

Cilt Beyazlatıcılara Genel Bakış

Evren ALĞIN YAPAR

ÖZ

Dünyada cilt beyazlatma uygulamalarına talebin arttığı ve gerek doğal cilt renginin açılması gerekse çeşitli nedenlerle oluşan lekelerin giderilmesi amacıyla sistemik veya lokal etkili cilt beyazlatıcı ürünlerin kullanıldığı bilinmektedir. Deri renginde koyulaşma olan hiperpigmentasyonun güneş/UV ışınlarına ve çeşitli kimyasal maddelere (ilaç, kozmetik vd.) maruz kalma ya da bazı hastalıklar nedeniyle meydana gelebildiği ayrıca mekanik travma, kimyasal soyma, lazer uygulamaları, akne veya bazı deri hastalıklarına cevaben oluşabildiği bilinmektedir. Hiperpigmentasyona bağlı cilt lekelerinin giderilmesinde nedeninin incelenmesinden sonra depigmentasyona yönelik ürün kullanımı, kimyasal soyma, kriyoskopi, lazer uygulaması veya cerrahi işlem uygulanabilmektedir. Depigmentasyona yönelik aktif bileşikler etki mekanizmalarına göre melanin sentezi öncesi, melanin sentezi sırasında ve melanin sentezi sonrasında etkili olanlar

ile diğerleri olarak gruplandırılabilir. Cilt beyazlatıcı aktif bileşenler ve formülasyonlar yapısal olarak incelendiğinde biyoteknolojik, botanik veya kimyasal kökenli bileşiklerin farmasötik şekil olarak deriye uygulanan preparatlar (krem, emülsiyon, jel, çözelti vb.) veya oral olarak alınan preparatlar (kapsül, tablet vd.) halinde uygulandığı görülmektedir. Bu bileşiklerin son yıllarda nanoteknoloji ve modern farmasötik taşıyıcı sistemlerden (nanoemülsiyon, nanoküre, nanokapsül, nanozom, katı lipit nanopartikül, nano yapıli lipit taşıyıcılar, niozom, etozom, lipozom, vd.) yararlanılarak hazırlandığı uluslararası yasal farklılıklar doğrultusunda ilaç, kozmetik veya gıda kategorisinde piyasaya sunulduğu görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Hiperpigmentasyon, cilt beyazlatıcılar, ilaç, kozmetik, farmasötik form/şekil, taşıyıcı sistemler.

GİRİŞ

Dünyada cilt beyazlatma uygulamalarına talebin iki nedenle oluştuğu, bunlardan birincisinin bireylerde dış/iç faktörler nedeniyle melanin pigmentinin deri ve saç köklerinde sentezi ve dağılımı ile oluşan pigmentasyona yönelik, ikincisinin ise çoğunlukla Asya ve Afrika`da bireylerin normal koyu renkli derilerinin rengini açmalarına yönelik olduğu görülmektedir (1, 2). Cilt beyazlatıcıların kullanım yaygınlığı ülkeler dikkate alındığında; Japonya`da %24, Gana`da %30, Hindistan`da %60-65, Nijerya`da %77 oranında olduğu bununla beraber tüm dünyada yaygın kullanım buldukları ancak Afrika`daki kullanım oranlarının dikkat çekici olduğu belirtilmektedir. Cilt beyazlatıcıların kullanımında normal koyu renkli deri renginin açılmasına/beyazlatılmasına yönelik taleplerin nedenselliği değerlendirildiği çok sayıda sosyal temelli çalışmalar mevcut olmakla beraber cilt beyazlatmada kullanılan bileşiklerin türü, kullanım şekli veya suistimali ile ortaya çıkan tıbbi yan etkilerin veya kozmetik istenmeyen etkilerin rapor edildiği çok sayıda çalışmanın da var olduğu görülmektedir (2-6).

Evren ALĞIN YAPAR
T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Söğütözü Mahallesi
2176.Sokak No:5 PK 06520 Çankaya/Ankara

Corresponding Author

Evren ALĞIN YAPAR
Tel: 0312 218 36 49
Gsm: 0 532 382 56 86
E-posta: evrenalgin@yahoo.com

Submitted / Gönderilme: 15.08.2016 Revised / Düzeltme: 04.09.2016
Accepted / Kabul: 08.09.2016

Cilt beyazlatmada lokal veya sistemik etkili biyoteknolojik, botanik veya kimyasal aktif bileşikler kullanılabilmekte, uluslararası farklı yasal düzenlemeler nedeniyle farklı ülkelerde farklı sınıflandırmalara tabi olan nanoteknolojinin de kullanılabildiği ilaç, kozmetik veya gıda kategorisinde ürünlere rastlanılmaktadır (6,7). Sistemik etkili cilt beyazlatıcı aktif bileşikler arasında glutasyon oral veya intravenöz preparatları halinde, birçok doğal kaynaktan (kümes hayvanları, yoğurt, yumurta sarısı, kırmızıbiber, sarımsak, soğan, brokoli, Brüksel lahanası, yulaf, buğday tohumu) yer alan L-sistein oral veya topikal formülasyonları halinde, traneksamik asit oral veya intradermal enjeksiyonluk preparatları halinde, bilimsel çalışmalar az olmakla beraber yüksek doz C vitamini, hyaluronik asit, epidermal büyüme faktörü ve doğal ekstreler (doğal kolajen ekstraktları, ayı üzümü özü, meyan kökü özü, likopen, kelp yosunu, zeytin yaprağı ekstresi, alıç, hünnap, deniz topalağı, nişasta, düğme çiçeği tohumu, inci özleri, vd.) ile nispeten daha fazla çalışmanın bulunduğu yeşil çay (fenoller), üzüm çekirdeği (proantosyanidinleri), nar ekstresi (elajik asit) ve eğrelti otu bitkisinin oral kullanılan gıda veya gıda takviyesi formunda mevcut olduğu görülmektedir (6). Ayrıca cilt beyazlatma amacıyla hedeflenen bölgede uygulanmak üzere dermabrazyon, lazer terapi, kriyoterapi gibi yöntemler kullanılmakla beraber deriye uygulanan aktif bileşiklerin etkinliğini arttırmak amacıyla ultrason gibi uygulamalardan da yararlanılmaktadır (8).

Tek başına veya kombine olarak kullanılabilen cilt beyazlatıcı aktif bileşikler genel olarak üç yolla etkilerini göstermektedirler. Bunlar; i. ciltteki ton uyumsuzluğunu giderme, ii. pigmentasyon bozukluklarını (çiller, yaşlılık veya güneş lekeleri, melazma, akne izleri vb.) giderme, iii. doğal deri pigmentasyonunu azaltarak cilt tonunu açmaktır (doğal koyu renkli ciltlere yaygın olarak Asya ve Afrika'daki uygulama örnekleri). Cilt beyazlatma kapsamında özellikle haricen uygulanan aktif bileşiklerin etki mekanizmalarının genellikle melanin sentezinin çeşitli safhalarını hedef aldığı (melanin sentezi öncesi, sentez safhası, sonrası), sinerjik etki elde etmek amacıyla ilaveten veya tek başına fiziksel/kimyasal etkili cilt soyucuların ya da cihazlı uygulamaların (ultrason, lazer vb.) kullanıldığı bilinmektedir (9).

Cilt Rengi

Dünyada farklı cilt renklerinin mevcudiyetinde; genetik faktörler, deri pigmentleri, ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalma ve çevresel faktörler rol alırken, epidermiste yer alan melanin cilt rengini etkileyen temel pigment olarak kabul

edilmekte ve melanin sentezini sağlayan melanositlerin sayısı, melanojenik aktivite, melanin tipi, melanozomların büyüklüğü, sayısı ve dağılımı da cilt renginin oluşumunda etkili faktörler olarak belirtilmektedir (10). Melaninin iki formu; feomelanin (sarı/kırmızı) ve ömelenin (kahverengi/siyah) olup dünyadaki etnik deri rengi farklılıklarının temel nedeni olarak kabul edilmektedir. Melanin, melanosit hücreleri içerisindeki melanozom adı verilen lizozom benzeri organellerde sentezlenir. Melanogenezis melanin üretimi olup tirozinaz, Tirozinaz-Bağlı Protein1 (TRP1), Tirozin-Bağlı Protein2 (TRP2) adlı üç enzimin aktivitesi ile düzenlenir. Bunlardan tirozinaz enzimi melanogeneziste asıl belirleyici enzimdir (11). Melanin sentezinde ilk aşama kritik olup bu aşamada tirozinaz enziminin dönüşümleri ile ömelenin oluşumu ve sistein ile glutasyon varlığında feomelanin oluşumu gerçekleşir, diğer aşamalar ise fizyolojik pH'da kendiliğinden ilerler. Bu doğrultuda melanogeneziste genetik faktörler rol alırken proopiomelanokortin türevi peptidler olan hormonlar özellikle güneşe maruz kalan bölgelerde pigmentasyonu uyarmaktadır ve cilt rengini belirleyen diğer parakrin faktörler arasında endothelin-1, kök hücre faktörü, prostaglandinler ve katekolaminler yer almaktadır (11, 12).

Deride Pigmentasyon

Deride pigmentasyon çeşitli fizyolojik işlemlerin sonucu olarak meydana gelmektedir. Bunlar; i. melanositlerin gelişimi, ii. melanositlerin dansitesi, iii. melanozomlardaki yapısal ve enzimatik oluşumlar, iv. melanin sentezi, v. melanozomların dendritlere transferi, vi. melanozomların keratinositlere transferi ve vii. melaninin derinin supra bazal tabakalarındaki dağılımı olup bunlardan ilk üçü tamamıyla genetik özellikler iken son dördü cilt beyazlatıcıların hedeflediği basamaklardır. Deri pigmentasyonunda genetik faktörler dışında en önemli faktör UV ışınlarına maruz kalmadır. UV ışınları ile derinin koyulaşmasına neden olanlar; i. melaninin oksidasyon ve polimerizasyonu, ii. melanozomların dağılımının değişimi, iii. melanositlerde melaninin artmasını sağlayan enzimin aktivasyonu, iv. melanosit uyarıcı hormon salınımının artması ve v. derinin UV radyasyondan zarar görmesini engellemek için melaninin epidermin üst kısımlarına transferidir (13, 14). Deride UV kaynaklı pigmentasyona yönelik cilt beyazlatma amaçlı formülasyonlarda fiziksel etkili güneş filtreleri (çinko oksit, titanyum dioksit vb.) veya kimyasal etkili güneş filtrelerine (bütil metoksidibenzoilmetan, fenilbenzimidazol sülfonik asit, vb.) yer verilmesi etkinliğin arttırmasında önemli rol oynar (15).

Hiperpigmentasyon

Deri renginde koyulaşma olan hiperpigmentasyon güneş/UV ışınlarına, çeşitli kimyasal maddelere (ilaç, kozmetik vd.) maruz kalma ya da bazı hastalıkların varlığı nedeniyle meydana gelebilmekte ilaveten mekanik travma, kimyasal soyma, lazer uygulamaları, akne veya bazı deri hastalıklarına cevaben oluşabilmektedir. Hiperpigmentasyon özellikle yüz bölgesinde oluştuğunda bireyleri sosyal yönden olumsuz etkileyebilmektedir. Edinsel hiperpigmentasyon nedenleri arasında i. deri hastalıkları (melazma, postenflamatuvar hiperpigmentasyon, efelid, solar lentigo, Cafe-au-lait makulleri, Riehl melanozu, Civatte'nin poikiloderması, eritromelanozis follikularis fasiei, Brocg'un peribukkal pigmentasyonu, aktinik pigmente liken planus, prurigo pigmentosa, idyopatik erüptif makuler pigmentasyon vd.) veya diğer nedenler (Addison hastalığı, Porfiria kutanea tarda, hemokromatozis, hipertiroidi, hipofiz tümörleri, gebelik vd.), ii. dış etkenler ve UV ışınına maruz kalma ve iii. ilaçlar (östrojen gibi hormonlar, tetrasiklin, sülfonamid gibi antibiyotikler, fenitoin gibi antikonvülzanlar, amiodaron gibi antiaritmikler, metotreksat gibi antineoplastikler, benoksapofen gibi bazı nonsteroidal antiinflamatuvarlar, bizmut, gümüş gibi metaller vd.) yer almaktadır. Edinsel hiperpigmentasyonda güneş ışınları, kimyasallar ve hormonlar en sık gösterilen nedenlerden olup genel yaklaşım olarak güneş ışınları ve UV kaynaklarından kaçınılması, hormon preparatlarına (oral kontraseptifler) alternatiflerin tercih edilmesi, cilt duyarlılığı (sensitizasyonu) arttıran/neden olan kimyasallardan/kozmetik ürünlerden kaçınılması ve güneşten koruyucu ürünlerin kullanılması önerilmektedir (16-19). Hiperpigmentasyona yönelik çözüm önerileri sistematik bir yaklaşımla ele alındığında öncelikle nedenselliğin araştırılması ile tespitler doğrultusunda; mevcut olanı giderme ve yenilerinin oluşumunu önlemeye yönelik çözüm önerileri belirlenmelidir. Hiperpigmentasyona bağlı oluşumları önlemeye yönelik; i. nedenin belirlenerek mümkün ise sonlandırılması (kimyasal/ilaç/kozmetik ise kullanımın/maruz kalmanın sonlandırılması) ve ii. koruyucu önlemler (güneş ışınları ve UV kaynaklarına maruz kalmanın önlenmesi, koruyucu ürünlerin kullanılması) alınması yer alırken, mevcut olanı gidermeye yönelik; nedenine bağlı olarak i. kozmetik ürün veya ilaç uygulaması, ii. kimyasal soyma, kriyoskopi veya lazer uygulaması ya da iii. cerrahi işlem gerekebilmektedir.

Bu derlemede aktif bileşiklerin cilt beyazlatma amacıyla kullanımları hakkında güncel yaklaşımların verilmesi amaçlanmaktadır.

CİLT BEYAZLATICILAR

Cilt beyazlatıcı ürünler genel olarak deri üzerinde depigmentasyon etkisi oluşturmak üzere hazırlanmış preparatlardır. Edinsel hiperpigmentasyon kaynaklı cilt lekelerinin giderilmesinde derideki melaninin azaltılması hedeflenmekte ve bu amaçla; i. tirozinaz enziminin inhibisyonu (tirozinazın katalitik etkisinin cilt beyazlatıcı ajan ile durdurulması veya yavaşlatılması), ii. tirozinaz salımının inhibisyonu, iii. melanin sentezinde ara basamak/ürün inhibisyonu, iv. melanozomların keratinositlere taşınmasının önlenmesi, v. derideki mevcut melaninin tahribi, veya vi. melanositlerin tahribine yönelik aktif bileşenler uygulanır. Etkili çözüm amacıyla birden fazla aktiviteye yönelik kombine yaklaşımlar uygulanabilmektedir (20).

Cilt Beyazlatıcı Ajanlar ve Etki Mekanizmaları

Cilt beyazlatıcılar aktif bileşenlerine göre gruplandırıldığında; i. kimyasal kökenli tirozinaz inhibitörleri (hidrokinon vb. bileşikler), ii. doğal bileşikler (özellikle bitki ve alg kaynaklı bileşikler), iii. anti-oksidan etkili bileşikler, iv. vitaminler (Vitamin A, B, C ve E), v. peptidler ve vi. alfa ve beta hidroksi asitler ile türevleri olarak sınıflandırılabilir (15). Etki mekanizmalarına göre gruplandırıldığında ise; i. melanin sentezi öncesi (melanozomların yapı ve fonksiyonlarını değiştirme, transkripsiyon inhibisyonu veya glikosilasyon inhibisyonuna) etkili ajanlar örneğin tretinoin, ii. melanin sentezi sırasında (tirozinaz inhibisyonu, peroksidaz inhibisyonu, reaktif oksijen süpürücüleri, lipidler) etkili ajanlar örneğin hidrokinon, arbutin, kojik asit, azeleik asit, Vitamin C, Vitamin B5, glutatyon, iii. melanin sentezi sonrası (melanozom transfer inhibisyonu, melanin dispersiyonu) etkili ajanlar örneğin alfa hidroksi asitler (glikolik, laktik, sitrik, malik, piruvik ve salisilik asitler) ve bunların türevleri, Vitamin B3 (niasinamid) ve iv. diğer depigmentasyon ajanları olarak Vitamin E, meyan kökü ekstresi (glabridin bileşiği), elajik asit, ferulik asit (20) vd. olarak verilebilmektedir.

Cilt Beyazlatıcı Formülasyonlar

Cilt beyazlatıcı aktif bileşenler formüle edilirken fizikokimyasal özellikleri ve uygulama bölgesine yönelik beklenen etkileri dikkate alınmakla beraber, deriye uygulanan preparatların genel özelliklerine yönelik örneğin nem, bariyer fonksiyonunun korunması, pH'ı gibi parametreler de değerlendirilmektedir.

Cilt beyazlatıcı aktif bileşenlerin genel olarak emülsiyon yapısında formülasyonlar ile verilmek üzere hazırlandığı ve emülsiyon tipi olarak yağ/su emülsiyonların daha çok tercih edildiği, yenilikçi formülasyon yaklaşımlarında ise mikroemülsiyon ve nanoemülsiyon olarak hazırlandıkları görülmektedir. Aktif bileşiklerin amaca yönelik jel içinde verilebilirliği dikkate alınarak kullanım avantajı sunması bakımından jel bazlı formülasyonlara da yer verildiği görülmektedir (15, 21, 22). Yaygın kullanımı olan cilt beyazlatıcı ajanların ilaç veya kozmetik olarak mevcut farmasötik şekil/preparat türleri aşağıda Tablo 1.'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Cilt beyazlatıcı ajanların ilaç veya kozmetik olarak mevcut farmasötik şekil/preparat türleri.

Cilt beyazlatıcı ajan	Preparat tipi
Hidrokinon (1,4-dihidroksibenzen)	Krem, Jel, Çözelti
Arbutin	Krem, Emülsiyon, Jel, Sabun
Kojik Asit	Krem, Losyon, Sabun, Maske
Vitamin C (askorbik asit)	Krem, Jel, ÇözeltiMaske
Vitamin E (alfa tokoferol)	Krem, Emülsiyon, Çözelti, Maske
Aloesin	Krem, Çözelti
Vitamin B3 (niasinamid)	Krem, Çözelti
Soya ekstresi	Krem, Çözelti
Meyan ekstresi	Krem, ÇözeltiSabun
Beyaz dut ekstresi	Krem, Losyon, Çözelti, Sabun
Kumarik asit türevleri	Krem
Vitamin A (retinoik asit)	Krem, Jel
α -Hidroksi Asitler (glikolik, sitrik, laktik, tartarik)	Krem, Losyon, Emülsiyon, Çözelti
β -Hidroksi Asitler (salisilik asit)	Krem, Losyon, Emülsiyon, Çözelti
Polihidroksi Asitler (glukonolakton)	Jel, Krem
Bionik Asitler (laktobionik, maltobionik asit)	Jel, Krem

Cilt beyazlatıcı ajanların kombine kullanımlarına yönelik yaklaşımlar mevcut olup örneğin; hidrokinon, glukonolakton, çinko ve bakır glukonatlar, laktobionik asit, kojik asit, etilhekzil metoksi sinamat, etilhekzil salisilat, Vitamin A, Vitamin C, Vitamin E, provitamin B5, tokoferil asetat, sitrik asit, laktik asit, melanostatin, askorbil glukosid, arbutin, glikolik asit, süt proteinleri, azeloglisin, biotanoid, oligopeptid-34, tripeptid-6, bakır tripeptid-1, palmitiril tripeptid-5, meyan kökü ekstresi, soya proteinleri, siyah dut yaprağı ekstresi, ginkgo biloba yaprak ekstresi, yeşil çay yaprak ekstresi, hidrolize mersin ağacı yaprak ekstresi ve diğer bazı cilt beyazlatıcı ajanların ikili, üçlü ve daha fazla

kombinasyonları halinde genellikle emülsiyon yapılı krem formunda hazırlandıkları görülmektedir.

Topikal olarak uygulanması amaçlanan cilt beyazlatıcı ajanların formülasyonlarında genel olarak yarı katı preparat türleri kullanılmakla beraber cilt beyazlatıcı ajanların etkinliğini sağlamak veya arttırmak amacıyla özellikle aktivitelerini gösterecekleri deri tabakalarına ulaşabilmelerinde farmasötik taşıyıcı sistemlerin kullanımı önem kazanmaktadır. Taşıyıcı sistemler aktif bileşenlerin deriye penetrasyonunu arttırmak, salımını düzenlemek, aktivite gösterecekleri tabakalara ulaşmalarını sağlamak ve stabilitelelerini arttırmak amacıyla kullanılabilirler (23). Topikal yolla uygulanacak yaşlanma karşıtı veya cilt beyazlatıcı ajanlar/aktif bileşenleri içeren kozmetik veya ilaç kapsamındaki preparatlarda farmasötik taşıyıcı sistemlerden kullanılanlar arasında; lipozomlar, niozomlar, etozomlar; mikropartiküller, nanopartiküller; katı lipit nanopartiküller, nano yapılı lipit taşıyıcılar; mikroemülsiyonlar ve nanoemülsiyonlar yer almaktadır (23-25). Cilt beyazlatıcı aktif bileşenlerin taşıyıcı sistemler ile hazırlanarak deriye uygulanan preparatları halinde formüle edilmelerine yönelik başarılı birçok çalışma mevcut olup aşağıda Tablo 2'de bunlardan örneklere yer verilmiştir.

Tablo 2. Cilt beyazlatıcı ajanlar ve formülasyonlarında yer verilen taşıyıcı sistemler.

Cilt beyazlatıcı ajan	Taşıyıcı sistem
Hidrokinon	katı lipit nano partikül (25), lipozom (26)
Arbutin	katı lipit nano partikül, nano yapılı lipit taşıyıcı (27), lipozom (28)
Kojik Asit	lipozom (26), katı lipit nano partikül, nano yapılı lipit taşıyıcı (27)
α -Hidroksi Asitler (glikolik, sitrik, laktik, tartarik)	katı lipit nano partikül, nano yapılı lipit taşıyıcı (27)
β -Hidroksi Asitler (salisilik asit)	katı lipit nano partikül, nano yapılı lipit taşıyıcı (27), lipozom (29)
Aloesin	lipozom (30)
Azeleik asit	etozom (31), lipozom (31,32)
4-n-bütül rezorsinol	lipozom (33)
Linoliek asit	lipozom (34)
Vitamin B3 (niasinamid)	katı lipit nano partikül, nano yapılı lipit taşıyıcı (27)
Askorbik asit ve türevleri (Vitamin C vd.)	katı lipit nano partikül (25, 27), mikroemülsiyon (35) nano yapılı lipit taşıyıcı (27, 36), nanoemülsiyon (37)
Vitamin E (alfa tokoferol)	katı lipit nano partikül, nano yapılı lipit taşıyıcı (27), nanoemülsiyon, nanokapsül (37), nanoküre (38)
Retinoik asit ve türevleri (Vitamin A, tretinoin vd.)	nanozom (23), nanoemülsiyon (37), nanoküre (38), mikroküre (39), nanopartikül (40), katı lipit nano partikül (41, 42), nanokapsül (43)

SONUÇ

Cilt beyazlatıcı aktif bileşenler, formülasyonlar, ürünler ve uygulamalara dair devam eden araştırma ve geliştirmeler ile elde edilen yenilikler her geçen gün artmaktadır. Cilt beyazlatma mekanizmaları üzerine yapılan araştırmalarda

melanin sentezi üzerine etkili yenilikçi moleküllerin ve doğal bileşiklerin araştırmaları halen önemini korumaktadır. Cilt beyazlatıcı ajanların formülasyonlarında son yıllarda kullanımı artan nanoteknoloji ve farmasötik taşıyıcı sistemlerin daha da önem kazanacağı düşünülmektedir.

Skin Whiteners An Overview

ABSTRACT

It has known that the demand for skin whitening application has increased in the world and use of systemic or locally effective skin whitening products, whether for lightening natural skin color or to remove dark spots caused by a variety of reasons. Hyperpigmentation which is darkening of skin color known that can be caused by exposure to sun/UV rays, various chemicals (drug, cosmetics, etc.), certain diseases, mechanical trauma, chemical peels, laser applications, and in response to acne or some skin diseases. After examining the reasons of hyperpigmentation, the following may be applied for the removal; the use of products intended for depigmentation, chemical peelings, cryoscopy, laser treatment or surgery. The active compounds for depigmentation can be grouped according

to their mechanism of action as the ones effective during pre-melanin synthesis, during melanin synthesis, after the melanin synthesis and others. When the skin whitening active ingredients and formulations examined structurally it is seen that they are applied as pharmaceutical forms of dermal preparations (creams, emulsions, gels, solutions, etc.) or oral preparations (capsule, tablet, etc.) of biotechnological, botanical or chemical originated actives. In recent years it is seen that these actives are prepared by utilising nanotechnology and pharmaceutical carriers (nanoemulsions, nanospheres, nanocapsules, nanosomes, solid lipid nanoparticles, nanostructured lipid carriers, niosomes, ethosomes, liposomes, etc.) and launched to the market in the category of drug, cosmetic or food in accordance with the scope of the international legal differences.

Keywords: Hyperpigmentation, skin whiteners, drug, cosmetics, pharmaceutical form, carrier systems.

KAYNAKLAR

- Seiberg M, Paine C, Sharlow E, Andrade-Gordon P, Costanzo M, Eisinger M, Shapiro SS. Inhibition of mela-nosomes transfer results in skin lightening. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 162-7.
- Street JC, Gaska K, Lewis KM, Wilson ML. African Safety Promotion *J Inj Violence Prevent* 2014; 12: 52-71.
- Cruz GV, Mullet E. The impact of skin tone on perceived facial beauty: A two-culture study. *Psicológica* 2014; 35: 729-43.
- Algın Yapar E. Kozmetovijilans ve küresel yaklaşımlar. *Clin Exp Health Sci* 2016; 6: 93-7.
- Chohan SN, Suhail M, Salman S, Bajwa UM, Saeed M, Kausar S, Suhail, T. Facial abuse of topical steroids and fairness creams: a clinical study of 200 patients. *J Pakistan Assoc Dermatol* 2014; 24: 204-11.
- Malathi M, Thappa DM. Systemic skin whitening/lightening agents: what is the evidence? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79: 842-6.
- Mire A. The scientification of skin whitening and the entrepreneurial university-linked corporate scientific officer. *Canadian J Sci Math Tech Edu* 2012; 12: 272-91.
- Hakozaki T, Takiwaki H, Miyamoto K, Sato Y, Arase S. Ultrasound enhanced skin-lightening effect of vitamin C and niacinamide. *Skin Res Technol* 2006; 12: 105-13.
- John S, Lorenz, P, Petersen RD, Helderemann, M, Borchert, S. Skin-lightening agent with different pathways of action on melanogenesis. *SOFW Journal* 2005; 131: 40-9.
- Rawlings AV. Ethnic skin types: are there differences in skin structure and function? *Int J Cosmet Sci* 2006; 28: 79-93.
- Gillbro JM, Olsson MJ. The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents – existing and new approaches. *Int J Cosmet Sci* 2011; 33: 210–21.
- Parvez S, Kang M, Chung HS, Cho C, Hong MC, Shin MK, Bae H. Survey and mechanism of skin depigmenting and lightening agents. *Pythother Res* 2006; 20: 921-34.
- Yamaguchi Y, Brenner M, Hearing VJ. The regulation of skin pigmentation. *J Biol Chem* 2007; 282: 27557–61.
- Coelho SG, Zhou Y, Bushar HF, Miller SA, Zmudzka BZ, Hearing VJ, Beer JZ. Long-lasting pigmentation of human skin, a new look at an overlooked response to UV. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009; 22: 238–41.
- Kamakshi R. Fairness via formulations: a review of cosmetic skin-lightening ingredients. *J Cosmet Sci* 2011; 63: 43-54.
- Perez-Bernal A, Munoz-Perez MA, Camacho F. Management of facial hyperpigmentation. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 261-8.
- Rigopoulos D, Gregoriou S, Katsambas A. Hyperpigmentation and melasma. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6: 195-202.
- Korkmaz S, Erturan I. Hiperpigmentasyon tedavisi ve yeni yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2010; 20 : 14-22.
- Kılınç, UDF, Metin A. Yüzün hiperpigmentasyon hastalıkları. *Dermatoz* 2011; 2: 245-53.
- Briganti S, Camera E, Picardo M. Chemical and intrumental approaches to treat hyperpigmentation. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 101-10.
- Jadoon S, Karim S, Bin Asad MH, Akram MR, Khan AK, Malik A, Chen C, Murtaza G. Anti-aging potential of phytoextract loaded-pharmaceutical creams for human skin cell longevity.

- Oxid Med Cell Longev 2015; 709628; 1-17.
22. Boonme P, Junyaprasert VB, Suksawad N, Songkro S. Microemulsions and nanoemulsions: novel vehicles for whitening cosmeceuticals. *J Biomed Nanotech* 2009; 5: 373-83.
 23. Li D, Wu Z, Martini N, Wen J. Advanced carrier systems in cosmetics and cosmeceuticals: a review. *J Cosmet Sci* 2011; 62: 549-63.
 24. Dave V, Pareek A, Paliwal S. Ethosome: a novel approach of transdermal drug delivery system. *IJARPB* 2012; 2: 439-52.
 25. Fairhurst D, Loxley A. Micro- and nano-encapsulation of water- and oil-soluble actives for cosmetic and pharmaceutical applications. In: *Science and Applications of Skin Delivery Systems*. Editor: Wiechers JW. Allured Publishing Corporation; Carol Stream, IL, USA. 2008, pp. 313-336.
 26. Aparajita V, Ravikumar P. Liposomes as carriers in skin ageing. *Int J Curr Pharm Res* 2014; 6: 1-7.
 27. Petit, JLV, Gonzalez RD, Botello AF. U.S. Patent Application No. 13/848,558, 2013.
 28. Wen AH, Choi MK, Kim DD. Formulation of liposome for topical delivery of arbutin. *Arch Pharm Res* 2006; 29: 1187-92.
 29. Bhalerao SS, Raje Harshal A. Preparation, optimization, characterization, and stability studies of salicylic acid liposomes. *Drug Dev Ind Pharm* 2003; 29: 451-67.
 30. Huh SY, Shin JW, Na JI, Huh CH, Youn SW, Park KC. Efficacy and safety of liposome-encapsulated 4-n-butylresorcinol 0.1% cream for the treatment of melasma: A randomized controlled split-face trial. *J Dermatol* 2010; 37: 311-5.
 31. Esposito E, Menegatti E, Cortesi R. Ethosomes and liposomes as topical vehicles for azelaic acid: a preformulation study. *J Cosmet Sci* 2004; 55(3): 253-64.
 32. Burchacka E, Potaczek P, Paduszyński P, Karłowicz-Bodalska K, Han T, Han S. New effective azelaic acid liposomal gel formulation of enhanced pharmaceutical bioavailability. *Biomed Pharmacother* 2016; 83: 771-5.
 33. Huh SY, Shin J-W, Na J-I, Huh C-H, Youn S-W, Park K-C. The efficacy and safety of 4-n-butylresorcinol 0.1% cream for the treatment of melasma: a randomized controlled split-face trial. *Ann Dermatol* 2010; 22: 21-5.
 34. Shigeta Y, Imanaka H, Ando H, Ryu A, Oku N, Baba N, Makino T. Skin whitening effect of linoleic acid is enhanced by liposomal formulations. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 591-4.
 35. Jurkovic P, Sentjurc M, Gasperlin M, Kristl J, Pecar S. Skin protection against ultraviolet induced free radicals with ascorbyl palmitate in microemulsions. *Eur J Pharm Biopharm* 2003; 56: 59-66.
 36. Teeranachaideekul V, Müllle, RH, Junyaprasert VB. Encapsulation of ascorbylpalmitate in nanostructured lipid carriers (NLC)-effects of formulation parameters on physicochemical stability. *Int J Pharm* 2007; 340: 198-206.
 37. Sharma B, Sharma A. Future prospect of nanotechnology in development of anti-ageing formulations. *Int J Pharm Pharm Sci* 2012; 4: 57-66.
 38. Tsujimoto H, Hara K. Application 21-development of functional skincare cosmetics using biodegradable PLGA nanospheres. In: *Nanoparticle Technology Handbook*. Editors: Hosokawa M, Nogi K, Naito M, Yokoyama T. Elsevier BV, Oxford UK. 2012, pp. 501-6.
 39. Dinarvand R, Rahmani E, Farbod E. Gelatin microspheres for the controlled release of all-trans-retinoic acid topical formulation and drug delivery evaluation. *IJPR* 2010; 2: 47-50.
 40. Errico C, Gazzarri M, Chiellini F. A novel method for the preparation of retinoic acid-loaded nanoparticles. *Int J Mol Sci* 2009; 10: 2336-47.
 41. Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54: 131-55.
 42. Jennings V, Gohla SH. Encapsulation of retinoids in solid lipid nanoparticles (SLN). *J Microencapsul* 2001; 18: 149-58.
 43. Ourique AF, Pohlmann AR, Guterres SS, Beck RC. Tretinoin-loaded nanocapsules: Preparation, physicochemical characterization, and photostability study. *Int J Pharm* 2008; 352: 1-4.