

## PERKÜTAN ABSORPSİYON VE PERKÜTAN ABSORPSİYONU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

### PERCUTANEOUS ABSORPTION AND FACTORS INFLUENCING PERCUTANEOUS ABSORPTION

Aysel BEDİZ-ÖLÇER Nurşin GÖNÜL

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı,  
06100, Tandoğan, ANKARA

#### ÖZET

*Bu derlemede derinin yapısı, perkütan absorpsiyon, perkütan absorpsiyonu etkileyen parametreler ve bu konudaki bilgiler özetlenmiştir.*

**Anahtar Kelimeler:** *Derinin yapısı, Perkütan absorpsiyon*

#### ABSTRACT

*In this article, the structure of the skin, percutaneous absorption, the factors influencing percutaneous absorption and related knowledges were summarized.*

**Key Words :** *The structure of the skin, Percutaneous absorption*

Son yıllarda deri yolu ile ilaç verilmesi üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Transdermal yoldan ilaç uygulanması oral ve intravenöz yol ile ilaç verilmesine alternatif bir yoldur. Oral yoldan alındığında iyi absorbe olmayan, mide ortamında bozulan, yan etkileri fazla olan ve karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayan bazı ilaçların deri yolu ile verilmesi büyük bir avantaj oluşturmaktadır. Ayrıca GI kanalında enzimatik degradasyona uğrayan protein ve peptid yapısındaki ilaçların transdermal yoldan organizmaya verilmesi ve bu yolla sürekli etki sağlanması üzerinde de araştırmalar sürdürülmektedir.

### **Derinin anatomik yapısı ve fizyolojisi**

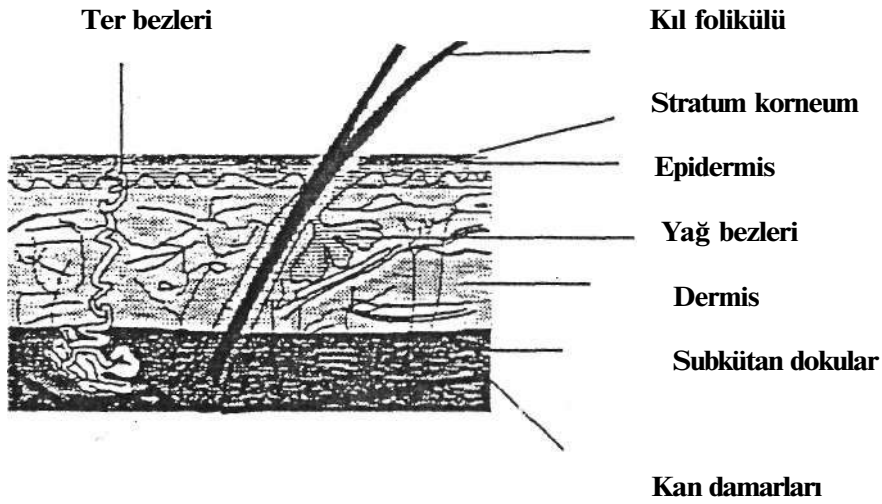
Deri, insan vücudunun dış yüzeyini saran ve aynı zamanda çevre ve organizma arasındaki iletişimi sağlayan bir organdır. Vücut için tehlikeli olan yabancı maddelerin penetrasyonunu engeller. Mekanik sarsılma ve çarpmalara karşı yastık gibi davranarak diğer organların hasar görmesini ve ısı kaybını önler. Ayrıca çevreden gelen uyarıları iletir. İnsan derisi yalnızca bariyer olarak değil yağda çözünen bileşikler için depo olarak da görev yapar. İnsan vücudunun değişik bölgelerinde derinin rengi, kalınlığı, içerdiği kıl folikülleri ve ter bezlerinin sayısı farklıdır. Bundan başka yapısı, rengi ve yaydığı koku ile seksüel ve sosyal bir simgesel işaret verir.

Deri, yeni doğmuş bir insan vücudunda yaklaşık olarak 2500 cm<sup>2</sup> 'lik bir alan kaplarken, yetişkinlerde bu, 18000 cm<sup>2</sup> lik bir alana kadar yayılır. Ağırlığı ise yaklaşık olarak 4 kg'dır. İnsan derisinin hayli geniş bir yüzeyi kaplaması ilaç uygulamasında da büyük bir avantaj sağlar. İnsan derisi, saçlı deri ve glabrate (kılsız) olmak üzere iki tiptir. Deri vücudun bir çok yerinde kıl folikülleri yağ bezleri (sebaceous glandlar) ile birleşmiştir. Deri birbirinden farklı başlıca 3 tabakadan oluşmaktadır. Bunlar dıştan içe doğru sırası ile epidermis, dermis ve hipodermis'dir. Bunlara ilaveten temel düzeyde fonksiyonlara yardımcı olmak amacı ile epidermal fazlalıklar olan deri ekleri gelişmiştir. Deri her ne kadar bilateral bir simetri gösterse de, bölgeden bölgeye değişen heterojen bir yapıya sahiptir. Bölgeler arasında histolojik, sitolojik veya biyokimyasal yönden farklılıklar olabilmektedir. Örneğin; saçlı deri, avuç içi ve karın derisinin epidermal, dermal ve subkütan histolojileri farklıdır. Yine ön kol derisi ile karın derisinin metabolik aktiviteleri de birbirinden farklılıklar göstermektedir (1-5).

#### *Epidermis:*

Geçirgen olmayan çok katlı epidermis tabakası, aynı nitelikteki hücrelerin oluşturduğu ve kalınlığı vücudun çeşitli bölgelerine göre değişen bir tabakadır. Örneğin; el ve ayak tabanlarında 0.8 mm, göz kapaklarında 0.006 mm ve avuç içlerinde ise 1.6 mm kalınlığındadır. Ortalama kalınlığı ise yaklaşık olarak 0.1 mm'dir. Epidermis bir yandan şekil ve kalınlığını koruyarak, bir yandan da dökülme ile kendi yüzeyini temizler. Dirençli bir yüzey örtüsü oluşturmak ve geçirgenliğe engel olmak için hızla büyüyerek görevini sürdürür. Histolojik çalışmalar epiderminin en az dört hücre tipinden oluştuğunu göstermiştir. Bunlar sırası ile keratinositler, melanositler, langerhans hücreleri ve merkel hücreleridir. Epidermis hücrelerinin %95'i keratinositlerdir. Keratinositler bazal tabakadan deri yüzeyine doğru hareketleri sırasında sınırları belirli çok sayıda tabakalar oluşturur. Epidermis içten dışa doğru başlıca dört tabakadan oluşur;

stratum basale, stratum spinosum, stratum granulozum ve stratum korneum. Avuç içi ve ayak tabanlarında stratum granulozum ve stratum korneum arasında beşinci bir tabaka olarak stratum lusidum yer alır.



Şekil 1. Derinin yapısı<sup>13</sup>

*Stratum korneum (SK)*: Bu tabaka tuğla ile örülmüş bir duvara benzer. Epiderminin en dış bölümüdür. Çok ince bir tabaka olup ölü hücrelerden oluşmuştur. Kuru olduğunda 10-15  $\mu\text{m}$  kalınlığında olan bu tabaka suda şişer. SK boynuzsu hücrelerin (korneosit) üst üste yığılması ile oluşmuştur. Bu nedenle boynuzsu tabaka olarak da adlandırılır. SK'un %80'ni korneositler oluşturur. Her bir korneosit, protein yapısındaki  $\alpha$ -keratin filamentleri ile dolmuş amorf bir matrikse gömülmüştür. Bu matriks, çift katlı lipid tabakalarından oluşmuştur. Bu lipid tabakaları, serbest yağ asidi, kolesterol ve seramid gibi polar amfifillerden oluşmuştur. Çift katlı lipid tabakada lipofilik ve hidrofilik yapılar matriks yapı içerisinde farklılaşmıştır. Matriks yapılar ise birbirine zengin disülfid bağları ile bağlanmıştır. Her bir hücre bu şekilde yaprak gibi çevrelenmiştir(1,5-12). Bu yapı hem hidrofilik hem de hidrofobik bileşikler için önemli bir bariyer görevi yapar. Örneğin; yaşayan bir deri ile ölü bir deriden (taze olarak çıkarılan deri) kimyasal maddelerin penetrasyonu yaklaşık olarak eşit bulunmuştur(7,8). Derinin tam olarak gerilmesi maddelere karşı geçirgenliğini de daha çok artırır. Sales ve ark.'ları (10), noniyonik

yapıdaki bileşiklerin insan derisinden *in vitro* perkütan absorpsiyonlarını incelediklerinde, epidermisin tabakalarından birinin eksik olması durumunda lipofilik bileşiklerin permeasyon hızlarında artış olduğunu ve dermisin sıvı bir matriks gibi davrandığını ve ilaçların lipofilik özelliklerinin artmasına bağlı olarak permeabilite katsayılarının da arttığını göstermişlerdir (1,5-12).

*Stratum lusidum*: Epidermisin ikinci tabakasıdır. Ölü hücrelerden oluşmuştur. Kıl kökleri içermez. Avuç içi ve ayak tabanlarında yer alır.

*Stratum spinosum*: Epidermisin lipide zengin tabakasıdır.

*Stratum granulosum*: Kalınlığı bölgesel farklılıklar gösterir ve deriye rengini verir.

*Stratum bazale*: Epidermisin canlı olan ve en altta bulunan tabakasıdır. Tüm keratinositlerin korneuma yükselmesine olanak verir. Endometriumun da menstruasyon sırasında dökülme göstermeyen tek tabakasıdır.

#### *Dermis:*

Dermis, epidermisi destekleyen bir tabakadır. Koryum olarak da isimlendirilir. 3-5 mm kalınlığındadır. Kollajen, elastin ve retikülün gibi fibröz proteinlerden dokunmuş olup bağ dokudan bir matriks içerir. Amorf yapıdaki mukopolisakkaritler bu yapının içine gömülmüştür. Sinir hücreleri, kan damarları, lenfatik yollar ve kıl folikülü onu deler geçer. Derinin, besin maddelerini taşıması, artık maddeleri uzaklaştırması, kan basıncını ve ısıyı düzenlemesi için yeterli kan akımına gereksinimi vardır. Dermis, damar ağları ile desteklenmiştir. Arterior fleksusun kollarından biri ter bezlerine, tükrük bezlerine ve kıl köklerine kan taşır(1,5). Dermisteki kapiller kan damarları, difüze olan molekül ile zenginleştiğinde, sink koşul gerçekleşecek şekilde molekülleri uzaklaştırır 1).

#### *Hipodermis:*

Subkütis olarak da adlandırılır. Subkütan yağlar mekanik bir yastık gibi davranarak çarpma ve vurmalara karşı deriyi korur. Termal bir bariyer de oluşturur (1,5).

#### *Deri uzantıları:*

##### *Ekrin ter bezleri;*

Deri yüzeyindeki ter bezleri olup pH 4 ile 6 arasında ter salgısı üretirler. Yetişkin bir insanın derisi üzerinde yaklaşık olarak 2 ile 5 milyon adet ter bezi bulunur. Asıl görevleri vücut sıcaklığını kontrol etmektir.

**Apokrin ter bezleri:**

Karakteristik vücut kokusunu üretirler.

**Kıl folikülü:**

Dudak ve göz kapağı gibi vücudun bazı bölgeleri hariç bütün vücuda dağılmıştır. Bir veya daha çok yağ bezleri ile, bazı vücut bölgelerinde ise ayrıca ter bezleri ile birleşmiştir.

**Yağ bezleri:**

Temel görevleri yağ üretmektir. Isı izolasyonu görevi yanında besin deposu olarak da görev yaparlar. Ayrıca mekanik sarsılma ve çarpmalara karşı destek olurlar (1,4,5,9).

**Deri yolu ile ilaç uygulamanın avantaj ve dezavantajları**

Topikal uygulanan ilaçların deriden absorpsiyonu hem yavaş olur hem de absorpsiyon tam olarak gerçekleşmeyebilir. İlacın maksimum plazma derişimine ulaşma zamanı 12 ile 24 saat arasında değişebilmektedir. Ayrıca ilacın büyük bir miktarı hemen verilemez. Bu, deriden ilaç uygulanmasındaki en büyük dezavantajdır. İlaçlar, deri yolu ile verildiğinde plazma konsantrasyonlarında büyük dalgalanmalar olur. Gİ yan etkileri fazla olan ilaçlar ile karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayan ilaçların deri yolu ile verilmesi büyük bir avantaj oluşturmaktadır. Peptid ve protein yapısındaki ilaçların Gİ kanalda biyodegradasyona uğraması nedeni ile yine deri yolu ile verilebilmesi diğer bir avantajı oluşturur. Genellikle deri yolu ile küçük molekül ağırlığına sahip bileşikler verilebilirken büyük molekül ağırlığına sahip olan bileşiklerin pratik olarak deriden geçmediği varsayılır (2,14-17).

**Deriden geçiş yolları**

Deri yolu ile verilecek bir ilacın başlıca geçiş yolları;

Transektrin yol (Ter bezleri yolu ile geçiş)

Transebaseus yol (Yağ bezleri yolu ile geçiş)

Transfoliküler yol (Kıl folikülü yolu ile geçiş)

İnterselüler yol (Hücreler arasından geçiş)

Transselüler (intraselüler) yol (Hücre içinden geçiş) şeklinde sıralanabilir.

İlaçların yaklaşık olarak %99'u transepidermal yol (interselüler ve transselüler yol kombinasyonu) ile deriden geçer. İlaçların %1'i transfoliküler ve transebaseus yol ile ve %0.1'den daha azı transektrin yol ile deri içerisine girer. Genel ilaç tedavisine transektrin yolun katkısı çok azdır. Deri uzantıları (transebaseus ve transfoliküler yol) boyunca olan yollarda

ilacın penetrasyonu uzun sürede ve çok az bir miktarda gerçekleşir. Bununla birlikte uygun miktarda ilacın kısa sürede deri içerisine penetrasyonuna anlamlı derecede katkıda bulunabilmektedirler. Örneğin; yağda çözünen bileşikler yağ bezlerinden, polar bileşikler ise ter bezlerinden geçebilmektedirler. Küçük organik moleküller ise intraselüler yoldan çok interselüler yoldan geçerler. Bununla birlikte transdermal uygulanan ilaçların penetrasyonunda ana yol transepidermal difüzyon yolaklarıdır (1,12,18-23).

### **Deriden geçiş mekanizması**

Memeli hücre membranı, makromoleküler yapıdaki bileşikler ve diğer bir çok polar madde için bir bariyerdir. Ancak su ve küçük hidrofobik moleküller için kısmen permeabl bir zar özelliği gösterir. Bir çok farmakolojik öneme sahip molekül veya ilaç hücre membranından kolaylıkla geçemez. Moleküller hücre membranını farklı transport mekanizmaları ile geçerler. İlaçların transepidermal geçişleri temel 4 farklı transport sistemi ile gerçekleşir. Bunlar sırası ile;

- Pasif transport,
- Aktif transport,
- Endositozis,
- Transsitozis'dir.

Küçük çaplı ve noniyonik moleküller pasif transportla geçerler. İlacın membran tabakalarından geçiş hızı ilacın molekül büyüklüğüne ve ilacın lipid tabakalarındaki çözünürlüğüne bağlıdır. Genellikle çok küçük çaplı moleküller ve çok hidrofobik moleküller çok hızlı bir şekilde lipid tabakaları geçerler. İyonik ve polar bileşikler aktif transportla ve makromoleküller de endositozis veya transsitosiz yolu ile hücre membranını geçerler. Bir maddenin pasif difüzyonu konsantrasyon gradienti ile gerçekleşirken, aktif transport, konsantrasyon gradientine karşı gelişen bir olaydır. Makromoleküllerin hücre membranını geçişi endositozis veya transsitosiz yolu ile gerçekleşir. Endositoziste makromolekülün etrafı, hücre membranı ile çevrilir. Bu moleküller, daha sonra hücrelerin lizozomal enzimleri ile parçalanır. Transsitosizde makromolekül epitel hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanır, daha sonra reseptör makromolekül kompleksi taşıyıcı içinde birleşir ve hücre içine taşınır. Bu kompleks endozomlarda bozulmadan kalır ve taşıyıcı sistemler içine tekrar alınır (18,24).

### **Kütan ve perkütan absorpsiyon**

Bir ilacın derinin farklı tabakaları içine penetrasyonuna kütan penetrasyon adı verilir. Perkütan absorpsiyon veya transdermal absorpsiyonda ise ilacın derinin tabakaları içine girmesinden başka, deri içerisindeki kan damarları içine girmesi de söz konusudur (25).

### **Perkütan absorpsiyonu etkileyen faktörler**

Her ne kadar derinin geçirgenliği az ise de lipofilik özellikte olan ve molekül ağırlığı 300-800 Dalton arasında bulunan maddeler deriden daha iyi absorbe olabilmektedir. Epidermal tabakaları geçen bir etkin maddenin taşıyıcıdan difüzyonu; ilacın derişimi, uygulandığı yüzey alanı, SK'daki difüzyon katsayısı ve SK ile taşıyıcı arasındaki ilacın partiyon katsayısı ile orantılıdır. İlacın yağdaki çözünürlüğü artarken genelde taşıyıcı ile bariyer arasındaki partiyon katsayısı da artar. İlacın perkütan absorpsiyonunu etkileyen parametreler; (A) biyolojik faktörler, (B) etkin maddeye ait faktörler, (C) taşıyıcıya ait faktörler ve (D) bu faktörlerin birbiri ile etkileşmesi şeklinde sınıflandırılabilir (1,2,26).

#### **A. Biyolojik faktörler**

##### **Yaş:**

Çocuklar topikal uygulanan preparatlarda toksisite açısından yaşlılara göre daha yüksek risk grubu içerisinde. Bunun iki sebebi vardır. Birincisi çocukta yüzey alanı /ağırlık oranının büyük olması, ikincisi ise çocukta derinin daha ince ve geçirgenliğinin de fazla olmasıdır. Yaşlı bireylerde deri daha kalın ve lipid içeriği de farklı olduğundan geçirgenlik daha yavaş olmaktadır. Derinin geçirgenlik kapasitesi 65 yaş üstündeki bireylerde 45 yaş civarındaki bireylere göre daha azdır. Bir çok araştırmalar transepidermal su kaybının yaşla birlikte arttığını göstermiştir. Örneğin; yaşlı bireylerin derisi polar maddeler için genç bireylerin derisine göre daha fazla geçirgenken, lipofilik maddeler için yaşla ilgili bir bağlantı kurulamamıştır (1,2).

##### **Derinin durumu:**

Sağlıklı bir insan derisi ile hasta bir insan derisi aynı geçirgenlik özelliğini göstermez. Bazı hayvan türlerinde, derinin içerdiği lipid bileşimi tanımlanmıştır. Transdermal su kaybındaki artış ile SK'un lipid içeriğinin değiştiği saptanmıştır. Transdermal su kaybının olduğu bölgelerde, benzoat, kafein ve asetil şahsilik asit gibi maddelerin perkütan absorpsiyonunun arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(1,2). İnflamasyon, ateş, dermatit ve psoriasis gibi deri hastalıkları ile derinin permeabilitesinin ve bariyer özelliğini değiştiği bulunmuştur. Örneğin, çocuklarda çeşitli dermatitlerin tedavisinde kullanılan hidrokortizonun permeabilitesinin yüksek ateş sırasında anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir. Deri sıcaklığı

artıkça, çeşitli alkollerin, aspirin ve bazı nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)'in ısı ile perkütan absorpsiyonlarının arttığı gösterilmiştir. Yüksek derecede sıcaklık artışı insan derisinden ilaçların penetrasyonunu on kat artırabilir. Oklüzif maddeler (deri gözeneklerini kapatıp, deri üzerinde örtücü etki oluşturan maddeler) de deri sıcaklığını artırır. Vazelin ve merhem, krem gibi farmasötik dozaj şekilleri oklüzif maddelere örnek olarak verilebilir(27-30).

### ***Hidrasyon:***

Hidrasyon, perkütan absorpsiyonu artıran temel etkenlerden bir tanesidir. SK'un hidrasyonu ilacın absorpsiyonunu on kat artırabilmektedir. SK'daki su içeriğinin artması ile ilacın difüzyon katsayısı da artmaktadır. Oklüzif maddeler, endojen suyun yüzeyden uçmasını önler ve SK'un nemlenmesini sağlar. Bu maddeler aynı zamanda SK'un depo hacmini ve permeasyon profilinin şeklini de değiştirirler(2,5,12).

Bucks ve ark'ları(27), yaptıkları *in vivo* deneylerde hidrokortizon, estradiol, testosteron ve progesteron gibi nonsteroidlerin, oklüzyonun (deri gözeneklerinin kapatılıp, örtülmesi) etkisi ile perkütan absorpsiyonlarının insanlarda arttığını göstermişlerdir. Bu araştırmacılar, oklüzyonun etkisi ile etkin maddelerin absorpsiyonlarının arttığını ilk kez 1961 yılında Wurster ve Kramer adlı araştırmacıların gösterdiğini, benzer çalışmaların daha sonraki yıllarda Feldmann ve Maibach tarafından yapıldığını bildirmişlerdir. Wurster ve Kramer deriden etkin maddelerin absorpsiyonunda SK'un nem içeriğinin önemli bir parametre olabileceğini düşünmüşler ve oklüzif koşullarda metil, etil ve glikol salisilatların deriden absorpsiyonlarının insanlarda arttığını göstermişlerdir. Feldmann ve Maibach da benzer bir çalışma yaparak oklüzyonun etkisi ile hidrokortizonun absorpsiyonunun arttığını göstermişlerdir. Bucks ve ark.'ları bu çalışmalardan sonra aynı yöntemi diğer steroid maddelere uyguladıklarında benzer şekilde oklüzyonun etkisi ile steroidlerin perkütan absorpsiyonlarının arttığını göstermişlerdir. Bu etki polar bileşiklerden çok, nonpolar bileşikler için önemlidir ve penetre olacak molekülün konsantrasyon gradienti ve partiyon katsayısı da bunu etkileyebilir. Ayrıca, %80'den yüksek bağıl neme sahip çevre koşulları da anlamlı olarak deride hidrasyon yapabilmektedir (13,27,29,31).

### ***Kütan kan akımı:***

Deriyi besleyen kan damarlarındaki sirkülasyon, perkütan absorpsiyonda hidrasyon kadar etkili bir faktördür. Derinin dermis tabakası, termoregülatör düzenlemeye cevap verecek şekilde kütan damar ağı ile beslenmektedir. Çevre sıcaklığı, vücut sıcaklığını aştığında kütan kan akımı artar ve deriden ısı kaybı olur. Bunun tersi olarak kan akımı azaldığında veya total



sıcaklık düştüğünde ise yüzeyden ısı kaybı önlenir. Deriye gelen kan akımı 0.5 ile 100mL/dak/100g gibi farklı bir aralıkta kayıt edilmiştir. İnsan derisinde dinlenme sırasında normal kan akımı 3-10 mL/dak/ 100g'dır. Bu durum Transdermal yoldan ilaç uygulanması oral ve intravenöz yol ile ilaç verilmesine alternatif bir yoldur. Oral yoldan alındığında, iyi absorbe olmayan, mide ortamında bozulan yan etkileri fazla olan ve karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayan bazı ilaçların deri yolu ile verilmesi büyük bir avantaj oluşturmaktadır. Aynı zamanda GI kanalda enzimatik degradasyona uğrayan protein ve peptid yapısındaki ilaçların transdermal yoldan organizmaya verilmesi üzerine son yıllarda yoğun çalışmalar yapılmaktadır. 43°C'yi aşan sıcaklıklarda on kat artabilir. *In vivo* yapılan bir çalışmada, metil salisilatın topikal absorpsiyonunun yüksek sıcaklık ve yorucu ekzersiz yapmış bireylerde üç kez arttığı gösterilmiştir. Yine yapılan bir başka çalışmada, benzoik asidin sıçan ve insan derilerinden perkütan absorpsiyonunun vazokonstriksiyon ile azaldığı gösterilmiştir (1,9,27).

#### *Türler arasındaki fark (Epidermisin lipid içeriği):*

İlaçların deriden penetrasyonunda, epidermisin lipid bileşimi önemlidir. Lipid matriksin biyokimyasal bileşimi türlere bağlı olarak değişir. İnsan derisinin epidermal tabakalarının lipid içerikleri bile birbirinden farklılıklar göstermektedir. Örneğin; SK'un hücreler arası yüzeyi fosfolipid, yağ asidi, kolesterol, trigliserid ve seramidden oluşmuşken, bazal tabaka fosfotidilkolin, fosfotidiletanolamin ve sifingolipidden oluşmuştur. Bu interselüler lipid yapının, ilaçların permeabilitesinde büyük bir bariyer olduğu bildirilmektedir. Bir çok penetrasyon artırıcının başlıca etki mekanizması, bu lipid yapılar üzerine olan etkileri ile gerçekleşmektedir(9,12,27,32). Derinin lipid yapısı, diyet uygulamasından sonra veya topikal olarak uygulanan delipilize (lipid kaybı yapan) çözücülerin uygulanması ile deneysel olarak değiştirilebilir(7). Esansiyel yağ asitleri eksik olan kemirgenlerde derinin bariyer özelliğinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca bazı cins laboratuvar kemirgenlerinde genetik olarak eksik olan lipid metabolizması anormal deri lipid bileşimi ile sonuçlanır ve derinin bariyer özelliğinin değiştiği de yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Benzer etki belirli dermatolojik hastalıklarda veya beslenme eksikliği durumlarında insanlarda da görülebilmektedir(32).

#### *Deri metabolizması:*

SK içine bir madde penetre olduktan sonra çeşitli faktörler bu penetratın absorpsiyonunu etkiler. Örneğin; son yıllarda yapılan gerek *in vitro* ve gerekse *in vivo* çalışmalar, derideki metabolizmanın bazı maddelerin deriden geçişinde önemli bir faktör olabileceğini göstermiştir. Örneğin; Roy ve ark.'ları (16), bir luteinize edici hormon saliverici hormon (LHRH) analogu

olan naferelin asetatın (NA) insan kadavra derisinden *in vitro* difüzyon parametrelerini ve NA'nın derideki metabolizmasını araştırdıklarında, deri homojenatları ile inkübasyona bırakılan NA'nın, pH 5'de herhangi bir metabolik degradasyona uğramadığını ancak pH 7,4'de ise metabolize olduğunu ve NA'nın deri içindeki *in vitro* metabolizmasının pH'ya bağlı olarak değiştiğini göstermişlerdir. Hem faz I hem de faz II çalışmalarıyla insan vücudundaki metabolik yollar tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, topikal uygulanan bileşiklerin tüm fraksiyonlarının geçişinin derideki metabolizma nedeni ile etkilendiği de gösterilmiştir. Kao ve ark.'ları (33), *in vitro* maymun derisi kullanarak yaptıkları bir çalışmada testosteron, kortizol ve estradiol gibi steroidlerin deride metabolize olduğunu göstermişlerdir. *İn vivo* deri metabolizmasının derecesi sistemik metabolizmadan farklıdır. Karaciğerdeki metabolizma ile karşılaştırıldığında derideki metabolizması daha yavaş gerçekleşmektedir. Topikal uygulanan ilaçların deri metabolizmasında permeabilite artırıcıların etkisinin tam olarak nerede başladığı ve ne olduğu ise henüz bilinmemektedir (9,34-38).

#### *Bölgesel anatomik farklılıklar:*

Derinin permeabilitesi SK'un kalınlığı ile orantılı olarak değişmektedir. Her ne kadar bazı yerlerde deri ince ve geçirgenlik fazla ise de permeabiliteyi değiştiren gerçekte lipid bileşimindeki farklılıklardır. Örneğin yüz ve göğüs bölgesine uygulanan ilacın emilmesinin artması bu yüzdendir (1-3,9).

#### **B. Etkin maddeye ait faktörler**

##### *Etkin maddenin çözünürlüğü:*

Bir ilacın bariyer fazdan geçişinde konsantrasyon gradienti etkilidir. Maksimum çıkış için *in vitro* koşullarda donör fazdaki çözeltide doygunluk gerekmektedir. Formülasyon tasarımcısı, ilacın donör fazdaki çözünürlüğünü optimize etmelidir (1,13,26,39).

##### *Etkili konsantrasyon:*

Her ne kadar difüzyonun sürmesinde konsantrasyon farklılıkları önemli ise de, molekülün kimyasal aktivitesi esas parametredir. Bu, çoğunlukla gözönüne alınmayan bir parametredir. Fakat penetratın, donör faz veya membrandaki termodinamik aktivitesi, pH değişikliği, kompleks oluşumu veya surfaktanların varlığında, misel oluşumu veya kosolventler ile radikal olarak değişebilir. Bu faktörler de partiyon katsayısını değiştirecektir (1,3,12,13).

### *Partisyon katsayısı:*

İlacın membrandan geçişinde partisyon katsayısının önemi bilinmektedir. Difüzyonal direnci membran sağladığı için partisyon katsayısının büyüklüğü çok önemlidir. Perkütan absorpsiyonda hız kısıtlayıcı basamağı, genellikle çok düşük olan permeabilitesi nedeni ile SK oluşturur. Membranın ilk tabakalarında, molekülün yüksek başlangıç konsantrasyonunun sağlanmasında SK ile taşıyıcı arasındaki partisyon katsayısı kritik bir öneme sahiptir. Partisyon katsayısının büyük oluşu, membrandan çıkışı engelleyebilir (1,2,13,26,29,40).

### *pH farklılıkları:*

Derinin pH'sı nötr olduğundan noniyonize formdaki moleküller hızlı bir şekilde lipid membranları geçerler. Hatanaka ve ark.'ları(41) sıçan derisi kullanarak yaptıkları *in vitro* bir çalışmada pH'ya bağlı olarak derinin bariyer özelliklerindeki değişiklikleri tanımlama amacı ile nonelektrolitler için pH 2 ile 8 arasındaki deri permeabilitelerini incelemişlerdir. Bu amaçla lipofilik özellikte olan kortizonu ve hidrofilik özellikte olan d-mannitolü model etkin madde olarak seçmişlerdir. Kortizon için derinin pH 2'deki permeabilite katsayısını diğer pH'lardakinden daha yüksek bulurken, mannitol için ise pH 2 ve 8'de derinin daha permeabil olduğunu göstermişlerdir. Yine zwitter (ikiz) iyon yapısındaki sefalesin için, derinin farklı pH'lardaki permeabilitelerini incelediklerinde, katyon ve anyon fraksiyonlarındaki azalmaya ve zwitter iyon fraksiyonundaki artışa bağlı olarak permeabilite katsayısının azaldığını göstermişlerdir. Bu çalışmada derinin pH 3 ile 7 arasında permeabilitesinin değişmediğide saptamışlardır.

Zayıf asit veya zayıf bazlar, pH ve pKa değerlerine bağlı olarak farklı derecelerde iyonize olurlar. Öyle ki; noniyonize molekülün uygulandığı fazdaki derişimi etkin membran gradientini belirler ve bu fraksiyon pH'ya bağlıdır. pH'nın değişimi, etkin maddenin çözünürlüğünü ve partisyon katsayısını da değiştirebilmektedir. Deriden etkin maddenin difüzyonu, partikül büyüklüğü arttıkça azalmaktadır (1,26,30).

### *Kosolventler (Yardımcı çözücüler):*

Propilen glikol ve su gibi polar kosolventler ile bir maddenin çözünürlüğü artırılabilir ve bu maddelerle doymuş ilaç çözeltileri oluşturulabilir. Böylece maksimum derişim gradienti ile de etkin madde molekülü SK'dan geçer. Etkin maddenin yüksek çözünürlük değerine sahip olması perkütan penetrasyonda gereklidir. Geliştirilen formülasyon doygunluk sınırında veya doygunluk derişiminde olmalıdır(4). İlaçların deriden permeabilitesini artırmak için taşıyıcıya ilave edilen penetrasyon artırıcılar (PA) ile kosolventler bir arada kullanıldığında, her zaman

sinerjik bir etki oluşmayabilir. Örneğin; Hori ve ark.'ları(39) yaptıkları bir çalışmada propilen glikol içeren bir taşıyıcı sistemden model etkin madde olarak seçtikleri propranolol, diazepam ve indometazinin akı (flux) özelliklerini incelemişlerdir. PA olarak kullandıkları %4'lük alkan ve alkanol çözeltisi ile hidrofilik bir madde olan propranololün transportunun arttığını ancak lipofilik özellikte olan diazepam ve indometazinine ise deriden transportunun yalnızca n-nonan ile arttığını ve kullanılan PA'lar ile taşıyıcı sistem içerisindeki propilen glikolün ilaçların transportunda sinerjik bir etki oluşturmadığını bulmuşlardır. Bunun tersine olarak Williams ve ark.'ları(42), *in vitro* insan kadavra derisi kullanarak yaptıkları bir çalışmada, sitotoksik bir madde olan 5-fluorouracilin penetrasyonunu artırmak için ön uygulama (pretreatment) ile kullandıkları propilen glikolün etki göstermediğini ancak azon ve oleik asit gibi PA birlikte kullanıldığında ise sinerjik etki gösterdiğini bulmuşlardır(4).

#### *Yüzey etkinliği ve misel oluşumu (Miseller solubilizasyon):*

Yüzey etkin maddeler ile etkin maddenin miseller solubilizasyonu yapıldığında yani etkin madde molekülü misel yapıya hapsedildiğinde, çözünürlüğü belirgin olarak artar, görünür partiyon katsayısı azalır ve serbest monomer konsantrasyonu sabit kalır. Çözünürlüğü artan etkin maddenin SK'dan difüzyonu hızlı olur (1).

#### *Kompleks yapı oluşumu:*

Kompleks bir yapı oluştuğunda etkin maddenin görünür çözünürlüğü ve görünür partiyon katsayısı değişir. Görünür partiyon katsayısındaki artış, etkin maddenin absorpsiyonunu artırabilir. Bazı etkin maddeler ile kafeinin oluşturduğu kompleks yapılar bu duruma örnek olarak verilebilir (1,37).

#### *Difüzlenebilme:*

Etkin maddenin difüzyon hızı ortamdaki derişimine bağlıdır. Etkin maddenin difüzyon hızı bir bariyer özelliği gösteren SK'da en düşük değerdedir. Bir etkin maddenin taşıyıcı ve deri içerisindeki difüzyon katsayısı etkin maddenin özelliklerine, difüzyon ortamına ve onlar arasındaki etkileşimlere bağlıdır. Difüzyon katsayısının yüksek olduğu formülasyon en iyi formül olarak seçilebilir. Difüzyon katsayısı; permeabilite ve gecikme zamanı (lag time) değerlerine benzemez, akı ile doğru orantılıdır (1,29).

### **C. Taşıyıcıya ait faktörler**

Taşıyıcının kendisi alerjik veya iritan olduğunda permeabilite azalır. Taşıyıcının hidrofilik ve lipofilik özellikte olması da etkin maddenin permeasyon (geçiş) hızını ve derecesini belirler. El-Faham(14) tarafından kılsız fare derisi kullanılarak yapılan bir *in vitro*

çalışmada, bromexsin hidroklorürün farklı formülasyonlardan salımı ve permeasyon parametreleri incelenmiştir. Bu amaçla taşıyıcı olarak absorpsiyon bazlı, polietilen glikol bazlı ve su/yağ tipi emülsiyon bazlı merhem sıvağlarını kullanmıştır. En fazla çıkışın ise polietilen glikol bazlı merhem sıvağından olduğunu bildirmiştir. Taşıyıcı, transepidermal su geçişini inhibe ederek SK'ü hidrate edebilir. Transepidermal su kaybının önlenmesi ile etkin maddenin penetrasyonu artırılabilir. Farmasötik bir taşıyıcı, derinin permeabilitesini ve fiziksel durumlarını değiştirebilir. SK üzerinde hidrasyon etkisi yaparak permeabiliteyi artırabilir(1,43). Katı ve sıvı yağlar gibi örtücü özellikte taşıyıcılar, deriden su kaybını azaltır, böylece nem içeriği yükselen deriden etkin maddenin penetrasyonu artar. Örneğin; topikal uygulanan steroidlerle yapılan tedavide okluzif bir plastik film kullanılacak olursa steroidlerin penetrasyonu on kat artar. Su içinde yağ tipi emülsiyonlar, lipid materyallerden daha az okluzif iken, yağ içinde su tipi emülsiyonlar daha çok okluzif özellik gösterirler. İlaç piyasasında satılan pek çok ürün; nem çekici etkisi olan gliserin, polietilen glikol gibi maddeleri de içerirler. Bu maddeler ürünün kullanılabilirliğini artırdıkları gibi permeasyon artırıcı olarak da etki edebilmektedirler(1-3)

#### **D. Etkileşmeler**

##### ***İlaç deri etkileşmeleri:***

Deri su ile duyurulduğunda, dokular şişer, yumuşar, buruşur ve permeabilitesi de daha çok artar. Bir madde deriyi hidrate ederek tedaviyi daha etkili bir şekilde getirebilir. Doğal nemlendirici faktörler kozmetik endüstrisinde çok önemli bir araştırma konusudur. Serbest yağ asitleri, pirolidon, karboksilik asit, üre, sodyum- kalsiyum- veya potasyum laktat, şeker/protein kompleksi veya bunların karışımları nemlendirici maddelere örnek olarak verilebilir. Örneğin, ürenin deriyi hem nemlendirme özelliği hem de orta derecede keratolitik etkisi vardır. Bu iki özellik derinin penetrasyonunu artırır. Yaklaşık olarak %10 üre içeren kremler SK'un su tutma kapasitesini % 100 artırabilmektedir. Bu nedenle topikal uygulanan bazı antiinflamatuvar ilaçlar üre içermektedir(1,2). Örneğin; Williams ve ark.'ları(42) sitotoksik bir madde olan 5-fluorouracilin insan kadavra derisinden permeabilitesinin üre analogları ile arttığını göstermişlerdir.

##### ***İlacın deriye bağlanması:***

İlaçların derinin çeşitli tabakalarına bağlandığı bilinmektedir. Kimyasal maddelerin deride bekleme süresi deri proteinlerine bağlanma kapasitesine, derinin farklı tabakalarına dağılmasına, epidermis veya dermis veya her iki tabakada da depolanmasına bağlı olarak değişir. Bu özellikle yüzey etkin maddeler ve güneşten koruyucu preparatlar için önemlidir. SK'da depolanan topikal

steroidler gibi ilaçlar, transdermal terapötik sistem (TTS) ilaçları ve diğer denetimli salım yapan sistemler için ilacın deri komponentlerine bağlanması tedavi dozunu değiştirebilmektedir (1,7).

### ***İlaç ve taşıyıcı sistem etkileşimleri:***

Taşıyıcı içerisindeki yardımcı maddeler ile etkin maddenin etkileşmesi sonucu, taşıyıcıdan etkin maddenin salım hızı yavaşlayabilir. Burada gerçekte sözedilen TTS sistemler ve bunlara benzer sistemlerdir. Bu sistemler, sistemik tedavide perkütan absorpsiyonun hız kısıtlayıcı basamağını oluşturur (1).

## **SONUÇ**

Deri yolu ile ilaç verilmesi oral ve intravenöz yol ile ilaç verilmesine alternatif bir yoldur. Değişik yapılardaki ilaçların perkütan yoldan verilebilmesi ve yeterli absorpsiyonun sağlanabilmesi için derinin yapısı ve ilaç geçişinde bariyer oluşturan deri tabakalarının özellikleri gözönüne alınmalıdır. İlacın perkütan absorpsiyonunun; deriye ait biyolojik faktörlerden, etkin maddeye ait faktörlerden ve taşıyıcıya ait faktörlerden etkilendiği belirlenmiştir. Formülasyon tasarımcısı, etkileyen tüm faktörleri gözönünde bulundurarak ilacın optimum perkütan absorpsiyonunu sağlayan bir formülasyon geliştirmeyi amaçlamalıdır.

## **KAYNAKLAR**

1. **Barr, B.W.**, 'Topical preparations', in *The Science of dosage form design*, Aulton, M.E., (Ed.), Churchill Livingstone, Edinburg, London, New York and Melbourne, 381-411 (1988).
2. **Chren, M.M., Bickers, D.R.**, 'Dermatological Pharmacology', in *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis at Therapeutics 9<sup>th</sup>*, Gilman, A.G., Rail, W.T., Nies, A.S., Taylor, P., (Eds.), Pergamon Press, New York, 1572-1591(1990).
3. **Robertson, D.B., Maibach, H.I.**, 'Dermatologic Pharmacology', in *Basic & Clinical Pharmacology*, Katzung, B.G., (Ed.), Prentice-Hall Int. Inc., London, Sydney, Toronto, 5<sup>th</sup> Ed., 871-837 (1992).
4. **Eckert, R.L.**, 'The structure and function of skin', in *Pharmacology of the skin*, Mukhtar, H., (Ed.), CRC Press, London, 3-38 (1992).
5. **Tüzün, Y. Tüzün, B., Kotoğyan, A.**, 'Normal derinin yapısı ve gelişmesi', in *Dermatoloji*, Tüzün, Y., Kotoğyan, A., Aydemir, E.H., Baransu, O., (Eds.) İstanbul, Nobel Tıp Kitapları, 17-29(1994).
6. **Wilkinson, J.B.**, 'The skin and skin products', in *Harry's Cosmetology*, Wilkinson, L.B., Moore, R.J., (Eds.), George Godwin, London, 1-16 (1982).
7. **Menchzel, E.Ç.**, 'Skin delipilization and percutaneous absorption', in *Percutaneous Absorption, Mechanism, Methodology, Drug Delivery*, Bronaugh, R.L., Maibach, H.I., (Eds.), Marcel Dekker, New York, Basel, 133-139(1989).

8. **Ridout, G., Hadgraft, J., Guy, R.H.**, 'Model membranes to predict percutaneous absorption', in *Prediction of Percutaneous Penetration: Methods, Measurements, Modelling*, Scott, R.C., Guy, R.H., Hadgraft, J., (Eds.), IBC Technical Services, London, 84-92(1989).
9. **Riviere, N.A.M.**, 'Comparative anatomy, physiology and biochemistry of mammalian skin', in *Dermal and Ocular Toxicology: Fundamentals and Methods*, Hobson, D.W., Florida, (Ed.), CRC Press, 2-30 (1991).
10. **Sales, O.D., Castellano, A.L., Lacer, F.J.M., Dominguez, M.H.**, An *in vitro* percutaneous absorption study of non-ionic compounds across human skin', *Pharmazie*, 48, H9, 684-686(1993).
11. **Jensen, J.M., Shutze, S., Fori, M., Krönke, M., Proksch, E.** Roles for tumor necrosis factor receptor and p55 sphingo myelinase in repairing the cutaneous permeability barrier, *J.Clin. Invest.*, 104(12), 1761-1770(1999).
12. **Suhonen, T.M., Bouwstra, J.A., Urtti, A.**, 'Chemical enhancement of percutaneous absorption in relation to stratum corneum structural alterations', *J. Control. Release*, 59, 149-161, 1999.
13. **Barry, B.W.**, 'Novel mechanism and devices to enable succesful transdermal drug delivery', *Eur. J. Pharm. Sci.*, 14, 101-114 (2001).
14. **El-Faham, T.H.**, 'Transdermal delivery of bromhexine hydrochloride from various formulations through excised hairless mause skin', *STP. Pharma. Sci.* 4(3), 240-244 (1994).
15. **Demau, J.S., Sidhom, M.B., Plakogiannis, F.M.**, 'Comparative *in vitro* diffusion studies for atenelol delivery system'; *Pharm. Acta. Helv.*, 68, 215- 219 (1994).
16. **Roy, S.D., Degroot, J.S.**, 'Percutaneous absorption of naferelin acetate, an LHRH analog through human cadaver skin and monkey skin'. *Int. J. Pharm.* **110**, 137-145 (1994).
17. **Kim, N., EI-Kattan, A.F., Asbill, C.S., Kennette, R.J., Sowell, J.W., Lotour, R. Michnick, B.B.**, 'Evaluation of derivates of 3-(2-oxa-1- pyrrolidine) hexahydro-1H-azepine-2 one as dermal penetration enhancers: side chain length variation and molecular modelling', *J.Control. Release*, 73, 183-196, 2001.
18. **Hadgraft, J.**, 'Percutaneous absorption: possibilities and problems', *Int. J. Pharm.* 16, 255-270(1983).
19. **Khalil, S.A., EI-Khordagui, L.K., Saleh, A.M.**, 'Interaction of coffeine with phenotiazine derivates', *Int. J. Pharm.*, 16, 271-283 (1983).
20. **Barry, B.W.**, 'The LPP Theory of skin penetration enhancement', in *In vitro Percutaneous Absorption: Principles, Fundamentals, and Applications*, Bronaugh, R.L., Maibach, H.I., (Eds.) CRC Press, Boston, London, 165-185 (1991).
21. **Ogiso, T., Iwaki, M., Tanino, T., Yatomi, M., Tsujimoto, C.**, Percutaneous absorption of terodoline and the membrane controlled transdermal therapeutic system', *Int. J. Pharm.*, 98, 113-120(1993).
22. **Junginger, H.E., Bodde, H.E., De Haan, F.H.N.**, 'Visualization of drug transport across human skin and the influence of penetration enhancers', in *Drug Permeation Enhancement, Theory and Applications*, Hsieh, D.S., (Ed.), Marcel Dekker Inc., New York, Honk Kong, Basel, 59-89(1994).

23. [http:// www. pharma .tno.nl/ product](http://www.pharma.tno.nl/product)
24. **Hsieh, D.S.**, 'Understanding permeation enhancement technologies', in *Drug Permeation Enhancement, Theory and Applications*, Hsieh, D.S., (Ed.), Marcel Dekker Inc., New York, Hong Kong, Basel, 3-17 (1994).
25. **Mezei, M.**, 'Liposomes as penetration promoters and localizers of topically applied drugs', in *Drug Permeation Enhancement, Theory and Applications*, Hsieh, D.S., (Ed.), Marcel Dekker Inc., New York, Hong Kong, Basel, 171-198 (1994).
26. **Flynn, G.L.**, 'Dermal Diffusion and Delivery Principles', in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Swarbrick, J., Boylan, J.C., (Eds.), Marcel Decker, New York, Basel, 457-503(1991).
27. **Bucks, D., Guy, R., Maibach, H.**, 'Effects of occlusion', in *In vitro Percutaneous Absorption:Principles, Fundamentals, and Applications*, Bronaugh, R.L., Maibach, H.I., (Eds.), CRC Press, Boston, London, 85-114 (1991).
28. **Ohara, N., Takayama, K., Mashida, Y., Nagai, T.**, 'Combined effect of d-limonene and temperature on the skin permeation of ketoprofen'.*, Int. J. Pharm.* **105**, 31-38 (1994).
29. **Tsai, J.C., Sheu, H.M., Hung, P.L., Cheng, C.L.**, 'Effect of barrier distruption by acetone treatment on the permeability of compounds with various lipophilicities: implications for the permeability of compromised skin, *J. Pharm. Sc.*, 90 (9), 1242-1254 (2001).
30. **Zats, J.L.**, 'Assessment of vehicle factors influencing percutaneous absorption', in *In vitro Percutaneous Absorption: Principles, Fundamentals and Applications*, Bronaugh, R.L., Maibach, H.I., (Eds.), CRC Press, Boston, London, .51-66 (1991).
31. [http:// www. Occuphealt](http://www.Occuphealt) 1-6.
32. **Elias, P.A.**, 'The importance of epidermal lipids for the stratum corneum barrier', in *Topical Dug Delivery Formulation* , Osborne, D.S., Amann, A.H., (Eds.), Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 13-27 (1990).
33. **Kao, J., Hall, J.**, 'Skin absorption and cutaneous first pass metabolism of topical steroids: *in vitro* studies with mouse in organ culture', *Ame. Soc. Pharm, Exp. Therap.*, **241** (2), 482-487(1987).
34. **Bronaugh, R.L., Maibach, I.H.**, '*In vivo* methods for percutaneous absorption measurements', in *In vitro Percutaneous Absorption, Mechanism, Methodology, Drug Delivery*, Bronaugh, R.L., Maibach, H.I., (Eds.), New York, Basel, Marcel Dekker, Inc., 245-250(1989).
35. **Bronaugh, R.L.**, 'Skin Metabolism and Percutaneous Absorption' *Cosmetic & Toileit*, **105**. 92-93(1990).
36. **Collier, S.W., Storm, J.E., Bronaugh, R.L.**, 'Cutaneous metabolism', in *In vitro Percutaneous Absorption: Principles, Fundamentals, and Applications*, Bronaugh, R.L., Maibach, H.I., (Eds.), CRC Press Boston, London, 67-83 (1991).
37. **Mura, P., Bettinetti, G.P, Liquari, A., Bromanti, G.**, 'Improvement of cloazepam release from a carbopol hydrogel', *Pharm. Act. Helv.*, 67 (9-10), 282-288 (1992).



38. **Sharma, R.**, 'Xenobiotic metabolizing enzymes in skin', in *Prediction of Percutaneous Penetration*, **4B**, Brain, K.R., James, V.J., Walters, K.A., (Eds.), STS Publishing Ltd., Cardiff, 14-18(1996).
39. **Hori, M., Maibach, H.I., Guy, R.H.**, 'Enhancement of propranolol hydrochloride and diazepam skin absorption *in vitro* II: Drug, vehicle and enhancer penetration kinetics', *J. Pharm. Sci.* **81(4)** , 330-333 (1992).
40. **Rolland, A.**, 'Localization of drugs in the skin', in *In vitro Percutaneous Absorption: Principles, Fundamentals, and Applications*, Bronaugh, R.L., Maibach, H.I., (Ed.), CRC Press, Boston, London, 137-156 (1991).
41. **Hatanaka, T., Morigaki, S., Aiba, T., Katayama, K., Kaizumu, T.**, Effect of pH on skin permeability of a zwitter ionic drug, cephalexin', *Int. J. Pharm.*, **125**, 195-203 (1995).
42. **Williams, A.C., Barry, B.W.**, 'Urea analogues in propylene glycol as penetration enhancers in human skin', *Int. J. Pharm.*, 36, 43-50 (1989).
43. **Ward, A.J.I., Dureau, C.**, 'Modelling the permeability properties of skin', *Cosmet & Toilet*, 105,53-59(1990).

**Başvuru Tarihi: 14.06.2001**

**Kabul Tarihi: 06.02.2002**