

## DERİDEN EMİLME : BİYOLOJİK MEKANİZMAYA BİR BAKIŞ

### PERCUTANEOUS ABSORPTION : AN OVERVIEW OF THE BIOLOGICAL MECHANISM

Altan YÜKSEL\* — Nilüfer TARIMCI\*

#### SUMMARY

The skin which is the largest organ of the human body is an important drug delivery route. Drugs can be applied to the skin for local or systemic therapy.

The absorption of the applied drug is seen through the epidermis layer, hair follicles or the ducts of perspiration glands by passive diffusion. There are several factor influence the percutaneous absorption such as the properties of the skin and drug or the type of the ointment formulation.

In this review, the biological mechanism and a mathematical description of the percutaneous absorption was given and some of the factors about the skin were investigated.

#### ÖZET

Vücudumuzun en büyük organı olan deri önemli bir ilaç verilmiş yoludur. İlaçlar deriye lokal veya sistemik tedavi amacıyla tatbik edilebilir. Tatbik edilen ilacın deriden emilmesi epidermis tabakasından, kıl foliküllerinden ya da ter bezi kanallarından pasif difüzyon ile olmaktadır. Derinin durumu, ilacın karakteri veya uygulanan merhem sıvayının tipi gibi, deriden emilme etkileyen pek çok faktör vardır.

Bu derlemede; deriden emilmenin biyolojik mekanizması ve matematisel tanımlamaları verilmiş ve deriye ait bazı faktörler incelenmiştir.

Vücudumuzun en büyük organı olan deri, kozmetik preparatların ilk karşılaştığı yer olup, sistemik etkili pek çok ilacın uygulama alanı olarak da önemlidir. Gözden kaçan ya da fazlaca önemsenmeyen bir nokta, derinin pek çok sayıda fiziksel ve kimyasal saldırıya ilk uğrayan organ olduğudur. Savaş sanayi yanında, gelişmiş endüstrilerin ürettiği pek çok toksik gaz, toksik sıvı ya da kimyasal katı ürün, epidermisin koruyucu kalkanını geçerek lokal ya da sistemik toksik etkileri ortaya çıkarmaktadır. Zararlı maddelerin oral yolla alımından korunmaya çalışılırken, bunların deriden emilmekte olduğu gözden kaçmakta ancak, deriden emilme mekanizması her an çalışmaktadır (1). Bunun yanısıra, bir çok avantajları nedeniyle de deriden emilme ilaç araştırmalarının önemli ve sürekli bir konusunu teşkil etmektedir. Bu avantajlardan en önemlisi, deriden emilen ilacın karaciğerden ilk geçiş etkisinden korunmuş olmasıdır. En önemli dezavantaj ise her kimyasal maddenin deriden geçmemesidir (2, 3).

Anatomik olarak deri, kompleks yapıda değişik fonksiyonları ve düzeni olan pek çok tabakadan oluşmuştur. Aynı zamanda vücudumuzun en büyük organı olan deri yetişkin bir insanda yaklaşık 1.75 m<sup>2</sup> lik bir alanı kaplarken, dolaşımdaki kanında yaklaşık 1/3'ü bu organda bulunmaktadır. İnsan derisinin üzeri 1 cm<sup>2</sup> de ortalama 40-70 saç folikülü, 200-250 ter bezi taşırken bunlar gerçekte derinin ancak % 0.1'lik alanını kaplarlar (4).

Derinin anatomik yapısı incelendiğinde; genel olarak üç ana tabakaya ayrılabilir (5) :

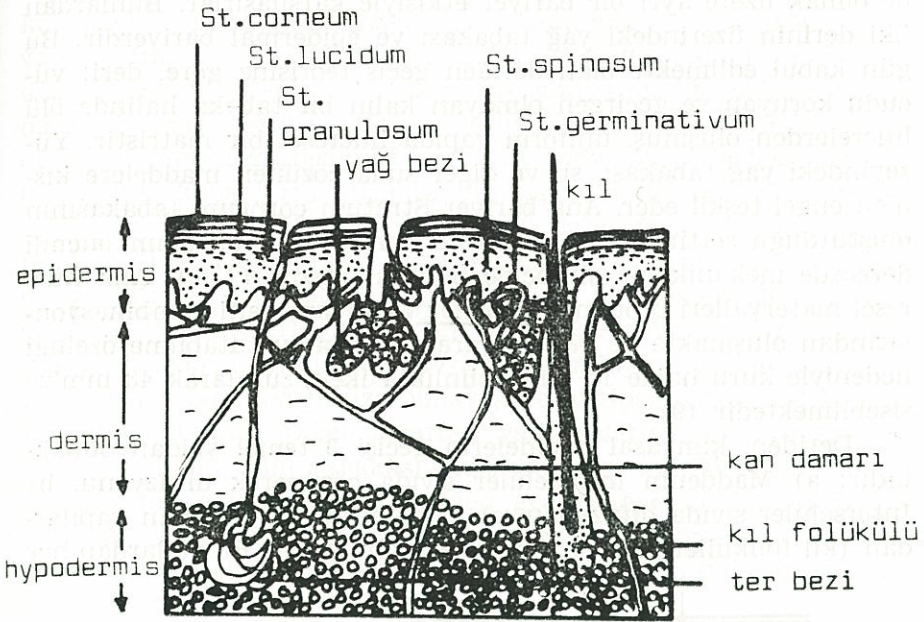
- 1) Epidermis tabakası,
- 2) Dermis tabakası,
- 3) Hipodermis tabakası.

Bir çok literatürde hipodermis dermisin içinde kabul edilmekte ve ayrılmamaktadır. Epidermis en dıştaki tabaka olup, deriden geçişte asıl rolü oynayan alt tabakaları kapsar. Bunlar;

- a) Stratum corneum,
- b) Stratum lucidum,
- c) Stratum spinosum,
- d) Stratum germinatum,
- e) Stratum bazale.

Stratum bazale epidermisin tek canlı tabakasıdır. Fakat dermis kadar yoğun kan damarları içermez (Şekil 1).





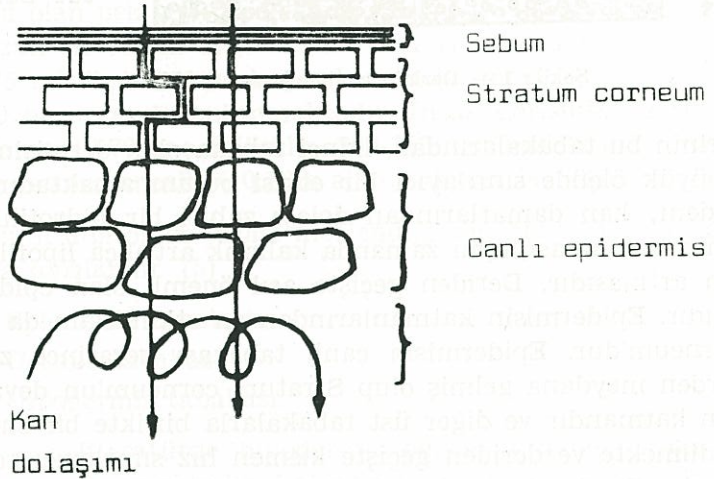
Şekil : 1 — Derinin anatomik yapısı (35).

Derinin bu tabakalarından, ikinci tabaka olan dermisen emilimde büyük ölçüde sınırlayıcı bir etkisi bulunmamaktadır. Bunun nedeni; kan damarlarından dolayı zahiri bir hidrofilik karakterinin bulunması, aynı zamanda kalınlık arttıkça lipofilik direncinin artmasıdır. Deriden geçişte asıl önemli olan epidermis tabakasıdır. Epidermisen katmanlarından en etkin olanı da Stratum corneum'dur. Epidermisen canlı tabakası keratince zengin hücrelerden meydana gelmiş olup Stratum corneum'un devamını sağlayan katmandır ve diğer üst tabakalarla birlikte bir sulu jel kabul edilmekte ve deriden geçişte kısmen hız sınırlayıcı rol oynamaktadır. Stratum corneum deriden geçişte en önemli bariyerdir. Bu tabaka ortalama 15 mm kalınlığında, stoplazmik fibröz bir protein olan keratin'in ekstra selüler sıvı içindeki matrisi yapısındadır. Özellikle su penetrasyonu için önemli olup, lipofilik tabiattaki ilaçlar için hız sınırlayıcı bir bariyer görevi görmektedir (6).

Moleküller ister endojen, ister eksojen tabiatlı olsun, ilk olarak Stratum corneum'u aşmak zorundadır. Bundan sonra daha iç tabakalara ulaştıkça ancak kan ve lenf damarlarına geçebilmektedirler. Moleküller geçtikleri her tabakada farklı dereceler-

de olmak üzere ayrı bir bariyer etkisiyle karşılaşılır. Bunlardan ilki derinin üzerindeki yağ tabakası ve epidermal bariyerdir. Bu gün kabul edilmekte olan deriden geçiş teorisine göre, deri; vücudu koruyan ve geçirgen olmayan kalın bir tabaka halinde ölü hücrelerden oluşmuş, uniform yapıda hücrel bir matristir. Yüzeyindeki yağ tabakası, su ve diğer suda çözünen maddelere kısmen engel teşkil eder. Ana bariyer Stratum corneum tabakasının oluşturduğu settir. Ayrıca Stratum corneum tabakasının önemli derecede mekanik bir direncide bulunmaktadır (7, 8). Ana hücrel materyalleri proteinler, lipidler ve suyun çeşitli kombinasyonlarından oluşmakta ve % 75'e varan oranda su tutabilme özelliği nedeniyle kuru halde 15 mm kalınlıkta iken, su alarak 48 mm'ye şişebilmektedir (9).

Deriden, kimyasal maddelerin geçişi 3 temel yoldan olmaktadır; a) Maddenin intraselüler sıvıda çözünerek difüzyonu, b) Interselüler sıvıda difüzyonu, c) Deri yüzeyinde bulunan yapılardan (kıl folikülleri, ter ve yağ bezleri gibi) geçiş. Bu yollardan her



Şekil : 2 — İlaçların hücrelerden ve hücre aralarından geçiş yolları (11).

biri, geçen molekülün tabiatına göre etkili olmaktadır (10). Intraselüler sıvıdan difüzyon, daha çok aktivitesi yüksek moleküller için geçerlidir. Interselüler sıvıdan geçiş ise alanın küçük olması nedeniyle daha etkisiz kalmaktadır. Bunun yanında hücreler arası kanalların kıvrımlılığı, uzunluğu, molekülün difüze olduğu yolu uzattığı için, geçişi yavaşlatmakta ve bu yolla, bir çok madde için geciken bir etkinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (11 - 14).



Stratum corneum vasıtasıyla epidermis tabakasına açılan kıl kökleriyle, ter ve yağ bezlerinin emilimde belli ölçüde rolleri vardır. Bilhassa kıl folükü içindeki ince epidermadan emilim oldukça çoktur. Bu yollar da çok yavaş emilen maddeler için önemli olup, ağır metallerin ve sülfamidlerin kıl köklerinden belirli ölçüde geçiş yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca radyoaktif NaCl'le yapılan deneylerde kobayların kılca zengin karın derisinden penetrasyonunun kılısız kulak arkasına göre % 20 daha fazla olduğu bulunmuştur (15). Klindamisin ve eritromisin gibi bazı antibiyotikler de yerel olarak uygulandıklarında yine kıl köklerinden önemli ölçüde emilmektedirler (16). Ter bezleri ise daha az olmakla birlikte difüzyonda etkilidirler. Örneğin aliminyum klorür gibi metalik tuzlar bu yolla difüze olmakta ve antiperspiran etkiyi ortaya çıkarmaktadır. Diğer taraftan yağ bezleride, salgılarıyla yüzeyde yağlı bir film tabakası oluşturmakta, kendileri küçük bir alana sahip oldukları için deriden geçişte önemli olmamalarına rağmen, yüzeydeki yağ tabakasının su ve hidrofilik maddelere karşı engelleyici özelliği nedeniyle, dolaylı etkileri daha büyük derecede görülmektedir (4, 17, 18).

Görüldüğü gibi bütün bu yollardan geçiş doğrudan doğruya maddenin ortamda çözünmesi ve difüze olmasıyla gerçekleşmekte, yani olay tamamen pasif difüzyona dayanmaktadır. Özellikle yüksek su tutma yeteneği nedeniyle Stratum corneum, kan damarları nedeniyle de epidermis ve dermis bir «Sulu Jel» olarak özetlenebilir. İlacın geçişi bu sulu jelden difüzyonla olup, burada da diğer çözünme ortamlarında olduğu gibi sink koşullar geçerlidir (19). Bu tabakaların kaldırılması emilmeyi birden bire aşırı derecede arttırmaktadır. Örneğin % 10'luk nafazolin çözeltisinin normal deride yaptığı vazokonstriksiyon, Stratum corneum tabakasının kaldırıldığı durumda 1/1000'den daha küçük konsantrasyonlarla bile görülmüştür (20, 21).

Diğer taraftan, Stratum corneum, yüksek su tutma yeteneği nedeniyle suda çözünen maddeler için bir depo etkisi göstermektedir (22). Kortikosteroidlerle yapılan çalışmalarda uygulanan preparatın uzaklaştırılmasından 16 saat sonraya kadar etkinin devam ettiği görülmüştür. Bu depo etkisi bazı yardımcı maddeler yardımıyla arttırılabilir. Örneğin, dimetil asetamid ve dimetil formamid, etanol ve krem bazlı ortamlardan steroid ve griseofulvinin depolanmasını aşırı derecede arttırmaktadır (23, 24).

Yukarıda da belirtildiği gibi derinin heterojen yapıda bir

membran olması nedeniyle pasif difüzyon ile emilen madde, her tabakanın gösterdiği dirençten etkilenmektedir (25).

Difüzyonun olduğu paralel tabakalardan maddenin geçişine gösterilen direnç (1) numaralı formül ile açıklanabilir.

$$J = A \left( \frac{1}{R_1 + R_2 + \dots + R_n} \right) C \quad (1)$$

J : Membrandan geçen ilaç miktarı.

A : Membranın alanı.

$R_1 + R_2 + \dots + R_n$  : Dirençlerin toplamı.

C : Konsantrasyon gradyanı.

$(1/R_1 + R_2 + \dots + R_n)$  ifadesi  $1/R_i$  şeklinde de gösterilebilir ve geçirgenlik katsayısını verir. Aynı zamanda difüzyonun birbirine paralel kanallardan da olması nedeniyle, bu kanallardan geçen toplam ilaç miktarı ise;

$$J = A (f_1P_1 + f_2P_2 + \dots + f_nP_n) C$$

f : Geçen ilaç fraksiyonu.

P : Geçtiği kanalların direnci.

Her iki eşitliğin ortak çözülmesiyle :

$$J = AP \times C \text{ sonucu elde edilmektedir.} \quad (3)$$

R tek bir tabakanın gösterdiği direnç olduğu için difüzyon katsayısı şu şekilde hesaplanabilir :

$$R = \frac{h}{D.K.} \quad (4)$$

h : Tabaka kalınlığı.

D : Difüzyon katsayısı.

K : Partisyon katsayısı.

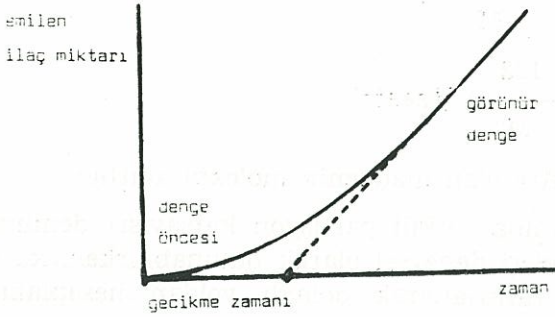
Buradaki değerlerin yukarıda yerine konularak çözülmesiyle II Fick Kanunuyla verilen temel denklem elde edilmektedir :

$$J = \frac{D.K.A.C.}{h} \quad (5)$$



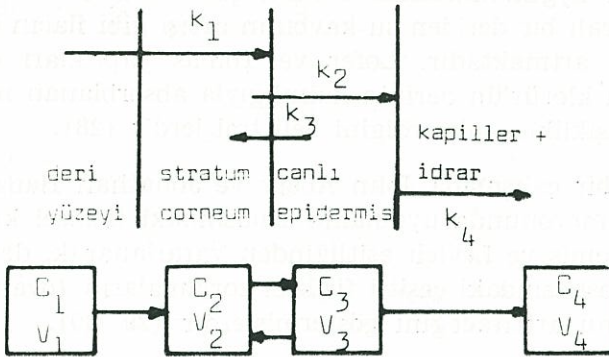
İlacın difüzyon katsayısının bilinmesiyle deriye tatbik edilmesinden sonra denge hızına ulaşabilmesi için geçecek olan gecikme zamanı (lag time) hesaplanabilir (Şekil 3).

$$t = \frac{h^2}{6D} \quad (6)$$



Şekil : 3 — Gecikme süresinin konsantrasyon-zaman grafiğinde gösterilişi (12).

Oluşan lag time'in nedeni Stratum corneum tabakasının depo etkisi olup, belli bir doygunluğa kadar yalnızca Stratum corneum'a geçiş olmaktadır (6). Olay deriden emilmenin farmakokinetik modelinin incelenmesi ile daha iyi anlaşılacaktır (Şekil 4).



Şekil : 4 — Farmakokinetik modelin şematik gösterimi (11).

Burada;

$k_1$  : Stratum corneum'a geçiş hız sabiti,

$k_2$  : Stratum coreum'dan epidermesin diğer tabakalarına geçiş hız sabitesi,

$k_3$  : Epidermis tabakalarından Stratum corneum'a geri dönüş hız sabitesi,

$k_4$  : İlacın kana geçiş hız sabitidir (26, 27).

Farmakokinetik modele göre  $k_1$  ve  $k_2$  hız sabiteleri maddenin molekül ağırlığı ile ilgili olup, aşağıdaki eşitliklerle bulunabilir.

$$k_1 : 0.184 \left( \frac{122}{M} \right)^{0.3} \text{ saat}^{-1} \quad (7)$$

$$k_2 : 2.9 \left( \frac{122}{M} \right)^{0.3} \text{ saat}^{-1} \quad (8)$$

M : Fenetre olan maddenin molekül ağırlığı.

$k_3/k_2$  oranına «etkili partiyon katsayısı» denilmektedir. Diğer hız sabiteleri deneysel olarak bulunabilirken,  $k_4$ , ancak idrar verilerinden yararlanarak dolaylı yoldan hesaplanabilmektedir (26, 27).

Bütün bu eşitliklerden de görülebileceği gibi deriden geçiş pek çok parametreye bağlı bir olaydır. Bunlardan bir tanesi derinin kalınlığıdır. Stratum corneum'un kalınlığı arttıkça hem alınan yolun uzaması hemde bu tabakanın bariyer etkisi nedeniyle deriden geçiş yavaşlamaktadır. Deri yapışkan bir bantla alındığında ya da ince bir Stratum corneum tabakasının bulunduğu bir bölgeye ilacın uygulanmasında emilim çok hızlı olmaktadır. Aynı nedenle yaralı bir deriden su kaybının artışı gibi ilacın emilimide son derece artmaktadır. Lofler ve Tomas yaptıkları çalışmada Stronsiyum klorür'ün derinin kalınlığıyla absorblanan miktarının büyük değişiklikler gösterdiğini belirtmişlerdir (28).

Diğer bir çalışmada John Aberly ve Jonathan Hadgraft ilaçların penetrasyonunda uygulama esnasındaki fiziksel kinetik durumunu incelemiş ve Levich eşitliğinden yararlanarak, deri üzerine uygulama esnasındaki çeşitli fiziksel zorlamaların (ovalama gibi) penetrasyonu arttıracaklarını göstermişlerdir (29, 30).

$$Z_D = 0.64 W^{-1/2} \cdot V^{1/6} \cdot D^{1/3} \quad (9)$$

Burada;

$Z_D$  : Levich parametresi.

W : Dönüş hızı.

V : Kinematik viskozite.

D : Diffüzyon katsayılar..



Çalışmada döner bir filtre sistemi kullanılmış ve dönüş hızı arttıkça penetrasyonun da arttığı gözlenmiştir.

Bunun yanısıra organik çözücülerle yıkanarak üstteki lipid tabakasının alınması da absorpsiyonda etkili olmakta ve özellikle lipoid yapıdaki ilaçların emilmesi zorlaşmaktadır.

Derinin hidratasyonu da emilimde etkili bir faktördür. Bu ya çevrenin nemi yoluyla ya da ter salgısı yoluyla olmaktadır. Yapılan bir çalışmada dinotro butil fenolün hidratasyonun artmasıyla normal deriden 140 mg/kg'lık emilen miktarının 1000 mg/kg'a çıkabildiği bunun ise letal dozun üzerinde olduğu gösterilmiştir (31).

Molekülün karakteri de deriden emilmeyi etkileyen bir parametredir. Genelde ilaçlar non iyonize halde emilirler (32). Salisilik asit ve Karbinoksaminle yapılan çalışmalarda pH 2'den 5'e kadar arttırıldıkça Salisilik asitin absorpsiyonunun azaldığı, buna karşı; pH 7'den 10'a doğru değiştirildikçe Karbinoksamin'in absorpsiyonunun % 1'den % 92.6'ya kadar arttığı gösterilmiştir (32, 34).

Sonuç olarak; deriden emilimde henüz tam olarak aydınlatılmamış daha pek çok nokta vardır. Ancak, lokal dermatolojik uygulamaların yanısıra sürekli salım yapan tedavi sistemlerinde sistemik etkinin bu yolla sağlanabilmesi için yapılan çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Kemper, F.H.: «Toxicological Aspects of Local Application», Brandou, R., Lippold B.H. (Eds), *Dermal and Transdermal Absorption*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stutgard, 1982, s. 152-153.
2. Karim, A.: *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 9, 671-689 (1983).
3. Karim, A.: *Proc. Int. Cong. on Drug Delivery Sys., Paris*, 28-33 (1983).
4. Kligman, A. U.: *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 9, 521-560 (1983).
5. Rook, A., Wilkinson, D. S., Ebling, F. J. G.: *Textbook of Dermatology*, Vol. I, Blackwell Sci. Pub., 1972, s. 1-25.
6. Walters, K. A.: *Pharm. Tech.*, 10, 30-46 (1986).
7. Idson, B.: *J. Pharm. Sci.*, 64, 901-924 (1975).
8. Bechards, S., McMullen, J. N.: *Int. J. Pharm.*, 32, 71-77 (1986).
9. Chandresekan, S. K.: *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 9, 627-646 (1983).
10. Alberty, W. J., Hadgraft, J.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 31, 140-147 (1979).
11. Hadgraft, J.: *Cosm. and Toil.*, 100, 32-38 (1985).
12. Hadgraft, J.: *Int. J. Pharm.*, 16, 255-270 (1983).
13. Hadgraft, J.: *Int. J. Pharm.*, 2, 265-274 (1974).

14. Schalla, W., Schoefer, H.: «Mechanism of Penetration of Drug Into the Skin», Brandou, R., Lippold B.H. (Eds.), *Dermal and Transdermal Absorption*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stutgard, 1982, s. 41-72.
15. Wahlberg, J.E.: *Acta. Der. Venereol.*, 48, 336-345 (1968).
16. MacKee, G.M.: Sulzberger, M.B., Herrmann, F. ve Baer, R.L.: *J. Invest. Dermatol.*, 6, 43-50 (1945).
17. Branaugh, R.L., Steward, R.: *J. Pharm. Sci.*, 75, 487-491 (1986).
18. Stüttgen, G.: «Drug Absorption by Intact and Damaged Skin», Brandou, R., Lippold B.H. (Eds.), «*Dermal and Transdermal Absorption*», Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stutgard, 1982, s. 27-40.
19. Idson, B.: *Pharm. Techn.*, 5, 70-74 (1981).
20. Bronaugh, R., Steward, R.: *J. Pharm. Sci.*, 74, 1062-1066 (1985).
21. R.B. Stoughton: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 7, 1 (1965).
22. Ağabeyoğlu, İ., Ulusoy, A.: *FABAD (Farm. Bil. Der)*, 10, 82-94 (1985).
23. A.W. McKenzie and R.B. Stoughton: *Arch. Dermatol.*, 86, 608-610 (1962).
24. Bucks, D.A.W., Maibach, H.I., Guy, R.H.: *J. Pharm. Sci.*, 74, 1337-1339 (1985).
25. Albery, W.J., Hadgraft, J.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 31, 129-139 (1978).
26. Guy, R.H., Hadgraft, J. ve Maibach, H.I.: *Int. J. Pharm.*, 11, 119-129 (1982).
27. Guy, R.H., Hadgraft, J.: *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 11, 189-203 (1983).
28. Loeffler, R.K. ve Thomas, V.: *US. Atomic Energy Commission Rept. AD-225*, B. Nucl. Sci. Abstr. 5, No: 323 (1951).
29. Hadgraft, J., Walters, K.A., Wotton, P.K.: *Int. J. Pharm.*, 32, 257-263 (1986).
30. Albery, W.J., Hadgraft, J.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 31, 65-68 (1978).
31. Brown, V.K.: «Structure and Function of Epidermal Barriers», *International Symposium, Brno, Czechoslovakia*, (1964).
32. Fox, J.L., Yu, C., Higuchi, W., Ho N.F.H.: *Int. J. Pharm.*, 2, 41-57 (1979).
33. *J. Pharm. Sci.*, 64, 397-401 (1975).
34. Arita, T., Hori, R., Anno, T., Washitate, M., Akutsu, M., Yajima, T.: *Chem. Pharm. Bull.*, 18, 1045-1049 (1970).
35. Bayraktar-Alpmen, G.: *Kozmetik Preparatlar*, Nurettin Uycan Matbaası, İstanbul, 1978.

(Received April 28, 1987)