

## НАНОСУСПЕНЗИЈЕ ФЛУОЦИНОЛОНАЦЕТОНИДА ЗА ПРИМЕНУ НА КОЖИ: УТИЦАЈ ФОРМУЛАЦИОНИХ И ПРОЦЕСНИХ ПАРАМЕТАРА НА ФИЗИЧКО-ХЕМИЈСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ И *IN VITRO* ПЕРФОРМАНСЕ

**Аутори:** Тијана Дивчић, Илма Гицић, Тијана Станковић

**e-mail:** [tijanadivcic@gmail.com](mailto:tijanadivcic@gmail.com), [ilmicagicmimi123@gmail.com](mailto:ilmicagicmimi123@gmail.com), [stankovictijana97@gmail.com](mailto:stankovictijana97@gmail.com)

**Ментори:** проф. др Снежана Савић, асист. др Тања Илић

Катедра за фармацеутску технологију и козметологију, Фармацеутски факултет Универзитета у Београду

**Увод:** Захваљујући низу јединствених особина, наносуспензије представљају обећавајућу стратегију за дермалну испоруку у води слабо растворљивих лековитих супстанци. Међутим, упркос бројним истраживачким напорима, развој наносуспензија је прилично изазован задатак. Услед велике специфичне површине, као и велике површинске енергије, нанокристали су склони агрегацији током чувања, што може негативно да утиче како на перформансе тако и безбедност примене наносуспензија.

**Циљ рада:** Циљ овог рада је био да се варирањем одговарајућих формулационих и процесних параметара развију стабилне наносуспензије за дермалну испоруку флуоцинолонацетонида као модел лековите супстанце.

**Материјал и методе:** Наносуспензије су припремљене применом *topdown* методе уситњавања у течном медијуму варирањем типа и удела стабилизатора, као и одговарајућих процесних параметара (садржај медијума за уситњавање и време трајања процеса уситњавања). Одабране формулације су окарактерисане у погледу величине честица, полидисперзног индекса (*PDI*), зета потенцијала и *pH* вредности. Применом *in vitro* метода за испитивање ослобађања/пермеације кроз вештачку поликарбонатну мембрану/топлотом изоловани епидермис коже уха свиње процењен је значај примене наносуспензије у поређењу са конвенционалним, комерцијално доступним препаратом за примену на кожи (*Синодерм*<sup>®</sup> крем, Галеника, Србија).

**Резултати:** Најмање вредности величине честица (<250 nm) и расподеле величине честица (*PDI*<0,3), уочене су код формулације стабилизоване са 0,0125% полисорбата 80, како иницијално, тако и након 2 недеље чувања на собној температури и у фрижидеру. Сprovedена *in vitro* испитивања ослобађања/пермеације указала су на супериорност оптималне наносуспензије у погледу испоруке флуоцинолонацетонида кроз кожу у поређењу са формулацијом угушћеном применом ксантан гуме, као и референтним узорком (*Синодерм*<sup>®</sup> крем).

**Закључак:** Наносуспензије израђене применом полисорбата 80 (0,0125%) као стабилизатора представљају обећавајућу формулацију за побољшану испоруку флуоцинолонацетонида у кожу. Додатна испитивања су неопходна како би се проценила дугорочна стабилност развијене формулације, као и њен терапијски значај.

**Кључне речи:** наносуспензије; флуоцинолонацетонид; полисорбат 80; *in vitro* испитивање ослобађања/пермеације

## FLUOCINOLONE ACETONIDE NANOSUSPENSIONS FOR SKIN DELIVERY: INFLUENCE OF FORMULATION AND PROCESS PARAMETERS ON PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERISTICS AND IN VITRO PERFORMANCE

**Authors:** Tijana Divčić, Ilma Gicić, Tijana Stanković

**e-mail:** [tijanadivcic@gmail.com](mailto:tijanadivcic@gmail.com), [ilmicagicmimi123@gmail.com](mailto:ilmicagicmimi123@gmail.com), [stankovictijana97@gmail.com](mailto:stankovictijana97@gmail.com)

**Mentors:** Full Prof. Snežana Savić, TA Tanja Ilić

Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Faculty of Pharmacy University of Belgrade

**Introduction:** Owing to numerous appealing properties, nanosuspensions represent a promising strategy for dermal delivery of poorly water soluble drugs. However, despite the considerable research efforts, development of nanosuspensions is a still challenging task. Due to large surface area and high surface energy, nanocrystal particles are prone to aggregate during storage, which can compromise both nanosuspension performance and safety.

**The Aim:** This study aimed to develop physically stable nanosuspensions for dermal delivery of fluocinolone acetonide as a model drug, by varying different formulation and process parameters.

**Material and Methods:** Nanosuspensions were prepared by modified wet ball milling technique, by varying type/ratio of stabilizer and corresponding process parameters (content of milling medium and milling duration). The selected formulations were analyzed in terms of particle size (Z-Ave) and size distribution (PDI), zeta potential (ZP), and pH value. In vitro release/permeation tests with synthetic polycarbonate membranes/heat-separated porcine ear epidermis were employed to estimate the usefulness of applying nanosuspensions for fluocinolone acetonide delivery into/through the skin, compared to the conventional, commercially available topical product (*Sinoderm*<sup>®</sup> cream, Galenika, Serbia).

**Results:** The smallest particle size (<250 nm) and particle size distributions (*PDI*<0.3) were observed for nanosuspension stabilized with 0.0125% of polysorbate 80, both initially and after 2 weeks of storage at room temperature and in a refrigerator. The results obtained by in vitro release/permeation tests with synthetic polycarbonate membranes/heat-separated porcine ear epidermis showed the superiority of the optimal nanosuspension regarding the fluocinolone acetonide delivery through the skin compared to nanosuspension thickened by xanthan gum and *Sinoderm*<sup>®</sup> cream as reference.

**Conclusion:** Nanosuspensions prepared with polysorbate 80 (0.0125%) as stabilizer represent a promising formulation for improved delivery of fluocinolone acetonide into/through the skin. Additional studies are needed to assess the long-term stability of the developed formulation, as well as its therapeutic usefulness.

**Keywords:** nanosuspensions; fluocinolone acetonide; polysorbate 80; in vitro release/permeation testing