

Uçuk Tedavisinde Kullanılmak Üzere Antiviral Etkin Madde İçeren Dudak Balmı (Lip Balm) Formülasyonunun Geliştirilmesi

Development of Lip Balm Formulation Containing Antiviral Active Substance for Use in Herpes Treatment

Rumeysa Nur CENGİZ¹ , Sıla GÜLBAĞ PINAR^{2*} 

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Isparta, Türkiye

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye



Ö Z E T

Amaç: Herpes simpleks labialis (uçuk) tedavisinde kullanılmak üzere 'Asiklovir' etkin maddesi içeren dudak balmı formülasyonunun geliştirilerek, mevcut tedavilerdeki bazı olumsuzlukların giderilip, uyunç sorunlarının ortadan kaldırılması ve ekonomik yöntemlerle kolay hazırlanışa sahip yeni bir formülasyonun tedaviye kazandırılmasının yanı sıra geleneksel majistral hazırlama yöntemlerine değer katılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metot: Asiklovir etkin maddesi ile kakao yağı, balmumu, lanolin ve karnauba mumu olmak üzere dört çeşit sıvağ ve çeşitli yardımcı maddelerin eşliğinde supozituar hazırlama yöntemlerinden biri olan eritme metodu kullanılarak, 4 farklı sıvağdan oluşan 3 farklı formülasyon ve her bir formülasyondan 20 adet dudak balmı geliştirilmiştir. Son 2 sıvağ ile tüm denemelere rağmen kullanıma uygun bir formülasyon hazırlanamaması sebebiyle bu iki sıvağ kombine edilerek yeni bir formülasyon oluşturulmuştur. Her bir formülasyon tipinden oluşturulan 20 adet dudak balmı üzerinde morfolojik kontroller, ağırlık sapması kontrolü, erime derecesi kontrolü, kırılma ve mekanik dayanıklılık tayini gibi kontroller gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Her bir formülasyon tipi üzerinde gerçekleştirilen kontroller sonucu tüm formülasyonların tekdüze bir ağırlığa sahip oldukları, morfolojik olarak homojen dağılım gösterdikleri, erime derecelerinin insan dudak yüzey sıcaklığından yakın derece fazla olduğu bulguları elde edilmiş, fakat kırılma ve mekanik dayanıklılık kontrolünde birbiriyle uyumlu sonuçlara ulaşılamamıştır.

Sonuç: Sonuç olarak en optimum özellik gösteren formülasyon tipinin kakao yağıyla hazırlanan formülasyon olduğuna karar verilmiş, günlük hayatta kullanım kolaylığı sunan, kozmetiği iyi, hoş kokulu, antiviral özellik gösteren dudak balmı formunda bir formülasyon elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Asiklovir, Herpes simpleks, Antiviral, Formülasyon, Dudak balmı

Alınış / Received: 01.03.2023 Kabul / Accepted: 08.04.2023 Online Yayınlanma / Published Online: 13.04.2023



ABSTRACT

Objective: It is aimed to eliminate some of the problems in existing treatments and to eliminate compliance problems by developing a lip balm formulation containing 'Acyclovir' active ingredient to be used in the treatment of herpes simplex labialis (herpes).

Material-Method: In addition to the acyclovir active substance, 3 different formulations consisting of 4 different bases and 20 lip balms from each formulation were developed by using the melting method, which is one of the suppository preparation methods, in the presence of four types of bases, cocoa butter, beeswax, lanolin, and carnauba wax, and various excipients. Since the last two bases did not give a suitable formulation type despite all the trials, a new formulation was created by combining these two bases. Controls such as morphological controls, weight deviation control, melting point control, and determination of breakage and mechanical strength were performed on 20 lip balms formed from each formulation type.

Results: As a result of the controls performed on each formulation type, it was found that all formulations have a uniform weight, morphologically homogeneous distribution, and their melting point is close to the surface temperature of the human lip, but consistent results were not obtained in the control of fracture and mechanical strength.

Conclusion: As a result, it was decided that the most optimum formulation type was the one prepared with cocoa butter, and a formulation that offered ease of use in daily life, good cosmetics, fragrant, and antiviral properties was obtained.

Keywords: Acyclovir, Herpes simplex, Antiviral, Formulation, Lip balm



1. Giriş

COVID-19 virüsünün tüm dünyada etkisini arttırması ve pandemi ilanının ardından virüsler üzerine yapılan araştırma ve geliştirme çalışmalarında literatürde belirgin bir artış olduğu görülmektedir. Scopus veri tabanı üzerinden 23.12.2020 tarihinde yapılan "virus" (İngilizce) anahtar kelimesi araması sonucunda; 2018 yılında bu alanda 54.990 çalışma yayını bulunurken, 2019 yılında bu sayı 56.949'a ve pandemi ile birlikte 2020 yılında 100.822'ye yükselmiştir. Giderek artan araştırma konusuna sebep olan virüslerden biri de *Herpes simpleks* virüsüdür.

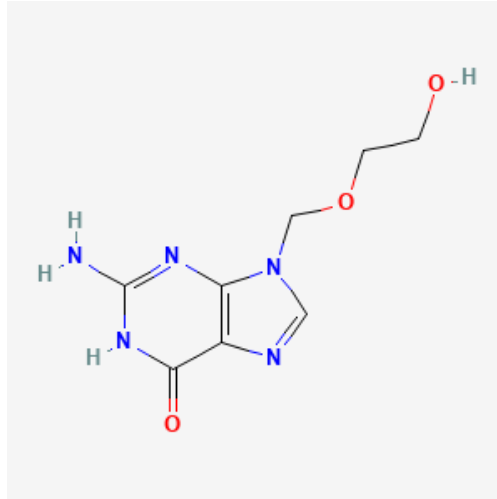
Herpes Simpleks Labialis olarak adlandırılan ve halk arasında uçuk olarak bilinen rahatsızlığın temeli *Herpesviridae* familyasına ait bir DNA virüsü olan *Herpes simpleks* virüsüne (HSV) dayanmaktadır. *Herpes* ailesi; lineer çift sarmallı DNA içeren zarflı virüslerdir. Bölgesel ülserasyonlar, enfeksiyon mononükleoz, burkitt lenfoma, asemptomatik enfeksiyon gibi farklı tablolara sebep olabilirler. Organizmada latent şekilde yaşayıp, periyodik şekilde tekrarlayan enfeksiyonlar oluşturma *Herpes* virüslerinin önde gelen özelliklerindedir. Tekrarlayan enfeksiyonlar özellikle vücut bağışıklığının düştüğü, stresin aktif olduğu zamanlarda gerçekleşir. Hatta bu nedenle dudanın uçuk çıkan bölümünde yıllar sonra bile olsa aynı alanda uçuk çıkmaktadır. HSV-1 genellikle genital olmayan bölgeleri, ağız, dudak, deri ve beyni tutar. Ağız salgılarıyla bulaşır. Bu virüs toplumda oldukça yaygındır ve toplumun %60'ının bu virüs ile enfekte olduğu düşünülmektedir [1-4].

Herpes virüslerine karşı spesifik bir immünoglobulin (Ig) tedavisi ya da aşı yoktur. Bu yüzden tedavileri spesifik antivirallerle yapılır. *Herpes simpleks* virüsüne karşı; asiklovir, pensiklovir, famsiklovir, gansiklovir, valosiklovir, valgansiklovir, brivudin, foskarnet, idoksuridin, trifluridin, vidarabin etkin maddeleri kullanılır [2,5].

Antiviral amaçla uçuk tedavisinde sıklıkla kullanılan bir etkin madde olan asiklovir; guanozin nükleozidin analogudur. Guanin DNA'nın temel bazlarından biridir ve deoksiguanozin, guanin nükleozididir. Asiklovir de deoksiguanozin analogu bir bileşiktir. Asiklovir, viral timidin kinazlarla asiklovir monofosfat formuna dönüştürülür. Asiklovir monofosfat konakçı hücresel kinazlarla aktif şekli olan asiklovir trifosfata dönüştürülür. Asiklovir trifosfat viral DNA polimeraza affinite gösterir, enzimin yalancı substratıdır. DNA zincirine DNA polimeraz enzimiyle sokulur böylece viral DNA'nın uzamasını engelleyici etki gösterir. Virüs bulaşmamış hücrelerde asiklovir etkin şekle dönüştürülemediği için sağlıklı hücrelerdeki enzim afinitesi çok düşüktür ve bu sayede konak hücrelere zarar vermeyen bir antivirdir [2, 3, 6]. Asiklovir bu nedenle *Herpes* virüslerine karşı, diğer tüm topikal antivirallerden üstündür [2,3]. Lokal uygulaması topikal olarak krem ve pomad (merhem) formülasyonları ile olan asiklovirin sistemik uygulaması ise oral yolla tablet kullanılması ile veya intravenöz enjeksiyon ile olmaktadır.

Yapılan bir çalışmada, asiklovir ve pensiklovir etkin maddelerinin uçuk rahatsızlığı üzerindeki etkinliklerinin karşılaştırılması amacıyla, 70 kişilik bir hasta popülasyonu ikiye bölünmüş, iki ayrı hasta grubu üzerinde asiklovir ve pensiklovir etkin maddesi içeren kremler lezyonlarda tam iyileşme görülene kadar kullanılmıştır. Asiklovir grubundaki ağrı düzeyi pensiklovir grubuna göre anlamlı derecede düşük seyretmiş ve henüz üçüncü günde bu etki görülmüştür [7].

Asiklovir; 2-amino-9-(2-hidroksietoksimetil)-1,9-dihidropurin-6-H-purin-6-on IUPAC isminde, $C_8H_{11}N_5O_3$ moleküler formülüne sahip bir moleküldür. 225,21 gram/mol molekül ağırlığında olup beyaz kristal bir tozdur (**Şekil 1**). Asiklovirin sudaki çözünürlüğü sınırlıdır ve oral alımında da biyoyararlanımı kötüdür. Bu nedenle; asiklovirin sudaki çözünürlüğünü ve oral alımında biyoyararlanımı artırmak amacıyla asiklovirin esterleri sentez edilmiştir. Asiklovirin büyük kısmı metabolize olmadan böbreklerden atılır. Atılımı idrarla ve feçesle gerçekleşir. Asiklovirin yan etkileri ise ciddi yan etkiler değildir [5,8,9,10].



Şekil 1. Asiklovir'in Kimyasal Yapısı (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acyclovir> web sitesinden erişilmiştir.)

Uçuk tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliği ve hastaların ilaçlara olan uyuncu değerlendirildiğinde; katı dozaj formları zaman zaman biyoyararlanım sorunları gösterebilmektedir ayrıca söz konusu rahatsızlık olan 'uçuk' rahatsızlığı ülserasyon gösteren vezikül kümeleri şeklinde dudakta yer aldığından ve hastanın dudığında rahatsızlık hissi oluşturduğundan, lokal tedavisi de gerekli olan bir rahatsızlıktır [10]. Bu kapsamda kullanılan ve piyasada yer alan krem/merhem müstahzarlarının prospektüsleri incelendiğinde ise, bu ilaçların sık saat aralıklarıyla günde 5-6 kez uygulanmaları istenmekte ve kullanım esnasında inflamasyonu diğer bölgelere yaymamak adına eldiven kullanarak uygulanmaları tavsiye edilmektedir [8,9]. Günlük hayat akışında ise, hem krem/pomad formülasyonunun sık saat aralıklarıyla uygulanması hem de kullanıldığında gözle bariz görülebilir şekilde dudak üzerinde yer alacak olan bir krem görüntüsünün olması, hastaların tedaviye olan uyuncunu kötü etkilemektedir. Bu durum da tedavinin zorlaşmasına ve gecikmesine sebep olmaktadır. Tüm bunların yanında ilaç molekülü geliştirmenin ve yeni ilaç keşfinin oldukça zorlaştığı günümüzde, mevcut etkin maddelerin farklı dozaj formlarının geliştirilmesi önem arz etmektedir.

Dudak preparatları; formülasyonlarında yağlı bir sıvının taşıyıcı olarak kullanıldığı preparatlardır. Sıvağlar, merhem ve supozituarlar gibi yarı katı dozaj şekillerinde etkin maddeleri taşıyan ve kullanımı kolaylaştıran yardımcı maddelerdir [11,12,13]. Dudak preparatları dudağa uygulandıklarında opak bir tabaka oluşturarak dudak yüzeyinde kalırlar. Başta kozmetik amaçla dudağa renk vermek amacıyla kullanılan dudak preparatları; çubuk, sıvı, krem, sıkıştırılmış toz ve şeffaf jel olarak hazırlanabilirler. Bu çalışmada hazırlanması hedeflenen formülasyon çubuk tipinde dudak preparatlarından biridir [11]. Hedeflenen formülasyon antiviral etkinlik gösteren, aynı zamanda aşağıda örneği verilen reçetedeği gibi dudak preparatı olan, supozituar hazırlama tekniklerine benzer tekniklerle hazırlanan bir dudak balmı formülasyonudur.

Aşağıda dudak boyası (ruj) şeklinde hazırlanan bir formülasyonun majistral reçetesi bulunmaktadır [12].

<i>Rx/</i>	
<i>Karnauba mumu</i>	10 g
<i>Balmumu</i>	15 g
<i>Lanolin</i>	5 g
<i>Setil alkol</i>	5 g
<i>Hint yağı</i>	65 g
<i>Boya</i>	km
<i>Esans</i>	km

Bu çalışmanın amacı; uçuk tedavisinde kullanılmak üzere asiklovir içeren, günümüzde kozmetik amaçlı da oldukça sık kullanılan bir formülasyon şekli olan dudak balmı (lip balm) formülasyonu geliştirilmesidir. Çalışmada farklı sıvağ tipleri kullanılarak çeşitli dudak balmı formülasyonları geliştirilmiş olup; yapılan çeşitli kalite kontrol testleri sonucunda en uygun yardımcı madde ve sıvağ türü belirlenerek optimum formülasyona karar verilmiştir. Bu formülasyonla oral tedavide görülen biyoyararlanım sorununun ortadan kaldırılmasının yanı sıra, mevcut lokal kullanılan müstahzarların yarattığı kötü görüntü, formülasyonun renk vermemesi sayesinde ortadan kaldırılmıştır. Ayrıca söz konusu dudak balmı, piyasadaki mevcut kozmetik dudak balmı gibi çevrilerek çıkartılması sonucu ambalajından tutularak kullanılabilmesi ve elle uygulama gerektirmeyeceği için eldiven kullanım gerekliliğini de ortadan kaldırması nedeniyle özgün bir formülasyondur. Balm formülasyonunun ekonomik olarak uygun malzemelerle ve eczacılığın tarihinden beri sıklıkla kullanılan geleneksel majistral hazırlama yöntemleriyle geliştirilmesi sayesinde hasta uyuncunu artırması beklenmektedir.

2. Materyal ve Metot

Materyal

Asiklovir (Batch no: 02201208), setil alkol (Batch no: 2006H0111), sorbitol (Batch no: 2101H0086) ve sodyum lauril sülfat (SLS) (Lot no: 120210422) Terra ilaç tarafından hibe edilmiştir. Kakao yağı (Batch no: 2204H0134), Beyaz balmumu (Batch no: 2103H0003), Vitamin E (α -tokoferol) (Lot no: 1712H0030) Lanolin (Batch no: 8006-54-0) ve Tween 80 (Polisorbat 80) (Batch no: 2103H0076) Galenik ilaç'tan satın alınmıştır. Sıvı parafin (Lot no: 22781021001) EGAŞ Ecza'dan hibe edilmiştir. Span 80 (Sorbitan monooleat 80) (Lot no: S7997323104) Sigma Aldrich, Karnauba mumu (Lot no: 120220217) Tito ve Oleik asit (Lot no: ZS.100422.1000) ZAG Kimya'dan satın alınmıştır.

Dudak Balmı Formülasyonlarının Hazırlanması

Dudak balmı formülasyonu için yardımcı maddelerin miktarlarına, piyasadaki preparatlara ait formülasyonlar incelenerek karar verilmiştir. Son olarak aşağıdaki formülasyon reçetesi ile hazırlamalar yapılmıştır.

Rx/
Asiklovir..... %5
Setil alkol.....%5
Tween 80.....ym.
Span 80.....ym.
Oleik Asit.....ym.
Sorbitol..... %1
 α - tokoferol..... %0.1
SLS.....ym.
Sıvağ.....ym.

Yeter miktar (ym) olarak belirtilen maddelerin miktarları sıvağa ve elde edilen formülasyonun yapısına göre değiştirilerek, en optimum formülasyon şekline göre denemeler sonucunda karar verilmiştir.

Kullanılması gereken sıvağ miktarları, asiklovirin kullanılan sıvağdaki deplasman faktörüne (yer değiştirme faktörü - f) göre hesaplanmıştır. Bu amaçla, sıvağlarla oluşturulan 3 adet etkin maddesiz balm ayrı ayrı tartılmış ve ortalama ağırlıktan, boş kalıp ağırlığı hesaplanmıştır. Bu ağırlığa göre belirlenen asiklovir miktarının hesaplanmasının ardından sıvağ+asikloviden oluşan balm ağırlığı tartılmış ve bu verilerden yararlanarak etkin maddenin deplasman faktörü bulunmuştur. Son olarak ise kullanılması gereken sıvağ miktarının hesabı her kalıp için $3+1=4$ dudak balmı üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Formülasyon çalışması amacıyla etkinliği incelenecek olan sıvağ türleri;
Sıvağ 1. Karnauba mumu
Sıvağ 2. Kakao yağı
Sıvağ 3. Balmumu
Sıvağ 4. Lanolin olarak seçilmiştir.

Seçilen sıvağlar, yağlı sıvağlar olarak adlandırılan sınıfa ait sıvağlardır [14]. Asiklovir etkin maddesinin suda iyi çözünmemesi ve kullanılan dudak balmının dudakta nemli bir his bırakması gerekliliği nedeniyle yağlı sıvağlar grubundan sıvağlar tercih edilmiştir. Etkin maddenin sudaki çözünürlüğünün düşük olmasının yanında, belirlenen sıvağların da yağlı olması etkin maddenin yavaş salımını sağlayacaktır.

Ayrıca formülasyona ekspiyan madde olarak; antioksidanlar, emülgatörler, aroma vericiler, stabilizanlar vb. yardımcı maddeler de dahil edilmiştir. Bu anlamda kıvam arttırıcı, stabilizatör, emülgatör ve dağıtıcı ajan özellikleri nedeniyle Span 80 ve Tween 80 formülasyona birlikte ilave edilmiştir. Formülasyonun ayrışmasını önlemek amacıyla ve tatlandırıcı olarak da sorbitol ilave edilmiştir. Emülgatör ve yumuşatıcı olarak setil alkol, antioksidan olarak α -tokoferol ilave edilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda asiklovirin permeabilitesinin düşük olması nedeniyle SLS yardımcı maddesinin kullanımı sonucunda permeabilitenin 1.27 kat arttığı bulunmuştur. Bu sebeple formülasyon içerisinde, absorpsiyon ve permeabilite arttırıcı olarak SLS kullanılmıştır [15].

Çalışmada hazırlama yöntemi olarak, Farmasötik Teknoloji alanında supozituar hazırlama amacıyla kullanılan yöntemlerden biri seçilmiştir. Hazırlama eritme metodu (sıcakta hazırlama) ile yapılmış ve hazırlanan formülasyonun ruj/supozituar kalıplarına dökülerek dondurulması sonucu dudak balmı formunda ürünler elde edilmiştir. Her bir sıvağ türünden kontrollerde kullanmak amacıyla 20'şer adet dudak balmı hazırlanmış ve tüm kontroller bu ürünler ile yapılmıştır.

Dudak Balmı Formülasyonlarında Yapılan Kontroller

Her bir sıvağ türü ile hazırlanan 20'şer adet dudak balmı üzerinde görünüş kontrolü, ağırlık sapması kontrolü, çap ve yükseklik kontrolü, erime noktası kontrolü, kırılma ve mekanik dayanıklılık kontrolleri gerçekleştirilmiştir [16].

Morfolojik (görünüş) kontroller: Supozituar kalıplarından çıkarılmış dudak balmlarının dış yüzeyleri incelenmiş yüzeyin pürüzsüzlüğü kontrol edilmiştir. Boyuna ve enine kesilen balmlarda etkin maddelerin homojen dağılıp-dağılmadığının kontrolü yapılmıştır. Ayrıca; bir kesici yardımıyla kesitleri incelenen balmlarda çatlaklık, çukur, kırılma, etkin madde göçü gibi problemler incelenmiştir. Morfolojik kontroller kapsamında her bir sıvağla hazırlanan 10 adet dudak balmının çap ve yükseklik ölçümleri dijital bir kumpas (AEK-Tech Dijital Kumpas) yardımıyla yapılmıştır.

Ağırlık sapması kontrolü: Ağırlık sapması kontrolü; supozituar formülasyonu kontrollerinden olan British Pharmacopea – 2002 (BP 2002)'de kayıtlı yöntemle yapılmıştır. Hazırlanan 20 adet balm bir dijital elektronik terazi yardımıyla (Weightlab Instruments®) tek tek tartılmış ve ortalama ağırlık hesaplanmıştır. Tartımı yapılan bu balmardan 18 tanesi ortalama ağırlıktan %5'den fazla sapma göstermemeli ve en çok 2 tanesinde sapma %7,5'den fazla olmamalıdır.

Erime derecesi kontrolü: Hazırlanan dudak balmlarında erime derecesi kontrolü erime derecesi ölçüm cihazı (Stuart® SMP 10) kullanılarak yapılmıştır. Etkin maddenin başlangıçtaki erime noktası ölçülmüş, ardından hazırlanan dudak balmlarının erime noktaları ölçülmüştür. Böylece formülasyon sonunda etkin maddenin fizikokimyasal değişiklik gösterip göstermediği kontrol edilmiştir. Kılcal cam tüpler içerisine toz şeklindeki etkin madde ve hazırlanan balmlar ayrı ayrı yerleştirilmiş, cihazda yükselen sıcaklığa karşı eridikleri sıcaklık derecesi cihaz okülerinden takip edilmiştir.

Kırılma ve mekanik dayanıklılık kontrolü: Hazırlanan dudak balmlarında yapılan kırılma ve mekanik dayanıklılık kontrolü, supozituarlarda yapılan kontrole benzer şekilde kırılma ve mekanik dayanıklılık tayin cihazı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Her bir balm tek tek sıkıştırılarak, balmların kırıldığı/parçalandığı kuvvet Newton (N) cinsinden ölçülmüştür.

3. Bulgular

Dudak Balmı Formülasyonlarının Hazırlanması

Formülasyon hazırlama aşamasında öncelikle 3 adet dudak balmı etkin madde içermeden yalnızca sıvağla hazırlanıp tartıldıktan sonra her bir sıvağ türü için ortalama boş kalıp ağırlığı hesaplanmıştır. Bu değer üzerinden oranlama yapılarak gereken etkin madde miktarı hesaplanmış ve yalnızca etkin madde ve sıvağ içeren bir formülasyon daha hazırlanmıştır. Ardından etkin madde ve sıvağı içeren formülasyon tartılmış, bulunan değerler üzerinden deplasman faktörü (f) hesaplanmıştır. Deplasman faktörü hesabı sonucunda belirlenen sıvağ, etkin madde ve yardımcı maddelerin miktarları 3+1=4 formülasyon üzerinden hesaplanmıştır. **Tablo 1**'de üç adet formülasyon hazırlamak için kullanılan bileşen miktarlarına yer verilmiştir. Bu maddeler dışında ym. ile belirtilen bileşenler, araştırmacı gözlem ve yorumlarıyla, formülasyonların viskozitelerine göre her sıvağ türüyle hazırlanan dudak balmında farklılık gösterecek şekilde kullanılmıştır.

Tablo 1. Sıvağlara göre hazırlanan dudak balmlarına ait bileşen oranları

	Kakao yağı	Balmumu	Lanolin + Karnaub mumu
Ortalama boş kalıp ağırlığı	2,725 g	2,560 g	2,780 g
Deplasman faktörü	0,154	0,761	0,928
Asiklovir miktarı	0,540 g	0,504 g	0,556 g
Setil alkol miktarı	0,540 g	0,504 g	0,556 g
Sorbitol miktarı	0,027 g	0,026 g	0,028 g
α – tokoferol miktarı	0,054 g	0,050 g	0,056 g
Sıvağ miktarı	10,817 g	9,736 g	10,600 g

Kakao yağının sıvağ olarak kullanıldığı formülasyonlar kolayca kalıptan ayrılabilmiş, sıvağı eritme aşamasında bir sorunla karşılaşmamıştır. Bu sıvağ ile hazırlanan formülasyonlar, sarımsı renkte, orta yumuşaklıkta, hoş kokulu ve el üzerinde denendiğinde madde geçişi hissedilen formülasyonlar olmuştur.

Balmumu sıvağı kullanılarak hazırlanan formülasyonlar, beyaz renkte, kakao yağına kıyasla daha sert ve el üzerine denendiğinde madde geçişinin zor olduğu farkedilen formülasyonlar olmuştur.

Lanolin sıvağı kullanılarak hazırlanan formülasyonlarda, sıvağın zaten oldukça yumuşak ve viskoz bir kıvamına sahip olması sebebiyle çok kolay erime gerçekleşmiş fakat donma aşamasının ardından formülasyonların kalıptan çıkarılması esnasında kalıba yapışma ve kolayca dağılma görülmüştür. Bu sıvağ ile uygun bir formülasyon hazırlamak mümkün olmamıştır.

Dördüncü sivağ olan karnauba mumu ile hazırlanan formülasyonlarda, sivağı eritmenin oldukça zor olduğu, erimenin ardından kalıba dökme tamamlanmadan çok hızlı bir şekilde donma gerçekleştiği farkedilmiştir (erime ve donma noktası arasındaki fark birbirine oldukça yakındır). Hazırlanan formülasyonun çok sert ve parlak bir yapıda olduğu ve çabuk donması sebebiyle katmanlı bir görüntüye sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Lanolin ve karnauba mumu ile hazırlanan formülasyonların başarısız sonuçlanması sebebiyle bu iki sivağın kombine şekilde kullanımına karar verilmiştir. Deney esnasında sivağların oranlarına deneme yanılma yöntemine göre, en uygun viskoziteyi sağlayacak şekilde karar verilmiştir. Bu oran denemeler sonucu 2 kısım karnauba mumuna karşılık 5 kısım lanolin olarak belirlenmiş ve üçüncü formülasyon bu şekilde oluşturulmuştur. Elde edilen formülasyonun parlak yapıda, orta yumuşaklıkta olduğu fakat ele madde geçişinin kakao yağına kıyasla kötü olduğu gözlemlenmiştir.

Ağırlık Sapması Kontrolüne Ait Bulgular

20 adet dudak balmı formülasyonunun her biri ayrı ayrı hassas terazide tartılmış, ortalama ağırlık ve sapma hesaplanmıştır. Bu kontrollere ait sonuçlar **Tablo 2**, **Tablo 3** ve **Tablo 4**'te verilmiştir.

Tablo 2. Kakao yağı ile hazırlanan dudak balmı formülasyonlarının ağırlık sapması değerleri

Dudak Balmı No	Ağırlık (g)	Sapma (g)
1	2,89	-
2	2,92	0,03
3	2,87	0,02
4	2,93	0,04
5	2,92	0,03
6	2,94	0,05
7	2,86	0,03
8	2,88	0,01
9	2,92	0,03
10	2,85	0,04
11	2,88	0,01
12	2,86	0,03
13	2,92	0,03
14	2,84	0,05
15	2,89	-
16	2,88	0,01
17	2,87	0,02
18	2,89	-
19	2,89	-
20	2,89	-
Ortalama (g)	2,89	
Standart Sapma (g)	0,027	

Tablo 3. Balmumu ile hazırlanan dudak balımı formülasyonlarının ağırlık sapması değerleri

Dudak Balımı No	Ağırlık (g)	Sapma (g)
1	2,67	0,06
2	2,67	0,06
3	2,62	0,01
4	2,56	0,05
5	2,62	0,01
6	2,56	0,05
7	2,55	0,06
8	2,50	0,11
9	2,56	0,05
10	2,60	0,01
11	2,64	0,03
12	2,60	0,02
13	2,55	0,06
14	2,64	0,03
15	2,58	0,03
16	2,69	0,08
17	2,67	0,06
18	2,62	0,01
19	2,61	-
20	2,67	0,06
Ortalama (g)	2,61	
Standart Sapma (g)	0,05	

Tablo 4. Sıvağların kombinasyonu ile hazırlanan dudak balımı formülasyonlarının ağırlık sapması değerleri

Dudak Balımı No	Ağırlık (g)	Sapma (g)
1	2,80	0,075
2	2,85	0,025
3	2,88	0,005
4	2,90	0,025
5	2,80	0,075
6	2,83	0,045
7	2,87	0,005
8	2,80	0,075
9	2,85	0,025
10	2,83	0,045
11	2,90	0,025
12	2,91	0,026
13	2,90	0,025
14	2,85	0,025
15	2,91	0,026
16	2,98	0,105
17	2,92	0,027
18	2,88	0,005
19	2,85	0,025
20	2,99	0,115
Ortalama (g)	2,88	
Standart Sapma (g)	0,05	

Tablolarda görüldüğü gibi tüm sıvağlarla hazırlanan dudak balımları birbirlerine yakın ağırlıklardadır. Hiçbir formülasyon türünde %5 sapmanın üzerine çıkmamıştır. Veriler, elle bile hazırlanmış olsalar hazırlanan dudak balımlarının birbirlerine yakın şekilde hazırlandığını göstermektedir.

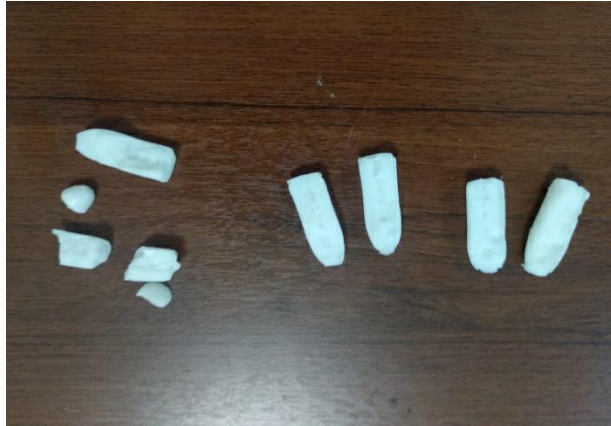
Morfolojik Kontrollere Ait Bulgular

Hazırlanan balm formülasyonlarının görünüş, çatlaklık, pürüzlü yüzey gibi özelliklerine ilişkin çalışmalara ait görüntüler **Şekil 2**, **Şekil 3** ve **Şekil 4**'te verilmiştir.

Morfolojik kontroller boyunca, formülasyonların hiçbirinde olağan dışı bir pürüze, çatlaklığa ya da heterojen bir dağılıma rastlanmamıştır.



Şekil 2. Kakao yağı ile hazırlanan dudak balm formülasyonlarından enine kesit alınması



Şekil 3. Morfolojik kontrol için kesit alınan balmumu ile hazırlanan formülasyonlar



Şekil 4. Boyuna kesit alınan sıvağ kombinasyonu ile hazırlanmış formülasyonlar

Morfolojik kontroller kapsamında her bir sivağ ile hazırlanan 10 adet dudak balminin çap ve yükseklik ölçümleri dijital bir kumpas yardımıyla yapılmış ve **Tablo 5**, **Tablo 6** ve **Tablo 7**'de sonuçlar verilmiştir.

Tablo 5. Kakao yağı ile hazırlanan dudak balmı formülasyonlarının çap ve yükseklik değerleri

Dudak Balmı No	Çap (mm)	Yükseklik (mm)
1	11,59	31,17
2	11,89	32,27
3	11,90	31,89
4	11,90	32,07
5	11,91	31,66
6	11,98	31,54
7	12,00	31,76
8	11,99	31,25
9	11,91	31,36
10	11,73	32,14
Ortalama (mm)	11,88	31,71
Standart Sapma (mm)	0,12	0,36

Tablo 6. Balmumu ile hazırlanan dudak balmı formülasyonlarının çap ve yükseklik değerleri

Dudak Balmı No	Çap (mm)	Yükseklik (mm)
1	11,02	31,23
2	11,80	32,70
3	11,43	33,02
4	11,69	33,11
5	11,71	32,34
6	11,90	31,82
7	11,90	32,37
8	11,93	31,52
9	11,63	31,48
10	11,84	32,70
Ortalama (mm)	11,69	32,23
Standart Sapma (mm)	0,26	0,64

Tablo 7. Sivağların kombinasyonu ile hazırlanan dudak balmı formülasyonlarının çap ve yükseklik değerleri

Dudak Balmı No	Çap (mm)	Yükseklik (mm)
1	11,69	31,10
2	11,56	32,01
3	11,70	31,93
4	11,63	31,73
5	11,74	31,94
6	11,64	31,66
7	11,79	31,00
8	11,71	32,15
9	11,64	31,61
10	11,49	31,85
Ortalama (mm)	11,66	31,70
Standart Sapma (mm)	0,08	0,36

Tüm sıvağlarla hazırlanan dudak balmlarında yaklaşık 11 mm çap ve 32 mm yükseklik ölçümü ile birbirlerine yakın sonuçlar elde edilmiş ve hiçbir formülasyon türünde %5 sapmanın üzerine çıkılmamıştır.

Erime Noktası Tayinine Ait Bulgular

Bu kontrol, erime noktası tayin cihazı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Asiklovir etkin maddesinin PubChem'de yer alan erime noktası 255 °C iken, cihazla yapılan ölçüm sonucu 259 °C olarak bulunmuştur. Aradaki bu küçük farklılığın etkin maddenin temin edildiği kaynaktan oluşabileceği düşünülmektedir. Aynı ölçümler katı sıvağ halindeki kakao yağına, balmumuna, karnauba mumuyla lanolin kombinasyonu olan sıvağa ve hazırlanan dudak balmlarına da uygulanmış ve kakao yağının erime derecesi 38 °C, kakao yağıyla hazırlanan dudak balminin erime derecesi ise 39 °C olarak ölçülmüştür. Balmumunun erime derecesi 68 °C olarak ölçülmüştür, aynı ölçümler balmumuyla hazırlanan dudak balımı üzerinde yapıldığında da erime noktası yine 68°C olarak tayin edilmiştir. Karnauba mumu+lanolin (2:5) sıvağının erime derecesi 79 °C olarak ölçülmüştür, aynı ölçümler bu kombine sıvağla hazırlanan dudak balımı üzerinde yapıldığında, erime noktası 78 °C olarak tayin edilmiştir. Bu değerler dudak yüzeyinin sıcaklığından fazla olduğu ve dudak yüzey sıcaklığına yakın olduğu için ideal sıcaklıklar olarak yorumlanabilir.

Kırılma ve Mekanik Dayanıklılık Kontrolü

Kırılma ve mekanik dayanıklılık kontrolü için niceliksel olarak ölçüm yapıp sonuçlar tablolar halinde belirtilmiştir (**Tablo 8, Tablo 9, Tablo 10**). Farklı özelliğe sahip sıvağlar ile hazırlanan balmlarda uygulanan kuvvete bağlı olarak farklı dayanıklılık sonuçları elde edilirken; aynı sıvağ ile hazırlanan balmlarda ise dikey ve yatay uygulama sonucunda farklı kuvvetlerde kırılmalar olduğu bulunmuştur. Bu durumun, sıvağlara ait fizikokimyasal yapının farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Dudak preparatlarının kullanımı sırasında bu kadar yüksek Newton değerlerinde kuvvet uygulamasının hastalar tarafından yapılması beklenmemekle birlikte; elde edilen sonuçların ürünlerin taşınması sırasında sert bir cisimle karşılaşılması veya yere düşme gibi maruziyetler nedeniyle de stabil kalmaları açısından önemi değerlendirilmelidir.

Tablo 8. Kakao yağı ile hazırlanan dudak balımı formülasyonlarına uygulanan kırılma ve mekanik dayanıklılık kontrolü sonuçları

Dudak Balımı No	Uygulanan Kuvvet (Dikey) (N)	Uygulanan Kuvvet (Yatay) (N)
1	9,3	25,0
2	8,9	21,3
3	7,9	13,4
4	19,2	54,6
5	22,2	63,8
6	13,8	44,9
7	31,7	37,0
8	33,7	18,2
9	13,3	46,5
10	11,9	27,0
Ortalama	17,2	35,2
Standart Sapma	8,6	16,0

Tablo 9. Balmumu ile hazırlanan dudak balımı formülasyonlarına uygulanan kırılma ve mekanik dayanıklılık kontrolü sonuçları

Dudak Balımı No	Uygulanan Kuvvet (Dikey) (N)	Uygulanan Kuvvet (Yatay) (N)
1	29,6	67,6
2	39,7	86,0
3	22,2	76,9
4	28,6	91,3
5	29,3	57,6
6	40,6	59,6
7	29,3	51,3
8	17,0	27,2
9	42,9	23,1
10	38,2	130,0
Ortalama	31,7	67,1
Standart Sapma	8,0	29,9

Tablo 10. Sıvağların kombinasyonu ile hazırlanan dudak balımı formülasyonlarına uygulanan kırılma ve mekanik dayanıklılık kontrolü sonuçları

Dudak Balımı No	Uygulanan Kuvvet (Dikey) (N)	Uygulanan Kuvvet (Yatay) (N)
1	8,4	19,0
2	8,7	18,8
3	8,9	23,9
4	8,4	21,2
5	9,3	16,4
6	7,2	19,0
7	8,2	13,0
8	8,4	15,2
9	7,2	15,0
10	7,7	13,0
Ortalama	8,2	17,5
Standart Sapma	0,7	3,4

4.Tartışma ve Sonuç

Dört farklı sıvağ kullanılarak hazırlanan 20'şer adet dudak balımı formülasyonu, karnauba mumunun çok sert bir yapıya sahip olması, lanolinin ise çok yumuşak yapıda bir sıvağ olması sebebiyle dört ayrı formülasyon şeklinde sunulamamıştır. Hastaya kullanım olanağı sunmayan bu iki sıvağ yerine, iki sıvağın kombine şekilde kullanıldığı yeni bir dudak balımı formülasyonu, deneme yanılma yöntemine göre en iyi kıvamı almayı sağlayan 2:5 oranında karnauba mumu ve lanolinin kullanılmasıyla formüle edilmiştir. Elde edilen 3 sonuç formülasyonun ambalajlanmış şekilleri **Şekil 5**'te verilmiştir.



Şekil 5. Hazırlanan dudak balımı formülasyon örnekleri

Hazırlanan üç tip dudak balmı formülasyonu sivağ tiplerine göre incelendiğinde, kakao yağıyla çalışılan dudak balmlarının kolay eriyebilir, yumuşak bir kıvamda olduğu, hoş bir renge ve çok hoş bir kokuya sahip olduğu gözlemlenmiştir. Balmumu ile çalışılan dudak balmlarının daha sert ve sürümü zor olduğu, zor eridiği ve kokusuz, beyaz renkli olduğu gözlemlenmiştir. Karnauba mumu ve lanolinin birlikte çalışıldığı dudak balmları da yumuşak ve kolay eriyebilir durumdadır, fakat kötü bir renge sahiptir ve parlak görünümde, kokusu bulunmamaktadır. Son formülasyon olan karnauba mumu ve lanolinin birlikte çalışıldığı formülasyon, kolay eriyebilir olsa da dış tabakası serttir ve el üzerine uygulandığında formülasyonun zor geçtiği görülmektedir, kakao yağı ise bu formülasyona göre daha yumuşaktır ve el üzerine uygulanıp denendiğinde kolayca formülasyonu saldıgı gözlemlenmektedir. Renk ve koku anlamında da kakao yağıyla çalışılan formülasyonun hasta uyuncu anlamında çok daha avantajlı ve yüksek uyunç kazandırması muhtemel gözükmektedir. Hazırlama aşamasında bile çarpıcı kokusu olan kakao yağının, hastaları ilaç kullanımı ve devamı konusunda teşvik edeceği düşünülmektedir.

Yapılan tüm kalite kontrol çalışmaları sonucunda antiviral etkin madde içeren dudak balmı formülasyonu geliştirilmesi için kullanılan sivağlardan en uygun olan sivağ 'kakao yağı' olarak seçilmiştir. Hazırlanan formülasyon da oldukça uygun özelliğe sahip olup formülasyonun kolay erimesinin önüne geçilmek istenirse (taşımaya ve saklamaya esnasında uzun süre erimeden stabil kalması için) erime derecesini 1-2 derece arttıracak madde ilavesi düşünülebilir.

Sonuç olarak; hastalarda uyunç problemi yaratan bir ilaç, geliştirilen yeni formülasyonla, farklı bir dozaj şekliyle sunulabilecek, çeşitli olumsuzlukları ortadan kaldırmasıyla beraber yenilikçi bir tedavi olanağı sağlayan bir hale gelecektir. Mevcut formülasyonların getirdiği lezyonun yayılması riskini ortadan kaldıracak, taşımaya kolaylığı sağlayacak, mevcut formülasyonların uygulandığında renk vermesi sorununu şeffaf bir görüntü vermesi sebebiyle ortadan kaldıracak, hoş kokusu sayesinde kullanma isteği oluşturacak kısacası hasta uyuncunu arttırmayı sağlayacaktır. Tüm bunların beraberinde olası üretim durumlarında ekonomik hazırlanışı sayesinde ülke ekonomisine katkıda bulunulabilecek, eczacılığın tarihinden beri süregelen geleneksel majistral hazırlama yöntemleriyle hazırlanışı sayesinde, majistral yöntemlere değer katılmış olacaktır.

Teşekkür

Bu çalışma, TÜBİTAK 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında 1919B012003575 proje numarası ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir. Araştırma süreci boyunca kullanılan maddelerden, "Asiklovir", "Setil alkol", "Sorbitol" ve "SLS" maddelerini hibe desteği olarak sağlayan Terra İlaç ve Kimya Sanayi'ne ve "sıvı parafin" maddesi hibe desteği sağlayan EGAŞ AŞ.'ye teşekkürü bir borç biliriz.

Etik Beyanı

Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

Kaynakça

- [1] Koray, M. 2013. Herpes Virüs İnfeksiyonlarının Klinik, Laboratuvar Teşhisi ve Tedavisi. Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry, 38 (1-2), 1-8. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jiufd/issue/8846/110369>
- [2] Yıllar, O. 2006. Antiviral İlaçlar. http://194.27.141.99/dosya-depo/ders-notlari/dundar-okan-yillar/Antiviral_Ilaclar.pdf (Erişim Tarihi: 17 Aralık 2020).
- [3] Gürbüz, M. 2019. Asiklovir ve Pensiklovirin Rekürrent Herpes Labialisin Semptomatik Tedavisi Üzerine Etkinliklerinin Karşılaştırılması. T.C. Gaziantep Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Yüksek Lisans Tezi, 14s, Gaziantep.
- [4] Erden, B. 08.08.2018. Antiviral İlaçlar. <https://avesis.kocaeli.edu.tr/resume/lessonmaterieldownload/berden?key=659fd6c6-d6a1-4237-9b38-554d55326f2f> (Erişim Tarihi: 17 Aralık 2020).
- [5] Buke, A.Ç. 2012. Yeni Antiviraller. https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2012/11/Yeni_Antiviraller_Cagri_Buke.pdf (Erişim Tarihi: 18 Aralık 2020).
- [6] Öztürk Engin, D. 30 Mart 2018. Dirençli Herpes Viruslar İçin Eski ve Yeni Antiviraller. <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2018/05/Diren%C3%A7li-Herpes-Viruslar->

[%C4%B0%C3%A7in-Eski-ve-Yeni-Antiviraller-Derya-%C3%96ZT%C3%9CRK-ENG%C4%B0N.pdf](#) (Erişim Tarihi: 17 Aralık 2020)

- [7] Gürbüz, M. C. , Kırtak, N. , Taş Özyurtseven, B. 2021. Comparison of topical acyclovir and penciclovir in recurrent herpes labialis treatment. Cukurova Medical Journal, 46, (927-933). <https://dergipark.org.tr/pub/cumj/issue/62102/899262>
- [8] <https://www.ilacprospektusu.com/ilac/173/asiviral-yuzde-5-10-gr-krem> (Erişim Tarihi: 17 Aralık 2020)
- [9] <https://www.ilacprospektusu.com/ilac/419/aklovir-yuzde-5-10-gr-krem> (Erişim Tarihi: 17 Aralık 2020)
- [10] Pınar Talay, P. 2006. Antiviral ilaçlardan asiklovir ve valosiklovir'in voltametrik yöntemle miktar tayini. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya ABD. Van.
- [11] Yazan, Y. 2010. Kozmetik Bilimi. Ankara. Nobel Tıp Kitabevleri. 2.baskı.
- [12] Alpmen, G., Altinkurt, T., Bergişadi, N., Topaloğlu, Y., Tuncel, T., Araman, A. O. , ... Yener, F. G. 2000. Farmasötik Teknoloji ve Kozmetoloji Laboratuvar Kitabı. İstanbul: Ab Ofset.
- [13] Geçgil, Ş., Geçgil, H.T. 1972. Galenik Farmasiye Başlangıç. İstanbul. Yörük Matbaası.
- [14] Bozkır, A., Karataş,A., Hasçıçek, C.,Canefe, K.,Kılıçarslan, M.,Tarımcı, N.,...Çomoğlu, T. 2007. Farmasötik Teknoloji Deneysel Uygulamalar Kitabı. Ankara. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları. Yayın no:95.
- [15] Ateş, M., Kaynak M.,Şahin, S. 2012. İntestinal Absorpsiyonu Artırmak Amacıyla Kullanılan Permeasyon Artırıcı Ajanlar. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 33(1),117-146.
- [16] Çelebi, N., Acartürk, F., Ağabeyoğlu, İ., Doğanay, T., Değim,T., Takka, S., ... Tırnaksız, F. 2007. Modern Farmasötik Teknoloji. Ankara. Türk Eczacılar Birliği Akademisi Yayını. 2.baskı. Bölüm 19.