Hiperpigmentasyon Tedavisine Yardımcı Çeşitli Bitkisel Ekstreler Kullanılarak Nanoemülisyon Formülasyonlarının Geliştirilmesi ve Karakterizasyonu

Buse Demir, Gülgün Yener, Ebru Altuntaş, Ümit Gönüllü, Rojda Anık, Afsana Agazada

İstanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology

AMAÇ

Melanin pigmentinin ciltteki birikimi sonucu ortaya çıkan hiperpigmantasyonu gidermeye yönelik literatürde cilt lekelerine karşı etkinlikleri kanıtlanmış bitki ekstrelerini (gilaburu, meyankökü, ayı üzümü, aloe vera ve sarıkantaron) uygun konsantrasyonlarda içeren topikal bir nanoemülsiyon hazırlanması amaçlanmıştır.



YÖNTEMLER

Su fazı ve yağ fazı tartılarak birleştirilir.

Karışım rotor-stator homojenizatörle belirlenen hız (1000-2700 rpm) ve süre (30 sn.-120 dak.) karıştırılarak kaba emülsiyon elde edilir.

Kaba emülsiyonun damlacık boyutları, sonikatör kullanılarak 20-60 dk. boyunca sonikasyon ile istenilen boyuta (10-200 nm) küçültülür.

Başlangıçtaki kaba emülsiyon ile final emulsiyon arasındaki sıcaklık farkının 10^0C'den daha düşük olmasını sağlamak amacıyla işlem buz banyosu üzerinde yürütülür.

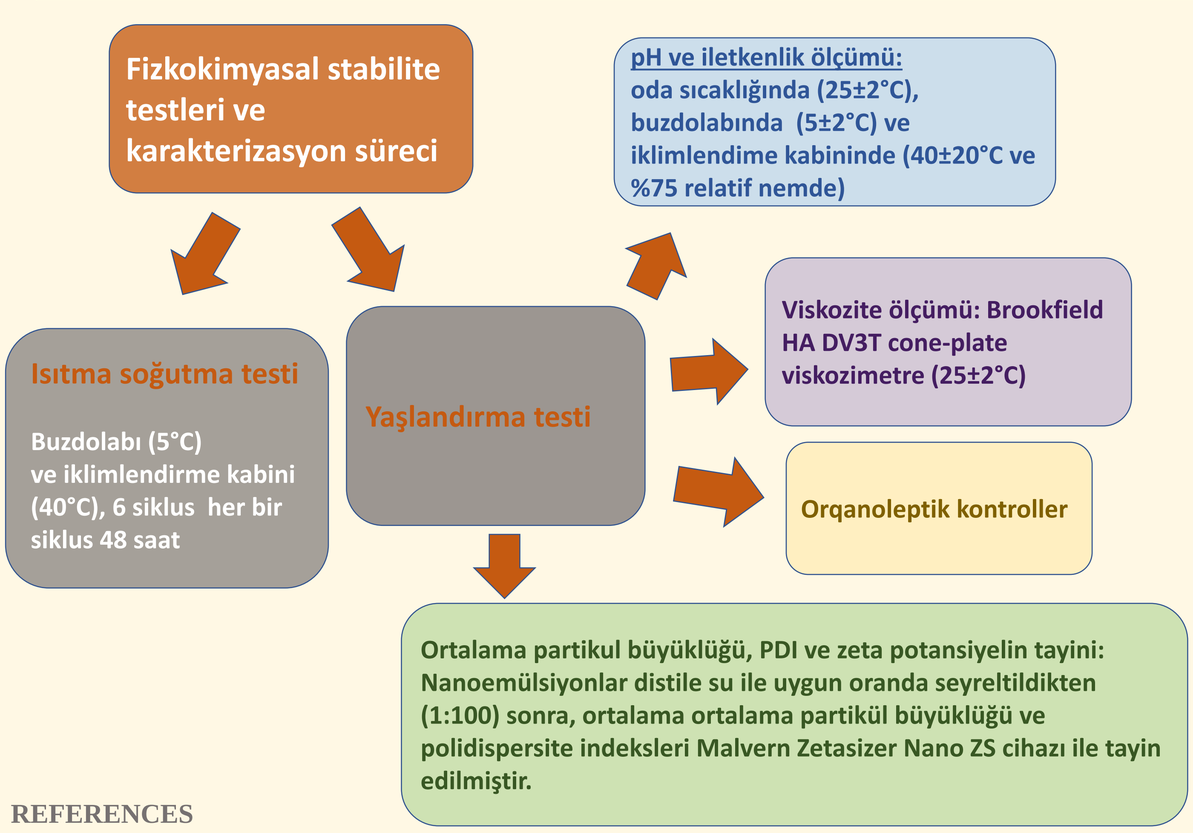
Fizikokimyasal stabilite testine tabi tutulacak formülasyonların belirlenmesi amacıyla hazırlanan ön denemelere aşağıdaki testler uygulanmıştır;

- **Santrifüj testi:**

5 gr nümune, 25±1^{0}C'de 3500 rpm hızda 30 dk. boyunca santrifügasyon yapılır.

- **Termal stres testi:**

5 gr'lık numuneler termostatik su banyosunda farklı sıcaklıklara (40^{0}C'den 80^{0}C'ye kadar, 5^{0}C'lik sıcaklık aralıklarında) maruz bırakılır. Ürün her sıcaklık noktasında 30 dak. tutulduktan sonra makroskobik inceleme yapılır.



BULGULAR

Ön stabilite Testleri

Üretilen formülasyonların Zetasizer Nano ZS cihazı ile ortalama partikül büyüklüğü ve polidispersite indeksleri ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre %5 Pluronic F68 içeren nanoemülsiyonlar %10 içerenlere kıyasla daha stabil bulunmuştur.

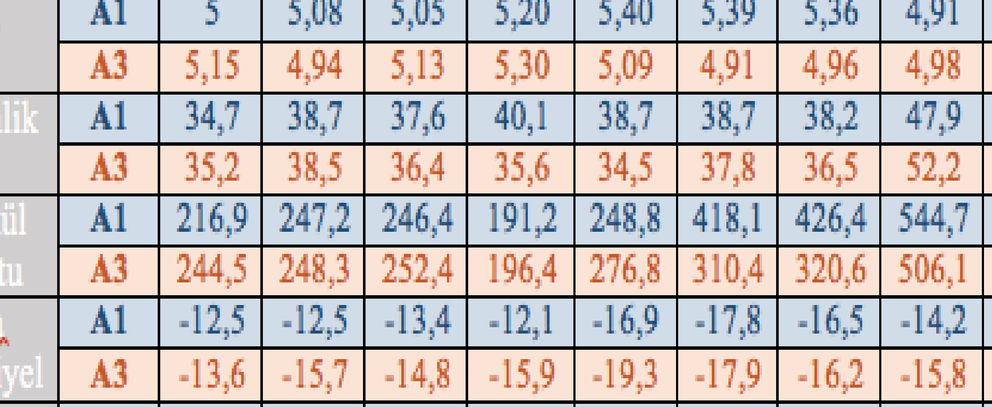
Uzun Süreli Stabilite Testler için ⇨ A1 ve A3 kodlu formülasyonlar seçilmiştir.

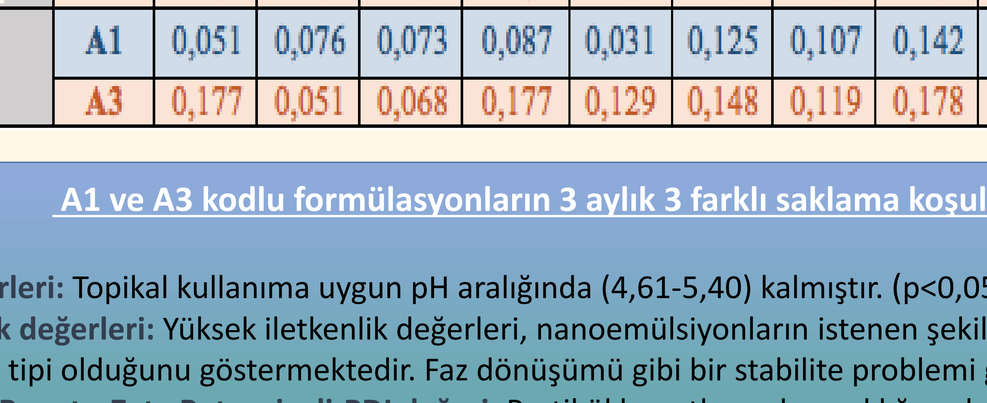
Uzun Süreli Stabilite Testleri Sonuçları

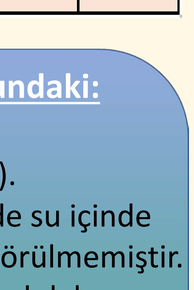
Analiz	Kod	5°C±2			25°C±2				40°C±2		
		1.ay	2.ay	3.ay	1.gün	1.ay	2.ay	3.ay	1.ay	2.ay	3.ay
pH	A1	5	5,08	5,05	5,20	5,40	5,39	5,36	4,91	4,86	4,91
	A3	5,15	4,94	5,13	5,30	5,09	4,91	4,96	4,98	5,08	5,12
İletkenlik	A1	34,7	38,7	37,6	40,1	38,7	38,7	38,2	47,9	48,6	50,2
	A3	35,2	38,5	36,4	35,6	34,5	37,8	36,5	52,2	50,6	53,8
Partikül Boyutu	A1	216,9	247,2	246,4	191,2	248,8	418,1	426,4	544,7	-	-
	A3	244,5	248,3	252,4	196,4	276,8	310,4	320,6	506,1	-	-
Zeta Potansiyel	A1	-12,5	-12,5	-13,4	-12,1	-16,9	-17,8	-16,5	-14,2	-	-
	A3	-13,6	-15,7	-14,8	-15,9	-19,3	-17,9	-16,2	-15,8	-	-
PDI	A1	0,051	0,076	0,073	0,087	0,031	0,125	0,107	0,142	-	-
	A3	0,177	0,051	0,068	0,177	0,129	0,148	0,119	0,178	-	-

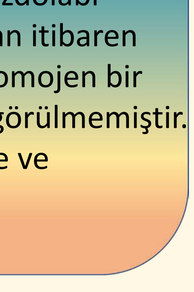
A1 ve A3 kodlu formülasyonların 3 aylık 3 farklı saklama koşulundaki:

- **pH değerleri:** Topikal kullanıma uygun pH aralığında (4,61-5,40) kalmıştır. ($p<0,05$).
- **İletkenlik değerleri:** Yüksek iletkenlik değerleri, nanoemülsiyonların istenen şekilde su içinde yağ (Y/S) tipi olduğunu göstermektedir. Faz dönüşümü gibi bir stabilite problemi görülmemiştir.
- **Partikül Boyutu-Zeta Potansiyeli-PDI değeri:** Partikül boyutları oda sıcaklığı ve buzdolabı koşullarında nanoboyutta (<500 nm) kalmıştır; İklimlendirme kabininde ise 2.aydan itibaren hafif kremalaşma görülmüştür. PDI değerleri 0,2'den küçük bulunmuştur. Bu da homojen bir partikül boyutu dağılımını gösterir. Zeta potansiyellerinde ise anlamlı bir değişim görülmemiştir.
- **Viskozite değerleri:** Kabul edilebilir limitler içerisinde kalmış ve homojenitelerinde ve kıvamlarında herhangi bir değişim görülmemiştir.









SONUÇ

Hedeflendiğimiz gibi organoleptik ve fizikokimyasal açıdan stabil olan, uygun partikül büyüklüğü dağılımına (<500 nm) ve zeta potansiyeline sahip, polidispersite indeksi 0,2'den küçük bir ürün formüle edilmiştir.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 40442

REFERENCES

1-Tang S.Y, Manickam S., Wei T.K, Nashiru B., (2012). Formulation development and optimization of a novel Cremophore EL-based nanoemulsion using ultrasound cavitation. Ultrasonics Sonochemistry; 19, 330–345.

2-Shakeel F., Ramadan W., and Ahmed M.A. (2009). Investigation of true nanoemulsions for transdermal potential of indomethacin: characterization, rheological characteristics, and ex vivo skin permeation studies. Journal of Drug Targeting, 17(6): 435–441.

3-Bernardi, D.S., Pereira, T.A., Maciel, N.R., Bortoloto, J., Viera, G.S., Oliveira, G.C., Rocha-Filho, P.A. (2011). Formation and stability of oil-in -water nanoemulsions containing rice bran oil: in vitro and in vivo assessments. Journal of Nanobiotechnology, 9:44.

4-Diane, J.M.and, Burgess J.. (2014). Vitamin E nanoemulsions characterization and analysis. International Journal of Pharmaceutics; 465: 455–463.