

Mikro ve Nanoemülsiyonların Farmasötik Yönden Değerlendirilmesi

Evaluation of Micro and Nanoemulsions in Pharmaceutical Aspect

^{ID} Emine Dilek ÖZYILMAZ^a, ^{ID} Özgün SAYINER^b, ^{ID} Tansel ÇOMOĞLU^b

^aDoğu Akdeniz Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Gazimağusa, KKTC

^bAnkara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Son yıllarda emülsiyon tipi ilaç taşıyıcı sistemler üzerine araştırmalar yoğunlaşmaktadır. Gerek hazırlama yöntemlerinin göreceli olarak kolaylığı gerek mikroemülsiyonlarda olduğu gibi kararlılığı yüksek formülasyonların elde edilebilmesi ve farmasötik uygulamalarda ve endüstriyel ölçeklendirmede kolay yer bulabilmeleri nedeni ile sıklıkla tercih edilen ilaç taşıyıcı sistemler olarak tanımlanmaktadır. Başarılı bir emülsiyon formülasyonunun geliştirilmesinde en önemli etken, uygun bir emülgatör seçilmesidir. Emülsiyon tipi ilaç taşıyıcı sistemleri; klasik emülsiyonlar, mikroemülsiyonlar ve nanoemülsiyonlar olarak inceleyebiliriz. Mikro ve nanoemülsiyon kavramları yaygın olarak birbiri yerine kullanılan 2 kavram olmakla birlikte, bu 2 kavram arasında terminolojik, formülasyon süreçleri, damlacık boyutu-şekli ve stabiliteyi bakımından temel farklılıklar bulunmaktadır. Mikroemülsiyonlar; berrak, termodinamik olarak kararlı, izotropik sıvı karışımlardır. Yağ, su, yüzey etken madde ve yardımcı yüzey etken madde kullanılarak hazırlanırlar. Geleneksel emülsiyonlara oranla nano boyuta kadar inebilen çok küçük damlacıkları içerirler. Mikroemülsiyonlar, enerji gereksinimi olmadan kendiliğinden oluşmaları, stabiliteyi yüksek olması, yüksek çözündürme kapasitesine sahip olmaları ve hızlı bir şekilde emilerek, yüksek biyoyararlanım göstermeleri nedeni ile hem ilaç hem de kozmetik alanda sıklıkla tercih edilen emülsiyon şekilleridir. Nanoemülsiyonlar ise nano ölçekli damlacıkların dağılımı yönünden mikroemülsiyonlara çok benzemekle birlikte, kendiliğinden oluşan mikroemülsiyonlardan farklı olarak mekanik kuvvet uygulanarak üretilirler. Nanoemülsiyonlar, hazırlanmalarında çok daha az miktarda yüzey etken maddeye ihtiyaç duyulması ve filtrasyonla sterilizasyona imkân sağlamaları gibi avantajlara sahiptirler. Bu çalışmada, mikro ve nanoemülsiyonların özelliklerinden, sağladıkları avantaj ve dezavantajlardan, formülasyon bileşenlerinden, hazırlama yöntemlerinden ve kullanım alanlarından söz edilerek, emülsiyon sistemleri karşılaştırılması olarak değerlendirilecektir.

ABSTRACT In recent years, research on emulsion type drug delivery systems has been intensified. They are often defined as preferred drug delivery systems because of the relatively ease of preparation methods and the ability to obtain stable formulations, such as microemulsions, and their availability in pharmaceutical applications and industrial scaling. The most important factor in the development of an ideal emulsion formulation is the selection of a suitable emulsifier. Emulsion-type drug delivery systems; classical emulsions, microemulsions and nanoemulsions. Although micro and nanoemulsion concepts are commonly used interchangeably, there are fundamental differences between these two concepts in terms of terminological, formulation processes, droplet size-shape and stability. Microemulsions; are clear, thermodynamically stable, isotropic liquid mixtures. They are prepared using oil, water, surfactant and cosurfactant. They contain very small droplets that can go down to nano size compared to conventional emulsions. Microemulsions are frequently preferred emulsion forms in both pharmaceutical and cosmetic fields because they form spontaneously without energy requirement and they have high stability, high dissolution capacity and high bioavailability by absorbing rapidly. Nanoemulsions are similar to microemulsions in terms of the distribution of nano-scale droplets, but they are produced by applying mechanical force unlike microemulsions. Nanoemulsions have the advantage that they require a much smaller amount of surfactant in their preparation and allow filtration sterilization. In this review, the characteristics, advantages and disadvantages, formulation components, methods of preparation and uses of the micro and nanoemulsions will be evaluated comparatively.

Anahtar Kelimeler: Mikroemülsiyon; nanoemülsiyon; emülsiyon hazırlama yöntemleri; mikroemülsiyon ve nanoemülsiyonlar arasındaki farklar; mikro ve nanoemülsiyonların kullanım alanları

Keywords: Microemulsion; nanoemulsion; emulsion preparation methods; differences between microemulsion and nanoemulsions; application areas of micro and nanoemulsions

Emülsiyonlar; birbiriyle karışmayan, biri polar diğeri nonpolar olmak üzere en az 2 sıvının birbiri içinde dağılmasından oluşmuş, homojen görünlü

heterojen sistemlerdir. Emülsiyonun oluşabilmesi için yağ fazı, su fazı ve emülsiyon yapıcı bir madde (emülgatör) gerekmektedir. Başarılı bir emülsiyon

Correspondence: Tansel ÇOMOĞLU
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: comoglu@pharmacy.ankara.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri.

Received: 30 Jul 2019

Received in revised form: 03 Oct 2019

Accepted: 21 Oct 2019

Available online: 07 Nov 2019

2630-5569 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

formülasyonunun geliştirilmesinde en önemli etken, uygun bir emülgatör maddenin seçilmesidir. Emülgatör seçiminde; emülgatörün istenilen özelliklerde olması, emülsiyonun raf ömrü açısından da önemli parametreler arasındadır.^{1,2}

Emülsiyonlar, ilaç sanayi başta olmak üzere gıda ve kozmetik sektöründe de yaygın olarak kullanılan sistemlerdir. Emülsiyonların farmasötik uygulamaları, özellikle mikroemülsiyon ve nanoemülsiyon şekillerinin geliştirilmesinin ardından artmıştır. Emülsiyonların diğer dozaj şekillerine göre birçok üstün yönleri bulunur. Ancak, ilaç piyasası göz önüne alındığında, diğer ilaç şekillerine oranla daha az sayıda emülsiyon dozaj şekillerinin mevcut olmasının en önemli gerekçesinin, emülsiyonların stabilite sorunları ile ilgili olduğu belirtilmektedir.³

Geleneksel emülsiyonların yanı sıra, son yıllarda “mikro ve nanoemülsiyon” olmak üzere 2 yeni emülsiyon kavramı daha ortaya çıkmıştır. Mikroemülsiyonlar; berrak, termodinamik olarak kararlı, izotropik sıvı karışımlardır. Yağ, su, yüzey etken madde ve yardımcı yüzey etken madde kullanılarak hazırlanırlar. Geleneksel emülsiyonlara oranla nano boyuta kadar inebilen çok küçük damlacıkları içerirler. Nanoemülsiyonlar ise nano ölçekli damlacıkların dağılımı yönünden mikroemülsiyonlara çok benzemekle birlikte, kendiliğinden oluşan mikroemülsiyonlardan farklı olarak mekanik kuvvet uygulanarak üretilirler. Ayrıca, sadece kinetik olarak kararlı olmaları yönüyle mikroemülsiyonlardan ayrılır.^{2,4}

MİKRO VE NANOEMÜLSİYONLAR

Damlacık boyutu bakımından benzer olmaları nedeni ile, mikro ve nanoemülsiyon ifadeleri birbirleri yerine sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak, mikro ve nanoemülsiyonlar arasında formülasyon süreçleri, damlacık boyutu ve şekli, stabilite ve terminolojik bakımdan farklar bulunmaktadır.

MİKROEMÜLSİYON VE NANOEMÜLSİYONLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Mikro ve Nanoemülsiyonların Terminolojik Yönünden Karşılaştırılması

Mikroemülsiyonlar ve nanoemülsiyonlar arasındaki karışıklığın başlıca nedeni, onları belirtmek için kullanılan ön eklerden kaynaklanmaktadır. “Mikro-” te-

rimi 10^{-6} 'yı, “nano-” terimi ise 10^{-9} 'u ifade ettiğinden, bu terminoloji nanoemülsiyonların mikroemülsiyonlardan daha küçük damlacıklar içerdiğini ifade etmektedir. Fakat bir mikroemülsiyondaki damlacıkların bir nanoemülsiyondaki damlacıklardan daha küçük olduğu gözlenmiştir. Terim ve tanımların bu yönde oluşmasının nedeni, kolloid biliminin tarihsel gelişiminin sonucudur. Ekim 2011 tarihinde “Bilgi Dünyası” (Thomson Reuters) tarafından yapılan bir taramada, veri tabanında “mikroemülsiyon” terimini kullanan ilk makalenin 1961’de yayımlandığı tespit edilmiştir. Buna karşın, “nanoemülsiyon” terimini kullanan ilk yazı 1996’da çıkmıştır. “Nanoemülsiyon” teriminin kullanımı ise son 10 yılda yaygınlık kazanmıştır.^{5,6}

Birkaç yıl önce emülsiyon topluluğu, submikron boyutlardaki emülsiyonları ‘mini emülsiyon’ olarak tanımlamıştır. Nanoemülsiyonlar, miniemülsiyonların oldukça küçük boyutlarından oluşan kısmını temsil etmektedir. Nanoboyutta kendiliğinden oluşan sistemlere de “mikroemülsiyon” ismi verilmiştir. Mikroemülsiyonlar bir güç ile damlacıkların mikronize edildiği bir sistemden çok yüzey geriliminin etkin bir rol oynamadığı nanoboyutlu kendiliğinden dengeye gelen sistemlerdir. Emülsiyonlar ve mikroemülsiyonlar yüzey etken madde, yağ ve su bileşeninden oluşur, ancak dengeli mikroemülsiyonlar ve yarı kararlı miniemülsiyonlar arasındaki en önemli fark termodinamik dentedir. Genellikle miniemülsiyonlarda yüzey etken madde sürekli fazda çözünür durumdadır, yağ ve su fazı birbirinde çözünmez ve yüzey gerilimi oldukça yüksektir.⁷ Emülsiyonların damlacık boyutları mikron boyutundan nano boyutlara inmesi fizikokimyasal açıdan değişikliklere neden olmamaktadır.⁸

Mikro ve Nanoemülsiyonların Formülasyon Süreçleri Yönünden Karşılaştırılması

Nanoemülsiyonlar ve mikroemülsiyonlar bir yağ fazı, bir sulu faz, bir yüzey etken madde ve gerekiyorsa yardımcı yüzey etken madde içermektedirler. Fakat yüzey etken madde, yağ ve sudan üretilen kolloidal dispersiyonlar için, yalnızca kullanılan bileşen türüne bağlı olarak mikroemülsiyonlar ve nanoemülsiyonları ayırt etmek zordur. Tipik olarak, bir mikroemülsiyon hazırlamak için daha yüksek yüzey etken madde derişiminin gerekli olduğu söylenebilir.

Prensip olarak mikroemülsiyonlar, termodinamik bakımdan kararlı sistemler oldukları için, herhangi bir harici enerji vermeden belirli bir sıcaklıkta sadece yağ, su ve yüzey etken maddeyi bir araya getirerek kendiliğinden oluşturulabilirler. Fakat üstesinden gelinmesi gereken kinetik enerji bariyerleri veya spontan oluşumunu geciktiren sınırlamalar olduğu için, mikroemülsiyon oluşumunu kolaylaştırmak için genellikle karıştırma veya ısıtma şeklinde bir dış enerji uygulamak gereklidir.^{3,9}

Nanoemülsiyon formülasyonunda içerik sıralanması çok önemlidir ve nanoemülsiyonlar yalnızca yüzey etken maddelerin yağ fazı ile karıştırılmasıyla oluşur. Yağ fazı eklenmeden önce su ile karıştırma yapıldığında, yalnızca bir “makroskobik” emülsiyon oluşur, ayrıca termodinamik açıdan kararsız sistemler olan nanoemülsiyonlara her zaman harici enerji uygulanması gerekir. Yağ ve su fazları arasındaki temas alanının artırılması için pozitif serbest enerjiyi aşan bir enerji uygulanmalıdır.¹

Nanoemülsiyon üretim yöntemleri, damlacık parçalanmasının temel fizikokimyasal mekanizmasına bağlı olarak yüksek veya düşük enerji yaklaşımları olarak geniş bir şekilde sınıflandırılabilir. Yüksek enerjili yaklaşımlarda, yağ ve su fazlarını bozan ve karıştıran parçalayıcı kuvvetleri üretebilen mekanik cihazlar kullanılır. Bu cihazlara sonikasyon cihazları, yüksek basınçlı valf homojenizatörleri ve mikro akışkanlaştırıcılar örnek verilebilir. Düşük enerji yaklaşımları ise yüzey etken madde-yağ-su sistemleri içinde küçük yağ damlacıklarının spontan oluşumuna dayanır.¹⁰

Mikro ve Nanoemülsiyonların Damlacık Boyutu ve Şekli Yönünden Karşılaştırılması

Nanoemülsiyonlar yüksek arayüzey gerilimi ve kendilerine etki eden büyük basınç nedeni ile küresel par-

çacıklar içerir; buna karşın mikroemülsiyonlar çok düşük ara yüzey basıncı nedeni ile küresel veya küresel olmayan damlacıklar oluşturabilir.¹¹

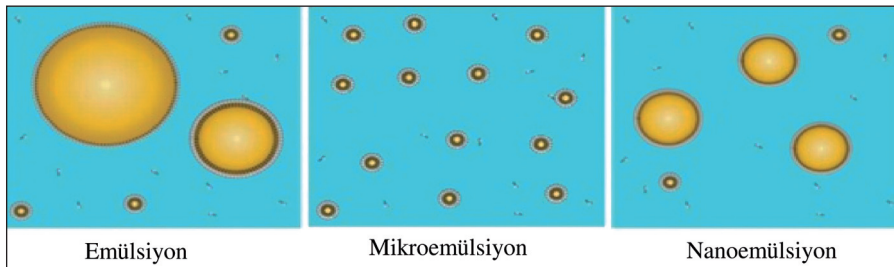
Mikroemülsiyonlar damlacık büyüklüğü dağılımlarında tek bir dar pik gösterirken, nanoemülsiyonlar dar veya geniş damlacık boyutunu ifade eden tek veya birden fazla tepe noktasına sahip olabilir.^{9,11} Şekil 1’de emülsiyon, mikroemülsiyon ve nanoemülsiyonların şematik karşılaştırması gösterilmiştir.

Mikro ve Nanoemülsiyonların Stabilité Özellikleri Yönünden Karşılaştırılması

Mikroemülsiyonlar termodinamik bakımdan kararlı iken, bir nanoemülsiyon termodinamik olarak kararsızdır. Bir mikroemülsiyonun yapısı, uzun süreli depolama sırasında değişmemelidir; buna karşın, depolama sırasında bir nanoemülsiyonun değişmesi olasıdır.

Kolloidal sistemlerde termodinamik stabilite damlacıklarla sürekli faz arasındaki serbest enerji farkı ile belirlenmektedir. Aynı şartlar altında (bileşen, sıcaklık vb.) sistem her zaman en düşük enerji gerektirecek düzene dönme eğilimi göstermektedir. Ancak; sistem oldukça uzun bir zaman bu yarı stabil hâlini korumaktadır, bu durum kinetik olarak stabil olma durumudur.¹²

Bir mikroemülsiyonun özellikleri kimyasal bozunma veya mikrobiyolojik bulaşma nedeni ile değişebildiğinden çok net olmayabilir, oysa bir nanoemülsiyonun özellikleri yüksek kinetik stabiliteye sahip olduğu için uzun süre değişmeden kalabilir. Fakat belirli şartlar dizisi (formülasyon bileşimi, sıcaklık ve basınç) altında bir mikroemülsiyon termodinamik olarak kararlı bir sistem olduğu için, onu hazırlamak için kullanılan yöntemden bağımsız olarak her zaman aynı yapıda olmalıdır. Tersine, belirli



ŞEKİL 1: Emülsiyon, mikroemülsiyon ve nanoemülsiyonların şematik karşılaştırması.

koşullar altındaki bir nanoemülsiyonun yapısı, onu hazırlamak için kullanılan yöntemin yanı sıra sonraki sürece de bağlıdır.^{7,8}

Nanoemülsiyonların kinetik kararlılığı, mikro-yapılarının (örneğin; damlacık boyutu dağılımının) kontrol edilmesi ya da emülsiyon yapıcılar, kıvam değiştiriciler ya da stabilizörler gibi maddelerin eklenmesiyle geliştirilebilir. Tablo 1’de emülsiyon, mikroemülsiyon ve nanoemülsiyonlar arasındaki farklar gösterilmiştir.

MİKROEMÜLSİYONLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Mikroemülsiyonlar; yüzey etken maddelerle stabilize edilmiş, termodinamik olarak stabil, optik olarak saydam izotropik karışımlardır. Bir mikroemülsiyondaki damlacıkların çapı 100 Å (10 µm) ile 1.000 Å aralığında olabilir, oysa bir makroemülsiyonda damlacıklar çapı 5.000 Å olabilir.¹³ Hem y/s hem de s/y mikroemülsiyonları, yağ ve su fazlarının özenle seçilmiş şekilde karıştırılmasıyla kendiliğinden oluşturulabilir.^{11,13}

1959 yılında su, katyonik yüzey etken madde (setil trimetil amonyum bromür), yağ fazı ve alkol kullanarak emülsiyon benzeri karışımlar hazırlanmış ve hazırlanan bu yapılar mikroskop ile incelenerek ‘mikroemülsiyon’ olarak isimlendirilmiştir. 1981 yılında Danielsson ise mikroemülsiyonları, yapılarında yağ ve suyun bulunduğu optik açıdan izotropik ve tek fazlı sistemler olarak tanımlamıştır.^{2,14}

Günümüzde mikroemülsiyonlar 4-150 nm ortalama damlacık çapına sahip, formülasyon bileşenlerinin (su fazı, yağ fazı, noniyonik veya iyonik amfifilik moleküller, optimum miktarda yardımcı çözücü) termodinamik olarak dengede olması sayesinde

kendiliğinden oluşan sistemler olarak tanımlanır. Mikroemülsiyonların oluşumu sıcaklık ve bileşen oranı gibi termodinamik değişkenlere fazlaca bağlıdır.⁵ Mikroemülsiyonlarda yüzey etken maddeler, yağ ve su arasına yerleşerek fazları kesin sınırlarla birbirinden ayırır. Yüzey etken maddeler, polar baş grubu ve apolar kuyruk bölgesine sahiptir, bu nedenle yuvarlak şekilli damlacıklar hâlinde iç fazı dağıtır. Mikroemülsiyonlarda birbiri ile dengede üç ya da daha çok faz bulunabilir. Formülasyonun içeriği ve moleküllerin derişimine göre sürekli faz; su, yağ ya da çift fazlı olabilir.⁶ Damlacık büyüklüğü görünür ışığın dalga boyundan çok küçük olduğu için saydamdır ve optik mikroskopla yapıları gözlenemez. Mikroemülsiyonlar, Newtonian akış gösterir ve mikroemülsiyonlardan çift fazlı olanlar nano boyutta damlacıkları olanlara göre daha az viskozdur. Bu yapılar, lipofilik maddenin sulu bir ortamda taşınması veya lipid ortamı boyunca hidrofilik maddelerin taşınması için sıvı membran taşıyıcıları olarak kullanılabilir.^{5,13}

Hidrofilik yüzey etken maddeler (15-18 HLB aralığında bulunan yüzey etken maddeler), aromatik yağlar ve A, D ve E vitamini gibi yağda çözünen vitaminler de dâhil olmak üzere pek çok yağ saydam y/s emülsiyonlarının üretilmesi için kullanılabilir. Bu emülsiyonlar gerçek çözeltiler değil, yağ dispersiyonlarıdır. Bununla birlikte, yüzey etken maddenin genellikle yağı erittiği söylenir. Bu tür oral sıvı formülasyonların hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan yüzey etken maddeler, polisorbitat 60 ve 80’dir. İlaç taşıyıcı sistem olarak mikroemülsiyonların kullanımını açısından taşıdıkları üstünlükler arasında, etkin maddelerin katı dozaj formlarına göre daha hızlı ve etkili bir oral emilim sağlamaları, deriden artan di-

TABLO 1: Emülsiyon, mikroemülsiyon ve nanoemülsiyonların özelliklerinin karşılaştırılması.¹²

Özellik	Emülsiyon	Mikroemülsiyon	Nanoemülsiyon
Fiziksel tanım	Kaba dispersiyon	Kolloidal dispersiyon	Kolloidal dispersiyon
Damlacık boyutu	>500 nm	<100 nm	<100 nm
Polidispersite	Yüksek	Düşük	Düşük
Termodinamik stabilite	Stabil değil	Stabil	Stabil değil
Surfaktan: yağ oranı	Düşük	Yüksek	Orta
Görünüş	Kremsi	Şeffaf	Şeffaf
Yapı	Yarı katı	Sıvı	Sıvı

füzyon ile daha yüksek transdermal ilaç geçişi, yapay kırmızı kan hücreleri yerine kullanılabilmesi ve sitotoksik ilaçların kanser hücrelerine hedeflenmesinde sağladıkları avantajlar sayılabilir.^{2,13}

Nanoemülsiyonlar termodinamik olarak stabil değildir, yani kolloidal dispersiyonun serbest enerjisi fazların ayrı ayrı toplam enerjisinden düşüktür. İki faz arasında oldukça güçlü bir enerji bariyeri oluşturduğunda nanoemülsiyonlar kinetik olarak stabil olabilmektedir. Mikroemülsiyonlarda ise kolloidal dispersiyonun serbest enerjisi, fazların enerjisinden düşüktür, böylece termodinamik olarak kararlı olurlar. Yine de fazları birbirinden ayırmaya eğilim aktivasyon enerjisi mevcuttur.⁶

Mikroemülsiyonların Avantajları

Mikroemülsiyonların başlıca avantajları aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

- Enerji gereksinimi olmadan kendiliğinden oluşurlar.
- Uzun süreli stabildirler.
- Bileşimleri nedeni ile yüksek çözündürme kapasitesine sahiptirler.
- İlaç lokalizasyonunun/verilişinin geliştirilmesini sağlarlar.
- İlaçlar ve kozmetikler için önemli formülasyonlardır.
- Parfümlerin, koruyucuların, vitaminlerin ve proteinlerin y/s veya s/y mikroemülsiyonları kullanılarak çözünür hâle gelmeleri sağlanabilir.
- Katı ilaç şekillerine ve emülsiyonlara oranla daha hızlı şekilde emilirler ve yüksek biyoyararlanım gösterirler.
- Etken maddenin yiyecekler, safra salgısı ve pH gibi değişik fizyolojik koşullardan daha az etkilenmesini sağlayarak dayanıklı kalmasını sağlarlar. Bu nedenle peptidler, steroidler, hormonlar, diüretikler, antibiyotikler ve suda zor çözünen maddeler için ideal taşıyıcı sistemlerdir.
- Yutulması güç olan katı ilaç şekillerinin yerine mikroemülsiyonların kullanılması, hastanın tedaviye uyuncunu artırmada kolaylık sağlamaktadır.^{1,2,11}

Mikroemülsiyonların Dezavantajları

Mikroemülsiyon sistemlerinin dezavantajları ise aşağıdaki gibidir.

- Küçük boyuttaki damlacıkların kararlılığının sağlanması için formülasyonlarında yüksek derişimde yüzey etken madde içerirler. Bu durum, formülasyonun toksik veya iritan özellik göstermesine neden olabilmektedir.

- Mikroemülsiyonların kararlılığı, sıcaklık ve pH gibi çevresel koşullarından kolaylıkla etkilenir.¹

Mikroemülsiyonların Formülasyon Bileşenleri

Bir mikroemülsiyon formülasyonunun hazırlanmasında kullanılacak bileşenlerin genel olarak toksik olmayan, birbirleri ile uyumlu, optimum formülasyon oluşturabilecek özelliklere sahip olması istenir.¹⁵

Yağ asitleri, alkoller, yağ asidi ve alkollerin esterleri, orta zincirli trigliseridler, asetik asit, terpenler mikroemülsiyon formülasyonlarında yağ fazı olarak kullanılabilir. En yaygın kullanılan esterler; izopropil miristat, izopropil palmitat ve etil oleattır.^{16,17}

Formülasyon bileşenleri seçilirken mikroemülsiyonun kullanım amacı ve yolu da dikkate alınır. Dermal uygulamaya yönelik hazırlanan mikroemülsiyonlarda yağ asitleri penetrasyon artırıcı etkilerinden dolayı tercih edilir.^{14,15} Oleik asit; penetrasyon artırıcı etkisi bilinen, en sık kullanılan yağ asididir. Mikroemülsiyon formülasyonlarında sulu faz olarak genellikle su kullanılır. Bazı durumlarda su fazı olarak pH 7,4 fosfat tamponunun kullanıldığı formülasyonlar da vardır.¹⁶

Suyun yanı sıra; sodyum klorür, tamponlar, koruyucular, penetrasyon artırıcılar da sulu fazı oluşturabilir.¹⁷ Mikroemülsiyon formülasyonlarında kullanılan yüzey etken madde ve yardımcı yüzey etken maddelerin güvenli ve iritasyon potansiyellerinin düşük olması istenir. Bu nedenle iyonik olmayan yüzey etken maddelerin kullanılması, iyonik yüzey etken maddelere göre daha uygundur. Anyonik yüzey etken maddeler iritasyon özellikleri ile bilinirken, katyonik olanlar hücre üzerindeki toksik etkileri ile dikkat çekerler.^{15,16} İyonik yüzey etken maddelere alternatif olarak fosfolipitler de kullanılabilir. Lesitin ile yapılmış çalışmalar, insan derisi üzerindeki iritasyon potansiyelinin düşük olduğunu göstermiştir.¹⁷

Tween 20 ve 80, Span 20, Azone, Labrasol, Plurol izostearik, Plurol oleik, Aerosil iyonik olmayan yüzey etkin maddelere örnek gösterilebilir.¹⁶

Mikroemülsiyon Oluşum Teorileri ve Hazırlama Yöntemleri

Geçmişte mikroemülsiyonların oluşumunu açıklamak için bazı teoriler öne sürülmüştür, Bunlardan genel olarak kabul göreni ‘yüzeyler arası veya karışık film’ teorisidir.^{13,18} Bu teoriye göre, mikroemülsiyonların oluşumunda birincil yüzey etkin madde, yağ/su ara yüzeyine adsorbe olarak dispers fazın damlacıklarının oluşumunu başlatır. Yardımcı yüzey etken madde; yağ, su ve birincil yüzey etken madde ile etkileşerek ara yüzeyde damlacıkları şekillendirir. Başlangıçta dispersiyonun oluşumu için gerekli olan ara yüzey gerilimini düşürmede rol alır. Yardımcı yüzey etken madde dağılımı dengeye geldiğinde ara yüzeye birincil yüzey etken madde yerleşerek film oluşturur. Bu esnada sistem dengeye gelir ve ‘şişmiş misel’ (y/s) veya ters misel (s/y) oluşumu gerçekleşir.²

Mikroemülsiyonların hazırlanmasında uygun mikroemülsiyon formülasyonunu elde edebilmek için üçgen faz diyagramlarından yararlanılarak formülasyonun stabil olduğu mikroemülsiyon alanı belirlenir. Yağ, su ve yüzey etken madde içeren basit mikroemülsiyon sistemlerinin faz davranışı, diyagramın her bir köşesinin söz konusu bileşenin %100’ünü temsil ettiği 3’lü faz diyagramının yardımıyla incelenebilir. Kuaterner faz diyagramı (4 bileşenli sistem), zaman alıcıdır ve yorumlanması zordur. Bu nedenle 4 ya da daha fazla bileşenin formülasyonda bulunması durumunda; yüzey etken madde/yardımcı yüzey etken madde, su/etkin madde ya da yağ/etkin madde gibi 2’li bileşenin bir köşeyi temsil ettiği üçgen faz diyagramları kullanılmaktadır.^{18,19} Bölgeler, bileşenlerin yağ veya su açısından zengin olması dikkate alınarak s/y veya y/s mikroemülsiyon bölgeleri olarak ayrılabilir. Gözlemler dikkatli bir şekilde yapılmalı, böylece metastabil sistemler dâhil edilmemelidir.¹⁹

Mikroemülsiyonların hazırlanmasında temel olarak 2 yöntem kullanılabilir.^{1,2,13,17}

Faz Titrasyon Yöntemi: Mikroemülsiyonlar spontan emülsifikasyon yöntemiyle hazırlanıp (faz titrasyon yöntemi) faz diyagramları yardımıyla gösterilebilir. Mikroemülsiyonlar, kimyasal bileşime ve

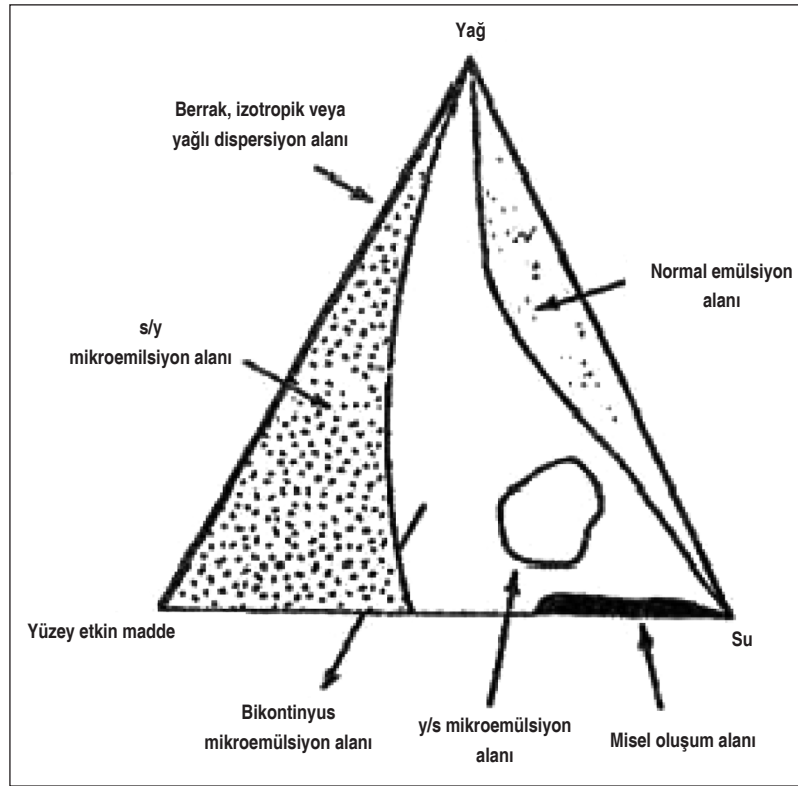
her bileşenin derişimine bağlı olarak çeşitli bağlantı yapıları (emülsiyon, misel, lameller, altıgen, kübik ve çeşitli jeller ve yağlı dispersiyon dâhil) ile birlikte oluşur. Faz dengesinin anlaşılması ve faz sınırlarının belirlenmesi çalışmanın önemli yönleridir.¹³

Yüzey etkin etken madde, yardımcı yüzey etken madde ve yağ fazları karıştırılarak bu karışım sabit sıcaklıkta su ile titre edilir. Mikroemülsiyon alanı, faz diyagramındaki saydam formülasyonların elde edilmesi ile tespit edilir. Ayrıca, yüzey etken madde, yağ ve su fazları emülsiyon oluşturmak üzere karıştırılıp sistem berrak olana kadar yardımcı yüzey etken madde ile titre edilerek de üçgen faz diyagramı oluşturulabilir. Faz diyagramındaki mikroemülsiyon bölgesinin büyüklüğü sulu fazdaki tuzların varlığından, yüzey etken maddenin polar ve hidrokarbon gruplarının yapısından ve sıcaklıktan etkilenmektedir.²⁰

Faz İversiyon Yöntemi: Mikroemülsiyonların faz inversiyonu, disperse fazın fazlalığının ilavesiyle veya sıcaklığın etkisi ile gerçekleşir. Faz inversiyonu sırasında in vivo ve in vitro ilaç salımını etkileyebilen, partikül büyüklüğündeki değişiklikler dâhil olmak üzere önemli fiziksel değişiklikler meydana gelir. İyonik olmayan yüzey etken maddeler kullanıldığında, sistemin sıcaklığının değiştirilmesiyle, düşük sıcaklıklarda y/s tipinde olan mikroemülsiyon daha yüksek sıcaklıklarda s/y mikroemülsiyona dönüşebilir. Sıcaklık yerine tuz derişimi veya pH değeri gibi başka parametreler de değerlendirilebilir.¹³

Şekil 2’de yağ, su ve yüzey etkin madde içeren sistemin üçgen faz diyagramında mikroemülsiyon bölgeleri gösterilmiştir.

Bazı araştırmacılar, yardımcı yüzey etken madde olarak kısa veya orta zincirli alkollerin (butanol, heptanol veya pentanol gibi) kullanılması ile mikroemülsiyonların hazırlanabildiğini bildirmişlerdir.^{13,16} Ancak, bu maddeler toksik ve tahriş edici özelliklerinden dolayı mikroemülsiyonunun uygulanmasını engellemektedir. İyonik yüzey etken maddeler, genellikle lipid emülsiyonlarının hazırlanmasında kullanılmaktadır, ancak bu maddeler de oldukça toksiktir. Bu nedenle; formülasyonda poloksamerler, polisorbitatlar, polietilen glikol gibi iyonik olmayan yüzey aktif maddeler tercih edilir.

ŞEKİL 2: Mikroemülsiyon bölgeleri.²¹

Mikroemülsiyonların Karakterizasyonu

Mikroemülsiyonların karakterizasyon çalışmaları, sahip oldukları fiziksel özelliklere bağlı olarak gerçekleştirilmektedir. Mikroemülsiyonlar hazırlandıktan sonra sistemin özelliklerini belirlemek için; iletkenlik, ışık saçılımı, ultrasantrifüj, nükleer manyetik rezonans, kızıl ötesi spektroskopisi, düşük açılı x-ışını kırınımı, elektron mikroskobu ve foton korelasyon spektroskopisi gibi çeşitli fiziksel tanımlama yöntemleri kullanılmaktadır.²

Optik özellikler: Mikroemülsiyonlar optik açıdan saydam olmalıdır. Damlacık boyutundaki değişimler, emülsiyonların fiziksel görünüşünü de değiştirir.²

Reolojik özellikler: Mikroemülsiyonlar, genellikle Newton akış modeline uygunluk gösterir. Ancak, jelleşme sağlayarak viskoziteyi modifiye etmek mümkündür.

Damlacık büyüklük dağılımı: Mikroemülsiyonlarda damlacık büyüklüğü dağılımı için kullanılan yöntemler arasında, elektron mikroskobu ve ışık saçılımı yöntemleri (Dar açılı X-ışını saçılımı, dar

açılı nötron saçılımı, statik ışık saçılımı ve dinamik ışık saçılımı) sayılabilir.^{3,10}

Elektriksel iletkenlik: Mikroemülsiyonların sahip olduğu iletkenlik özelliği, sistemdeki sulu fazın hacminin fonksiyonudur. İletkenlik değeri, damlacık büyüklüğü ve derişimle ilişkilidir.

pH: Uygulanacak bölgenin özelliklerine göre pH değiştirilebilir. Ayrıca, kararlılık çalışmaları kapsamında pH değişimleri incelenir.

Faz ayrımı: Ultrasantrifüj kullanılarak yapılan faz ayrımı kontrolü ile mikroemülsiyon formülasyonlarının taşınması sırasındaki stabilitesi kontrol edilmiş olur ve bu test için en çok santrifüj yöntemi kullanılır.^{1,22}

Mikroemülsiyonların Kullanım Alanları ve Yapılan Çalışmalar

Mikroemülsiyonlar; sağladıkları termodinamik stabilite, optik berraklık ve penetrasyon kolaylığı gibi avantajları sayesinde ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabilir. Bu konuda yapılmış bazı çalışmalara ait örnekler aşağıda özetlenmektedir.

Moghimipour ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, suda düşük çözünürlüğe sahip naproksenin topikal uygulaması için mikroemülsiyon formülasyonu hazırlanmıştır. Yağ fazı olarak Labrafac PG-Transcutol P (10:1 oranında), surfaktan olarak Tween 80 ve Span 80, ko-surfaktan olarak propilen glikol kullanılmıştır. Mikroemülsiyon formülasyonlarının damlacık boyutu aralığı 7,03-79,8 nm olarak ölçülmüştür. Mikroemülsiyon formülasyonlarından naproksenin salım oranının, ilk 24 saatte %26,15 olduğu tespit edilmiştir.²³

Li ve ark.nın yaptığı bir diğer çalışmada, glimepirid (GM)'in oral yoldan biyoyararlanımını artırmak için mikroemülsiyon (ME) formülasyonu hazırlanmıştır. Optimize edilmiş GMME formülasyonunun, Capryol 90 (yağ fazı), Cremophor RH40 (surfaktan) ve Transcutol (ko-surfaktan) içerdiği belirtilmiştir. GMME, dinamik lazer ışık saçılımı, zeta potansiyeli, transmisyon elektron mikroskobu ve viskozite parametreleri ile karakterize edilmiştir. GMME, in vitro etkin madde salımı, stabilite, farmakodinamik özellikleri ve farmakokinetiği yönünden araştırılmıştır. Diyabetik farelerde GMME'nin intraperitonel (IP) veya intragastrik (IG) uygulanması sonucunda, kan glukoz düzeyinde anlamlı bir azalma sağladığı gözlenmiştir. GM süspansiyonları veya GM-meglumin kompleks çözeltisi ile karşılaştırıldığında, GM veriminin IG verimi yoluyla Wistar sıçanlarındaki farmakokinetiği, daha yüksek plazma ilaç derişimi, eğri altında daha geniş alan ve daha gelişmiş oral biyoyararlanım sergilediği gözlenmiştir.³

Jain ve ark. ise etopozidin parenteral uygulanması için fosfolipit bazlı mikroemülsiyon formülasyonunu geliştirmişlerdir. Formülasyonların stabilitesi dondurma-çözme ve santrifüjleme çalışmalarıyla kanıtlanmıştır. Stabilite testlerini geçen formülasyonlar optik çift kırılma, damlacık boyutu, viskozite ölçümü ve pH ölçümlerine tabi tutulmuştur. Sonuçta, pH değerlerinin ve damlacık büyüklüklerinin parenteral uygulama için uygun olduğu tespit edilmiş, in vitro eritrosit toksisitesi çalışması ile formülasyonun parenteral uygulama için güvenliği ve kabul edilebilirliği gösterilmiştir.²⁴

NANOEMÜLSİYONLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Nanoemülsiyonlar çok küçük damlacıklar içeren konvansiyonel emülsiyonlar olarak tanımlanabilir.⁶ Na-

noemülsiyonlar şeffaf görünümlü, damlacık boyutları 50-200 nm arasında değişebilen emülsiyon sistemleridir.⁹

Nanoemülsiyonlar, yağın su içerisinde disperse olması veya tersi durumda su içinde yağ (y/s) veya yağ içinde su (s/y) tipinde olabilirler. Son yıllarda yapılan bilimsel çalışma ve yayınların sıklığı, nanoemülsiyonlara gösterilen ilginin arttığına işaret etmektedir.^{8,9}

Nanoemülsiyonlar, ilaç sanayinden başka kozmetik, gıda ve kimya endüstrisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Nanoemülsiyonlar, konvansiyonel emülsiyonlardan daha küçük boyutta damlacık büyüklüğüne sahip olması sayesinde sedimentasyon ve kremalaşmaya karşı dayanıklı, mikroemülsiyonlar gibi berrak ve yarı berrak optik özelliklere sahiptir.⁸ Teorik olarak nanoemülsiyonlar yüzey etken madde olmadan su ve yağın disperse olması ile oluşmaktadır. Ancak, pratikte bu şekilde oluşan emülsiyonlar faz ayrışmasına eğilimli olmaktadır ve stabiliteleri düşüktür. Kinetik stabiliteyi artırmak için formülasyona yüzey etken maddeler ilave edilmektedir. Nanoemülsiyonun oluşumu ve stabilitesi için sıklıkla tek bir yüzey etken madde yerine farklı bileşenlerden oluşan karışımlar kullanılmaktadır. Nanoemülsiyonlar mikroemülsiyonlarla aynı içeriğe sahiptir; yani su, yağ, yüzey etken madde ve yardımcı yüzey etken maddeden oluşmaktadır.⁶ Nanoemülsiyonlar yapısal olarak da mikroemülsiyonlara benzemektedir. Yüzey etken maddenin hidrofilik başı su fazına yerleşmişken, hidrofobik baş kısmı yağ kısmı ile bütünleşmiştir. Ancak, mikroemülsiyonların aksine konvansiyonel emülsiyonlar gibi termodinamik olarak dengede değildir. Flokülasyon ve koalesans oluşumuna nanometre büyüklüğündeki damlacıkları engel olmaktadır. Ancak, farklı Laplace basıncına sahip olması nedeni ile dispers faz moleküllerinin sürekli fazın içerisinde küçük damlacıklardan büyük damlacıklara hareket etmesi sonucu Ostwald olgunlaşmasına uğramaktadırlar.⁸

Bu mekanizma nanoemülsiyonlarda bozunmadan sorumlu tek mekanizmadır ve bozunma kinetikleri çok yavaştır. Bu nedenle kinetik olarak stabil kabul edilmektedirler. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar, üretimde noniyonik-iyonik yüzey etken madde kullanımı sonucunda flokülasyonun da gözlenebileceğini göstermektedir.⁵

Nanoemülsiyonların Formülasyon Bileşenleri

Bir nanoemülsiyon formülasyonunun hazırlanabilmesi için makroemülsiyonlarda olduğu gibi en az 3 bileşene; yağ ve su fazına ve yüzey etken maddeye gereksinim vardır. Yağ fazı olarak; katı ve sıvı yağlar, mumlar, yağ alkol ve asitleri ile bunların esterlerini, hidrokarbonları, gliseritleri ve silikonları içeren türevler kullanılmaktadır. Su fazı ise su ve su ile karışabilen hidrofilik özellikteki maddelerden oluşmaktadır.²⁵ Yüzey etken madde ise emülsiyonlarda 2 sıvı fazın molekülleri arasındaki çekme etkileşimlerinin farklılıklarına bağlı olarak, 2 sıvının temas hâlinde olduğu her yerde bulunan ara yüzey gerilimini (σ) büyük ölçüde azaltan maddelerdir. Yüzey etken madde, genellikle sürekli fazda çözünmektedir. Yüzey etken maddeleri, polar veya polar olmayan sıvılarda dağılma eğilimlerine göre sınıflandırma sistemi hidrofil-lipofil denge [hydrophilic-lipophilic balance (HLB)] olarak bilinmektedir. Hangi yüzey etken maddenin seçileceği HLB değerlerine bakılarak kararlaştırılsa da gerekli derişimin bulunması için deneysel çalışma mutlaka gereklidir. **Tablo 2**'de nanoemülsiyon formülasyonlarının temel bileşenleri belirtilmiştir.²⁶

Nanoemülsiyonların Avantajları

Yapılan pek çok çalışmada nanoemülsiyonların avantajları aşağıdaki gibi özetlenmiştir.

1. Damlacık boyutlarının çok küçük olması nedeni ile damlacıkların sistem içinde asılı kalmasını sağlar. Bu durum da kremalaşma ve flokülasyonun uzun süre engellenmesini sağlar.
2. Düşük yüzey gerilimleri nedeni ile temas ettikleri yüzeyi ıslatma ve yüzeye yayılma özellikleri oldukça iyidir. Yüzey alanlarının geniş olması da etkin maddenin absorpsiyonunun artmasını sağlar.

3. Mikroemülsiyonların aksine, hazırlanmalarında çok daha az miktarda yüzey etken maddeye ihtiyaç duyulur (%5-10).

4. Deri yüzeyine uygulandıklarında damlacık boyutlarının küçük olması nedeni ile taşıdıkları etkin madde derinin alt tabakalarına kadar ulaşabilir.

5. Nanoemülsiyonlar şeffaf olmaları nedeni ile estetik olarak ayrıcalığa sahiptirler. Bu nedenle alkolüzsü parfümlerin hazırlanmasında kullanılabilirler.

6. Filtrasyonla sterilizasyona uygundur.

7. Suda çözünürlüğü zayıf olan etkin maddelerin sudaki çözünürlüğünü artırır.^{28,29}

Nanoemülsiyonların Dezavantajları

Nanoemülsiyonların başlıca dezavantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir.

1. Kararlı nanoemülsiyon hazırlanabilmesi için yüksek miktarda yüzey etken madde ve yardımcı yüzey etken maddeye ihtiyaç duyulmaktadır.
2. Sıcaklık ve pH gibi çevresel faktörler nanoemülsiyonların kararlılığını kolaylıkla etkileyebilirler.
3. Nanoemülsiyonlarda kararlılık sorunu Oswald olgunlaşma etkisine bağlı olarak ortaya çıkabilir.^{29,30}

Nanoemülsiyon Hazırlama Yöntemleri

Bu yöntemleri **yüksek ve düşük enerjili emülsifikasyon yöntemleri** olmak üzere başlıca 2 grupta inceleyebiliriz.

Yüksek enerjili emülsifikasyon yöntemleri

Yüksek basınçta homojenizasyon: Nano boyutlu damlacıklar üretmek için özel olarak tasarlanmış yüksek basınçlı homojenizasyon cihazı kullanılır. Çok yüksek basınçta (500 ile 5000 psi), yağ fazı ve su fazının küçük giriş deliğinden geçmesine izin verilir ve güçlü türbülans ve hidrolik kesme kuvvetleri sa-

TABLO 2: Nanoemülsiyon formülasyonlarının temel bileşenleri.^{4,27}

Bileşen	Özellikleri
Sulu faz	Su, sodyum klorür çözeltisi, tamponlar, propilen glikol, polietilen glikoller veya bunların bileşimleri
Yağ fazı	Doğal yağlar, hidrokarbonlar, esterler, trigliseridler
Surfaktan	Doğal lesitinler, fosfolipidler, poloksamerler, polisorbitatlar, polioksietilen hint yağı türevleri, stearilamin, yağ asidi esterleri vb.
Diğer yardımcı maddeler	Antioksidanlar (α -tokoferol, askorbik asit), tonisite ayarlayıcılar (gliserol, sorbitol, ksilitol), pH ayarlayıcı ajanlar (NaOH, HCl)

yesinde çok küçük boyutlu damlacıklar oluşur. Ancak, bu yöntem yüksek sıcaklık ve enerji gerektirir. Daha yüksek basınç ve daha yüksek homojenizasyon değerleri, en küçük parçacık büyüklüğünü vermektedir.²⁹

Ultrasonikasyon: Bu yöntem, kaba emülsiyonun ultrasonik alanda ve dış basıncın artırılması sonucunda ince nano boyutta partiküllerin oluşması prensibine dayanmaktadır.

Mikroakışkanlaştırma: Bu yöntemde mikro akışkanlaştırıcı olarak adlandırılan özel olarak tasarlanmış cihaz, yüksek basınç oluşturmak için kullanılır (500 ile 20000 psi). Başlangıçta kaba emülsiyon hazırlandıktan sonra bu cihazın mikro kanallarından geçirilerek nano boyutlu ince parçacıklar oluşturmak için bir çarpışma alanına zorlanır ve ardından tekdüze parçacıklar elde etmek için filtreleme gerçekleştirilir.⁸

Düşük enerjili emülsifikasyon yöntemleri

Faz ters çevirme yöntemi: Bu yöntem, faz geçişinin gerçekleştiği sıcaklık olan faz inversiyon sıcaklığı prensibini kullanır. Düşük sıcaklık y/s emülsiyonlarından, yüksek sıcaklık s/y emülsiyonlarından yadır. Hızlı soğutma ve ısıtma çevrimleri ince parçacıklar üretir.

Spontan emülsifikasyon: Bu yöntemde yağ, su, lipofilik ve hidrofilik yüzey etken madde karışımı kullanılır. Bu karışım manyetik karıştırma ile homo-

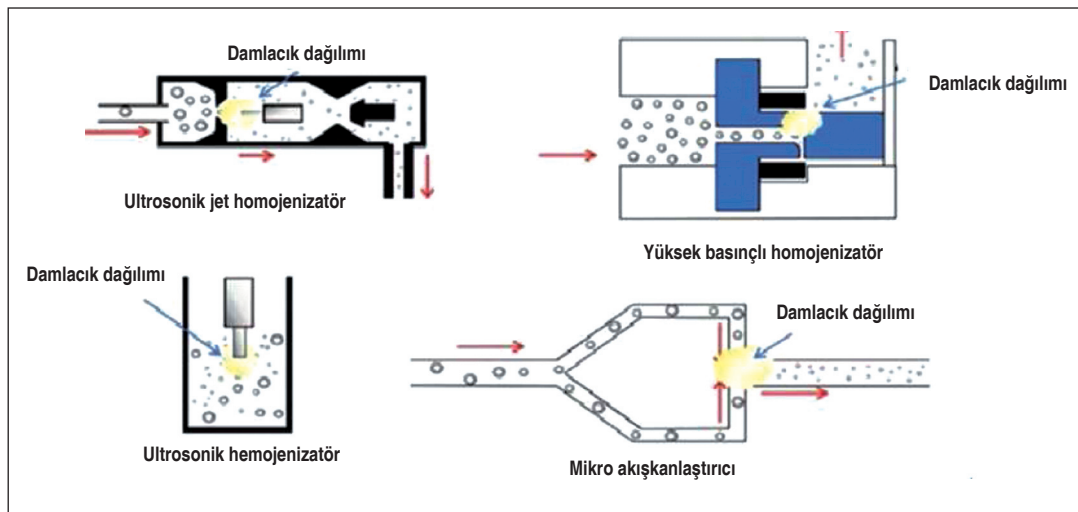
jen hâle getirilir ve nanoemülsiyon elde edilmek için vakum altında organik çözücü buharlaştırılır.

Çözücü buharlaştırma: Uygun yüzey etken madde kullanılarak etken madde organik çözücü ile karıştırılır ve y/s emülsiyonu hazırlanır. Organik çözücü vakum altında, ısıtılarak veya atmosferik koşullarda buharlaştırılır. Etken madde yüklü mikrodamlacıklar santrifüj veya filtrasyon ile elde edilir.^{8,31}

Şekil 3'te nanoemülsiyon üretiminde kullanılan yöntemlerin şematik gösterimi özetlenmiştir.

Nanoemülsiyonların Kullanım Alanları ve Yapılan Çalışmalar
Xia ve ark.nın çalışmasında, farklı boyutta damlacıklara sahip nanoemülsiyonların in vivo yerleşimi görüntüleme yardımıyla gözlemlenmiştir. Genel olarak, nanoemülsiyonların damlacık büyüklüğünün küçütülmesinin in vitro lipoliz ve in vivo sindirimde yavaşlamayı, ince bağırsakta uzun süreli kalabilmeyi, enterik epitel tutulumunu artırmayı ve çeşitli organlara ulaştırılmasının kolaylaşmasını sağladığı belirtilmektedir. Histolojik incelemelerde daha küçük damlacık çapına (80 nm) sahip nanoemülsiyonların enterositlere ve bazolateral dokulara yayıldığı, daha büyük damlacık çapında olanların ise (550-1000 nm) villi yüzeylerine yapıştığı görülmüştür.³²

Colombo ve ark.nın bir çalışmasında ise nazal uygulamayı takiben etken maddenin beyin dokusuna iletimini araştırmak ve glioma hücrelerine karşı antitümör aktivitelerini değerlendirmek için kaempferol



ŞEKİL 3: Nanoemülsiyon üretiminde kullanılan yöntemlerin şematik gösterimi.

TABLO 3: Ruhsatlı mikro ve nanoemülsiyon formülasyonlarına örnekler.^{4,13}

Ticari isim	Etken madde ismi	Formülasyon tipi
Sandimmune Neoral®	Siklosporin A	Mikroemülsiyon
Norvir®	Ritonavir	Mikroemülsiyon
Fortovase®	Sakinavir	Mikroemülsiyon
White Glow®	Dut ekstresi	Mikroemülsiyon
Diprivan®	Propofol	Nanoemülsiyon
Ropion®	Flurbiprofen	Nanoemülsiyon
Vitalipid®	Vitamin A, D, E, K	Nanoemülsiyon

(KPF) içeren nanoemülsiyon (KPF-NE) ve mukoadeziv nanoemülsiyonlar (KPF-MNE) hazırlanmıştır. Ex vivo difüzyon çalışmalarında, KPF-MNE'den KPF çıkışının diğer formülasyonlara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. KPF-MNE'nin, nazal uygulamadan 1 saat sonra sıçan beynindeki KPF konsantrasyonunu sırasıyla serbest ilaca ve KPF-NE'ye göre 5 ve 4,5 kat daha fazla artırdığı gözlenmiştir.³³

Kumar ve ark. çalışmasında, nazal yolla beyne ilaç iletimini sağlamak için risperidon (RSP) yüklü nanoemülsiyonlar hazırlanmıştır. RSP nanoemülsiyonu etken madde olarak 3,5 mg/mL RSP, yağ fazı olarak Capmul MCM (%8, a/a), yüzey etken madde olarak Tween 80 (%29,33, a/a), yardımcı yüzey etken madde olarak transcitol ve propilen glikol (1:1, a/a) karışımı (%14,66, a/a), su fazı olarak damıtılmış su (%48, a/a) içermektedir. Formülasyonlardan etken maddenin beyne geçiş oranları, en yüksek RSP mukoadeziv nanoemülsiyon olmak üzere RMNE (i.n.) (risperidon mukoadeziv nanoemülsiyon), RNE (i.n.) (risperidon nanoemülsiyonu), RS (i.n.) (risperidon solüsyonu) ve RNE (i.v.) olarak tespit edilmiştir. Formülasyonlardan mukoadeziv nanoemülsiyonun ilaç iletim veriminin diğer formülasyonlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür.³⁴

Ruhsatlı Mikro ve Nanoemülsiyon Formülasyonlarına Örnekler

Dünya ve Türk ilaç piyasasında bulunan mikro ve nanoemülsiyon ilaç şekillerine örnekler Tablo 3'te belirtilmiştir.

SONUÇ

Sistemik ve lokal etki amacıyla yıllardır ilaç taşıyıcı sistem olarak tercih edilen mikro ve nanoemülsiyon

sistemleri aralarında önemli farklar olmasına rağmen, sıklıkla karıştırılan 2 farklı emülsiyon sistemleridir. Mikroemülsiyonlar ve nanoemülsiyonlar arasındaki karışıklığın başlıca nedeni olarak, sistemleri belirtmek için kullanılan örnekler olduğu belirtilmektedir. Bir süre önce submikron boyutlardaki emülsiyonlar "miniemülsiyon" olarak tanımlanmıştır. Nanoemülsiyonlar miniemülsiyonların oldukça küçük boyutlarından oluşan kısmını temsil etmektedir. Ayrıca, bu 2 emülsiyon sistemi arasında terminolojik, formülasyon süreçleri, damlacık boyutu-şekli ve stabiliteyi bakımından temel farklar bulunmaktadır. Bu derleme makalede, sıklıkla karıştırılan bu 2 sistemin avantaj ve dezavantajları, hazırlanmaları ve kullanım alanları açıklanarak, farklılıkları detaylı bir şekilde ortaya konulmuştur.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Tansel Çomoğlu; **Tasarım:** Tansel Çomoğlu, Özgün Sayiner, Emine Dilek Özyılmaz; **Denetleme/Danışmanlık:** Tansel Çomoğlu; **Kaynak Taraması:** Özgün Sayiner, Emine Dilek Özyılmaz; **Makalenin Yazımı:** Özgün Sayiner, Emine Dilek Özyılmaz; **Eleştirel İnceleme:** Tansel Çomoğlu.

KAYNAKLAR

1. Çelebi N. [Emulsions]. Acartürk F, Ağabeyoğlu İ, Çelebi N, Değim T, Değim Z, Doğanay T, et al. editörler. Modern Farmasötik Teknoloji. 2. Baskı. Ankara: TEB Eczacılık Akademisi; 2009. p.277-99.
2. Çomoğlu T, Gönül N. Microemulsions. J Fac Pharm. 1997;26(2):95-108.
3. Li H, Pan T, Cui Y, Li X, Gao J, Yang W, et al. Improved oral bioavailability of poorly water-soluble glimepiride by utilizing microemulsion technique. Int J Nanomed. 2016;11(1):3777-88. [Crossref] [PubMed] [PMC]
4. Shah P, Bhalodia D, Shelat P. Nanoemulsion: a pharmaceutical review. Systematic Reviews in Pharm. 2010;1(1):24-32. [Crossref]
5. Anton N, Vandamme TF. Nano-emulsions and micro-emulsions: clarifications of the critical differences. Pharm Res. 2011;28(5):978-85. [Crossref] [PubMed]
6. McClements DJ. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities. The Royal Society of Chem. 2012;8(1):1719-29. [Crossref]
7. Mason TG, Wilking JN, Meleson K, Chang CB, Graves SM. Nanoemulsions: formation, structure, and physical properties. J Physics. 2006;18(41):635-66. [Crossref]
8. Solans C, Solé I. Nano-emulsions: formation by low-energy methods. Curr Opin Colloid Int Sci. 2012;17(5):246-54. [Crossref]
9. Tadros T, Izquierdo P, Esquena J, Solans C. Formation and stability of nano-emulsions. Adv Colloid and Int Sci. 2004;108:303-18. [Crossref] [PubMed]
10. Tiwari SB, Amiji MM. Improved oral delivery of paclitaxel following administration in nanoemulsion formulations. J Nanosci Nanotechnol. 2006;6(9-10):3215-21. [Crossref] [PubMed]
11. Karasulu HY. Microemulsions as novel drug carriers: the formation, stability, applications and toxicity. Expert Opin Drug Deliv. 2008;5(1):119-35. [Crossref] [PubMed]
12. Nastiti CMRR, Ponto T, Abd E, Grice JE, Benson HAE, Roberts MS. Topical nano and microemulsions for skin delivery. Pharmaceutics. 2017;9(4):37. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Muzaffar F, Singh US, Chauhan L. Review on microemulsion as futuristic drug delivery. Int J Pharm Pharm Sci. 2013;5(3):39-53.
14. Danielsson I, Friman R, Sjöblom J. Equilibria and structures of microemulsions and liquid crystals in water-surfactant-oil systems. J Colloid and Int Sci. 1982;85(2):442-51. [Crossref]
15. Kreilgaard M. Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2002;54 Suppl 1:S77-98. [Crossref] [PubMed]
16. Kogan A, Garti N. Microemulsions as transdermal drug delivery vehicles. Adv Colloid Interface Sci. 2006;123:369-85. [Crossref] [PubMed]
17. Santos P, Watkinson AC, Hadgraft J, Lane ME. Application of microemulsions in dermal and transdermal drug delivery. Skin Pharmacol Physiol. 2008;21(5):246-59. [Crossref] [PubMed]
18. Lee KL. Applications and use of microemulsions. J Power Sour. 2010;195(6):135-49.
19. Lawrence MJ, Rees GD. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. Adv Drug Deliv Rev. 2012;64:175-93. [Crossref]
20. Jha SK, Dey S, Karki S. Microemulsions-potential carrier for improved drug delivery. Asian J Biomed Pharm Sci. 2011;1(1):39-52.
21. Constantinides PP. Lipid microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects. Pharm Res. 1995;12(11):1561-72. [Crossref] [PubMed]
22. Akhtar N, Khan RA. Liposomal systems as viable drug delivery technology for skin cancer sites with an outlook on lipid-based delivery vehicles and diagnostic imaging inputs for skin conditions'. Prog Lipid Res. 2016;2(1):192-230. [Crossref] [PubMed]
23. Moghimipour E, Salimi A, Eftekhari S. Design and characterization of microemulsion systems for naproxen. Adv Pharm Bull. 2013;3(1):63-71. [PubMed]
24. Jain J, Fernandes C, Patravale V. Formulation development of parenteral phospholipid-based microemulsion of etoposide. AAPS PharmSci. 2010;11(2):826-31. [Crossref] [PubMed] [PMC]
25. Pratap SB, Brajesh K, Jain SK, Kausar S. Development and characterization of a nanoemulsion gel formulation for transdermal delivery of carvedilol. Int J Drug Dev Res. 2012;4(1):151-61.
26. Koroleva MY, Yurtov EV. Nanoemulsions: the properties, methods of preparation and promising applications. Russian Chemical Rev. 2008;81(1):21-43. [Crossref]
27. Kale SN, Deore SL. Emulsion micro emulsion and nano emulsion: a review. Syst Rev Pharm. 2017;8(1):39-47. [Crossref]
28. Mahajan HS, Mahajan MS, Nerkar PP, Agrawal A. Nanoemulsion-based intranasal drug delivery system of saquinavir mesylate for brain targeting. Drug Deliv. 2014;21(2):148-54. [Crossref] [PubMed]
29. Baboota S, Shakeel F, Ahuja A, Ali J, Shafiq S. Design, development and evaluation of novel nanoemulsion formulations for transdermal potential of celecoxib. Acta Pharm. 2007;57(3):315-32. [Crossref] [PubMed]
30. Bhosale RR, Osmani RA, Ghodake PP, Shaikh SM, Chavan SR. Nanoemulsion: a review on novel profusion in advanced drug delivery. Indian J Pharm Biol Res. 2014;2(1):122-7. [Crossref]
31. Loureiro A, Abreu AS, Sárria MP, Figueiredo MC, Saraiva LM, Bernardes GJ, et al. Functionalized protein nanoemulsions by incorporation of chemically modified BSA. RSC Adv. 2015;5(7):4976-83. [Crossref]
32. Xia F, Fan W, Jiang S, Ma Y, Lu Y, Qi J, et al. Size-dependent translocation of nanoemulsions via oral delivery. ACS Applied Mat Inter. 2017;9(26):21660-72. [Crossref] [PubMed]
33. Colombo M, Figueiró F, de Fraga Dias A, Teixeira HF, Battastini AMO, Koester LS. Kaempferol-loaded mucoadhesive nanoemulsion for intranasal administration reduces glioma growth in vitro. Int J Pharm. 2018;543(1-2):214-23. [Crossref] [PubMed]
34. Kumar M, Misra A, Babbar AK, Mishra AK, Mishra P, Pathak K. Intranasal nanoemulsion based brain targeting drug delivery system of risperidone. Int J Pharm. 2008;358(1-2):285-91. [Crossref] [PubMed]