

Perkütan Absorpsiyonu in vivo İnceleme Yöntemleri

Süeda Konur - HEKİMOĞLU(*)

Özet : Perkütan absorpsiyon, yerel (topik) uygulanan bir dozaj şeklinden ilacın salınması, deriye penetrasyonu ve daha sonra kılcalar vasıtasıyla kan dolaşımına geçmesidir. Bir maddenin perkütan absorpsiyonunda; hücrelerden (transselüler) difüzyon, hücreler arasındaki kanallardan geçiş, yağ kanallarından, kıl diplerinden ve ter kanallarından difüzyon yollarından bir veya birkaçı birarada rol oynamaktadır.

Eczacılık alanında yerel olarak kullanılan merhem, losyon gibi preparatların yanısıra son senelerde Transdermal Tedavi Sistemlerinin de ortaya çıkmasıyla perkütan absorpsiyon çalışmalarına duyulan ilgi de artmaktadır. Perkütan absorpsiyon inceleme çalışmalarının eczacılık dışında da uygulama alanları vardır. Özellikle çevre ve hava kirliliğinin insan ve diğer canlılar üzerindeki olumsuz etkilerini, deriden absorpsiyonla da gösterebileceği bu konudaki çalışmalara kaynak olmaktadır.

Bu çalışmalar in vitro ve in vivo olarak iki ana yöntemle incelenmektedir. Bu yazıda perkütan absorpsiyon incelemede en çok kullanılan in vivo yöntemler ve bunlara ilişkin çalışmalar derlenmiştir. Bu yöntemler genel olarak vücut sıvılarından tayin, deri veya organ analizleri ve biyolojik reaksiyondan yararlanma olarak sınıflandırılabilirler. Bu yöntemlerin bir veya birkaçı birarada kullanılarak; lokal veya sistemik etkili bir yerel dozaj şekli formülasyonu ve kalite kontrolü yapılabilmekte, çevre ve hava kirliliğinin canlılardaki zararlı etkileri incelenebilmektedir.

(*) H. Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı. 06100 Hacettepe - Ankara.

IN VIVO METHODS FOR THE STUDY OF PERCUTANEOUS ABSORPTION

Summary : Percutaneous absorption includes the release of drug-penetration to the skin and passage into the blood via the capillaries from a topically applied dosage form. Diffusion, for the most, is trans-cellular rather than occurring through channels between cells or through sebaceous pores and sweat ducts.

Recently, the the interest in percutaneous absorption studies has increased because of the fact that Transdermal Therapeutic Systems are used in the pharmaceutical field besides topically applied other dosage forms such as ointments and lotions. Studies for the percutaneous absorption have application possibilities in the other fields. Especially, the adverse effects of environmental and air pollution on the human beings and other living creatures can be investigated with the percutaneous absorption studies.

These studies can be classified into two main groups as in vitro and in vivo. In this paper, in vivo methods used in studying the percutaneous absorption of a drug are reviewed. The in vivo methods seen in the literature are mainly the assay in the body fluids, analysis of skin or organ and making use of biological reaction. Using one or two of these methods, the formulation and quality control of a topically applied dosage form which has systemic or topical effect can be made and the harmful effects of environmental and air pollution on living creatures can be investigated.

Key words : Percutaneous absorption-methods for in vivo percutaneous absorption.

GİRİŞ

Perkütan absorpsiyon (Deriden Emilme), yerel uygulanan bir dozaj şekline ilacın salınması, deriye penetrasyonu ve daha sonra kılcalara geçerek, kan dolaşımına katılmasıdır.

Perkütan absorpsiyon genel olarak şu aşamalardan geçer :

- 1 — İlacın sıvıya çözünmesi,
- 2 — Çözünmüş ilacın sıvıya deri yüzeyine difüzyonu,

3 — İlacın deri tabakalarından, özellikle stratum korneumdan, geçişi ve daha alt tabakalarda kan dolaşımına katılması,

İlaçların deriden geçişleri değişik yollarla olur (Şekil 1) (1).

A — Hücreler içinden geçiş (Transselüler geçiş)

B — Hücreler arasından geçiş,

C — Yağ kanallarından difüzyon,

D — Kıl diplerinden difüzyon,

E — Ter kanallarından difüzyon.

Bir maddenin perkütan absorpsiyonunda bu yollardan yalnızca bir tanesi geçerli olamaz, birkaçı birarada gözlenebilir. Fakat ilaçların deriden geçişleri çoğunlukla hücreler içinden olmaktadır.

Perkütan absorpsiyonda en yavaş basamak genellikle stratum korneumdan geçiştir. Stratum korneum, sürekli bir lipid matrisi içinde hidrofilik protein jeli dispersiyonu olarak tanımlanabilir. Buradan pekçok maddenin geçişi oldukça yavaştır. Bu nedenle stratum korneumdan geçiş birçok madde için «hız-sınırlayıcı» basamaktır. Çünkü stratum korneum normal haldeyken ve hatta hidrate durumda bile geçirgen olmayan bir biyolojik membrandır. Özellikle steroidler gibi büyük polar moleküllerin geçişinde stratum korneum tam bir engel oluşturur. Bu maddelerin absorpsiyonu daha çok ter ve yağ kanallarından olur.

İlaçların deriden geçişleri Fick'in 1. yasasına göre ifade edilir (2).

$$J = K_p \Delta C_s = \frac{KD}{h} \Delta C_s \dots (1)$$

J : Absorplanan ilacın geçen miktarı (g/cm²/sn)

K_p : Geçirgenlik sabitesi (cm/sn)

ΔC_s : Konsantrasyon farkı (g/cm³)

K : İlacın deri/sıvı dağılım katsayısı

D : İlacın difüzyon katsayısı (cm²/sn)

h : Deri engelinin kalınlığı (cm)

Bu eşitlik perkütan absorpsiyonu etkileyen ilaca ait önemli faktörleri içermektedir. Bu faktörler şunlardır :

1 — Çözülmüş ilaç konsantrasyonu (C_g) : Penetrasyon hızı, konsantrasyonla orantılıdır.

2 — Etken maddenin deri/sıvı dağılım katsayısı (K) : Bu değer ilacın deri ve sıvıya relatif afinitesinin bir ölçüsüdür.

3 — İlacın difüzyon katsayısı (D) : Bunu D_v ve D_s olarak ikiye ayırabiliriz.

D_v : İlacın sıvıdaki difüzyon katsayısı

D_s : İlacın derideki difüzyon katsayısı

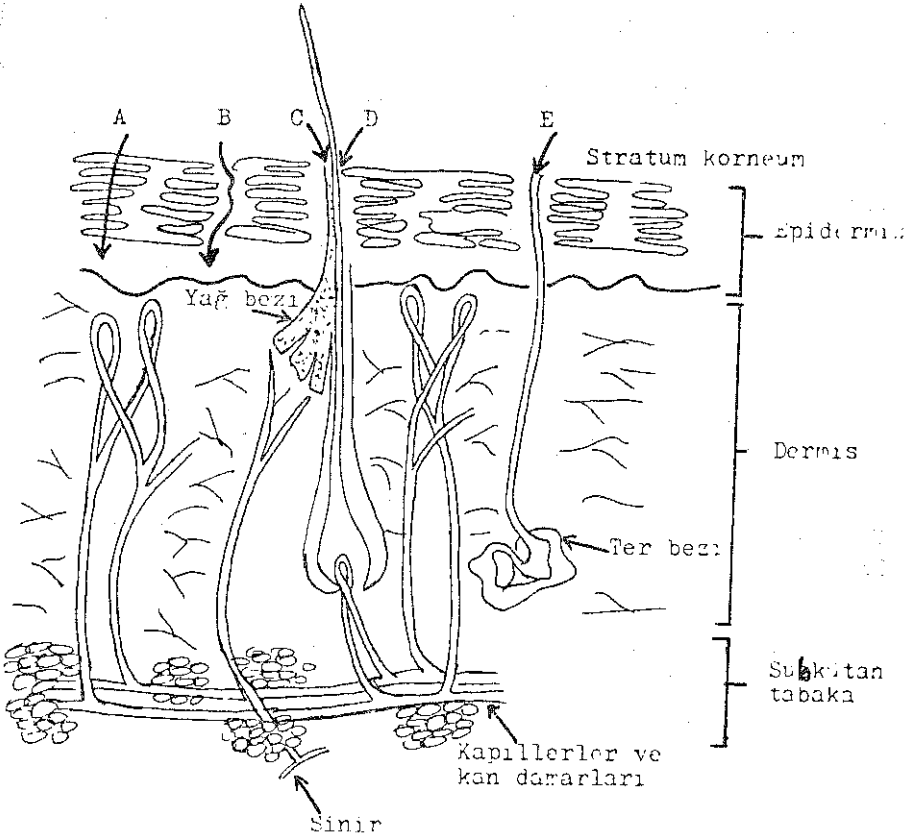
Bu iki difüzyon katsayısının relatif şiddeti, sıvıdan salınmanın veya deriden geçişin hız-sınırlayıcı basamak olduğunu saptar.

Örneğin, diflorason diasetat'ın polar ve nonpolar sıvılardaki formülasyonlarında hız-sınırlayıcı basamağın deri olduğu (D_s) bulunmuştur. Bu sistem için difüzyonel eşitlik şu şekildedir (3) :

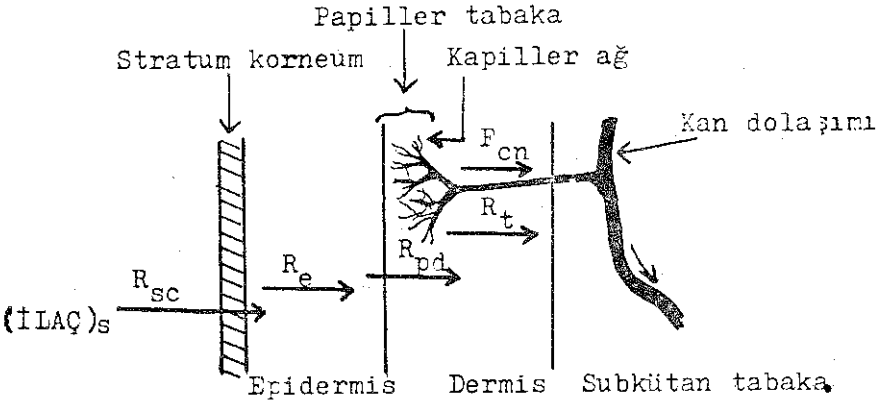
$$\frac{-dC_F}{dt} = \frac{AK_s D_s C_F}{V_F h_s} \dots (2)$$

C_F : Sıvıda çözülmüş olan ilaç konsantrasyonu (μg/cm³)

A : Tatbik edilen yüzeyin alanı (cm²)



Şekil 1 : Derinin Anatomik Yapısı ve İlaçların Deriden Geçiş Yolları



Şekil 2 : İlaçların Perkütan Absorpsiyonları Sırasında Karşılaştıkları Dirençler

K_s : İlacın deri/sıvı dağılım katsayısı

D_s : İlacın derideki difüzyon katsayısı (cm²/sn)

V_F : Uygulanan formülasyonun hacmi (cm³)

h_s : Deri engelini kalınlığı (cm)

Formüldeki difüzyon katsayısı (D_s) ve deri engelini kalınlığı (h_s), derideki direnç terimi ile yer değiştirip,

$$R_s = \frac{h_s}{D_s} \text{ ifadesi eşitlik (2)'de}$$

yerine konursa, eşitlik (3) elde edilir :

$$\frac{-dC_F}{dt} = \frac{AK_s C_F}{V_F R_s} \dots (3)$$

Burada R_s , bir ilaç molekülünün deri tabakalarından geçmesi ve daha sonra da genel dolaşıma taşınmak üzere kapiller ağ tarafından alınması için yenmesi gereken «Total Difüzyon Direncidir». Matematiksel olarak şu şekilde gösterilebilir (4) :

$$R_s = R_{sc} + R_e + R_{pd} + R_t \dots (4)$$

$$R_s = \frac{H_{sc}}{D_{sc}K_{sc}} + \frac{H_e}{D_eK_e} + \frac{H_{pd}}{D_{pd}K_{pd}} + \frac{1}{F_{cn}H_s} \dots (5)$$

R : Difüzyonal direnç (Rezistans)

H : Kalınlık

D : Difüzyon katsayısı

K : Dağılım katsayısı

R_t : Transfer rezistansı

F_{cn} : Kapiller ağdaki periferik kan akış hızı

s : Deri

sc : Stratum korneum

e : Epidermis

pd : Dermisdeki papiller tabaka

Şekil 2'de bir ilacın perkütan absorpsiyonu ve bu sırada karşılaştığı dirençler şematik olarak gösterilmiştir (4). Bir ilacın bütün bu engelleri geçerek etkisini lokal veya sistemik olarak göstermesi, perkütan absorpsiyonun ve perkütan absorpsiyona etki eden faktörlerin geniş olarak incelendiği birçok araştırmaya konu olmuştur (5, 6, 7, 8). Eczacılık alanında yerel olarak kullanılan merhem, losyon gibi preparatların yanı sıra son senelerde transdermal terapötik sistemlerin (TTS) de ortaya çıkmasıyla perkütan absorpsiyon çalışmalarına duyan ilgi de artmıştır. Formülasyon amacıyla yapılan bu çalışmaların amacı, dozaj şeklinin etken maddeyi deriye optimum hızda vermesini ve istenen etkiyi göstermesini sağlamaktır.

Perkütan absorpsiyon incelenmesinin eczacılık dışında da uygulama alanları vardır. Özellikle çevre ve hava kirliliğinin, insan ve diğer canlılar üzerindeki olumsuz etkilerini deriden absorpsiyonla da gösterebileceği, bu konudaki çalışmalara kaynak olmaktadır. Bu nedenle literatürde incelenen preparatlar arasında merhem, losyon, çözelti, transdermal terapötik sistem-

ler olabildiği gibi gazlar da bulunmaktadırlar.

Yerel uygulanan ilaçların perkütan absorpsiyonlarını incelemek için pekçok deneysel yöntem kullanılmaktadır. Bu alandaki araştırmacı sayısı kadar farklı yöntem vardır. Bu derlemede bu yöntemler belli bir sınıflandırma altında gözden geçirilecektir.

Perkütan absorpsiyon inceleme yöntemleri in vitro ve in vivo yöntemler olmak üzere iki ana grup altında incelenmektedir. İn vitro yöntemler daha önceki bir derlemede verildiği için burada yalnızca in vivo yöntemler incelenecektir (9).

Perkütan Absorpsiyon İnceleme Yöntemleri :

I — İN VİTRO YÖNTEMLER

II — İN VİVO YÖNTEMLER

1 — Vücut Sıvılarından Tayin

1.1 — Kan Analizi

1.2 — İdrar Analizi

1.3 — Feçes Analizi

1.4 — Nefes Analizi

2 — Deri veya Organ Analizleri

2.1 — Şeritle Soyma

2.2 — Otopsi

2.3 — Biyopsi

3 — Biyolojik Reaksiyondan

Yararlanma

3.1 — Vazodilatasyon

3.2 — Vazokonstriksiyon

3.3 — Anestezi

3.4 — Antiflojistik cevap

3.5 — Uterus motilitesi

II — İN VİVO YÖNTEMLER

1 — Vücut Sıvılarından Tayin

En çok kullanılan perkütan ab-

sorpsiyon inceleme yöntemidir. Deneyin vücudunun belli bir bölgesine etken madde içeren preparatın tatbik edilmesi ve daha sonra belli zamanlarda alınan kan, idrar veya feçes örneklerinde etken madde miktarının tayin edilmesi esasına dayanır. Bu yöntemde çoğunlukla radyoaktif işaretli etken madde kullanıldığı için, vücut sıvılarından tayin radyoaktivite ölçümü şeklinde olmaktadır. Bunun dışında titrimetrik, spektrofotometrik ve kromatografik yöntemler de kullanılmaktadır.

1.1 — Kan Analizi :

Salisilatların perkütan absorpsiyonları genellikle kandaki miktarları üzerinden incelenmektedir.

Hidrofilik merhemden salisilat absorpsiyonuna pH'nın etkisini inceleyen araştırmacılar, Yeni Zelanda tavşanlarının sırtında traş edilen 6.35 x 12.70 cm'lik bir alana merhem uygulayıp, üzerini alüminyum yaprakla örttükten sonra tavşanların kulak venasından alınan kan örneklerinde salisilik asit miktar tayini yapmışlardır (10).

Yine benzer şekilde salisilatların perkütan absorpsiyonunun ölçüldüğü bir başka çalışmada da anestezi verilen tavşanların karın bölgesine merhem uygulanmış ve yine kan örneklerinde spektrofotometrik olarak salisilik asit miktarı tayin edilmiştir (11).

Stolar, Rossi ve Barr (12, 13) da tavşanların sırt derisinden salisilik asit ve sodyum salisilat içeren

değişik merhemlerin absorpsiyonu kan analizleri ile incelemişlerdir.

Yerel uygulanan nitrogliserinin perkütan absorpsiyonu gaz kromatografisi ile değerlendirilmiştir. Rhesus maymunlarının ön kolunun üst kısmı hafifçe traşlanıp nitrogliserin merhemi uygulanmış ve üzeri örtülmüştür. 24 saat bekletildikten sonra uygulama bölgesi su ve sabunla yıkanıp, merhem uzaklaştırılmıştır. Merhemın uygulanma anından itibaren 72 saat boyunca belli zamanlarda bacak veninden alınan kan örneklerinde gaz kromatografisi ile nitrogliserin miktar tayini yapılmıştır (14).

İndometazinın perkütan absorpsiyonu da, % 1'lik merhem uygulanan tavşanların kalblerinden alınan kan örneklerinde yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile tayin edilmiştir (5).

Vücut sıvılarından tayinde en çok kullanılan yöntem radyoaktivite ölçümüdür. Son senelerde üzerinde çok fazla çalışılan transdermal terapötik sistemlerden etken maddelerin absorpsiyonları da radyoaktivite tayinine göre incelenmektedir.

Erkeklerin üreme fonksiyonlarını düzenlemek amacıyla, testosteronun uzun süreli kontrollü tatbikini sağlayan bir transdermal terapötik sistem geliştirilmiştir. Bu preparatın vücuda 1 ay veya daha uzun süre kontrollü bir hızda testosteron vermesi gerekmektedir. Maymunlar üzerinde yapılan bu çalışmada uygulama bölgesi olarak hayvanların göbek bölgesi seçilmiştir. Alınan

kan örneklerinde radyoaktivite sayımı yapılarak, göbek bölgesinin uzun süreli transdermal ilaç tatbiki için uygun olduğu gösterilmiştir (15).

Radyoaktivite sayımı her zaman kan ve idrardan yapılmamaktadır. Uygulama yerinde radyoaktivite azalmasına dayanan bir başka yöntem de perkütan absorpsiyon çalışmalarında kullanılmaktadır. Dempleski ve arkadaşları (16), 14_c işaretli deksametazon merhemlerini insanlarda ön kola uyguladıktan sonra merhemın aşırısını uzaklaştırmışlar ve uygulama bölgesindeki zamana karşı radyoaktivite azalmasını özel alet ve dedektörler yardımıyla ölçmüşlerdir.

Perkütan absorpsiyon ölçümlerinden çevre ve hava kirliliği araştırmalarında da yararlanılmaktadır. Çevre kirliliğinin insanların yanı sıra vahşi ve evcil hayvanlar için de perkütan absorpsiyon ile geçen bir tehlike olması, bu yönde de çalışmalar yapılmasına yol açmaktadır. Özellikle pestisitlerin canlılardaki perkütan absorpsiyonları üzerinde durulmaktadır.

Amerikada Vahşi Hayatı Araştırma Merkezinden bir grup çalışmacı kafein, DDT, salisilik asit, üre, dieldrin, dietilstilbestrol gibi bazı kimyasal maddelerin ve pestisitlerin *Agelaius phoeniceus* isimli bir cins kuşun ayak derisinden absorpsiyonunu incelemişlerdir. Kuşun ayağını içinde 3-6 ml radyoaktif işaretli madde çözeltisi olan şişelere daldırdıktan sonra öldürülen kuşun ka-

nında maddelerin miktar tayinini yapmışlardır. Sonuç olarak özellikle pestisitlerin bu kuş türü için tehlikeli olduğunu bulmuşlardır (17).

1.2 — İdrar Analizi :

Pestisitlerin insan sağlığını da tehdit ettiği bir gerçektir. Maibach ve Feldmann bir çalışmalarında toksikolojik açıdan pestisitlerin farklı bölgelerden absorpsiyonlarını idrar örnekleri üzerinden incelemiştir (18).

Erkek gönüllülerde seçilen uygulama bölgesine ^{14}C işaretli paratyon, malatyon veya karbaril'in asetondaki çözeltileri tatbik edilmiş ve idrar örneklerinde radyoaktif madde miktarı tayin edilmiştir. Referans bölge olarak ön kol seçilmiş ve diğer bölgeler buraya göre değerlendirilmiştir. Avuç içinin kalın bir stratum korneumu olduğu için hemen hemen geçingen olmayacağı düşünülmüşüne rağmen, pestisitlere karşı ön kol kadar geçingen olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, incelenen tüm anatomik bölgelerin önemli derecede penetrasyona uygun olduğunu ve böylece sistematik zehirlenme olabileceğini göstermiştir.

Pestisitlerle bu tip penetrasyon çalışmalarının yapılması çevre sağlığı açısından önemlidir. Örneğin, Amerika'da sivrisinekle mücadele pilotlarından 4 tanesinin, tanklarını doldurduktan sonraki, el yıka- ma sularında 3.8, 3.8, 1.4 ve 0.6 mg paratyon bulunmuştur. Bu yüzeysel kontaminasyonun sistemik etkilere de yol açabileceği düşünülmüştür (18).

Feldmann ve Maibach (19), pestisitlerden başka, hippürik asit, nikotinik asit, fenol, salisilik asit gibi değişik organik maddelerin insan derisinden absorpsiyonlarını incelerken, radyoaktif işaretli maddelerin çözeltilerini deneklerin ön koluna uygulamışlar ve 5 gün boyunca topladıkları idrar örneklerinde sıvı sınıflama sayıcıda radyoaktivite tayini yapmışlardır.

Aynı araştırmacılar steroidlerin insanlardaki perkütan absorpsiyonlarını ve bölgelere göre absorpsiyon farklılıklarını da yukarıdaki yöntemle incelemiştir (20, 21).

Bartek ve arkadaşları (22), ^{14}C veya ^{35}S ile işaretlenmiş haloprogin, N-asetilsistein, kortizon, testosteron ve kafeinin perkütan absorpsiyonlarını sıçan, tavşan, yavru domuz ve insanda karşılaştırmak için Feldmann ve Maibach'ın yöntemini kullanmışlardır.

Ando ve arkadaşları (23), steroidlerin absorpsiyonunda uygulama bölgesi olarak Gine domuzunun kulağını seçmişlerdir. Hayvanın kulağının dış kısmına radyoaktif işaretli etken madde çözeltisi uygulanmış ve toplanan idrar örneklerinde radyoaktivite tayini yapılmıştır. Araştırmacılar kulak derisinin sırt derisine göre daha iyi bir model olduğunu öne sürmüşlerdir.

13 — Feçes Analizi :

Çok sık olmamakla birlikte bazen idrar analizlerinin yanısıra feçes analizi de yapılmaktadır.

Hidrokortizon, üre, sinnamil antranilat, asetil etil tetrametil gi-

bi bir grup hidrofobik maddenin perkütan absorpsiyonları sıçanlarda incelenmiştir. Lipofilik bileşiklerde feçesle önemli miktarda itrah beklendiği için, absorpsiyon idrar ve feçesle atılan miktarların toplamı olarak ifade edilmiştir. 5 gün boyunca toplanan idrar ve feçes örneklerinde radyoaktivite tayini yapılmıştır (24).

1.4 — Nefes Analizi :

Nefes analizi de literatürde en der rastlanan yöntemlerden biridir. Black ve Howes (25), bazı deterjanların deri penetrasyonlarını incelemek için, bu maddelerin sulu çözeltilerini sıçan derisine uygulayıp hayvanların feçesleri, idrarları ve nefeslerinde radyoaktif madde miktar tayini yapmışlardır.

Nefesde madde tayinine bir başka örnek olarak Piotrowski'nin çalışması verilebilir (26). Fenolün deriden ve akciğerlerden absorpsiyonunun incelendiği bu araştırmada, deriden absorpsiyon için denekler sabit sıcaklık ve nemdeki bir odaya konmuş ve maruz bırakıldıkları fenol buharlarının deri dışından absorpsiyonuna engel olmak için dışarıdan hava sağlayan birer yüz maskesi takılmıştır. 6 saat fenol buharlarına maruz bırakılan deneklerin daha sonra idrar ve nefeslerinde fenol tayini yapılmıştır.

2 — Deri veya Organ Analizleri

Etken maddenin bazı organlara olan ilgisi nedeniyle biriktiği organın veya preparatın uygulandığı deri

bölgesinin çıkarılıp incelenmesi ile yapılır.

2.1 — Şeritle Soyma :

Ritschel ve arkadaşları (27), kömür katranı ve ihtiyol merhemlerinin değişik sıvağlardan penetrasyonunu bu yöntemle incelemişlerdir. Merhemler diskler içinde tavşanların sırtına uygulanmış ve diskler kaldırıldıktan sonra deri özel yapışkan şeritlerle soyulmuştur. Şeritle soyulan deri tabakaları, katran fraksiyonlarının fluoresans verme özelliklerine dayanılarak, UV lambası altında incelenmiş ve böylece maddelerin penetrasyon derinlikleri saptanmıştır.

2.2 — Otopsi :

Black ve Howes'in (25) incelediği deterjanların perkütan absorpsiyonunda sıçanların idrar, nefes ve feçeslerinde yapılan analizlerden başka, hayvanların cesetlerinde reziduel radyoaktivite tayini de yapılmıştır.

Yüzey aktiflerin ve bazı maddelerin perkütan iritanlığı ve toksisitesi kozmetik alanında ilgilenilen bir konudur. Tiyoglikolatlar, özellikle amonyum tuzları, senelerdir saça perma yapmak için kullanılan etken maddelerdir. Bunların perkütan toksisiteleri tavşanlarda incelenmiştir ³⁵S işaretli etken madde uygulanan hayvanlar, idrar örnekleri toplandıktan sonra, öldürülmüş, alınan doku örnekleri hem makroskopik hem de mikroskopik olarak incelenmiş ve bazı değişiklikler gözlenmiştir (28).

Plein ve arkadaşları (29), amonyaklı cıva ve sodyum radyo iyodürün merhemlerden absorpsiyonunda bu yöntemi kullanmışlar ve maddelerin biriktiği tiroid bezi, böbrek gibi organları çıkararak miktar tayini yapmışlardır.

2.3 — Biyopsi :

Merhemün uygulandığı bölge deney süresi sonunda yıkamp, durularak deri üzerinde kalan etken madde uzaklaştırılır. Buradan alınan deri biyopsilerinde etken maddenin deride tutulması (penetrasyon derecesi) incelenir.

Sulfanilamid, amonyaklı cıva, salisilik asit, sodyum radyo iyodür ve klortetrasiklinin penetrasyon dereceleri sıçanlardan alınan deri biyopsileri ile incelenmiştir (29).

3 — Biyolojik Reaksiyondan Yararlanma

Perkütan absorpsiyonu incelemede kullanılan diğer bir in vivo yöntem biyolojik cevaptan yararlanmaktadır. Burada kimyasal tayin yerini, biyolojik tayin almıştır. Fakat bu yöntemin en önemli dezavantajı, sadece kolaylıkla ölçülebilen cevap oluşturan bileşikler için uygun olmasıdır.

3.1 — Vazodilatasyon :

Nikotinik asit ve türevlerinin vazodilatasyon yapma özellikleri, yerel uygulandıkları yerde eriteme (kızarıklık) meydana gelmesine neden olur. Bu kızarıklığın görülme zamanı ve şiddeti bu maddelerin absorpsiyonları hakkında bilgi verir (30).

Son senelerde yapılan bir çalışmada metil nikotinatın vazodilatör etkisini saptamak için lazer Doppler velosimetresi ve fotopals pletismografi teknikleri kullanılmıştır. Değişik optik esaslara dayanan bu tekniklerin de perkütan absorpsiyon incelemede kullanılabileceği gösterilmiştir (31).

3.2 — Vazokonstriksiyon :

Kortikosteroidlerin yerel uygulanması ile oluşan vazokonstriksiyon sonucunda, tatbik yerinde bir beyazlık meydana gelmektedir. McKenzie ve Stoughton (32), steroidlerin meydana getirdiği vazokonstriksiyondan perkütan absorpsiyon indeksi olarak yararlanmayı ortaya atmışlardır. Bu yöntemde ön kola preparat uygulanmış ve belli bir süre sonunda beyazlaşma olup olmadığı kontrol edilmiştir (33).

3.3 — Anestezi :

Andriani ve Dalili (34), lokal anesteziklerin perkütan absorpsiyonlarını, stimüle edici bir elektrod ile oluşturulan acı duygusunu yok etme yeteneklerine göre değerlendirmişlerdir.

3.4 — Antiflojistik cevap :

Tonelli ve arkadaşları (35), sıçanlarda oluşturdukları flojistik cevapta, steroid uygulaması ile meydana gelen inhibisyonun şiddetini ölçerek topik uygulanan steroidlerin antiflojistik aktivitelerini incelemişlerdir.

3.5 — Uterus motilitesi :

Bir prostaglandin türevi olan metilkarboprost'ın membran kontrollü bir transdermal terapötik sis-

temden absorpsiyonu, maymunlarda uterus motilitesindeki artışın özel bir aygıt yardımıyla kaydedilmesi ile incelenmiştir. Sonuçlar metilkarboprost'ın transdermal olarak kolayca absorplandığını göstermiştir (36).

SONUÇ

Burada derlenmeye çalışılan perkütan absorpsiyonu in vivo inceleme yöntemleri çok çeşitlilik göstermesine rağmen hemen hemen hepsi in vitro yöntemlere göre oldukça pahalı yöntemlerdir. Fakat etkili bir yerel uygulanan formülasyon hazırlamak veya bazı maddelerin perkütan absorpsiyonlarını incelemek için önce in vitro yöntemler kullanılarak bir ön eleme yapılsa dahi, son aşamada mutlaka hayvan veya insan deneyleri gerekmektedir. Ayrıca olumsuz çevre koşullarının canlılar üzerindeki etkilerini incelemek için de yine in vivo yöntemlere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A., «Diffusion and Dissolution», **Physical Chemical Principles in The Pharmaceutical Sciences**, 3rd. Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, p. 427, 1983.
2. Scheuplein, R.J., «Mechanism of percutaneous adsorption. I. Routes of penetration and the influence of solubility», **J. Invest. Dermatol.**, 45, 334-346, 1965.
3. Turi, J.S., Danielson, D., Woltersom, J.W., «Effects of polyoxypropylene 15 stearyl ether and propylene glycol on percutaneous penetration rate of diflorasone diacetate», **J. Pharm. Sci.**, 68, 275-280, 1979.
- ×4. Chien, Y.W., «Logics of transdermal controlled drug administration», **Drug Dev. Ind. Pharm.**, 9, 497-520, 1983.
- ×5. Kazmi, S., Ali, A., Plakogiannis, F.M., «High-pressure liquid chromatographic determination of indomethacin in plasma, after ointment application and percutaneous absorption», **Drug Dev. Ind. Pharm.**, 7, 359-365, 1981.
- ×6. Naito, S.I., Tsai, Y.H., «Percutaneous absorption of indomethacin from ointment bases in rabbits», **Int. J. Pharm.**, 8, 263-276, 1981.
- ×7. Tsai, Y.H., Naito, S.I., «Changes in site and size of application of indomethacin ointment and percutaneous absorption in rabbits», **Int. J. Pharm**, 10, 125-131,, 1982.
8. Ağabeyoğlu, İ., Ulusoy, A., «Deriden emilme», **FABAD Farm. Bil. Der.**, 10, 82-94, 1985.
- ×9. Konur, S., «Merhem sıvağlarından etken madde salıverilmesini inceleme yöntemleri I. İn vitro yöntemler», **DOĞA Bil. Der. (C)**, 7, 358-368, 1983.
10. Marcus, F., Colaizzi, J.L., Barry, H., «pH effects on salicylate absorption from hydrophilic oint-

- ment», **J. Pharm. Sci.**, 59, 1616-1620, 1970.
11. Cotty, V.F., Skerpac, J., Ederma, H.M., Zurzola, F., Kuna, M., «The percutaneous absorption of salicylates as measured by blood plasma levels in the rabbit», **J. Soc. Cosmet. Chem.**, 11, 97-112, 1960.
 12. Stolar, M.E., Rossi, G.V., Barr, M., «The effect of various ointment bases on the percutaneous absorption of salicylates. I. Effect of type of ointment base», **J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed.**, 49, 144-147, 1960.
 13. Stolar, M.E., Rossi, G.V., Barr, M., «The effect of various ointment bases on the percutaneous absorption of salicylates. II. Effect of surface-active agents», **J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed.**, 49, 148-152, 1960.
 14. Wester, R.C., Noonan, P.K., Smeach, S., Kosobud, L., «Pharmacokinetics and bioavailability of intravenous and topical nitroglycerin in the rhesus monkey: Estimate of percutaneous first-pass metabolism», **J. Pharm. Sci.**, 72, 745-748, 1983.
 15. Chien, Y.W., «Long-term controlled navel administration of testosterone», **J. Pharm. Sci.**, 73, 1064-1067, 1984.
 16. Dempski, R.E., Portnoff, J.B., Wase, A.W., «In vitro release and in vivo penetration studies of a topical steroid from nonaqueous vehicles», **J. Pharm. Sci.**, 58, 579-582, 1969.
 17. Rogers, J.G., Cagan, R.H., Kare, M.R., «Percutaneous absorption of several chemicals, some pesticides included, in the red-winged blackbird», **Environ. Physiol. Biochem.**, 4, 104-111, 1974.
 18. Maibach, H.I., Feldmann, R.J., Milby, T.H., Serat, W.F., «Regional variation in percutaneous penetration in man», **Arch. Environ. Health**, 23, 208-211, 1971.
 19. Feldmann, R.J., Maibach, H.I., «Absorption of some organic compounds through the skin in man», **J. Invest. Dermatol.**, 54, 399-404, 1970.
 20. Feldmann, R.J., Maibach, H.I., «Percutaneous penetration of steroids in man», **J. Invest. Dermatol.**, 52, 89-94, 1969.
 21. Feldmann, R.J., Maibach, H.I., «Regional variation in percutaneous penetration of ¹⁴C cortisol in man», **J. Invest. Dermatol.**, 48, 181-183, 1967.
 22. Bartek, M.J., LaBudde, J.A., Maibach, H.I., «Skin permeability in vivo: Comparison in rat, rabbit, pig and man», **J. Invest. Dermatol.**, 58, 114-123, 1972.
 23. Ando, H.Y., Sugita, E.T., Schnaare, R.L., Bogdanowich, L., «Guinea pig ear as a new model for in vivo percutaneous absorption», **J. Pharm. Sci.**, 71, 1157-1160, 1982.

24. Bronaugh, R.L., Stewart, R.F., «Methods for in vitro percutaneous absorption studies. III. Hydrophobic compounds», **J. Pharm. Sci.**, 73, 1255-1258, 1984.
25. Black, J.G., Howes, D., «Skin penetration of chemically related detergents», **J. Soc. Cosmet. Chem.**, 30, 157-165, 1979.
26. Piotrowski, J.K., «Evaluation of exposure to phenol: Absorption of phenol vapour in the lungs and through the skin and excretion of phenol in urine», **Brit. J. Industr. Med.**, 28, 172-178, 1971.
27. Ritschel, W.A., Siegel, E.G., Ring, P.E., «Biopharmaceutical evaluation of topical tar preparations», **Sci. Pharm.**, 43, 11-21, 1975.
28. Gershbein, L.L., «Percutaneous toxicity of thioglycolate mixtures in rabbits», **J. Pharm. Sci.**, 68, 1230-1235, 1979.
29. Plein, J.B., Plein, E.M., «A comparison of in vivo and in vitro tests for the absorption, penetration, and diffusion of some medicinals from silicone and petrolatum ointment bases», **J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed.** 46, 705-715, 1957.
30. Hadgraft, J., Hadgraft, J.W., Sarkany, I., «The effect of glycerol on the percutaneous absorption of methyl nicotinate», **Br. J. Derm.**, 87, 30-36, 1972.
31. Guy, R.H., Wester, R.C., Tur, E., Maibach, H.I., «Noninvasive assessments of the percutaneous absorption of methyl nicotinate in humans», **J. Pharm. Sci.** 72, 1077-1079, 1983.
32. McKenzie, A.W., Stoughton, R.B., «Method for comparing percutaneous absorption of steroids», **Arch. Dermatol.**, 86, 608-610, 1962.
33. Katz, M., Shaikh, Z.I., «Percutaneous corticosteroid absorption correlated to partition coefficient», **J. Pharm. Sci.**, 54, 591-594, 1965.
34. Adriani, J., Dalili, H., «Penetration of local anesthetics through epithelial barrier», **Anesth. Analg.**, 50, 834-841, 1971 (Can. J. Pharm. Sci. 15, 1-7, 1980deki 14 no.lu kaynaktan alınmıştır).
35. Tonelli, G., Thibault, L., Ringler, I., «A bio-assay for the concomitant assessment of the antiphlogistic and thymolytic activities of topically applied corticoids», **Endocr.**, 77, 625-634, 1965.
36. Spilman, C.H., Beuving, D.C., Forbes, A.D., Roseman, T.J., Bennett, R.M., «Transdermal administration of (15S)-15-methyl prostaglandin F_{2α} methyl ester to rhesus monkeys», **J. Pharm. Sci.**, 73, 282-283, 1984.