyon hü-

resinin merhem uygulanan bölümü ve merhemden etkin maddenin çıkarak ulaştığı bir alıcı bölümü vardır. Zamana karşın, alıcı kısımdan örnekler alınarak analiz edilir ve salım hızı ve kinetiği incelenir. Membran olarak kadavra veya ameliyat sonrası elde edilen insan derisi de kullanılabilir. Bu deneylerde daha çok Franz tipi difüzyon hücreleri kullanılır.

1.4- USP yöntemi:

Bu amaçla USP26'de belirtildiği şekilde in vitro salım deneyleri yapılır. Bu konuyla ilgili daha detaylı bilgi için "Çözünme hızı testleri" bölümüne bakınız. Transdermal sistemler için USP99'de belirtilen çözünme hızı test aletlerinden inen çıkan silindir, palet/disk, palet/cam ve tel kafes (usp apparatus 5, 6 ve 7) içine yarı katı preparat/merhem konularak salım deneyleri yapılabilir. Ancak en iyi sonucu Franz tipi difüzyon hücreleri vermektedir⁹⁶. Difüzyon hücrelerine preparata uygun bir membran konulabilir veya merhem tipinde ise membran konulmadan da salım deneyleri yapılabilir⁹⁶.

2- İn vivo yöntemler:

Bu amaçla insan denekler kullanılabildiği gibi, hayvanlar da denek olarak kullanılabilirler. Bunun için merhem, deriye uygulandıktan sonra idrar veya kan analizleri, deri veya organ analizleri yapılarak merhemden etkin maddenin salımı ve vücuda geçişi araştırılır.

Merhemlerin saklanması:

Merhemler oda sıcaklığında ve karanlıkta kapalı kaplarda saklanır. Antioksidan olarak yağ fazına % 0.005 ila 0.02 oranlarında bütül hidroksi anizol, bütül hidroksi toluen, propil gallat ve nordihidroguayeretik asit (NDGA) ilave edilebilir. USP 26'da asiklovir merhemi, aklometazon dipropiyonat kremi ve merhemi, amfoterisin B losyonu ve merhemi, basitrasin merhemi ve oftalmik merhemi, benzokain merhemi, kömür katranı merhemi ve topikal çözeltisi gibi merhemlerle ilgili monografiler vardır⁸¹. Yine USP 26'da Hidrofilik Merhem, beyaz ve sarı merhem formülasyonları verilmiştir.

Sorular

1- pK_a 'sı 5.1 olan bir etkin maddenin deriye uygulamak üzere yarı katı bir formülasyonu hazırlanıyor. Formülasyonun pH'sı ölçüldüğünde 3.1 olduğu görülüyor. Deriden etkin maddenin bu formülasyon uygulandığında hangi oranda geçeceği konusunda yorum yapınız.

(Cevap: non iyonize formu iyonize formundan 100 kat fazla olduğundan deriden iyi geçer).

- 2- Deriden geçişte derinin hangi tabakası bariyer görevi görür, bu tabakanın başka işlevleri var mıdır?
- 3- Deriden geçişin artırılmasında kullanılan kimyasal maddeler ve etki mekanizmaları nelerdir?
- 4- Bir difüzyon deneyinde akı (Flux) $J = 11.25 \text{ mg/saat} \cdot \text{cm}^{-2}$ olarak ölçüyor. Donör kompartmandaki ilaç derişimi 1.125 mg/mL ise permeabilite kat sayısı ve birimi nedir?
(Cevap: $\log k_p = -2 \text{ cm} \cdot \text{saat}^{-1}$)
- 5- İyontoforezde etkin parametreler nelerdir?
- 6- Merhemlerden etkin madde salımı nasıl kontrol edilir?

Kaynaklar

1. Guy RH, Hadgraft J, "Transdermal drug delivery : A perspective", J.Control.Release, 4, 237-251, 1987.
2. Ledger PW, Gale R, Il YS, "Transdermal drug delivery systems", Pharmacology of The Skin, (Ed: H Mukhtar), CRC Press Inc., Florida, 1992, s.73-85.
3. Guy RH, Hadgraft J, "Transdermal drug delivery: The ground rules and emerging", Pharm.Int., 6,112-116, 1985.
4. Değim İT, "New tools and approaches for predicting skin permeability", Drug Disco.Today, 11,; 517-521, 2006.
5. Flynn GL, "Physicochemical determinants of skin absorption", Principles of Route-To-Route Extrapolation for Risk Assessment, (Ed: TR Gerrity, CJ Henry), Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, 1990, s.93-127.
6. Chien YW, "Development of transdermal drug delivery systems", Drug Dev.Ind.Pharm, 13, 589-651, 1987.
7. Lynch DH, Roberts LK, Daynes DA, "Skin immunology: The Achilles heel to transdermal drug delivery", J.Control.Release, 6, 39-50, 1987.
8. Katz M, Poulsen BJ, "Absorption of drugs through the skin", Handbook of Experimental Pharmacology, (Ed: B Broie, JR Gillette), Springer-Verlag, Berlin, 1971, s.103-174.
9. Nordstrom KM, Schmus HG, McGinley KJ, Leyden JJ, "Measurement of sebum output using a lipid absorbent tape", J.Invest. Dermatol., 87, 260-263, 1986.
10. Monteiro-Riviere NA, "Comparative anatomy, physiology and biochemistry of mammalian skin", Dermal and ocular toxicology: Fundamentals and methods, (Ed: DW Hopson), CRC Press Inc., Florida, 1991, s.3-71.

11. Bucks DAW, "Skin structure and metabolism: relevance to the design of cutaneous therapeutics", *Pharm.Res.*, 1, 148-153, 1984.
12. Holbrook KA, Odland GE, "Regional differences in the thickness (cell layers) of the human stratum corneum: An ultra structural analysis", *J.Invest.Dermatol.*, 62, 415-422, 1974.
13. Wertz PW, Downing DT, "Stratum corneum: Biological and biochemical considerations", *Transdermal Drug Delivery: Development Issues and Research Initiatives*, (Ed: J Hadgraft, RH Guy), Marcel Dekker Inc., New York, 1989, s.1-22.
14. Degim IT, "Physico-chemical determinants of skin penetration", PhD Thesis, Welsh School of Pharmacy, University of Wales College of Cardiff, Cardiff, U.K., 1996.
15. Ross MH, Reith EJ, "The integumentary system: Cells of the Epidermis", *Histology: A Text And Atlas*, Harper & Row Publishers, Inc., New York, 1985, s.342-346.
16. Lampe MA, Williams ML, and Elias PM, "Human epidermal lipids: Characterization and modulations during differentiation", *J.Lipid Research*, 24, 131-140, 1983.
17. Wertz PW, "Epidermal lipids", *Semin.Dermatol.*, 11, 106-113, 1992.
18. Saga K, "Structure and function of human sweat glands studied with histochemistry and cytochemistry", *Prog.Histochem.Cytochem.*, 37, 323-386, 2002.
19. Bronaugh RL, "Metabolism in skin", *Principles of route-to-route extrapolation for risk assesment*, (Ed: TR Gerrity, CJ Henry), Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, 1990, s.185-191.
20. Hadgraft J, Walters KA, Guy RH, "Epidermal lipids and topical drug delivery", *Semin.Dermatol.*, 11, 139-144, 1992.
21. Eckert RL, "The structure and function of skin", *Pharmacology of the Skin*, (Ed: H Mukhtar), CRC Press Inc., Florida, 1992, s.3-12.
22. Lai PM, Roberts MS, "An analysis of solute structure-human epidermal transport relationships in epidermal iontophoresis using the ionic mobility: pore model", *J.Control.Release*, 58, 323-333, 1999.
23. Lee AJ, King JR, Barrett DA, "Percutaneous absorption: a multiple pathway model", *J.Conrol.Release*, 45, 141-151, 1997.
24. Raykar PV, Fung MC, Anderson BD, "The role of protein and lipid domains in the uptake of solutes by human stratum corneum", *Pharm.Res.*, 5, 140-150, 1988.
25. Pugh WJ, Degim T, Hadgraft J, "Epidermal permeability-penetrant structure relationships: 4. QSAR of permeant diffusion across human stratum corneum in terms of molecular weight, H-bonding and electronic charge", *Int.J.Pharm.*, 197, 203-211, 2000.
26. Pugh WJ, Hadgraft J, "Ab initio prediction of human skin permeability coefficients", *Int.J.Pharm.*, 103, 163-178, 1994.
27. Albery WJ, Hadgraft J, "Percutaneous absorption: Invivo experiments", *J.Pharm.Pharmacol.*, 31, 140-147, 1979.
28. Nemanic MK, Elias PM, "In situ precipitation: A novel cytochemical technique for visualisation of permeability pathways in mammalian stratum corneum", *J.Histochem.Cytochem.*, 28, 573-578, 1980.
29. Ackerman C, Flynn GL, Smith WM, "Ether/water partitioning and permeability through nude mouse skin in vitro.II. Hydrocortisone 21-n-alkyl esters, alkanols and hydrophilic compounds", *Int. J.Pharm.*, 36, 67-71, 1987.
30. Millington PF, Wilkinson R, "Skin: Mechanical, thermal and electrical properties", *Skin: Biological Structure and Function*, (Ed: RJ Harrison, RM McMinn), Cambridge Univ. Press, New York, 1983, s.113-142.
31. Auner BG, Valenta C, Hadgraft J, "Influence of phloretin and 6-ketocholestanol on the skin permeation of sodium-fluorescein", *J.Control. Release*, 89, 321-328, 2003.
32. Wildnauer RH, Bothwell JW, Douglass AB, "Stratum corneum biomedical properties. I. Influence of relative humidity on normal and extracted human stratum corneum", *J.Invest. Derm.*, 56: 72-78, 1971.
33. Edelberg R, "Electrical properties of skin", *Biophysical Properties of Skin*, (Ed: HB Elden), Wiley-Interscience-John Wiley and Sons Inc., New York, 1971, s.513-550.
34. Yoshida NH, Roberts MS, "Role of conductivity in iontophoresis. 2. Anodal iontophoresis transport of phenylethyl amine and sodium across excised human skin", *J.Pharm. Sci.*, 83, 344-350, 1994.
35. Yates JR, "Mechanism of water uptake by skin, Biophysical Properties of the Skin, (Ed: HB Elden) Wiley-Interscience-John Wiley and Sons Inc., New York, 1971, s.485-512.
36. Flynn GI, "Hydration and percutaneous-absorption IV: Influence of hydration on n-alkanol permeation through rat skin - comparison with hairless and swiss mice", *J.Pharm. Sci.*, 72, 79-82, 1983.
37. T. Degim, J. Hadgraft, S. Ilbasimis, Y. Ozkan, "Prediction Of Skin Penetration Using Artificial Neural Network (ANN) Modelling", *J.Pharm.Sci.*, 92, 656-664, 2003.
38. Higuchi T, "Physical chemical analysis of percutaneous absorption from creams and ointments", *J.Soc.Cosmet.Chem.*, 11, 85-97, 1960.
39. Martin AN, Swarbrick J, Cammarata A, "Colloids and macromolecular systems", *Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1969, s.443-466.

40. Machet L, Boucaud A, "Phonophoresis: efficiency, mechanisms and skin tolerance", *Int.J.Pharm.*, 243,1-15, 2002.
41. Vanbever R, Lecouturier N, Preat V, "Transdermal delivery of metaprolol by electroporation", *Pharm.Res.*, 11, 1657-1662, 1994.
42. Pikal MJ, "Transport mechanisms in iontophoresis. I. A theoretical model for the effect of electroosmotic flow on flux enhancement in transdermal iontophoresis", *Pharm.Res.*, 7, 118-126, 1990.
43. Değim T, Pugh WJ, Hadgraft J, "Effect of ion complexants on the iontophoresis of salbutamol", *Int.J.Pharm.*, 167: 229-231, 1998.
44. Costello CT, Jeske AH, "Iontophoresis: applications in transdermal medication delivery", *Physical Therapy*, 785, 554-562, 1995.
45. Hirvonen J, Hueber F, Guy RH., "Current profile regulates iontophoretic delivery of amino acids across the skin", *J.Control.Release*, 37, 239-249, 1995.
46. Lattin GA, Padmanabhan RV, Phipps JB, "Electronic control of iontophoretic drug delivery", *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 618, 450-464, 1991.
37. Cross SE, Roberts MS, "Importance of dermal blood supply and epidermis on the transdermal iontophoretic delivery of monovalent cations", *J.Pharm.Sci.*, 84, 584-592, 1995.
48. Banga KA, "Percutaneous Absorption and its Enhancement", *Electrically Assisted Transdermal and Topical Drug Delivery*, Taylor&Francis Ltd., London, 1998, s.1-55.
49. Degim IT, Ilbasım S, Dundaroz R, Oguz Y, "Reverse iontophoresis: a non-invasive technique for measuring blood urea level", *Pediatr.Nephrol.*, 18, 1032-1037, 2003.
50. http://www.i2m-labs.com/p_gb/iontophoresis.htm
51. <http://www.glucowatch.com>
52. <http://www.chiron.com/pjct.html>
53. Kondo T, McGregor M, Chu Q, Chen D, Horimoto T, Kawaoka Y, "A protective effect of epidermal powder immunization in a mouse model of equine herpesvirus-1 infection", *Virology*, 318, 414-419, 2004.
54. <http://www.alza.com/alza/macrolflux>
55. Prausnitz MR, "Microneedles for transdermal drug delivery", *Adv. Drug Deliv.Rev.*, 56, 581-587, 2004.
56. <http://www.dermaroller.de/index.htm>
57. Kemken J, Zieger A, Müller BW, "Influence of supersaturation on the pharmacodynamic effect of bupranolol after dermal administration using microemulsions as vehicle", *Pharm.Res.*, 9, 554-558, 1992.
58. Miyazaki K, Kaiho F, Inagaki A, Dohi M, Hazemoto N, Haga M, Hara H, Kato Y, "Enantiomeric difference in percutaneous penetration of propranolol through rat excised skin", *Chem.Pharm. Bull.*, 40, 1075-1076, 1992.
59. Ulster PS, "Liposome based vehicles for topical delivery", *Topical Drug Delivery Formulations*, (Ed: DW Osborne, AH Amann), Marcel and Dekker inc., New York, 1990, s.327-346.
60. Beasall JC, Hadgraft J, Washington C, "Mechanism of action of azone as a percutaneous penetration enhancer - lipid bilayer fluidity and transition temperature effects", *Int.J.Pharm.*, 43, 207-213, 1988.
61. Oertel RP, "Protein conformational changes induced in human stratum corneum by organic sulfoxides: An infrared spectroscopic investigation", *Biopolymers*, 16, 2329-2345, 1977.
62. Walters KA, "Percutaneous enhancers and their use in transdermal therapeutic systems", *Transdermal Drug Delivery-Development Issues and Research Initiatives* (Ed: J Hadgraft, RH Guy) Marcel Dekker Inc., New York, 1989, s.197-246.
63. Friend DR, "In vitro skin permeation techniques", *J.Control. Release*, 18, 235-248, 1992.
64. Gummer CL, "The in-vitro evaluation of transdermal delivery", *Transdermal drug delivery - Developmental Issues and Research Initiatives*, (Ed: J Hadgraft, RH Guy), Marcel Dekker Inc. New York, 1989, s.177-196.
65. Leahy DE, Meere ALJ, Wait AR, Taylor PJ, Tomenson JA, Tomlinson E, "A general description of water oil partitioning rates using the rotating diffusion cell", *Int.J.Pharm.*, 50, 117-132, 1989.
66. Tralhao AML, Watkinson AC, Brain KR, Hadgraft J, Armstrong NA, "Use of ATR FTIR spectroscopy to study the diffusion of ethanol through glycerogelatin films", *Pharm.Res.*, 12, 572-575, 1995.
67. Harrison JE, Hadgraft J, "The effects of penetration modifiers on stratum corneum lipid monolayers", *Proceed.Cont.Rel.Soci.*, 21, 439-440, 1994.
68. Degim IT, Uslu A, Hadgraft J, Atay T, Akay C, Cevheroglu S, "The effects of Azone and capsaicin on the permeation of naproxen through human skin", *Int.J.Pharm.*, 179, 21-25, 1999.
69. Maestrelli F, González-Rodríguez ML, Rabasco AM, Mura P, "Preparation and characterisation of liposomes encapsulating ketoprofen-cyclodextrin complexes for transdermal drug delivery", *Int.J.Pharm.*, 298, 55-67, 2005.
70. Lopez H, Beer JZ, Miller SA, Zmudzka BZ, "Ultrasound measurements of skin thickness after UV exposure: a feasibility study", *J.Photochem.Photobiol.B:Biolog.*, 3, 123-132, 2004.
71. Gay CL, Murphy TM, Hadgraft J, IW Kellaway, Evans JC, Rowlands CC, "An electron spin resonance study on skin penetration enhancers", *Int.J.Pharm.*, 49, 39-45, 1989.

72. Pechtold LA, Abraham W, Potts RO, "Characterization of the stratum corneum lipid matrix using fluorescence spectroscopy. J.Investig.Dermatol.Symp.Proc., 3, 105-109, 1998.
73. Abraham W, Downing DT, "Lamellar structures formed by stratum korneum lipids in vitro: A deuterium nuclear magnetic resonance (NMR) study", Pharm.Res., 9, 14515-1421, 1992.
74. Yamane MA, Williams AC, Barry BW, "Effects of terpenes and oleic acid as skin enhancers towards 5-fluorouracil as assessed with time; permeation, partitioning and differential scanning calorimetry", Int.J.Pharm., 116, 237-251, 1995.
75. Oberg PA, Tenland T, Nilson GE, "Laser doppler flowmetry- A noninvasive and continious method for blood flow evaluation in microvascular studies", Acta Med.Scan., 216, 17-24, 1984.
76. Kampaore F, Marty JP, Dupont CH, "In vitro evaluation of stratum corneum barrier function in blacks, caucasians and asians with two noninvasivemethods", Skin Pharmacol., 6, 200-207, 1993.
77. Hadgraft J, Ridout G, "Development of model membrane for percutaneous absorption measurements. I. Isopropyl myristate", Int.J.Pharm., 39, 149-156, 1987.
78. Kittayanond D, Ramachandran C and Weiner N, "Development of a model of the lipid constituent phase of stratum corneum:I. Preparation and characterization of "skin lipid" liposomes using synthetic lipids", J.Soc.Cosmet.Chem., 43, 149-160, 1992.
79. Jetzer WE, Hug AS, Ho NFH, Flynn GL, "Permeation of mouse skin and silicone rubber membranes by phenols: Relationships to in vitro partitioning", J.Pharm.Sci., 75, 1098-1103, 1986.
80. İzgü E, "Merhemler ve Farmakopefer yönünden önemleri", Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji I, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 1975, s.292-337.
81. Geçgil Ş, "Merhemler", Farmasötik Teknoloji'ye Başlangıç, Cihan Matbaacılık, İstanbul, 1991, s.283-294.
82. Swarbrick J, Boylan JC, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc., New York, 1991.
83. United States Pharmacopeia (USP 24-NF 19), Supp. 2, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD 2000.
84. Yener G, "Merhemler, kremler, jeller ve patlar", Farmasötik Teknoloji, Temel Konular ve Dozaj Şekilleri, (Ed: A Gursoy, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği, İstanbul, 2004, s.287-299.
85. Zatz JL, Kushla GP, "Gels", Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems Vol.1, (Ed: HA Lieberman, MM Rieger, GS Banker), Marcel Dekker Inc. New York, 1988, s.495-510.
86. United States Pharmacopeia (USP 23-NF 19), Supp. 2, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD 2000.
87. Taş Ç., "Farmasötik jellerde örnek bir önformülasyon çalışması", Yüksek Lisans Tezi, GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2000.
88. Lin SS, Ueng SW, Lee SS, Chan EC, Chen KT, Yang CY, Chen CY, Chan YS, "In vitro elution of antibiotic from antibiotic impregnated biodegradable calcium alginate wound dressing", J.Trauma, 47, 136-141, 1999.
89. Choi YS, Hong SR, Lee YM, Song KW, Park MH, Nam YS, "Study on gelatin-containing artificial skin: I. Preparation and characteristics of novel gelatin-alginate sponge, Biomaterials 20, 409-417, 1999.
90. Erden N, Çelebi N, "Kitin ve kitozanın Farmasötik Teknolojideki Uygulanışı", FABAD Farm. Bil. Der., 15, 277-287, 1990.
91. Kristl J, Korbar JS, Struc E, Schara M, Rupprecht H, "Hydrocolloids and gels of chitosan as drug carriers", Int.J.Pharm., 99,13-19, 1993.
92. Güven KC, İlaç Endüstrisi Teknolojisi Volüm III-V, Fatih Yayınevi Matbaası, İstanbul, 1981.
93. United States Pharmacopeia (USP 26-NF 21), The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD 2003.
94. U. S. Food and Drug Administration, 5600 Fishers Lane, Rockville MD 20857-0001, USA, <http://www.fda.gov>
95. Ağabeyoğlu İ, Doğanay T, Çelebi N, Acartürk F, Ocak F, Ocak Ö, Değim T, Değim Z, Takka S, Türkyılmaz A, Teksin Z Ş, Coşkun Ö, Uslu A, Yetkin G, Parlatan Z, Şenköyü A, İmren S G , Sever S, "Farmasötik Teknoloji Laboratuvar El Kitabı" Gazi Üniversitesi Ecz.Fak.,Farm.Tek.Böl., Ankara, 3. Baskı 1999.
96. Siewert M, Dressman J, Brown CK, Shah VP, "FIP/AAPS guidelines to dissolution/in vitro release testing of novel/special dosage forms", AAPS Pharmscitech, 4, article7, 2003.