



Araştırma Makalesi / Research Article

Yaşlanma Karşıtı Kozmetikler İçin Taşıyıcı Sistemler Olarak Yeni Yumuşak Malzemelerin Kullanımı

*Use of new soft material as a carrier system for anti-aging Cosmetics*Mehmet Çolak¹¹ Dicle Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Diyarbakır, mcolak@dicle.edu.tr

MAKALE BİLGİLERİ

*Makale geçmişi:*Geliş: 14 Aralık 2020
Düzeltilme: 5 Ocak 2021
Kabul: 5 Ocak 2021*Anahtar kelimeler:*Soft Malzemeler, Jel sistemleri,
Vitamin E ve C, Kozmetik

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, topikal uygulama için uygun organoleptik ve reolojik özelliklere (yayılabirlik, doku ve viskozite) sahip aktif maddenin kontrollü salınımına izin verecek şekilde tasarlanmış bir jel matrisini oluşturmaktır. Bu çalışma, yaşlanma karşıtı kozmesötikler için jel matris geliştirmek için sistematik olarak ayarlanmış amino asit bazlı organojelatörün rasyonel tasarımını ve sentezini açıklamaktadır. Amino alkol bazlı bis- (fenilalaninol) diglikolamid (DGA), organik sıvılar için iyi bilinen bir jelatördür. Farklı zincir uzunluklarına sahip FAE (Yağ asidi etil ve izopropil ester), etil laurat (LEE), etil miristat (MEE), etil palmitat (PEE), izopropil laurat (LIE), izopropil miristat (MIE), izopropil palmitat (PIE); kozmetik endüstrisinde kullanılan biyoyoumlu organik çözücülerden olan sıvı parafin, dodekan ve 1-dekanol soft malzemelerin hazırlanması için kullanılan çözücüler olarak seçilmiştir. Bu bağlamda, E ve C vitamini gibi kozmesötikler için yeni bir topikal uygulama aracı olarak bu jel bazlı materyali ilk kez kullanmaya çalışılmıştır. Reolojik davranışı optimize etmek, dermal kozmesötiklerin dağıtım sistemlerinin geliştirilmesindeki önemli adımlardan biridir. Topikal kozmetik uygulama araçları için bir taşıyıcı olarak yeni tasarlanmış jelatörün uygunluğunu anlamak için; bu sistemlerin reolojik özelliklerini, jelleşme sıvıları, vitamin / jelatör oranları ve vitamin - jelatör etkileşimi ve formülasyon stabilitesi açısından araştırılmıştır. Formülasyon stabilitesi, reolojik özellikler ve cilt uygulaması için uygun matris, reometrik teknik çalışmaları ile değerlendirilmiştir. DGA / MIE jel sisteminin reolojik özelliklerinin incelenmesi sonucunda, deri uygulamaları için yaşlanma karşıtı E ve C vitamini gibi kozmesötikler için uygun taşıyıcı sistemler olduklarının sonucuna varılmıştır.

Doi: 10.24012/dumf.840481

ARTICLE INFO

*Article history:*Received: 14 December 2020
Revised: 5 January 2021
Accepted: 5 January 2021*Keywords:*Bridge pier, local scour, clear
water scour, steady flow

ABSTRACT

The aim of this work was to identify a gel with suitable organoleptic and rheological properties (spreadability, texture and viscosity) for topical administration, designed to allow controllable release of the active principle. In this study describes the rational design and synthesis of amino acid-based organogelator, which were systemically fine-tuned at the head group to develop gel matrix for anti-aging cosmeceutical. A great variety of organic self-assemblies are known and several of them provide cosmeceutical delivery matrices. Amino alcohol based bis-(phenylalaninol)diglycolamide (DGA), a well-known LMWGs for organic fluids whose properties have been reported in several papers, has been explored to develop depot systems and illustrated as a topically delivery vehicle for well known anti aging vitamine E and vitamine C. FAE (Faty acid ethyl and isopropyl ester) with different chain lenghts, ethyl laurate (LEE), ethyl myristate (MEE), ethyl palmitate (PEE), isopropyl laurate (LIE), isopropyl myristate (MIE), isopropyl palmitate (PIE); liquid paraffine, dodecane and 1-decanol were chosen as biocompatible organic fluids which are used in cosmetic industry. In this context, we attempted for the first time, using these gel base material as a novel topical delivery vehicle for cosmeceuticals. Optimizing rheological behavior is therefore one of the crucial steps in development of dermal cosmeceuticals delivery systems. In order to understand the convenience of newly designed gelator as a carrier for topical cosmeceutical delivery vehicles; we investigated rheological properties of these systems with respect to the, the gelation fluids, vitamine/ gelator ratios and vitamine – gelator interaction and formulation stability. Formulation stability, rheological properties and matrix conivent for skin application were evaluated with IR spectroscopy reometric technique Fourier transform infrared spectrophotometric studies indicated absence of gelator-drug chemical interactions. The rheological properties of DGA/ MIE gel system was implied as a carrier anti aging cosmeceutical for skin application.

* Sorumlu yazar / Correspondence

Mehmet Çolak

✉ mcolak@dicle.edu.tr

Giriş

Kozmesötik terimi, kozmetik veya ilaç olarak kabul edilemeyen aktif maddeler içeren ürünleri tanımlamak için 25 yıldan uzun bir süre önce oluşturulmuştur. Bunlardan biri olan E Vitamini (α -tokoferol) lipitte çözünür ve ağızdan alındığında membran lipidlerini peroksidasyona karşı korur. Deride, UV'ye maruz kaldıktan sonra güneş yanığı hücrelerini azalttığı, serbest radikalleri nötralize ettiği ve ayrıca nemlendirici görevi gördüğü gösterilmiştir. Topikal kullanım amacıyla C ve E Vitaminlerinin birleştirilmesinin, kendi antioksidanlarının yanı sıra foto koruyucu etkilerini de arttırdığına dair önemli kanıtlar vardır [1]. Topikal olarak uygulanan vitaminleri içeren kozmetikler cilt bakımında artan bir role sahiptir. Kozmesötik formülasyonların birçoğu C vitamini ve / veya E vitamini içerse de, çok azı aslında cilt uygulamasında etkilidir. Bu bağlamda yeni soft malzeme olan Dioksalamidin (DOA) analogu olan Bis-digycolamide (DGA) bu çalışmada kozmesötik bir taşıyıcı sistem olarak değerlendirilmiştir. Aynı zaman bu çalışma, geleneksel organojellerin geliştirilmesi için alternatif olarak Yağ asidi etil ve izopropil esterler içeren DGA jellerini sunmaktadır. Farklı zincir uzunluklarına sahip Yağ asidi etil ve izopropil esterler, etil laurat, etil miristat, etil palmitat, izopropil laurat, izopropil miristat, izopropil palmitat, tipik olarak kozmetik endüstrisinde kullanılan biyoyumlu organik sıvılar olarak seçilmiştir. Bu nedenle, bu çalışmanın bir başka amacı, topikal uygulama için en iyi organoleptik ve reolojik özelliklere sahip jeli belirlemektir [2].

Materyal ve Metod

Tüm kimyasallar ticari kaynaklardan (Merck, Fluka ve Sigma-Aldrich) satın alındı ve aksi belirtilmedikçe daha fazla saflaştırma yapılmadan kullanıldı. Laurik asit etil ester (LEE), laurik asit izopropil ester (LIE), miristik asit etil ester (MEE) ve miristik asit izopropil ester (MIE), palmitik asit etil ester (PEE), palmitik asit izopropil ester (PIE) literatürde açıklanan protokollerle hazırlandı. Arzu edilen yağ asidi izopropil esterleri, katalitik miktarda dehidrate p-toluen sülfonik asit varlığında uygun

yağ asidi alkol ile büyük molar fazlalıkta işlenerek yüksek verimle (% 88-94) elde edildi [3].

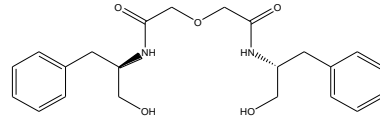
Teknikler: (400 MHz) ve ^{13}C (100 MHz) NMR spektrumları BRUKER AV-400 Yüksek Performanslı Dijital FT-NMR üzerinde kaydedildi ve kimyasal kaymalar ppm olarak rapor edildi. Reolojik ölçümler, bir koni plakalı (20 mm çaplı) Anton PAR MCR 301 gerilme reometresi ile gerçekleştirilmiştir.

Jelatörlerin Sentezi

Dimetildiglikolat'ın Sentezi

Literatürde tarif edilen sentetik prosedürler, bu esterlerin hazırlanmasında uygulanmıştır [4]. Kuru nitrojen altında 500 mL metanol ve piridin karışımına, 250 mL benzen içinde bir diglikolik asit diklorür (17.1 g, 100 mmol) çözeltisi, 3 saat süre boyunca basınç kontrollü bir damlatma hunisi yoluyla damla damla ilave edildi. Çöken tuz, süzülerek çıkarıldı ve çözücü, döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Kalan tortunun özü, soğuk eter (3 x 50 mL) ile ekstaksiyon yapılarak organik faza geçirildi. Sonra beyaz bir katı ürün elde edildi. Ürünler dietil eter-petrol eterinden (2:1) yeniden kristallendirildi, verim: diglikolat ester için % 80.

N-(1-benzil-2hidroksi-etil)-2-[(1-benzil-2hidroksi-etilkarbomil-metoksi)]-asetamid.

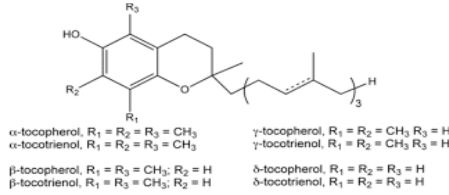


DGA

DGA'nın sentezi literatürde bildirilmiştir [5]. Dimetildiglikolat (0.16 g, 1.2 mmol), toluen 25 mL içindeki L-fenilalanilol (0.71 g, 2.5 mmol) süspansiyonuna eklendi. Deney düzeneğine geri soğutucu ve Dean-Stark aparatı bağlanarak 2 gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi TLC eter / petrol eteri (2: 1) ile izlendi. Çözücü, vakumla buharlaştırılarak uzaklaştırıldı ve kalan tortu, eter ile yıkandı. Ham materyalin saflaştırılması, silikajel üzerinde kolon kromatografisiyle (yıkama sıvısı: eter / petrol eteri 2: 1) gerçekleştirildi. Verim: 72% ; erime noktası: 128-130 °C; $[\alpha]^{20} = -39.2$ (c = 0.03, MeOH). $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ için hesaplanan kütle verileri: C, 65.98; H, 7.05; N, 7.00. Bulunan: C, 65.97; H, 7.09; N, 6.97. IR (KBr): ν : 3413, 3316, 3243, 3070, 3031, 2931,

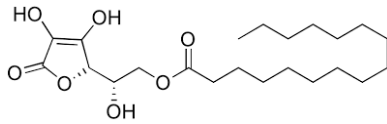
2873, 1643, 1546, 1110, 1045 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.70 (2H, dd, $J = 16$, $J = 8.4$ Hz), 2.90 (2H, dd, $J = 8.4$, $J = 7.4$ Hz), 3.39{3.46 (4H, m), 3.77{3.89 (4H, m), 3.91{4.06 (2H, m), 4.91 (br s 2H,), 7.15-7.29 (10H, m) 7.91 (2H, d, $J = 8.4$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 37.01, 52.71, 62.89, 70.84, 126.46, 128.62, 129.54, 139.50, 169.01.

E vitamini (α -tokoferol)



E vitamini (α -tokoferol), yağda çözünür ve ağızdan alındığında membran lipidlerini peroksidasyondan korur. Deride, UV'ye maruz kaldıktan sonra güneş yanığı hücrelerini azalttığı, serbest radikalleri nötralize ettiği ve ayrıca nemlendirici görevi gördüğü gösterilmiştir. Topikal uygulamalar için C ve E Vitaminlerinin birleştirilmesinin hem bireysel antioksidanlarını hem de foto koruyucu etkilerini arttırdığına dair önemli kanıtlar vardır [6].

C Vitamini



Askorbik asit veya C vitamini, özellikle sulu ortamda oksidasyonla kolayca parçalanır. Bu nedenle askorbil palmitat gibi daha kararlı türevlerin kullanılması tercih edilir [7].

Yükleme Deneyleri

Vitaminlerin jel sistemlerine yüklenmesi literatürde açıklanan prosedürle gerçekleştirildi [8]. 1 mL jelleşme sıvısına içerisinde minimum oranda eklenerek jel sisteminin oluşumu sağlanır ve buna minimum jel konsantrasyonu (MGC) denir. Minimum jel konsantrasyonunda hazırlanan jellere vitaminlerin yüklenmesi ard arda ve yavaşça eklenerek gerçekleştirilir. Daha sonra aşağıdaki denklem kullanılarak yüklenme kapasitesi hesaplanır [9].

$$\text{Yüklenme Kapasitesi} = \% w_c/w_g \times 100$$

w_d , jele yüklenen kozmetik maddenin ağırlığıdır ve w_g ise jel matrisindeki toplam ağırlıktır.

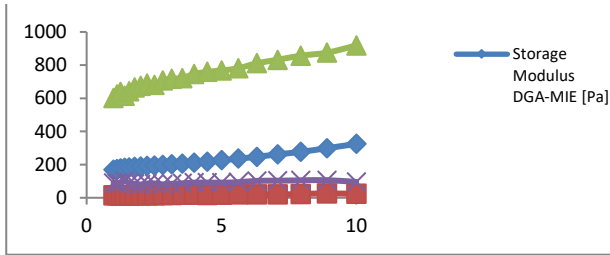
Reolojik Ölçümler

jel formülasyonuna vitamin yüklemenin önemli bir yönü olarak, reolojik performanslarındaki bozunma davranışına ışık tutmak için fiziksel ve yapısal stabiliteyi ölçmektir. Reolojik analiz, farmasötik yarı katıların karakterizasyonunda iyi bilinen bir metodolojidir. Modern reolojik ekipmanlar ve ayrıca matematiksel hesaplamalar, reolojiyi, topikal malzeme geliştirmede ve ürün parametrelerini takip etmede güçlü bir araç haline getirmektedir. Kozmesötik formülasyonun amaca uygun olması için minimum düzeyde eksipyanlar (jelatör, sıvı vb.) kullanılması istenmektedir. DGA jelatörün minimum jel konsantrasyonu göz önünde bulundurularak; sıvı parafin, MIE ve PEE, kozmesötik yükleme deneylerinde kullanılmış ve kozmesötik taşıyıcı matris olarak değerlendirilmiştir [6]. Bu nedenle LEE ve MIE jellerinde DGA jelleştiricisinin viskoelastik özellikleri gerilim kontrollü reometrede (Anton PAR MCR 301) boşluğun genişliği 0.047 mm olan ve 20 mm'lik bir koni plakada ölçüldü. Numune, reometrenin düz yüzeyine yerleştirildi. Deney, frekans taramasının yanı sıra gerinim taraması modunda yapıldı. Viskoelastik özelliklerin ölçülmesinden önce, doğrusal viskoelastik bölge (VLR), gerinimin bir fonksiyonu olarak depolama veya elastik modülü ve kayıp veya viskoz modülü ölçülerek belirlendi. Ardından, G' ve G'' ölçümleri, bir frekans tarama testi ile gerçekleştirildi. Frekans tarama testleri, 25 °C'de dinamik gerinim tarama ölçümlerinden belirlenen organojel numunelerin doğrusal viskoelastik sisteminde gerçekleştirilmiştir. Bu frekans tarama testlerinde, elastik modül doğrusal bölge içinde ölçülmüştür, bu nedenle sonuçlar bozulmamış bir jelin özelliklerini açıklamıştır. Salınım deneyler, 1–10 Hz frekans aralığında, sabit gerilimde (0,5 Pa), oda sıcaklığında (yani 25 °C) ölçülmüştür. Bu salınımlı ölçümler, her bir DGA formülasyonu için elastik modülü (G'), viskoz modülü (G'') ve karmaşık viskoziteyi (η^*) elde etmek için kullanılmıştır. LEE ve MIE içinde silindirik şekilli jeller hazırlandı ve 2-3 saat bekletildi. Jel sistemleri için derinlemesine bilgi elde etmek için frekans tarama testinden karmaşık viskozite η^* , karmaşık modül G^* ve kayıp faktörü ($\text{kayıp} \delta = G''/G'$) yeniden elde edildi. Bu bağlamda, jelleşme sıvısına bağlı olarak çeşitli organojellerin reolojisi araştırıldı.

Hazırlanan jellerin elastik modülü (G') ve viskoz modülü (G'') Tablo 1'de listelenmiştir. Minimum jel konsantrasyonu 4 mg/mL'den daha yüksek konsantrasyonlar sırasıyla MIE ve LEE'deki reolojik ölçümleri keşfetmek için kullanılmıştır. Bunlara ek olarak, salınımlı ölçüm testi, MIE içinde hazırlanmış farklı DGA jelatör konsantrasyonları ile yapılmıştır; benzer şekilde formülasyonların stabilitesini değerlendirmek için frekans süpürme testi DGA / MIE jel sistemi ile yapıldı.

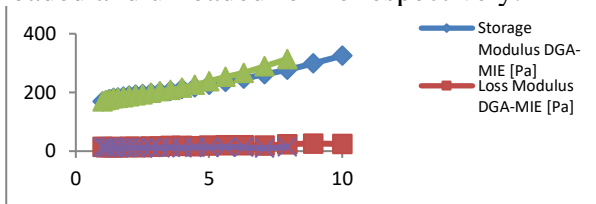
Şekil 1. 25 °C'de frekansın bir fonksiyonu olarak viamin C yüklü (1 mgmL⁻¹) ve yüklenmemiş formlarla DGA / MIE jelinin (4 mgmL⁻¹) salınım frekansı ölçümü. Elastisite modülü (G' , yeşil ve mavi) ve viskozite modülü (G'' , mor ve kırmızı), sırasıyla C vitamini yüklü ve boş form.

Figure 1. Oscillating frequency measurement of DGA/MIE gel (4 mgmL⁻¹) with viamine C loaded (1 mgmL⁻¹) and unloaded forms as a function of frequency at 25 oC. Elasticity modulus (G' , green and blue) and viscosity modulus (G'' , purple and red), vitamine C loaded and unloaded forme respectively.



Şekil 2. 25 °C'de frekansın bir fonksiyonu olarak viamin E yüklü (1 mgmL⁻¹) ve yüklenmemiş formlarda DGA / MIE jelinin (4 mgmL⁻¹) salınım frekansı ölçümü. Elastisite modülü (G' , yeşil ve mavi) ve viskozite modülü (G'' , mor ve kırmızı), E vitamini sırasıyla yüklü ve boş form.

Figure 2. Oscillating frequency measurement of DGA/MIE gel (4 mgmL⁻¹) with viamine E loaded (1 mgmL⁻¹) and unloaded forms as a function of frequency at 25 °C. Elasticity modulus (G' , green and blue) and viscosity modulus (G'' , purple and red), vitamine E loaded and unloaded forme respectively.



Tablo 1. G' (elastik) ve G'' (viskoz) modüllerinin reolojik parametre değerleri, 25 °C'de kompleks viskozite (η^*), Vitamin yüklü ve yüksüz jel formları ile farklı jelatörler / sıvı kombinasyonu elde edilen reolojik veriler. (n = 10, 2,82 Hz).

Bu sonuçlar, bize bu sistemleri E vitamini ve C vitamini (ester türevi, askorbil palmitat) için yeni bir taşıyıcı olarak denemeye teşvik etti. Buna ek olarak, bu organorojelatör, diğer kozmetik ajanların taşıyıcıları olarak hizmet edebilir çünkü karşılıklı herhangi bir vitamin jelleştirici etkileşimi olmadığı anlaşılmıştır. Bu da Kozmesötik-taşıyıcı matrisler için en önemli ön koşullardan biridir. Bu sonuçlar, diglikolamidin iyi bir organojelatör olduğunu ve orta enerji ile yeterince kararlı jeller ürettiğini göstermektedir.

Cözücü / MGC (mg/mL)	Vitamin/jelatör ^a (Formülasyon ^b)	G'/G'' yüklenmemiş/yüklenmiş	$Tg\delta=G''/G'$ E Vitamini yüklenmemiş/yüklenmiş	η^* Kompleks viskozitesi yüklenmemiş/yüklenmiş	kompleks modulus yüklenmemiş/yüklenmiş G^*/G^*
MIE/DGA	35 (0,17) ^b	198/199	0.06/0,07	11.2/11.2	206/211=0,97
LEE/DGA		18/12.5	0.22/0.21	1/15.7	22.5/15.7=1.43
LEE/DGA	83 (0,29) ^b	18/1660	1.0/0.04	22.6/348	22.6/1728=0,013
MIE/DGA		213.6/788.6	0.08/0.11	11.2/40.2	213.6/788.6=0,27

Sonuçlar

Preparatların organoleptik özellikleri, bileşimlerine bağlı olarak değişiklik göstermiştir. Bu formüller topikal kullanım için tasarlandığından tat belirlenmemiştir. Bu gözlemler, DGA jellerinin yaşlanmayı geciktiren vitamin E için uygun taşıyıcı görevi görebileceğini ve vitamin C (askorbil palmitat) moleküllerinin ester türevinin, her iki sistem için kozmesötik yüklü ve yüklenmemiş jel formlarıyla mükemmel Tgα değerlerine sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca reolojik verilerin doğru DGA-yağ asidi esteri kombinasyonu seçimi ile ince ayarlanabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada, DGA –FAE'leri yaşlanmayı geciktiren malzemeler için taşıyıcı olacak yeni bir platform olarak tanımlama girişiminde bulunulmuştur. Bu amaçla, DGA'nın yeni bir düşük molekül ağırlıklı organojelator olarak yapılandırılmış doğal malzemelerden hazırlanması ve kozmetik çözücülerde araştırılan jelleşme davranışları incelenmiştir. Farklı sıvılardaki DGA'nın hazırlanan taşıyıcının reolojik performansının kontrol edilmesini sağladığı gösterilmiştir.

Teşekkür

Yazar, bu araştırmayı mali olarak desteklediği için Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) teşekkür eder (Proje No. 113Z142). Projelerini destekledikleri için Dicle Üniversitesi Araştırma ve Proje Konseyi'ne teşekkürlerini sunar (No. FEN.17.005). Bu araştırmada yapılan reolojik ölçümlerden dolayı Prof. Dr. Adnan Hayaloğlu ve ekibine teşekkür eder. Aynı zamanda reolojik dataların analizinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Halil Hoşgören'e teşekkürlerini sunar.

Kaynaklar

1. AR Mullaicharam , Geetali Deori , R Uma maheswari, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences (RJPBCS)*. **2013**,4, (1)1092-1101. ISSN: 0975-8585
2. Welin-Berger, Katayoun, The effect of rheological behaviour of a topical anaesthetic formulation on the release and permeation rates of the active compound, *European journal of pharmaceutical sciences*. **2001**,13,(3), 309-318. DOI:10.1016/S0928-0987(01)00118-X
3. Sanna, V.; Mariani, A.; Caria, G.; Sechi, M. Synthesis and Evaluation of Different Fatty Acid Esters Formulated into Precirol® ATO-Based Lipid Nanoparticles as Vehicles for Topical Delivery. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57 (7), 680—684.
4. Mehmet Çolak, Deniz BARIŞ, Necmettin PRİNÇÇİOĞLU, Halil HOŞGÖREN Novel Barış, D.; Şeker, S.; Hoşgoren, H.; Toğrul, M. *Tetrahedron-Asymmetry*. **2010**, 21, 1893-1899.
5. bis(aminoalcohol)oxalamide organogelators and their diglycolylamide analogs: evaluation of gelation efficiency in various organic fluids. *Turk J Chem.* 2017, 41: 658-671 doi:10.3906/kim-1701-76
6. Pinnell SR. Pinnell SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J. Am. Acad Dermatol.* **2003**; 48:1-19.
7. Gallarate, M.; Carlotti, M.E.; Trotta, M.; Bovo, S. On the stability of ascorbic acid in emulsified systems for topical and cosmetic use. *Int. J. Pharm.* **1999**, 188, 233–241.
8. Serhat Uzan, Deniz Barış, Mehmet Çolak, Haluk Aydın, Halil Hoşgören. Organogels as novel carriers for dermal and topical drug delivery vehicles. *Tetrahedron*. **2016**, 72, 7517-7525.
9. Suzuki, M., Saito, H., and Hanabusa, K. Two component organogelators based on two L-amino acids: effect of combination of L-lysine with various L-amino acids on organogelation behavior. *Langmuir*. **2009**, 25, 8579–8585. doi:10.1021/la8040924.