

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

**ESSİN İÇEREN NİYOZOM KULLANILARAK CİLT
BAKIM ÜRÜNLERİNİN HAZIRLANMASI VE
KARAKTERİZASYONU**

Arş. Gör. Leman SÜREN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN

MERSİN – 2012

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

**ESSİN İÇEREN NİYOZOM KULLANILARAK CİLT
BAKIM ÜRÜNLERİNİN HAZIRLANMASI VE
KARAKTERİZASYONU**

Arş. Gör. Leman SÜREN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN

Tez No: 211

MERSİN – 2012

MERSİN ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ


Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “Essin İçeren Niyozom Kullanılarak Cilt Bakım Ürünlerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu” başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 11/06/2012


Doç. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN

Mersin Üniversitesi

Jüri Başkanı


Yrd. Doç. Dr. Ebru DERİCİ EKER

Mersin Üniversitesi

Jüri Üyesi


Doç. Dr. Serap YALIN

Mersin Üniversitesi

Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun 20.06.2012 tarih ve 20.06.2012 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr.



Prof. Dr. ÖZKUMRUCUOĞLU

TEŞEKKÜR

Farmasötik Teknoloji eğitimim süresince ve bu tezin oluşma aşamasında daima yanımda olup bilgisini, tecrübesini, bilimsel desteğini, sabrını ve anlayışını eksik etmeyen değerli hocam ve danışmanım Sn. Doç. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN'e,

Tezimdeki niyozomların görüntülenmesi sırasında yardımlarını esirgemeyen Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim elemanlarına,

Etkin maddemiz Essinin FTIR spektroskopisi ile karakterizasyonunda teknik destek sağlayan Mersin Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü'nden Prof. Dr. Hakan Arslan'a,

Etkin maddenin temin edilmesinde yardımcı olan Dr. F. Frik İlaç A.Ş.'ye,

Manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim eşim Haktan SÜREN'e ve her zaman yanımda olan arkadaşım Özge ŞAHİN'e,

Ve son olarak bugünlere gelmemde en büyük desteği sağlayan AİLEME sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Arş. Gör. Leman SÜREN

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY SAYFASI	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER	6
1.1. At Kestanesi (<i>Aesculus Hippocastanum</i> L., Hippocastanaceae) Bitkisi	6
1.1.1. Tarihçesi	6
1.1.2. Yetiştigi Yerler	7
1.1.3. Özellikleri	7
1.1.4. Tıp ve Eczacılıkta Kullanılışı	7
1.1.5. At Kestanesi Tohumu (<i>Hippocastani Semen</i>)	8
1.1.6. Essin İzolasyonu	8
1.1.7. Bitkisel Ekstreten Essin Miktar Tayini	9
1.1.8. Essin'in Kozmetikte Kullanılışı	11
1.2. Kozmetik nedir?	11
1.2.1. Kozmetiklerin Tarihçesi	12
1.2.2. Cilt Bakım Preparatları	13
1.2.2.1. Deri	13
1.2.2.1.1. Derinin Anatomik Yapısı	14
12.2.2.1.1.1. Epidermis	14
1.2.2.1.1.2. Dermis	16

1.2.2.2.	Deriye Uygulanan Kozmetik Preparatlar	17
1.2.2.2.1.	Cilt Temizliğinde Kullanılan Ürünler	19
1.2.2.2.1.1.	Sabunlar ve Sindetler	19
1.2.2.2.1.2.	Yağ İçermeyen Temizleyiciler.....	19
1.2.2.2.1.3.	Temizleyici Kremler	20
1.2.2.2.1.4.	Tonikler ve Sıkıştırıcılar	20
1.2.2.2.2.	Nemlendirici Ürünler.....	20
1.2.2.2.2.1.	Oklüzif Yağlar	21
1.2.2.2.2.2.	Su Çekici Hümektanlar	21
1.2.2.2.2.3.	Hidrofilik Maddeler	21
1.2.2.2.2.4.	Güneşten Koruyucu Ürünler.....	22
1.2.2.2.3.	Cilt Bakım Ürünleri.....	22
1.2.2.2.3.1.	Kremler	22
1.2.2.2.3.2.	Yumuşatıcı Krem ve Losyonlar	24
1.2.2.2.3.3.	Temizleyici Krem ve Losyonlar	25
1.2.2.2.3.4.	El Kremeleri ve Losyonları	27
1.2.2.2.3.5.	Yüz Maskeleri.....	28
1.2.2.2.3.6.	Ter Kokularını Önleyen Ürünler.....	29
1.2.2.2.3.7.	Tıraş Preparatları.....	30
1.2.2.2.3.8.	Diğer Bakım Ürünleri	31
1.2.2.2.3.8.1.	Cilt Rengini Açan ve Ciltteki Lekeleri Gideren Preparatlar 31	
1.2.2.2.3.8.2.	Yaşlanmayı Önleyici Preparatlar	32
1.2.2.2.3.8.3.	Selülit Tedavisinde Lokal Ve Sistemik Yoldan Kullanılan Maddeler 33	
1.2.2.2.3.8.4.	Saç Bakım Ürünleri.....	34
1.2.2.2.3.8.5.	Şampuanlar.....	34
1.2.2.3.	Kozmetiklere Bağlı Advers Reaksiyonlar	35
1.2.3.	Kontrollü Salım Sistemleri	35
1.2.3.1.	Niyozomlar	36
1.2.3.1.1.	Kullanım Amaçları	36
1.2.3.1.2.	Üstünlük ve Sakıncaları.....	36
1.2.3.1.3.	Hazırlama Yöntemleri	38

1.2.3.1.4.	Niyozomlarda Stabilite ve Toksikite Çalışmaları	41
1.2.3.1.5.	Niyozomların Etki Mekanizmaları ile Tıp ve Eczacılıkta Kullanılışları.....	41
1.2.3.1.6.	Niyozomların Kozmetikte Kullanımları.....	42
1.2.3.1.7.	Niyozom Çeşitleri (6)(6)	43
1.3.	Tezin Amaç ve Önemi	43
2.	GEREÇ ve YÖNTEM	44
2.1.	Materyal	44
2.1.1.	Kimyasal madde ve çözücüler	44
2.1.2.	Kullanılan Cihazlar	45
2.1.3.	Kullanılan İstatistik Yöntemler ve Bilgisayar Programları	47
2.1.3.1.	Kullanılan İstatistik Yöntemler	47
2.2.	Yöntem.....	47
2.2.1.	Essin'in karakterizasyonu	47
2.2.1.1.	Kromatografik analizler.....	47
2.2.1.1.1.	İnce Tabaka Kromatografisi ile Essin Teşhisi (İTK)	47
2.2.1.2.	Erime derecesinin tayini	48
2.2.1.3.	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi Analizi	48
2.2.1.4.	Miktar Tayini	48
2.2.1.4.1.	Standart Doğrunun Çizilmesi	48
2.2.2.	Etkin Madde İçermeyen Niyozomların Hazırlanması ve Karakterizasyonu ..	49
2.2.2.1.	Niyozomların Hazırlanması.....	49
2.2.2.1.1.	Span 20 ile Etkin Madde İçermeyen Niyozomların Hazırlanması	49
2.2.2.1.2.	Brij 76 ile Etkin Madde İçermeyen Niyozomların Hazırlanması..	50
2.2.2.1.3.	Brij 52 ile Etkin Madde İçermeyen Niyozomların Hazırlanması..	51
2.2.2.2.	Etkin Madde İçermeyen Niyozomların Karakterizasyonu	52
2.2.2.2.1.	Mikroskopik Analiz.....	52
2.2.2.2.2.	pH Analizleri	52
2.2.3.	Essin içeren niyozomların hazırlanması ve karakterizasyonu	52
2.2.3.1.	Essin içeren niyozomların hazırlanması	52
2.2.3.1.1.	Span 20 ile Essin İçeren Niyozomların Hazırlanması.....	53
2.2.3.1.2.	Brij 76 ile essin içeren niyozomların hazırlanması	53

2.2.3.1.3.	Brij 52 ile Essin İçeren Niyozomların Hazırlanması.....	54
2.2.3.2.	Essin İçeren Niyozomların Karakterizasyonu	55
2.2.3.2.1.	Mikroskobik İnceleme.....	55
2.2.3.2.2.	pH Analizi	55
2.2.3.2.3.	Niyozomlarda Serbest Etkin Madde Miktar Tayini	55
2.2.3.2.4.	Niyozomlarda Enkapsüle Edilmiş Etkin Madde Miktar Tayini	55
2.2.4.	Cilt Bakım Ürünlerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu.....	56
2.2.4.1.	Etkin Madde İçermeyen Cilt Bakım Ürününün Hazırlanması	56
2.2.4.2.	Etkin Madde İçeren Cilt Bakım Ürününün Hazırlanması	56
2.2.4.3.	Etkin Madde Enkapsüle Edilmiş Niyozom İçeren Cilt Bakım Ürününün Hazırlanması.....	57
2.2.4.4.	Cilt Bakım Ürünlerinin Karakterizasyonu.....	58
2.2.4.4.1.	Cilt bakım ürünlerinin dolularının yapılacağı kapların sterilizasyon ve dolum işlemleri.....	58
2.2.4.4.2.	Formülasyonlarda Mikrobiyolojik Stabilite Çalışması	58
2.2.4.4.3.	Mikroskobik Analiz.....	59
2.2.4.4.4.	pH Analizi	59
2.2.4.4.5.	Viskozite Tayini	59
2.2.4.4.6.	İritasyon Çalışması	60
2.2.4.4.7.	Etkinlik Testleri	60
2.2.4.4.7.1.	Krem Uygulama Talimatı Formu	60
2.2.4.4.7.2.	Kısa Süreli Çalışma	61
2.2.4.4.7.3.	Sübjektif Değerlendirme.....	62
3.	BULGULAR	63
3.1.	Essin'in Karakterizasyonu.....	63
3.1.1.	Erime Derecesi Tayini	63
3.1.2.	İnce Tabaka Kromatografisi İle Essin Teşhisi.....	63
3.1.3.	Fourier Transform Infrared Spektroskopi (FTIR) Analizi.....	63
3.1.4.	Esin Miktar Tayini Analizine Ait Veriler	64
3.1.4.1.	Standart Doğrunun Çizilmesine Ait Bulgular	64
3.2.	Etkin Madde İçermeyen Niyozom Formülasyonlarının Karakterizasyonu.....	65
3.2.1.	Mikroskobik Analiz	65
3.2.2.	pH Analizi.....	66

3.3. Essin İçeren Niyozom Formülasyonlarının Karakterizasyonu	66
3.3.1. Mikroskopik Analiz	66
3.3.2. pH Analizi.....	67
3.4. Cilt Bakım rnlerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu	68
3.4.1. pH Analizi.....	68
3.4.2. Viskozite Tayini.....	69
3.4.3. Mikroskopik İnceleme	69
3.4.4. Cilt Bakım rnlerinde Mikrobiyolojik Stabilitte alışması.....	70
3.4.5.1. Sebum Değerleri.....	70
3.4.5.2. Nem Değerleri	71
3.4.6. İritasyon alışması	71
4. TARTIşMA.....	72
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	78
6.KAYNAKLAR	79
ZGEMİş	85

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: At keşanesi	6
Şekil 1.2 : Konjuge trien yapısı (21).....	10
Şekil 1.3: Epidermis'in yapısı (35).....	15
Şekil 1.4: Proniyozom ve niyozomların oluşumu (9).....	41
Şekil 2.1: Petri kutusundaki agarlı besiyeri yüzeyine inokülasyon şekli (61).....	59
Şekil 2.2: Krem uygulama yerlerinin şematik gösterimi (61)	61
Şekil 3.1:Esın FTIR spektrumu	63
Şekil 3.2: Essın Miktar Tayinine Ait Standart Doğru.....	65

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1: Essin maddesinin temel bileşenleri (2, 3).....	2
Çizelge 2.1: Span 20 ile hazırlanan boş niyozomların formülasyon içerikleri.....	49
Çizelge 2.2:Brij 76 ile hazırlanan etkin madde içermeyen niyozomların formülasyon içerikleri.....	51
Çizelge 2.3 Brij 52 ile hazırlanan etkin madde içermeyen niyozomların formülasyon içerikleri.....	52
Çizelge 2.4: Span 20 ile Essini İçeren niyozomların formülasyon içerikleri	53
Çizelge 2.5 Brij 76 ile Essin İçeren niyozomların formülasyon içerikleri	54
Çizelge 2.6 Brij 52 ile Essin İçeren Niyozomların Formülasyon İçerikleri	54
Çizelge 2.7: Etkin Madde İçermeyen Cilt Bakım Ürün Formülasyonunun İçeriği	56
Çizelge 2.8:Etkin Madde İçeren Cilt Bakım Ürün Formülasyonu	57
Çizelge 2.9: Niyozomal Etkin Madde İçeren Cilt Bakım Ürün Formülasyonu.....	57
Çizelge 3.1:Essin miktar tayini çalışmasında elde edilen standart doğruya ait absorbans ve standart sapma değerleri (n = 10).....	64
Çizelge 3.2: Niyozom formülasyonlarında ortalama vezikül boyutu	67
Çizelge 3.3: Niyozom formülasyonlarında essin miktar tayini	68
Çizelge 3.4: Laboratuarda hazırlanan formülasyonlarının viskoziteleri (cPs)	69
Çizelge 3.5: Laboratuarda hazırlanan formülasyonlarının salon testlerinden elde edilen sebum değerleri ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	71
Çizelge 3.6: Piyasadan temin edilen kremlerin salon testlerinden elde edilen nem değerleri (μS)	71

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

g	Gram
s/y	Su/yağ
y/s	Yağ/su
%	Yüzde



ÖZET

ESSİN İÇEREN NİYOZOM KULLANILARAK CİLT BAKIM ÜRÜNLERİNİN HAZIRLANMASI ve KARAKTERİZASYONU

At kestanesi tohumunda yer alan triterpen saponin karışımı essin, tıp ve eczacılıkta tedavi edici etkisinden dolayı kullanılmaktadır. Son yıllarda essin kozmetik ürünlerden şampuan, duş köpükleri ve cilt bakım ürünlerinde de yer almaktadır.

Niyozomlar, nanoteknoloji ile hazırlanan noniyonik veziküllerdir. Yapıları gereği hem hidrofilik hemde lipofilik yapıda maddelerin formüle edilmesi ve deriye uygulanması neticesinde istenen etkinin elde edilmesine imkan verir. Kontrollü etkin madde salınımı ve hedeflendirme sağlar. Bu amaçlarla cilt bakım ürünlerinde kullanım üstünlüğü mevcuttur.

Bu tez çalışmasında essin'in nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistemlerden niyozomlarla formüle edilip cilt bakım ürünlerinin hazırlanmış, *in vitro* karakterizasyonu yapıp cilt bakım ürünleri hazırlanarak etkinlik ve iritasyon açısından üstünlükleri incelenmiştir. Sonuç olarak, esinin niyozom formülasyonlarının iritasyona yol açmaksızın kozmetik açıdan optimum etkinliğin elde edilmesini sağladığı belirlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Niyozom, aescin, nanoteknoloji, kozmesötikler, cilt bakım ürünleri

ABSTRACT

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF THE SKIN CARE PRODUCTS BEARING NIOSOME ENCAPSULATED AESCINE

Aescine, a triterpen saponine mixture, has been used in pharmacy and medicine due to its various therapeutic effects. Recently, aescine has been used in some cosmetic products such as shampoos, body wash foams or skin care products.

Niosomes are non-ionic vesicles prepared employing nanotechnology. Based on the nature of their structure, they can be used to formulate both lipophilic and hydrophilic active substances and allow to obtain the desired effect upon topical administration. Also, they provide targeting and controlled release of active substance.

In this thesis, skin care products of aescine were prepared following its encapsulation in niosomes by nanotechnology and then, *in vitro* characterization studies were carried out to investigate irritation and potency. In conclusion, it was determined that it's possible to obtain optimum cosmetic potency without any significant irritation reaction with aescine encapsulated niosomal skin care products.

Keywords: Niosomes, aescine, nanotechnology, cosmeceutics, skin care products

GİRİŞ

Ülkemizde yaygın olarak yetişen, fizikokimyasal özellikleri ve biyolojik etkileri nedeniyle bazı kozmetik ürünlerin formülasyonuna giren at kestanesi tohumu (Hippocastani semen) ekstresi, saç ve cilt bakım ürünleri açısından potansiyel önem arz eden bir hammaddedir. Bu ekstreden elde edilen essin ise, triterpen yapısında bir bileşiktir. Essin; α -essin, β -essin ve kriptoesin olarak üç tiptir. At kestanesi tohumlarında, ortalama %3-6 oranında bulunur (1).

Essin, β -amirin tipinde asetillenmiş triterpen glikozitleri karışımının oluşturduğu bir saponin kompleksidir. İskelette C-21 ve C-22 karbon atomlarına ya angelik asetik asit ya da tiglik asit-asetik asitin ester olarak bağlanmış olduğu başlıca iki aglikon içermektedir. Bu aglikonlar, protoessigenin ve barringtogenol-C'dir. Essin maddesinin temel bileşenleri Çizelge 1.1'de gösterilmiştir (2, 3).

At kestanesi ekstreleri, cildi canlandırma, dış etkenlerden koruma ve temizleme özelliklerinden dolayı; banyo köpükleri, şampuan, saç ve yüz losyonları, cilt bakım kremleri, güneş banyosu, traş ve epilasyon sonrası emülsiyon ve jellerde; diş macunu ve gargaralarda; ayak ve bacak yorgunluk kremlerinde; temizleme maskelerinde; sporcu masaj kremlerinin formülasyonlarında kullanılmaktadır (1-4) .

Çizelge 1.1: Essin maddesinin temel bileşenleri (2, 3).

Aglikon	Şekerler	Asitler	Konsantrasyon (%)
Protoessigenin	D-glukronik asit, D-glikoz, D-glikoz	Angelik +asetik asit	19
Protoessigenin	D-glukronik asit, D-glikoz, D-glikoz	Tiglik +asetik asit	22
Protoessigenin	D-glukronik asit, D-glikoz, D-ksiloz	Angelik +asetik asit	5
Protoessigenin	D-glukronik asit, D-glikoz, D-ksiloz	Tiglik +asetik asit	6
Protoessigenin	D-glukronik asit, D-glikoz, D-galaktoz	Angelik +asetik asit	1
Protoessigenin	D-glukronik asit, D-glikoz, D-galaktoz	Tiglik +asetik asit	1
Barringtogenol C	D-glukronik asit, D-glikoz, D-glikoz	Angelik +asetik asit	1

At kestanesi ekstresi, tüm bunların yanı sıra, akne tedavisinde kullanılan ve farklı bitki ekstralarının de ilave edildiği cilt kremlerinin de formülasyonunda yer almaktadır (1-5).

Günümüzde, kullanıcılar, minimum çabayla maksimum yarar sağlayan ürünleri daha çok tercih etmektedirler. Tüketicilerin ürün seçimindeki en önemli kriterlerinden bir diğeri de yeni teknolojilerin kozmetik ürünlerde kullanılmasıdır. Tüm bunların ışığında, kozmetik endüstrisi, hem estetik, hem biyolojik etkili, hem de teknolojik açıdan üstünlük sağlayan ürünlerin geliştirilmesine yönelmişlerdir (1-6). Bu bağlamda, kontrollü salınım sistemler kozmetik ürünlerin özelliklerinin iyileştirilmesi pazara yeni ve daha etkin ürünler katılması açısından ümit vaad edici taşıyıcı sistemlerdir.

Kontrollü salım sistemleri (KSS), taşıdıkları etkin maddeyi önceden belirlenen hız ve sürede, istenen etki bölgesinde salabilen dozaj şekilleridir. Kozmetik sektöründe

kullanılan konvansiyonel dozaj şekillerinden en önemli üstünlükleri, KSS'lerle etkin maddenin istenen etki bölgesine hedeflendirilmesi mümkün olduğundan, muhtemel yan ve toksik etkilerin önlenmiş ya da azaltılmış olmasıdır. Bundan dolayı; kişinin ürünü günlük kullanım sıklığının azalmakta ve uyuncu artmaktadır. Özellikle, deriden emilimi az olan maddelerin emilimi bu sayede iyileştirilebilir. Öteyandan, stabilite sorunu olan maddelerin dayanıklılıkları artırılabilir (1-5, 7-10).

Tüm bu nedenlerle, günümüzde başta lipozomlar olmak üzere niyozomlar, mikrokapsüller, ultrazomlar, nanopartiküller gibi pek çok kontrollü salım sistemi kozmetik ürünlerin hazırlanmasında kullanılmaktadır (11). Bu ürünler, ciltte temizleme, görünümün estetik açıdan düzeltilmesi, bakım, nemlendirme ve koruma gibi beş etkinin lokal olarak oluşturulmasını sağlayabilirler. Etkin maddenin hedeflenen etki bölgesine ulaştırılması, maddenin formülasyonda optimum konsantrasyonda bulunmasını, istenen salım hızında kontrollü salım sisteminden dozaj şeklinden salımını ve vezikül ile etki bölgesi arasında istenen düzeyde dağılıma sahip olmasını gerektirir. Tüm bu özelliklere sahip kontrollü salım sistemlerinin hazırlanmasında en çok enkapsülasyon tekniklerinden yararlanır (6, 10, 12). Kozmetiklerde en çok kullanılanları mikrokapsüller, lipozomlar, mikrosüngerler ve nanopartiküllerdir.

Yapısal olarak lipozomlara benzeyen bir diğer kontrollü salım sistemi ise, niyozomlardır. Noniyonik yüzey aktif maddelerden hazırlanan tek veya çok tabakalı, tabakalar arasında sulu faz olan lipozom benzeri veziküllerdir. (13). Bu veziküller, sentetik noniyonik yüzey aktif maddelerin hidrasyonu ile hazırlanırlar. Ayrıca, kolesterol ve diğer lipidler de formüllerinde yer alır. Bu veziküler sistemler, hem amfifilik hem de lipofilik etkin maddeleri enkapsüle edebilmeleri açısından lipozomlara benzerlik gösterirler. Toksisisteleri çok düşüktür. Etkin maddenin istenen etki bölgesine hedeflenmesini sağlarlar (12). Niyozomlarla lipozomlar arasındaki önemli farklardan biri; polioksietilen alkil eter, polioksietilen alkil ester, sakaroz diesterleri gibi noniyonik yüzey aktif maddeler kullanılarak hazırlanmalarıdır. Yüzey aktif maddelerle hazırlandıkları için lipozomlardan daha stabildirler (5, 6, 12).

Niyozom formülasyonlarında, vezikül oluşturan amfifil, Span 60 gibi bir yüzey aktif bir madde de olabilir (5, 6, 12). Vezikül stabilitesi, kolesterol ilavesi ile sağlanır. Deriye uygulanan veziküllerde elektriksel yük, penetrasyon açısından önemlidir.

Niyozomlara topikal uygulamaya uygun elektriksel yük sağlamak için disetil fosfat ilave edilir (5, 6, 8, 12, 14, 15).

Niyozomların hazırlanmasında enerji girdisine gerek yoktur. Başlıca hazırlama yöntemleri ise (4-6, 12, 16);

- Eter enjeksiyon metodu: LUV(buyuk tek tabakali vezikul) tipi vezikül hazırlanmasında
- Film metodu: MLV(çok tabakalı vezikül) tipi vezikül için
- Sonikasyon: SUV (küçük tek tabakalı vezikül) tipi vezikül için
- Handjani-Vila ve arkadaşlarının metodu
- Ters faz buharlaştırma tekniği (REV) kullanılır.

Vezikül stabilitesi; yüzey aktif madde molekülleri arasındaki van der Waals çekim kuvvetleri; yüzey aktif madde moleküllerindeki yüklü gruplar arasındaki elektrostatik etkileşimlerden doğan itme kuvvetleri; yüzey aktif maddenin baş grubuyla ilgili entropik itici kuvvetler ve kısa aralıkta etkili olan itme kuvvetleri ile sağlanır (17).

Niyozomların kozmetikte kullanımı pek üstünlük sağlamaktadır (4-6, 12):

- a. Vezikül süspansiyonu genellikle su bazlı olarak hazırlanır. Bu da, yağ bazlı ürünlere oranla, kullanıcının uyuncu açısından üstünlük sağlar.
- b. Yapısındaki polar ve apolar kısımlar nedeniyle, amfifil, lipofil ve hidrofilyk moleküllerin enkapsülasyonunu mümkün kılar.
- c. Vezikül formülasyonu, çeşitli şekillerde ve kontrollü olarak gerçekleştirilebilir. Vezikül içeriği, boyut, lamelar yapı, sıkıştırılmış hacim, yüzey elektriksel yükü ve etkin madde konsantrasyonu gibi parametreler değiştirilerek istenen özelliklere sahip veziküller hazırlanabilir.
- d. Veziküller, depo görevi görebilir. Etkin maddenin önceden belirlenen hız ve sürede salınmasını sağlar.

- e. Ozmotik açıdan aktif, stabil sistemlerdir. Kendileri gibi enkapsüle ettikleri etkin maddenin de çevre koşullarından korunmasını sağlayarak dayanıklılığını arttırlar.
- f. Formülasyon çalışmalarında kullanılan yüzey aktif maddeler; çalışma, nakliye vb. işlemler için özel koşulları gerektirmez.
- g. Etkin maddenin deriden penetrasyonu arttırlar.
- h. Kullanılan yüzey aktif maddeler, biyobozunur ve biyoyumluurlar. İmmunojenik reaksiyonlara sebep olmazlar.
- i. Etkin maddenin istenen etki bölgesinde lokalizasyonu ve hedeflenmesini sağlarlar.

Niyozomların kozmetik endüstrisindeki ilk kullanımı, L'Oreal firması tarafından üretilen ürünler olmuştur. Piyasada, niyozom içeren kozmetik ürün sayısı günümüzde oldukça sınırlıdır (8).

1. GENEL BİLGİLER

1.1. At Kestanesi (*Aesculus Hippocastanum L., Hippocastanaceae*) Bitkisi

1.1.1. Tarihçesi

At kestanesi, Hippocastanaceae ailesinin ve *Aesculus* cinsinin bir üyesidir (1). Çiçekleri ise; dik piramit şeklinde beyaz veya pembe renktedir. Kalın kabuklu meyve yapısında olup içerisinde birden altıya kadar tohum bulundurabilir (Şekil 1.1) (1, 18). Yunanistan, Bulgaristan, Kafkas, Kuzey İran ve Himalaya dağlarına özgü olarak yetişen at kestanesi günümüzde Avrupa ve Rusya'nın bazı kesimlerinde kültüre edilerek yetiştirilmektedir (1).



Şekil 1.1: At kestanesi

1.1.2. Yetiştigi Yerler

Hippocastanaceae familyasındaki bitkilerin çoğunun vatanı Amerika'dır. Yaprakları, palmat yapıda olup, 3-9 foliollü dikenli bir kapsüldür (19). *Aesculus hippocastanum* (at kestanesi) yol kenarında ve parklarda çokça yetiştirilen büyük bir ağaçtır (18-20). At kestanesinin asıl vatanı Balkan yarımadasıdır. Bu bitkinin yaprakları, uzun saplı, palmat yapıda, 5-9 folioldür (19).

1.1.3. Özellikleri

At kestanesi tohumu içerisinde %3-6 oranında essin (aessin) adı verilen triterpen saponin karışımı, flavonoidler, tanen, yağ asitleri (lineloik asit, palmitik asit ve sterik asit), kumarinler (aesculetin, fraksin ve skopolin içeren) bulunmaktadır (1, 2, 18, 21). Burada asıl içerik, damar geçirgenliğini normalleştirmek için membran kılcal boruları üzerine etki eden essin'dir (1). Farelerde yapılan bazı *in vivo* çalışmalar da, essin'nin histamin ve serotoninenden kaynaklı damarlardaki yüksek geçirgenliği ve kimyasal kaynaklı enflamasyonları azalttığı tespit edilmiştir (1).

Oral yolla uygulanan essin, gastrointestinal kanaldan çok iyi absorblanamamaktadır. Hepatik ilk-geçiş etkisine uğrar (1). Yarılanma ömrü 1 ile 20 saat arasında değişmektedir. Doruk plazma seviyesine ($C_{p_{max}}$), oral uygulamadan 2-3 saat sonra ulaşılmaktadır (1).

İçeriğindeki essin gibi triterpenik saponozitlerden kaynaklanan antienflamatuar, vazokonstrüktör ve kapiler çatlamayı önleyici gibi bazı özelliklere sahiptirler (22,23). Ayrıca; tohumlar içeriğindeki flavonozitlerden dolayı, P vitamini aktivitesi gösterir (19, 20).

1.1.4. Tıp ve Eczacılıkta Kullanılışı

At kestanesi tohumu ekstresi, Avrupa'da yaygın bir şekilde kronik damar yetmezliklerinin yönetiminde kullanılmaktadır (1, 23). Birçok medikal durumlarda da kullanılabilir olduğu yönünde öneriler var ise de , kronik damar hastalıklarına iyi geldiğini ciddi manada destekleyen güçlü bilimsel kanıtlar bulunmaktadır (1, 23, 24).

Droğta %10 kadar essin kompleksi bulunur ve bu drog ile hazırlanan formülasyonlar hemoroid ve flebit gibi damar hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (18-20).

At keştanesinde bulunan saponinler, öksürük ilacı olarak kullanılmaktadır. Göğsü yumuşatıcı etkisi vardır (18). At keştanesinin diğeri bir önemli özelliği ise, toplardamarların tonüsünü arttırarak onları daraltması ve hyalürinaz ile elastazı kılcal damarlardaki porları küçültüp, dokulara sıvı geçişini engellemesidir (18, 23, 25). Bu etkiler sayesinde, toplardamar genişlemesi olan varis ve hemoroidlerin tedavisinde, burkulmalardan veya darbelerden dolayı, kılcal damarlardan dokulara sıvı sızmasından kaynaklı vücutta oluşan şişkinliklerin engellenmesinde ve iyileştirilmesinde kullanılır. Çünkü; bu gibi olaylarda şişmenin sebebi, kılcal damarlardan dokulara sıvının sızmasıdır (18, 26, 27).

At keştanesi ile hazırlanan merhem ve yağlar da haricen uygulandığında varisi tedavi edici etki gösterir. Öte yandan, at keştanesinin ödem giderici, böbrek ve mesane taşlarını düşürücü etkisinden faydalanılır. Taşın tahriş edici etkisiyle şişen idrar yolundaki at keştanesinin etkisiyle ödem iner ve taşın düşme ihtimali artar (18, 28).

1.1.5. At Keştanesi Tohumu (Hippocastani Semen)

Ovaryumun gelişmesi ile birlikte önce yeşil renkli, yuvarlak ve üzeri dikenli kapsül şeklinde bir meyva oluşur (19) Bu meyve, olgunlaştıkça dış kısmı esmerleşir ve üzerinde meydana gelen yarıklardan tohumları düşer. Olgun tohumları, **essin (Semen Hippocastani)**, adı verilen triterpenik saponozitler içerir (19, 26, 29).

1.1.6. Essin İzolasyonu

Essin maddesinin izolasyonu için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir (19, 20). Bunlardan endüstride kullanılan bir yöntemde; kaba toz edilmiş ve yağı alınmış droğun, karşı akım tekniği ile hesaplı oranda etanol-su karışımı kullanılarak 15-30 dakika boyunca tüketilmeksine ve daha sonra ise; santrifüj veya süzme işlemi ile çözeltinin berraklaştırılmasını kapsar. Elde edilen berrak çözelti, katyon tutucu reçineden

geçirilerek saflaştırılmakta ve yoğunlaştırılarak, essin kompleksi çöktürülmektedir (20, 29).

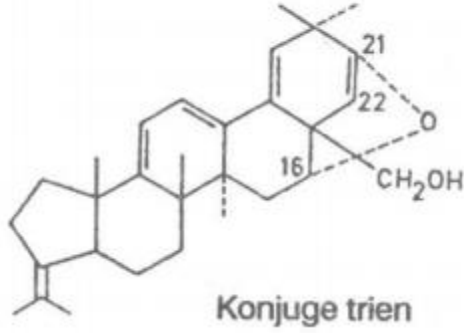
En çok önerilen teşhis yönteminde ise; 25 g at kestanesi tohumu kabuğu soyulduktan sonra toz haline getirilmektedir. Sonra, iki defa 100 ml petrol eteriyle (k.n. 40-60 °C) 5 dakika çalkalanmaktadır. Petrol eteri ekstrelerden çeker ocakta uzaklaştırılmaktadır. Kurutulan drog, 200 ml metanolle (%50 h/h) 30 dakika boyunca oda sıcaklığında çalkalanıp, daha sonra süzülüp, 50 ml metanolle (%50 h/h) yıkanmaktadır. Elde edilen süzüntü, ince tabaka kromatografisi ile incelenmektedir. 200 ml süzüntü, jenerasyonu yapılan kolona doldurulup, 60 damla/dakika hızda cam bir perkolatörün musluğundan akıtılmaktadır. Kolon; daha sonrasında, 20 ml metanolle (%50 h/h) yıkanmaktadır. Toplanan süzüntü, köpüklenmeye izin verilmeden su banyosunda 2/3 oranında uçurulup, +4 °C'de buzdolabında kristalizasyon için bekletilmektedir. Yirmidört saat sonra, kristaller süzülüp, sıcak su ile yıkanmaktadır. Elde edilen kristaller, desikatörde kurumaya bırakılmaktadır (21).

1.1.7. Bitkisel Ekstreten Essin Miktar Tayini

Farmasötik preparatlarda, genel olarak toz drog veya madde karışımları yerine saf maddenin kullanımı tercih edilmektedir. Bunun nedeni, formülasyon serilerinde içerik yeknesaklığı ve aktivite açısından standardizasyonun sağlanmasıdır. Bu yüzden, etken maddenin elde edilişi önem kazanmaktadır (21).

Etken maddeler, bitkide genellikle % 00.1-2 arasında oranlarda bulunurlar (21). Dolayısıyla, önce klorofil, pektin, anorganik tuzlar, yağlar gibi istenmeyen maddeler ortamdan uzaklaştırılır (21) .

Alman Farmakopesi'nde (DAB 9) semen hipocastani'deki essin'in fotometrik miktar tayini yöntemi Alman Farmakopesi'nde (DAB 9) verilmiştir. Buna göre; sülfirik asit ve demir (III) klorür'lü reaktif essindeki ozları ve ester şeklinde bağlı olan asitleri hidroliz eder. Böylece, aglikon serbest hale geçer. Bu sırada, C-16 ile C-21 arasında bir eter bağı ile konjuge olan trien sistemi oluşur (Şekil 2.2). Sonuçta; oluşan bu renkli ürünün spektrofotometrede 540 nm'deki maksimumj absorbanısı ölçülerek miktar tayini gerçekleştirilir (21).



Şekil 1.2 : Konjuge trien yapısı (21)

Bu yöntemde; bir g toz drog 100 ml % 65 (h/h) metanol çözeltisi ile birlikte 250 ml'lik yuvarlak alth balona alınır. Balon içeriği ile birlikte 0.1 g'lık hassasiyette tartılır. Daha sonra; su banyosunda yaklaşık 30 dakika kadar kaynatılır ve çözelti soğumaya bırakılır. Soğuyan çözeltinin ilk tartımdaki ağırlığına ulaşması için, % 65'lik metanol ile karıştırılır. Elde edilen karışım, süzülür. 30 ml süzüntü 100 ml'lik balona aktarılır ve vakum altında kuruyuncaya kaçar uçurulur. Elde edilen residue, 20 ml 0.1 N HCl ile çözündürülüp, 250 ml'lik ayırma hunisine aktarılır. Cam balonda 2 defa 5'er ml 0.1 N HCl ile yıkanır. Birleştirilen asitli yıkama çözeltileri, 20 ml n-propanol ve 50 ml kloroform ile birlikte 2 dakika çalkalanıp, alt faz ayrılır. Ayırma hunisinde kalan üst faza 30 ml 0.1 N HCl, 20 ml n-propanol ve 50 ml kloroform eklenip 2 dakika daha çalkalanır. Alt fazlar birleştirilip vakum altında çözücü uçurulur. Elde edilen rezidüe iki defa 10 ml peroksitsiz eter ile yıkanıp, eter fazı pileli süzgeç kağıdından süzülür. Süzüntü, 10 ml peroksitsiz eterle yıkanıp, yıkama çözeltileri atılır. Geriye kalan eterin uçurulması ile elde edilen kısım üç defa 10'ar ml susuz asetik asit ile 50 ml'lik balon jojeye süzülerek aktarılır. Yuvarlak dipli balon, süzgeç kağıdından az miktarda susuz asetik asit süzülerek yıkanır. Yıkama çözeltisi, bir balon jojeye süzülerek aktarılır. Susuz asetik asitle 50 ml'ye seyreltilir. Bu çözeltiden 5 ml alınıp, 25 ml'lik bir balon jojeye aktarılır. Demir (III) klorür, asetik asit çözeltisiyle 25 ml'ye seyreltilir. 60 °C'lik su banyosunda çalkalanarak degaze edilip, içerdiği hava kabarcıkları bertaraf edilir. Daha sonra, çeşme suyu altında soğutulurak oda sıcaklığına getirilir (21).

Aynı koşullar altında, 4.0 ml demir (III) klorür, asetik asit çözeltisi ve 0.1 ml susuz asetik asit kullanılarak kör çözeltisi hazırlanır (21).

Analiz çözeltisinin 540 nm'deki ekstinksiyonu, kıyaslama çözeltisi olarak kör çözeltisine karşı 1 cm kalınlığındaki kuvarz küvette UV-visible spektrofotometre de ölçülür (Eşitlik 2.1) (21).

Eşitlik 1.1:Spesifik ekstinksiyon (6)

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 60$$

1.1.8. Essin'in Kozmetikte Kullanılışı

Essin ile hazırlanan bazı preparatların deri üzerinde pozitif farmakolojik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Essin kompleksinin izolasyonu ile yapılan çalışmalarda yangı önleyici etkisinin olduğu görülmüştür. Mikro damar düzeninde ve damarların çevresindeki dokular üzerinde essin'in pozitif terapötik etkisi olduğu gösterilmiştir (3, 27, 30).

1980 yılında, at kestanesi ve essin'in yüz, vücut, eller, bacaklar ve ayaklar, vücut hijyeni, ayak hijyeni gibi kozmetik ürünlere uygulanabileceği belirtilmiştir (3). Son zamanlar da ise, essin yukarıda bahsedilen uygulama alanlarına ve bunların dışında şampuan, duş köpüklerine, kremlere, losyonlara ve diş macunları gibi birçok ticari ürün içerisine eklenmektedir (3).

Bütün bu uygulama alanları dışında yapılan farmakolojik çalışmalarda, essin'in yaşlanma karşıtı, güneşten koruyucu ve kan dolaşımı üzerinde pozitif etkisinin olduğu görülmüştür (3, 31).

1.2. Kozmetik nedir?

Kozmetikler, deri veya dış görünüşümüzle ilgili organ veya kısımların görünüşünü düzelterek güzelleştirme amaçlı kullanılan preparatlar, maddeler veya araçlardır şeklinde tanımlayabiliriz. 26 Şubat 1994 tarihli Resmi Gazete'de yayınlanan Türk Kozmetik Kanunu'na göre; "Kozmetikler; insan vücudunun epiderma, tırnaklar,

kıllar, saçlar, dudaklar, ve genital organlar gibi de ğişik kısımlarına, ağız ve dişlere ve mukozaya uygulanmak üzere hazırlanmış, amacı ve yan amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek ve korumak suretiyle iyi bir durumda muhafaza etmek ve görünümünü değiştirmek ve vücut kokularını düzeltmek olan, saç boyaarı ve saç rengi açıcıları da dâhil bütün preparatlar ve/veya maddelerdir”(Kozmetik K anunu, Resmi Gazete, 26 Şubat 1994, Sayı 21861) şeklinde tanımlanmaktadır (32).

1.2.1. Kozmetiklerin Tarihçesi

Kadınlar, en eski çağlardan bu yana görünüşlerini değiştirmek, daha güzel olmak amacıyla çeşitli faktörlerin öneminin farkındadır. Eski Mısır’da yapılan arkeolojik kazılarda, ölüer ile birlikte mezarlara koyulan eşyalara bakıldığı zaman, yüze sürülen boyaların karıştırıldığı küçük kaseler, merhem kapları bulunmuştur. Tüm bunlar, İ.Ö. 4000’lerde kozmetiklerin yaygın olarak kullanıldığıının kanıtı olarak göstermektedir (32, 33). Kullanılan bu güzellik ürünleri rahipler tarafınlar hoş kokulu bitkiler, tohumlar ve yağlar kullanılarak elde edilmiştir. Kozmetik amaçlı kullanılan bazı bitkilere örnek vermek gerekirse; kekik, ıtır, sedir ağacı, amber, sakız, reçine ve çeşitli çiçekler, yapraklar ve kökler sayılabilir. O dönemlerde hazırlanan kozmetik ürünlerin formülleri çok gizli tutulmuştur. Bu yüzden kozmetik yapımı antik dönemlerde çok önemli ve gizemli bir sanat dalı şeklinde başlamıştır. Yine, o dönemlerden kalma resimlerden ve mezarlarda bulunan kalıntılardan Eski Mısır’da göz makyajına önem verildiği anlaşılmaktadır. Mısırlı kadınların gözlerinin altını yeşil renge boyadığı, üst kapağa ise sürme çektikleri, ayrıca; kirpiklerini de boyadıkları bilinmektedir. Öte yandan, yapılan göz boyaarı, gözleri güneşin zararlı etkilerinden de korumaktaydı. Mezopotamya’da kadınlar gözlerine sürme çekmiş, saçlarına ve tırnaklarına kına yakmışlardır. Eski Yunan’lılar ise; güzel kokulu merhemleri kullanmışlar ve zambak ile çeşitli otların yetiştiriciliğine katkıda bulunmuşlardır. Yunan kültüründen etkilenen Romalılar ise, parfüm ve kozmetik ürünlerine merak salmışlardır. Mısır’dan getirilen sürmeler, gözler için kullanılırken, dudak ve yanakları renklendirmek için ise, kırmızı boyaarı, dişleri beyazlatmak için ise sünger taşından yararlanmışlardır (32).

Araplar ise eski dönemlerde çeşitli baharatları kullanıp kına yakma, sürme çekme geleneğini başlatmışlardır. Bu dönemde Haçlı seferlerinin olması ile birlikte

kozmetik ürünler Avrupa ülkelerine yayılmıştır. Soylular arasında süt banyosu çok önemli bir güzellik aracı olmuştur. Bunun üzerine İngiltere’de yaygınlaşan kozmetik sanayi ile ilgili olarak bir yasa tasarısı hazırlanmıştır. Fransa’da ise, parfüm ve güzellik ile ilgili bir sanayi kolu gelişmiştir. İspanya’dan getirilen kakao ve vanilya kremleri yüz beyazlaştırmak ve yumuşatmak amacı ile kullanılmıştır. Genel olarak; kozmetik ürünler 1920-1930’lu yıllar arasında kullanılmaya başlanmıştır ve kullanıldıkça da kozmetik endüstrisinde gelişme olmuştur. Ancak; kozmetik ürünlerin bilinçli bir şekilde kullanımı II. Dünya savaşından sonra olmuştur (32). Modern kozmetoloji 1950’lerde başlamıştır. 20. yy’ın sonlarında teknolojideki hızlı gelişmelerden dolayı ürün geliştirme çabaları ivme kazanmıştır.

1.2.2. Cilt Bakım Preparatları

1.2.2.1. Deri

Deri, vücut yüzeyini örten ve derinindeki yapıları sayesinde organizmayı enfeksiyon, yaralanma veya çeşitli fiziksel veya kimyasal etkilerden koruyan, en büyük organımızdır (34). Tek bir yüzey alanından oluşmaz. Yaklaşık olarak 7 kg ağırlığa sahiptir. Bu da toplam vücut ağırlığının %10’undan fazlasına karşılık gelir (10, 35). Derinin yüzey alanı 65 kg ağırlığındaki yetişkin bir bireyde yaklaşık olarak 18.000 cm²’dir (10). Deride pekçok periferik duyarlı sinir sonlanmaları bulunur. Bunların sayesinde, sıcak, soğuk, ıslaklık gibi özellikleri görmeden algılamamız mümkündür (35). Derinin içerisinde bulunan ter bezleri yardımıyla vücut ısısı ayarlanmaktadır. Yine, salgıladığı yağlı madde deriyi ve altındaki yapıları kurumaktan korumaktadır (35). Ayrıca, deri, sınırlı da olsa salgılama ve emilim özelliklerine sahiptir (35).

Topikal ilaç uygulama, diğer uygulama yollarına üstünlük arz eder. Ancak, transdermal yol ile uygulama tüm ilaçlara uygun değildir. Çünkü; deri çok etkili bir bariyer görevi üstlenmektedir. Bu da, ancak, deriden çok az miktarda ilacın emilmesine sebep olmaktadır. Stratum corneum, difüzyon direncinin en yoğun olduğu bölgedir. Burada, proteinik maddeler ile yağlar arasında kompleks bir ilişki mevcuttur. Buna bağlı olarak da hidrofilik ve lipofilik ilaçların taşınması farklılık gösterebilmektedir (10). Büyük moleküllü proteinler için st.corneum bariyer görevi görür. Emilim sınırlıdır. Arttırmak için formülasyonlara penetrasyon arttırıcıların ilavesi gerekir.

1.2.2.1.1. Derinin Anatomik Yapısı

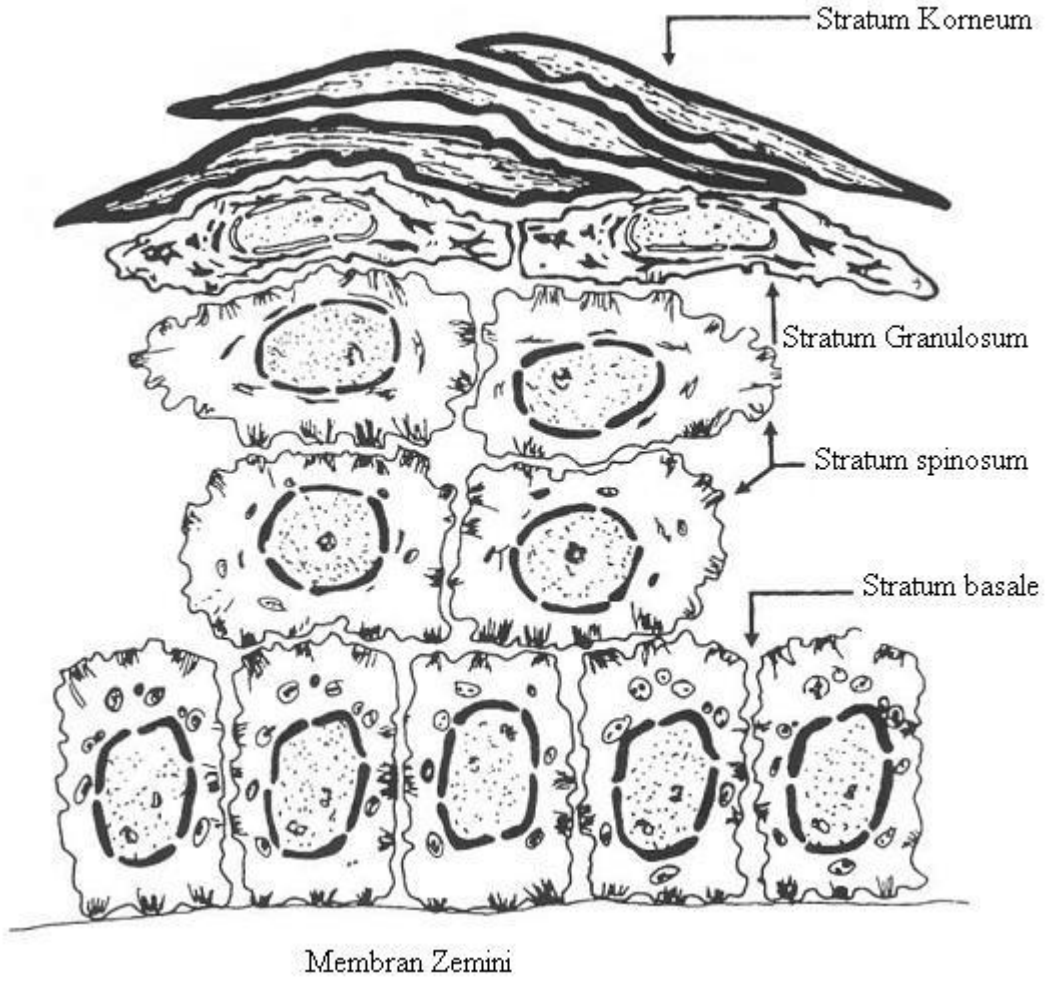
Deri üç ana tabakadan oluşmaktadır (35-37). Bunlar; epidermis, dermis ve hipodermis'tir (35, 37).

1.2.2.1.1.1. 1.2.1.1.1.Epidermis

Çok katlı yassı epitel hücrelerden oluşmuştur (34, 35, 37, 38). Bu tabakada damar bulunmaz. Ancak, farklı katlarında farklı yapılarda hücreler bulunmaktadır (34-38). "Stratum korneum" adı verilen yüzey katmanındaki hücreler, keratinize haldedir. "Stratum germinativum" denilen derin katmanında ise, çoğalabilme özelliğindeki hücreler bulunmaktadır (35, 37).

Epidermis'in alt yüzeyinde çukurluklar mevcuttur (1, 36). Bu çukurlara; dermis tabakasının yüzeyinde bulunan "papilla"lar girer. Bu bölge, farklı özellikteki iki tabakanın birbirine temas eden yüzeyini genişleterek daha sağlam bir şekilde bağlanmalarını sağlar. Ayrıca, epidermisin bu genişlemiş yüzeyi çoğalma özelliğinde olan tabaka olması nedeniyle de deri üzerinde meydana gelebilecek herhangi bir doku kaybını hızlıca telafi edebilmektedir (34-38).

Epidermis de yukarıda belirtildiği gibi kendi içinde katmanlara ayrılmış durumdadır. Epidermis, yüzeyden derine doğru stratum korneum, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum ve stratum basale'den oluşmaktadır (Şekil 2.3) (35-37, 39). Stratum korneum hariç diğer dört tabakaya, genel olarak, stratum germinativum da denilebilmektedir (34-36, 38).



Şekil 1.3: Epidermis'in yapısı (35)

Stratum korneum: Epidermis'in yüzeysel katmanını oluşturan keratinize yapıdaki tabakadır. Bu tabakanın kalınlığı, vücudun farklı yerlerinde farklılıklar göstermekle birlikte, 30-330 mikron arasında değişir (35, 36, 40). Düz, polihedral, çekirdeği olmayan, 40 µm uzunluğunda korneosit hücreleri içerir (10, 39). Korneosit hücrelerin boyutu değişkendir ve farklı yerlerde görülebilirler (10, 36, 40).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, stratum korneum'un görevinin daha net anlaşılmasını sağlamıştır (10). Yukarıda da belirtildiği gibi stratum korneum, deride bariyer görevi görmektedir. Bu da deri penetrasyonunu kolaylaştıran, çeşitli bileşenler içeren formülasyonların ve tekniklerin gelişmesine olanak sağlamıştır (10, 36, 39).

Stratum lucidum: Bu tabaka, ince olmakla beraber, hücreleri elaidin içerir (35). Elaidin, homojen ve şeffaf bir yapıya sahip olması nedeniyle stratum lucidum adını almıştır. Bu tabakada bulunan hücrelerin nukleus'ları ve hücre sınırları pek belirgin değildir (35, 36).

Stratum granulosum: Yassı hücrelerden oluşan iki veya üç katlı bir tabakadır. Bu tabakadaki hücrelerde küçük granüller bulunduğu için stratum granulosum olarak adlandırılır (35, 36).

Stratum spinosum: Çok katlı poligonal hücreler içerir (35). Bu hücreler, yüzeysel katmanlara doğru yassılaşırlar. Bu poligonal hücreleri birbirlerine sitoplazmik hücreler bağlamaktaysa da birbirlerinden zorla ayrıldıklarında hücrelerin dış yüzeyi diken gibi görünür. Bu görüntüden dolayı, bu tabaka "stratum spinosum" olarak isimlendirilir (35, 36).

Stratum basale: Stratum germinativum'un en derin tabakasıdır. Kök hücre ve çoğalan hücre tipleri bu tabakada bulunmaktadır (10, 36). Yapısı silindirik hücrelerden oluşmuştur. Bu nedenle, stratum silindricum da denilmektedir. Stratum basale'de oluşan yeni hücreler eskilerini yüzeye doğru iterler ve stratum korneum'a gelen hücreler çekirdeklerini kaybederler. Dolayısı ile, canlılık özelliklerini de yitirirler. Çekirdeklerini kaybettikleri için hücrelerin ortalarında bir boşluk oluşur. Bu boşluğun etrafında keratin adı verilen bir madde yer alır ve hücre, dıştan bir zarla sarılır. Bu şekilde sertleşen hücreler, vücudu korudukları için diğer tabakalardan daha önemli bir role sahiptirler (35, 36).

1.2.2.1.2. Dermis

Epiderminin alt kısmında bulunur. Yapısal ve besinsel olarak epidermisi destekler. Bu tabaka da kan damarları, sinirler; tüy folikülleri, kollajen ve elastin fiberleri bulunmaktadır (41). Yağlı bağ dokusu hücrelerinden oluşan, sağlam ve elastik bir yapıya sahiptir. Dermis vücudun değişik kısımlarında farklı kalınlıklardadır. El ayası ve ayak tabanının en kalın olduğu yerdir (34-36, 38). Kalınlığı 1-2 mm arasında değişmektedir (10).

1.2.2.1.3. Hipodermis

Hipodermis, tüm vücutta deri ile kasları örten “fascia profu”nda arasında bulunur (35). Ancak; dermis ile aralarında kesin bir sınır yoktur (10). **Lamina superficialis** ve **lamina profundus** olmak üzere iki kısımdan oluşur. Lamina superficialis’e yağ dokusunun fazla olmasından dolayı “panniculus adiposus” da denilmektedir. Bu doku, bazı insanlarda kalın olabileceği gibi, hiç bulunmayabilir de. Lamina profundus, yağ içermeyen çok ince bir zar şeklindedir. Bu iki lamina, vücudun büyük kısmında birbirine sıkıca yapışık halde bulunurlar. Ancak, karın duvarı ve göbeğin alt kısmı gibi bazı bölgelerde, bu iki tabakayı birbirinden ayırmak mümkündür (34-36, 38). Kalınlığı, 1-2 mm arasında değişmektedir (10).

1.2.3. Deriye Uygulanan Kozmetik Preparatlar

Deriye haricen uygulanan preparatlar; ilaçlar ve kozmetikler olarak iki grupta toplanırlar. İlaçlar, hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde kullanılırlarken, kozmetikler ise deri, tırnak, saç gibi organların görünüşünü düzelteren, güzelleştiren preparatlar olarak tanımlanırlar. Amerikan gıda, ilaç ve kozmetik kanununda kozmetik kelimesinin tanımı “dökülmek, serpilmek, ovulmak veya başka herhangi bir şekilde uygulanmak şartıyla vücudun herhangi bir kısmının temizlenmesi, güzelleştirilmesi, görünüşünün değiştirilmesi veya cazibesinin arttırılması amacıyla uygulanan preparatlar ve bunların hazırlanması için kullanılan maddeler” şeklinde yapılmaktadır (9, 39, 42)

Son yıllarda, deri yüzeyine uygulanan bu formülasyonlara besleyici, inceltici, zayıflatıcı, yenileyici özellikte maddelerin ilavesi ile yeni kozmetik ürünler oluşturulmuştur (9, 39). Eklenen bu maddeler, deride farklı hedef noktalarına etki gösterirler. Derinin en dış tabakası olan stratum korneum’un hedef alındığı ürünler epidermal su kaybını engelleyerek cildin nemli olmasını sağlarlar. Ter bezlerini etkileyen antipersipranlar veya hipodermis tabakasını etkileyenler ise zayıflatıcı veya inceltici ajanlar olarak kullanılabilirler. Bunlar gibi kozmetik tanımına tam olarak uymayan ve kozmetik-ilaç arasında ara ürün niteliğinde olan gruplara ise; “*kozmesötik*” denir (9, 39, 42). Bunlar daha ziyade dermatolojide önemlidir.

Kozmetiklerin dermatolojide kullanımı üç temel öğeden oluşur (9, 32, 39).

- a. Cilt temizliği
- b. Cildin nemlendirilmesi
- c. Cilt bakım ürünleri

Cilt temizliğinde kullanılan ürünler

- Sabunlar ve sindetler (yüzey aktif temizleyiciler)
- Yağ içermeyen temizleyiciler
- Temizleyici kremler
- Tonikler ve sıkılaştırıcılar
- Temizlik maskeleri

Cildin nemlendirilmesinde kullanılan ürünler

- Oklüzif yağlar
- Su çekici humektanlar
- Hidrofilik maddeler
- Güneşten koruyucular

Cilt bakım ürünlerinde kullanılan ürünler

- Yumuşatıcı kremler
- Yumuşatıcı losyonlar
- Temizleyici kremler
- Yüz maskeleri
- Ter kokularını önleyen ürünler
- Traş preparatları
 - Traş sonrası kozmetik bakım ürünleri
 - Traş ürünleri

1.2.3.1.1. Cilt Temizliğinde Kullanılan Ürünler

1.2.3.1.2. Sabunlar ve Sindetler

Deri temizliğinde sıkça kullanılan ürün gruplarıdır (9, 39, 43). Sabunlar anyonik yüzey etken maddelerdir ve pH'sı alkalidir. Oysa, derinin normal pH'ları asidiktir. Bu nedenle, sabunla, deride kuruluk, kızarıklık, yanma gibi etkilere yol açarlar. Yüzey etkin madde olmalarından ötürü sabun ve de emülsiyon oluşturabilmenin yanı sıra, temizleme ve köpük oluşturma özelliklerine sahiptirler. Sabun, kir ve deri arasındaki tutunmayı azaltarak kirin deriden uzaklaştırılmasını sağlar (9, 44). Sabunun yapısını temel olarak; yağlandırıcı maddeler, antioksidanlar, parfüm yağları, renk maddeleri, alkaliler, bitkisel ve hayvansal yağlar oluşturmaktadır. İçerikleri değiştirilerek, farklı amaçlar için farklı sabun türleri hazırlanabilmektedir. Lanolin, lesitin, yağ alkolleri gibi yağlandırıcılar sabun formülasyonlarına ilave edilerek, temizleme işlemi sonrasında derinin tekrar yağlanması sağlanmaktadır. Burada, derinin kuruması önlenerek, deri için olumlu bir etki sağlanmış olur (9, 43, 45).

Sabuna özel bir görev sağlamak amacı ile eklenen tüm bileşenler kozmetik kurallara ve standartlara uygun olmalıdırlar. Örneğin, yağlı ciltler için kullanılan sabunlar, parfüm ile birlikte kil içerebilirler veya kuru ciltler için kullanılan sabunlarda nemlendirici olarak sodyum lauril sülfat, kakao yağı, lanolin, mineral yağlar kullanılabilir. Ayrıca; sabun içeriklerine triklosan veya triklokarbon gibi maddeler eklenerek hem derinin temizlenmesi hem de bakteriyel flora değiştirilebilir (9, 44, 45).

Bebek sabunlarının alkali yapıda olmaları ve yapılarında bulunan yağ asitlerinin deride irritasyona yol açmalarından ötürü, bunların yerine yüzey etkin maddeler kullanılarak daha az irritasyon etkisine sahip "sindet" veya "sabunsuz sabun" olarak adlandırılan sentetik deterjan esaslı temizleyiciler elde edilmektedir (9, 43, 46).

1.2.3.1.3. Yağ İçermeyen Temizleyiciler

Bunlar su, gliserin, sodyum lauril sülfat, stearil alkol ve propilen glikol içeren yağsız sıvı ürünlerdir. Sabun ve suyu kullanmadan cilt temizliği yaparlar. Kuru ve nemli deri yüzeyine uygulanabilirler. Cilt yüzeyinde köpük oluşturarak, oluşan bu köpükle de

kirleri uzaklaştırılmasını sağlarlar. Hassas ve dermatite yakın ciltlerde, yüz kozmetiklerinin temizlenmesinde kullanılırlar (9, 47).

1.2.3.1.4. Temizleyici Kremler

Temizleyici kremler, temelde iki amaçla hazırlanırlar; hem yüzü temizlemek, hem de cildi nemlendirmek. Bu tür kremlere “cold krem” de denilmektedir. Kuru ciltlerin, kozmetik temizliğinde kullanılırlar. İçeriklerinde su, mineral yağ, vazelin ve mum vardır (9, 48).

1.2.3.1.5. Tonikler ve Sıkıştırıcılar

Bu gruptaki preparatlar derinin yağının temizlenmesi ve sıkıştırılması için kullanılan, alkol ve koku içeren ürünlerdir (9). Temizleme sonrası, ciltte kalan sabun ve yağların bıraktıkları film tabakasını ortadan kaldırırlar ve deride ferahlatıcı bir etki bırakırlar. Her cilt tipi için ayrı bir formülasyon geliştirilebilir. Yağlı ciltler için hazırlanan ürünlerde alkol içeriği biraz daha fazladır. Eğer, yağlı ciltler için hazırlanan ürün, normal ciltler için kullanılırsa, ciltteki tüm yağı uzaklaştırılacağından daha sonraki temizleme işlemi cilde rahatsızlık vericektir. Kuru cilt tonikleri ise, alkol içermez (7). Temizlik sonrasında kullanılan bu ürünler, özellikle T bölgesi denilen, alın, burun ve çeneyi içine bölgedeki sebum üretimini kontrol altına alıp cildin yağlanma olasılığını azaltmaktadırlar. Bu ürünler, cilt bakımının ikinci basamağını oluşturmaktadırlar (7).

1.2.3.1.6. Nemlendirici Ürünler

Derinin dış ortamla sürekli temas halinde olan katmanı stratum korneumun temel görevi, su kaybına karşı derinin nem miktarını korumak, sağlıklı deri yapısını sürdürmektir (9). Derinin önemli bir diğer fonksiyonu da, dehidrasyonu önlemektir. Normal sağlıklı deri, esnek ve elastiki bir yapıdadır. Bunu da stratum korneum'un içeriğindeki %10'dan fazla su içeriği ile sağlarlar. Derinin tüm bu özelliklerini devam ettirebilmesi uygun bir cilt temizliği, gün boyu koruyuculuk, geceleri optimum hidrasyon sağlayan nemlendiricilerin kullanılması ile mümkün olur. Normal koşullarda, sağlıklı bir ciltte bulunan %10'luk su içeriğindeki azalma, cildin kurumasına yol açar. Bu yüzden ciltte çatlama, kabalaşma ve kaşıntı meydana gelir. Dış ortamda buharlaşma

yolu ile artan transdermal su kaybı, alttaki epidermal ve dermal dokulardan telafi edilir. Nemliliğin devamı için stratum korneum tabakası çok önemlidir. Nemlenme olmazsa deri kuru, kaba ve kepekli yapıya sahip olur. Stratum korneumdaki lipit bariyerin çevresel faktörlerden veya uygulanan kimyasallardan dolayı bozulması ile görünümde olumsuzluk ortaya çıkar. Hümektan ve lipit içeren nemlendirici ürünlerin haricen uygulanması ile bariyerin fonksiyonu düzeltilebilir. Bütün bunlardan da anlaşılacağı gibi nemlendiricilerin asıl görevi, stratum korneumun rehidrasyonunu sağlamaktır. Bu da dört şekilde gerçekleşir (9).

1.2.3.1.6.1. Oklüzif Yağlar

Transdermal su kaybını geciktiren örtücü yağlardır (9). Bunlar; ya yağ içinde su ya da su içinde yağ şeklinde emülsiyon formundadırlar. Yağ içinde su emülsiyon tipi şeklinde olanlar, deri yüzeyinde bir film tabakası oluşturarak etki gösterirler. Su içinde yağ emülsiyon tipinde olanlar ise, stratum korneuma % 85'e varan oranda su sağlayarak etki yaparlar. Bu tip emülsiyonların kozmetik kabul edilebilirlikleri diğerlerine göre daha iyidir (9).

1.2.3.1.6.2. Nem Çekici Hümektanlar

Stratum korneumun rehidrate edilmesinde etkin olan bu tür hümektanları içeren kozmetiklerin temel prensibi, atmosferde nem oranı yüksek olduğu zaman ortamdan su çekerek; düşük olduğu zaman ise; epidermis ve dermisten su çekerek stratum korneum tabakasının nemlenmesini sağlamaktır. Bu tip maddelere örnek olarak; gliserin, sodyum laktat, hiyalüronik asit verilebilir (9).

1.2.3.1.6.3. Hidrofilik Maddeler

Hidrofilik maddelerin cilt bakım ürünlerinde kullanılmasında amaç; deride yumuşaklık sağlamak ve suyun buharlaşmasına karşı koruyucu özellik oluşturmaktır (9). Böylece, deri, hem dış etkilere karşı korunmuş, hem de doğal parlaklığı sağlanmış olur. Başlıca hidrofilik nemlendiriciler hiyalüronik asit, yüksek molekül ağırlıklı yeni bir hidrofilik madde olarak bazı pahalı nemlendiricilerin formülasyonunda yer almaktadır (9).

1.2.3.1.6.4. Güneşten Koruyucu Ürünler

Deri, güneş ile direkt temas halindedir. Güneşten aldığı enerjiyi toplama, işleyerek dağıtma ve aynı zamanda, zararlı etkilerinden altındaki yapıları koruma görevine sahiptir (9, 49). Tüm bu işleri, düzgün ve sağlıklı bir şekilde yapabilmesi için güneşten yararlanırken zarar görmemesi gerekir. Çünkü; günümüzde güneş ışınları ile bazı kanser türleri arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla, güneşten korunmanın önemi gün geçtikçe daha da artmaktadır. Güneş ışınları, deriye bronzlaşma ile sağlıklı bir görünüm kazandırmış olmasının yanısıra uzun vadede erken deri yaşlanmasına yol açabilir (9, 49-51). Güneşten koruyucu kremler, deri yanıklarını, ciltteki lekelenmelerinin oluşumunu önlerler. Güneşten koruyucu kremin etkinliğini devam ettirebilmesi için, su içinde kaldığı sürece ve terleme sonucunda akıp gitmemesi gerekmektedir. Suya ve tere dayanıklı olmalıdır. Güneşten koruyucuların gün içinde sıklıkla uygulanmasının gerekliliğini ortadan kaldırmak için, fotoprotektif ajanları deriye bağlayan sistemler kullanılmaktadır. Güneşten maksimum korunmanın sağlanabilmesi için, güneşten koruyucuların homejen bir şekilde ve ince bir tabaka halinde deriye uygulanması gerekmektedir (9).

Son yıllarda; güneşten koruyucu maddeler bazı kozmetik formülasyonların içerisine de ilave edilmektedirler (51). Eğer, bir ürünün üzerinde güneşten koruyucu faktör (SPF; sun protection factor) değeri yazmıyorsa bunun 4-6 olduğu kabul edilir. Güneşten koruyucu bir ürünün SPF değeri en az 15 ise, bu ürün ilaç olarak kabul edilmektedir. Günümüzde, bu özelliklere sahip birçok cilt tipine uygun nemlendirici veya fondöten bulunmaktadır. Bununla beraber, hem nemlendirici hem de güneşten koruyucu özelliği bünyesinde birlikte bulunduran fondötenler de mevcuttur (9).

1.2.3.1.7. Cilt Bakım Ürünleri

1.2.3.1.7.1. Kremler

Farmasötik kremler, ilaç içeren kremlerdir. Kozmetik kremler ise, ilaç (etken madde) içermeyen kremlerdir. Kremler, kullanılış yerlerine göre, belirlenen özelliklere sahip değişik şekillerde hazırlanan, yarı katı emülsiyon tipinde preparatlardır. Bu tip

kremlerde yağlı faz miktarı, yağlı fazın terkiibi, sulu fazın terkiibi ve emülsifyan karakterlerdeki maddeler kremin karakterini ortaya koymaktadır (7, 52).

Emülsiyon tipi yağ/su veya su/yağ olabilmektedir (7). Burada belirleyici özellik kullanılış yeridir. Örnek vermek gerekirse, el kremi olarak yağ/su, yumuşatıcı krem olarak su/yağ tipi kullanılmaktadır. El kremlerinde %10-20 arasında değişen yağ oranına karşılık, yumuşatıcı kremlerde %45 oranında yağlı faz bulunmaktadır. Bu preparatların kullanılış amacı ile erime noktası arasında bir ilişki vardır. Bu durum yağlı fazın terkiibini sağlamaktadır (7).

Yağlı fazın terkiibine giren maddeler arasında parafin, vazelin, hidrokarbonlar, mumlar, yağlı moleküller yer alır. Ayrıca; bazı esterler veya kompleks yapı gösteren maddeler de bulunabilmektedir (7).

Sulu fazın terkiibinde ise, gliserin, sorbitol, propilen glkol gibi nemlendirici maddeler ile selluloz, zamk (kitre) gibi koloidal yapıdaki maddeler yer alırlar (7).

İyi bir kozmetik krem stabil ve iyi görünüşlü olmalıdır. Ayrıca deriye uygulandığı zaman erimeli veya yumuşamalıdır. İçerisindeki su uçunca viskoz bir hal almamalıdır (7)

Kremlerin emülsiyon tiplerine göre özellikleri değişiktir (7).

Su/yağ tipi emülsiyonların özellikleri şöyle sıralanabilir (7):

- ✓ Bu tip emülsiyonlar koruyucu, düzeltici, nemlendirici ve temizleyici kremlerde kullanılırlar.
- ✓ İçeriğindeki su uçarken, deride ferahlatıcı bir etki oluşur.
- ✓ İçeriklerinde fazla miktarda su olabildiği için ekonomiktirler.
- ✓ Deriyi temizlerken, içeriğindeki su fazı suda çözünen kirlerin uzaklaştırılmasında yardımcıdır.
- ✓ Su/yağ tipi kremler, hem suda çözünen kirlerin hem de ter ile birlikte emülsifiye olmuş kirlerin uzaklaştırılmasında yardımcıdırlar.
- ✓ Burada sürekli faz yağ olduğu için, suda çözünebilen etken maddeler eklenmemelidir.
- ✓ İçeriklerine eklenen parfümü çözme sorunları yoktur.

- ✓ Yüzeysel film tabakası genellikle katı özellikte olup emülsiyon damlacıkları küresel değildir.
- ✓ Dış fazın viskozitesi preparatın stabilitesini etkileyici faktördür.

Yağ/Su tipi emülsiyonların özellikleri (7):

Kozmetoloji alanında yağ/su tipi kremler denince daha ziyade stearat kremleri düşünülür (7). Bu kremler;

- ✓ Kolayca formüle edilip hazırlanırlar.
- ✓ Ekonomiktirler.
- ✓ Sıcaklık değişimlerinden fazla etkilenmezler, kolayca bozulmazlar.
- ✓ Yağ fazı hemen kokuşmaz.
- ✓ Emülsifiye edici sistem güçlü bir sistemdir. Bu kremlerde ana emülgatörün (sodyum stearat) yanısıra, stearik asit gibi yardımcı bir emülgatör de bulunmaktadır.
- ✓ Kullanılan alkaliye göre değişik kıvamlarda elde edilebilirler. Uygun bir şekilde formülize edilirse, eklenen stearik asit krem içerisinde tekrar kristalize olmayacaktır. Ancak; küçük parçalar halinde dağılacaktır. Bu da, kremin yaldızlı bir görünüm almasını sağlayacaktır.

Stearat kremlerinin dezavantajları (7):

- ✓ Yüksek sabun içeriklerinden ötürü bazı cilt tiplerinin bu kremleri tolere edememesi,
- ✓ Stearik asitin yumuşatıcı veya besleyici bir etkisinin olmayışıdır.

1.2.3.1.7.2. Yumuşatıcı Krem ve Losyonlar

Cildin kurumasına ve korunmasına yardımcı olan preparatlardır. Kuru bir cilt, pul pul görünümü, kaba ve elastikiyeti azalmış ve çatlamış bir şekildedir. Kuruluk, cildin su miktarına bağlıdır. Dolayısı ile de yumuşatma mekanizması ancak suyun korunması ile gerçekleşir. Deriyi esnek ve yumuşak şekilde tutan temel yapı, sudur. Stratum korneumda su oranının %10'un altına inmesi ile kuru deri belirtileri ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, kuru derinin en önemli nedeni ise stratum korneum'un hücreleri

arasında bulunan epidermal lipitlerin azalmasıdır. Çünkü; bu lipitler, suyun buharlaşmasını engelleyerek, suyun deride tutulmasını sağlamaktadırlar (7).

Yumuşatıcı preparatlar ise; cilt üzerinde ince bir film tabakası oluşturarak derideki suyun uçmasına engel olurlar. Bu tabakayı oluşturan maddeler arasında yağda çözünen mumlar veya suda çözünen gliserin, sorbitol örnek olarak verilebilir. Yumuşatıcı kremler yağ/su, su/yağ tipi emülsiyonu şeklinde hazırlanabilirler. İçeriklerindeki yağ miktarı, yağ/su tipi formülasyonlarda %25-65, su/yağ tipinde ise %45-80 arasında değişiklik gösterebilmektedir (7).

Yumuşatıcı losyonlar da yağ/su veya su/yağ şeklinde formüle edilebilir. Buradaki yağ oranları ise, yağ/su tipi formülasyonlarda %10-35, su/yağ tipinde ise %45-80 oranındadır (7).

Losyonlarda yağlı ve mumlu konsantrasyonları kremlere göre daha düşüktür. Yağ/su veya su/yağ şeklinde hazırlanabilirler. Yağ/su tipi formülasyonlarda su miktarı daha fazla, su/yağ tipinde ise aynıdır. Burada yağlı maddeler mumlu maddelerin yerini alırlar ve daha az yağlı görünüş olur (7).

1.2.3.1.7.3. Temizleyici Krem ve Losyonlar

Bu tip preparatlar, makyaj kalıntılarını, havadan gelen kirlilikleri, yağ ve terbezlerinin salgılarını emülsiyon oluşturarak ve yağlı fazın çözücü etkisiyle temizlemek amacı ile kullanılırlar. Sabuna göre, daha az tahriş etmelerinden ve kolay uygulanabilir olmalarından ötürü tercih edilmektedirler. Uygulandığı kısımda yumuşak ve cildi kurumaya karşı koruyan bir tabaka oluştururlar. Böylece hem etkili bir temizlik sağlarlar, hem de cildin kurummasını engellerler (7).

Farklı şekillerde formüle edilebilirler (7).

- ✓ Balmumu-boraks emülsiyon formülasyonu şeklinde hazırlanabilirler. Bunlar su/yağ tipi emülsiyonlardır ve yüksek oranda vazelin likit içerirler. Kremler, ciltte ovularak uygulanınca suyu uçar, faz değişimi gerçekleşir ve temizleme işlemi kolaylaşır.

Bu tip formülasyonlarda emülsiyon tipini belirleyen değişkenler arasında yağ-su arasındaki oran, kremin yapısına katılan diğer maddeler, sıcaklık sayılabilir.

- ✓ Sıvılaştıran kremler: cilde hafif masaj yapılarak uygulandıklarında sıvılaştıran karışımlardır. Vücut sıcaklığında eriyebilecek yapıdadır. Saydam görünümlüdürler. Ancak, içeriklerine çinko oksit, magnezyum stearat gibi maddelerin eklenmesi ile opak görünüm temin edilebilir.
- ✓ Değişik tip emülsiyonlar: genel olarak yağ/su tipi olanlar kullanılır. Yağlı faz miktarı; %30-70 arasında değişir. Esas temizlik özelliği gösteren kısım bu kısımdır. Tween ve Span gibi emülgatörler formülasyonlarda kullanılabilir. Sabunlar; cilt üzerindeki asit tabakasını alkaliye kaydırır ve alkali ortamda patojen mikroorganizma daha kolay ve rahat bir şekilde etki gösterirler. Bu durumlarda laktik asit gibi cildin pH oranını aside dönüştüren maddeler formülasyona eklenilebilir. Ayrıca bu formüllere diklorofen, bitonal gibi antiseptiklerde konulabilir.

Temizleyici losyonlarda da yağ/su tip emülsiyonlar tercih edilmektedir. Bu tip preparatlarda yağ oranı %15-30 arasında değişmektedir. formülasyonlarda Kremler ile kıyaslandıkları zaman içeriklerinde daha fazla su içerirler. Ayrıca daha kolay uygulanabildikleri ve kolayca yayıldıkları için bazı kremlerden daha kullanışlıdır. Hazırlama aşamasında stabilite ve viskozite açısından sorunlar ortaya çıkabilir (7).

- ✓ Losyonlar özellikle hafif makyajların temizliğinde veya sabah yüz temizliğinde sabun yerine kullanmak için önerilebilir.
- ✓ İçeriğinde alkol bulunan ve şeffaf olan emülsiyon tipi temizleyiciler, hızlı bir temizleme ile beraber ciltte ferahlık hissini oluştururlar.
- ✓ Süt benzeri emülsiyonlar, yağ/su tipindeki sıvı emülsiyonlardır.
- ✓ Bu tip ürünler cilt tipi normal-yağlı arasında olan kişilere önerilmektedir.

Jeller ise (7);

- ✓ Cildi hem temizleyip hem de nemlendirirler.
- ✓ Özellikle makyaj temizliğinde kullanılırlar.
- ✓ Sulu jel yapısındaki preparatlar ya hiç yağ içermezler ya da çok az içerirler. Yine, hafif makyaj temizliğinde kullanılabilirler.

- ✓ Yağlı jeller, emülsiyon ya da sıvı kristal yapıdadırlar ve ağır makyaj temizliğinde kullanılırlar.

Köpükler (7);

- ✓ Temizleme özellikleri çok iyidir.
- ✓ İçeriklerinde nemlendirici ve yumuşatıcı vardır.
- ✓ Yüzey etken maddeler, köpük oluşturmada kullanılır.
- ✓ Su ile köpürtülerek yüze uygulanır ve su ile yıkanarak ciltten uzaklaştırılırlar.
- ✓ Görünümleri, yumuşak bir krem gibidir.

1.2.3.1.7.4. El Kremleri ve Losyonları

Ellerde oluşan bozulmaları azaltmak ve cildi soğuk havalardan korumak amaçlı kullanılırlar (32). Eller su içine girdiği zaman epiderma su hapsederek şişmektedir. Bu şişme sonucu, en dış tabakayı oluşturan stratum korneum parçalanır. Sudan çıkınca epiderma kurumaya başlar ve tekrar eski halini alır. Ancak, stratum korneumun parçalandığı için dolayı eski haline dönemez ve pürüzlü bir görünüm olur. El kremleri, deri yüzeyini örterek, bir film görevi görürler ve deriyi rehidrate ederler. Böylece, kurumuş, büzülmüş hücreyi düzelterek onların düzgün bir şekilde görünmelerini sağlarlar. Formülasyonlarına değişik maddeler girebilir (32).

- ✓ Yumuşatıcı maddeler:
Lanolin ve türevleri, hidrokarbonlar kullanılabilir.
- ✓ Koruyucu tabaka oluşturanlar:
Formülasyona; balmumu, sellüloz, zamp tipi maddeler konulabilir.
- ✓ Tedavi edici maddeler:
Ellerin çatlaması veya çizilmesi sonucunda oluşan tahrişe karşı içeriğinde allantoin (%0.01-0.1) gibi maddelerin kullanılarak hazırlandığı preparatlardır.
- ✓ Nemlendirici maddeler:
Gliserin, sorbitol veya propilen glikol gibi maddeler yaklaşık %10 oranında formüllere ilave edilerek, preparat ile hava arasındaki nem miktarını düzenlemeye yardımcı olurlar.
- ✓ Emülgatör maddeler:
Kullanılan emülgatörler; anyonik, katyonik veya noniyonik yapıda olabilirler.

Genellikle yağ/su tipi emülsiyon yapısında preparatlardır ve yağ miktarı, bu tip kremlerde %10-15 iken losyonlarda ise %5-15 arasında değişebilmektedir.

1.2.3.1.7.5. Yüz Maskeleri

Yüze sıvı veya pat şeklinde uygulanabilirler. Yüze sürüldükten sonra, bir süre bekletilirler katılaştıran preparat cildin görünüşünü düzeltmek, geçici bir gerginlik sağlamak ve temizlemek amacı ile kullanılabilir. Günümüzde yüz maskelerinin içerikleri ve kullanım amaçları oldukça farklılık gösterebilmektedir. Cildin yağ oranını azaltmak, kir ve siyah noktaları uzaklaştırılması amacıyla kullanılırlar. Maskelerin uygulama şekilleri de birbirinden farklılık göstermektedir (32).

- ✓ Bir kısım maskeler soyularak (peel-off),
- ✓ Bir kısmı silinerek (wipe-off),
- ✓ Veya yıkanarak (rinse off, wash-off) ciltten uzaklaştırılabilir.

Soyularak uzaklaştırılan maskeler; jel veya pasta şeklinde iken diğerleri ise; krem, jel, çamur veya köpük şeklinde formülize edilebilirler (32).

İdeal bir maskede aranan özellikler şöyledir (32);

- ✓ Pürüzsüz, kokusuz ve homojen yapılı bir pat oluşturmalıdır.
- ✓ Uygulandıktan hemen kısa bir süre sonra kurumalı ve cilde zarar vermeden çıkartılabilmelidir,
- ✓ Yüze gerginlik hissi vermelidir.
- ✓ Cildi temizlemelidir.
- ✓ Toksik ya da irritan olmamalıdır.

Hazırlanan yüz maske preparatları, mumlu, kauçuklu, hidrokolloid veya killi preparatlar şeklinde olabilir. Mumlu preparatların içeriğinde parafin mumu veya vazelin gibi maddeler yer almaktadır. Kauçuklu preparatlarda ise, önemli olan uygulama sonrasında maskenin kuruyup su geçirmeyen düzgün bir yüzey oluşturmasıdır. Cildin solunumu engellenir ve böylece kan dolaşımının hızlanması sağlanır. Yüzde hafif şişmeler meydana gelebilir. Ancak; maske çıkartıldıktan sonra , şişlik iner. Hidrokolloid preparatların formülünde kitre, jelatin, kazein, karboksimetil

selüloz, arap zamkı kullanılabilir. Bu preparatların içerisinde gliserin, sorbitol eklenebilir. Killi preparatlarda ise; kaolin gibi killer kullanılabilir. Pat şeklinde hazırlanan bu preparatlar, yüze uygulandıktan sonra kurur ve sertleşir. Daha sonrası ise; büzülme özelliği gösterirler. Yüzde astrenjan bir etki oluşturup ve yüzü temizlerler (32).

1.2.3.1.7.6. Ter Kokularını Önleyen Ürünler

Ter, ter bezlerinden salgılanan bir sekresyondur. Vücutta ter bezleri 2 çeşittir.

- ✓ Birincisi (Eccrine; vücudun her yerine dağılmış olan ter bezleridir. Bu bezler; su gibi ter salgısı yapar. Bunların içeriğinin %90-99.5'i sudur. Ayrıca; terkinde anorganik maddeler vardır ve pH'sı 4-5.5 civarındadır. Görevi, vücudu serinletmektir (32).
- ✓ İkinci çeşit ter bezi (apocrine) ise; vücudun koltuk altı, kulak, göğüs gibi yerlerinde olan ter bezleridir. Bunlar; genelde, kıl folikülleri ile birlikte bulunurlar ve salgıları beyaz gri süt görünümündedir. Salgılandığı zaman kokusu yoktur. Ancak, cilt yüzeyine çıkınca, cilt üzerinde bulunan gram pozitif bakterilerin etkisiyle parçalanırlar ve istenmeyen koku oluştururlar (32).

Bakteriler tarafından oluşturulan kokunun azaltılması veya yok edilmesi değişik şekillerde yapılabilir (32):

- ✓ Atropin gibi terlemeyi önleyici ilaçların ağızdan alınarak ter bezlerinin çalışmasını önlemekle sağlanabilir. Bu tip preparatlara "antiperspiranlar" adı verilir. Sistemik etkili oldukları için bazı yan etkilere sahiptirler. Dolayısıyla kullanımlarında dikkatli olmak gerekir.
- ✓ Terin deri yüzeyine çıkmasını önleyerek, diğer bir deyişle ter yollarının tıkanması ile terlemenin önlenmesi sağlanabilir. Bunun için; kozmetik antiperspiranlar kullanılır. Ancak, etki mekanizmalarından dolayı enfeksiyona yol açabilirler.
- ✓ Stratum korneum'a çıkan terin yıkanarak temizlenmesi ile koku önlenir.
- ✓ Bölgedeki bakterileri uzaklaştırarak veya çoğalmalarını önleyerek yani terin bakteriyolojik dekompozisyonunu azaltarak, ter kokusu önlenir.

- ✓ Çirkin kokuyu bastırarak daha hoş kokuların kullanılması ile ter kokusunun azaltılması mümkün olur.

gibi yollar ter kokusunu azaltmak için kullanılabilir.

Terlemeye yani ekrin bezlerinin salgılarına engel olan preparatlar “antiperspiran” ürünlerdir. “Deodoranlar” ise, apokrin ter bezlerinin salgılarını dekompoze ederek, kötü koku oluşturan bakterileri ortadan kaldırarak, antibakteriyel etki gösteren ve istenmeyen kokuları güzel kokusu ile maskeleyerek etki gösteren ürünlerdir. Ekrin ter bezleri vücudun her yerine dağılmıştır, apokrin ter bezleri ise koltuk altı, kulak, göğüs gibi belirli yerlerde ve genelde de kıl folikülleri ile birlikte bulunurlar. Her ikisinden de salgılanan ter, deri yüzeyine çıktığı zaman steril ve kokusuzdur. Ancak, yukarıda da bahsedildiği gibi ortamda bulunan mikrobiyal kontaminasyon ve üremeden ötürü istenmeyen kokular oluşur (32).

Bir deodoran içeriğindeki aktif bileşenler ölçülü, ekonomik ve kozmetik olarak uygun bir şekilde formüle edilmeli kullanıcıya sunulmalıdır. Bunun için de uygun bir taşıyıcı sistemin seçilmesi gerekmektedir. Kullanılacak aktif bileşenin, seçilen taşıyıcı sistemle geçimli olması, uzun saklama süresinde stabil kalması, uygulama sonrası taşıyıcıdan salımının kolay olması gibi özelliklere dikkat edilir (32).

1.2.3.1.7.7. Traş Preparatları

Erkekler için sakal-bıyık tıraşı cildin bakımının ve temizliğinin sağlanması kadar toplumsal statü ve itibar açısından da önemlidir. Bir erkek, her gün traş esnasında yaklaşık olarak 20.000-25.000 sakal kılımları ciltten uzaklaştırmaktadır. Bu işlemin hergün yaklaşık 250 cm²'lik bir alana uygulandığı düşünülürse, cilde herhangi bir zarar vermemesi gerekir. Traş işlemi için uygulanan preparatlar üç ana grup altında toplanırlar (32, 53):

- ✓ Traş öncesi preparatları
- ✓ Traş preparatları
- ✓ Traş sonrası preparatları

Tıraş öncesi preparatlar; sakal ve yüz derisini tıraş işlemine hazırlamak için kullanılır (53).

Tıraş preparatları ise; kolayca tıraş olunabilmesi ve jiletin rahat bir şekilde yapılabilmesi için değişik şekillerde hazırlanmış preparatlardır (53). Tıraş için kullanılan preparatların tahriş etmemesi, yüzde kaldığı sürece sakalı yumuşatması ve nemi koruması, jiletin kayması için kayganlık sağlaması, farklı sıcaklıklara karşı dayanıklı olması, pas ve aşınmaya sebep olmaması istenir (32).

Tıraş preparatları (32);

- ✓ Tıraş sabunları,
- ✓ Köpüklü tıraş kremleri,
- ✓ Köpüksüz tıraş kremleri olarak gruplandırılabilir.

Tıraş sonrası preparatlar ise cildi canlandıran, serinleten, küçük tahrişleri gideren ve rahatlatan preparatlardır. Bu grupta berrak losyonlar ve toz preparatlar yer alır (32).

1.2.3.1.7.8. Diğer Bakım Ürünleri

1.2.3.1.7.8.1. Cilt Rengini Açan ve Ciltteki Lekeleri Gideren Preparatlar

Bu preparatlar, güneş yanığı rengini açan, ciltteki lekeleri gideren, esmer cilt rengini açan preparat şeklindedirler (32).

Cilde rengini veren ana madde melanin pigmentidir. Melanin, melanosit hücrelerinde oluşur ve stratum germinativum ile stratum spinosum hücrelerine geçmektedir (32).

Cilt rengini açan preparatların etki biçimi (32):

- ✓ Melanin oluşturan melanositlerin tahrip olması ile melanin biyosentezi engellenir ve tirozinaz enziminin inaktive edilir. Bunun sonucunda ise melanin granüllerinin stratum germinativum ve stratum spinosum hücrelerine geçişi önlenir. Daha sonrasında ise, melanin pigmenti okside olarak cildin renginin açılması gerçekleşir.

Cilt rengini açan maddelere örnek olarak; hidrokinon ve kojik asit verilebilir. Melanin oluşumunu engelleyen bitki ekstraktlarının yan etkileri daha az olduğu için daha fazla tercih edilebilirler (32). Hidrokinon (HK), güvenilirlik problemlerine ve değişken etkilerine rağmen yine de en çok uygulanan cilt açıcı maddedir. Hidrokinon, bir hidroksi fenolik bileşiktir ve tirozinaz enzimini baskılayarak melanin oluşumunu engeller. Amerika Birleşik Devletleri'nde reçetesiz olarak %2'ye kadar oranlarda formülasyonlara ilavesine izin verilmektedir (32).

1.2.3.1.7.8.2. Yaşlanmayı Önleyici Preparatlar

Yaşlanma ilerleyen zamanlarda ortaya çıkan, genlerle programlanmış kompleks bir olaydır. Deri yaşlanması; iki farklı özellik taşımaktadır (32).

- ✓ Dış ve çevresel etkenlere bağlı yaşlanma (ekstresek veya foto yaşlanma)
- ✓ İç etkenler ile geçen zamana bağlı olarak gelişen yaşlanma (gerçek, spontan veya intrensek yaşlanma)

Yaşlı deride görülen en önemli değişiklikler (32);

- ✓ Kırışıklık, kuruluk, elastikiyetin kaybı, leke oluşumu
- ✓ Kolajen yapısındaki değişiklikler
- ✓ Cildin mekanik özelliklerinde değişiklik
- ✓ Deri elastikiyetinde azalma
- ✓ Aktif melanosit sayısında azalma
- ✓ Kıl foliküllerinin sayısında azalma

Yaşlanma izlerinin hafifletilmesi için kozmetik ürünlerden yararlanılır (32).

- ✓ Cilt soyma işlemi ile kırışıklıkların görünümünün hafifletilmesi,
- ✓ Derinin nem içeriği artırılarak, deri dış görünümü düzgünleştirilmesi. Ayrıca, güneşten koruyucuların kullanılması ile deri üzerinde ince bir film tabakası şeklinde oluşturularak derideki nem kaybının önlenmesiyle daha düzgün ve pürüzsüz bir görünüm kazandırılabilir.

Deri yaşlanmasına karşı kullanılan kozmesötikler (32):

- ✓ Vitaminler,
- ✓ Alfa hidroksi asitler,
- ✓ Bitkiler ve bitkisel ekstraler,
- ✓ Hayvansal ekstraler,
- ✓ Biyofaktörler,
- ✓ UV filtre ediciler,
- ✓ Serbest radikal yakalayıcılar.

1.2.3.1.7.8.3.Selülit Tedavisinde Lokal Ve Sistemik Yoldan Kullanılan Kozmetik Preparatlar

Selülit; derinin portakal kabuğu görüntüsü almasına neden olan yağ hücrelerinin bir araya gelerek bağ doku ile çevrenmesi sonucu oluşan değişikliktir (32). Selülit belirtilerin azaltılmasında, farklı etkin maddelerin ve/veya bitki ekstralarının sistemik veya lokal olarak uygulanması, lokal olarak yapılan masaj (mekanik etki), ısı veya enerji uygulanması gibi farklı uygulamalar etkilidir. Selülit tedavisinde deri altı yağların yanması (lipoliz) istenir. Bununla beraber, yağ üretiminin de artması engellenmelidir. Kafein, teofilin gibi ksantin grubu maddeler yukarıda bahsedilen iki olayı birlikte yaparlar. Bu yüzden, günümüzde selülit belirtilerinin giderilmesi amacıyla kullanılan kozmetik ürünlerin büyük bir kısmında ksantin grubu bir madde bulunmaktadır (32).

Selülitin topikal uygulama ile giderilmesinde kullanılan aktif maddeler lipojenezi azaltmak, lipolizi aktive etmek ve sonuç olarak, derinin görüntüsünü düzeltmek amacı ile kullanılırlar. Genelde; krem, losyon veya jel şeklinde formüle edilirler. Selülit tedavisinde amaç, selülitin neden olduğu fiziksel görüntünün olabildiğince azaltılması ve bunun ilerlemesinin engellenmesidir (32).

Saponin içeren bitki ekstralarının krem şeklinin hazırlanmasından sonra masajla cilde uygulanması ile anti-selülit etki oluşturduğu bilinmektedir. Saponin içerikli bitki ekstralarının yanısıra at kestanesi ekstresi içeren formülasyonların uygulanması ile de lokal yağ birikiminin durduğu ve derinin görünümünde iyileşme olduğu gözlemlenmiştir (32).

1.2.3.1.7.8.4. Saç Bakım Ürünleri

Günlük yaşamda çevresel faktörlerin yanısıra tarama, fırçalama, kurutma, boyama gibi işlemler saçların yıpranmasına neden olmaktadır. Düzenli yapılan saç bakımları ve kullanılan saç kozmetikleri ile oluşan hasar minimum düzeye indirilebilir (9, 49). Saça uygulanan kozmetikler, üç ana başlık altında toplanabilir (9):

1. Saç bakımı ve temizliği için kullanılanlar
2. İyileştirici bakım ürünleri
3. Saç şekillendirici ve saç rengini değiştirmek için kullanılanlar

1.2.3.1.7.8.5. Şampuanlar

Günümüzde, saç temizliğinde kullanılan ürün; şampuanlardır (9, 49). Şampuanlar, saçlı deride biriken sebum, terle atılan maddeler, tozlar ve kozmetik kalıntıların oluşturduğu kiri saçlardan uzaklaştırmak amacıyla kullanılırlar. İyi bir şampuan, iyi bir temizleyici olmakla beraber, saça iyi yayılma, kolay durulanma ve taranmayı sağlayacak özellikleri kazandırır. Saça ve saçlı deriye zarar vermemelidir. Ancak, saça parlaklık kazandırabilmelidir (9, 49).

Şampuanların ana maddesi, yüzey aktif maddelerdir (9). Modern şampuanlarda yaygın olarak kullanılan anyonik yapılı yüzey aktif maddeler, sodyum lauril sülfat, sodyum lauril eter sülfat ve trietanolamin lauril sülfattır. Şampuan formülasyonları hazırlanırken, temizleyici ve köpük yapıcı maddelerin yanısıra farklı amaçlar için de katkı maddeleri eklenir. Bunlara örnek olarak, pH ve viskozite ayarlayıcı olarak doğal ve sentetik zamlar, ultraviyole ışığı filtre ediciler, saçı kolay şekillendiren (lanolin ve türevleri) ve parlaklık veren maddeler, koruyucular (antibakteriyal maddeler), şampuanın saçta birikmesini önleyen maddeler verilebilir (9).

Kozmesötik formunda hazırlanan şampuan formülasyonları da mevcuttur (16). Kozmesötiklerin şampuan formülasyonları içerisine girmesi daha yüksek performanslı ürünlerin elde edilmesine olanak sağlamıştır. Örneğin, pantenolün (provitamin B5) formülasyona eklenmesi, saçlara hacim kazandırırken, kolay taranan ve şekil verilen yumuşak saçlar elde edilmesini sağlamaktadır (9).

Şampuanları kullanım amaçlarına göre; temel temizleyici, tıbbi, bebek, profesyonel ve düzenleyici şampuanlar olarak gruplandırmak mümkündür (9).

1.2.3.2. Kozmetiklere Bağlı Advers Reaksiyonlar

İlaçlarda olduğu gibi kozmetik ve kozmesötik preparatlar da toksik ve allerjik reaksiyonlara ve/veya iritasyona neden olabilmektedir (9, 32). Bu reaksiyonlar kozmetiklerin doğrudan etkisinden kaynaklanabileceği gibi, güneş ışınları da bu mekanizmayı tetikleyici etkiye sahip olabilir. Yapılan araştırmalar, sağlıklı deri üzerine uygulanan kozmetik preparatların oluşturduğu yan etkilerin görülme sıklığının %2 oranında olduğunu ortaya koymaktadır. Cilt bakım ürünlerinin ve kozmetiklerin kullanımına bağlı olarak en sık ortaya çıkan durum, kontakt dermatitidir. Kontakt dermatit, ürünlerin derinin bariyer fonksiyonunu bozarak epidermal hasar oluşturmasıyla ya da cildin duyarlılaşmasına bağlı olarak ortaya çıkan enflamatuvar reaksiyon sonucu oluşur. Uygulamanın yapıldığı deri bölgesinde kaşıntı, yanma gibi semptomlarla birlikte ödem ve bunu takiben sulanma ve kabuklanma olabilir. Deride bu reaksiyonlara sebep olan kozmetikler; cilt bakım ürünleri, saç bakım ürünleri, yüz için kullanılan kozmetikler, tırnak bakım ürünleri, parfümler ve koku vericiler ile güneşten koruyucular olarak sıralanabilir. Bu kozmetik ürünlerin içeriklerinde bulunan ve en sık dermatite yol açan kimyasal maddeler ise; koku vericiler, koruyucular, parafenilendiamin (saç boyası içeriği), lanolin, gliseriltiyoglikolat (perma solüsyonları içeriği), propilen glikoldür. Oluşan kontakt dermatitin iyileşmesi, buna sebep olan maddenin uzaklaştırılmasına bağlıdır (9).

1.2.4. Kontrollü Salm Sistemleri

Paul Ehrlich, 1909 yılında doğrudan hastalıklı hücreleri hedef alan ilaç taşıyıcı sistemi geliştirmiştir (8). İlaç hedefleme, terapötik ajanın hedeflenen doku dışında kalan hücre ve dokularla çok az veya hiçbir etkileşime girmeden, istenilen etki bölgesine doğrudan ulaşip etki göstermesi olarak tanımlanabilir (8).

Kontrollü salım sistemleri ile kanser gibi bazı hastalıklarda kullanılan ilaçların toksisitesini azaltmak ve/veya etkisini arttırmak hedeflenmektedir (54). Kozmetikte ise daha ziyade anti-aging etkili preparatların hazırlanmasında kullanılmaktadırlar.

1.2.4.1. Niyozomlar

Niyozomlar, ilaç hedeflendirmede en iyi taşıyıcılardan birisidir (4). Bu veziküler taşıyıcı sistemler, mikroskobik boyutta olup, 10 nm-100 nm partikül boyutunda tabakalı yapılardır (5, 6, 8). Lipozomlarda bulunan fosfolipitlerin yerine, niyozomlarda noniyonik yüzey etkin maddeler bulunmaktadır (6). Bu nedenle, lipozomlara alternatif olarak önerilmektedirler (5, 6). Niyozomlar, kolesterol veya diğer yağları içeren veya içermeyen, sentetik noniyonik yüzey etkin maddelerin hidrasyonu ile hazırlanan noniyonik özellikte yüzey aktif veziküllerdir (4, 8, 12). Kısaca, temelde iki tip bileşenden oluşmaktadırlar: noniyonik yüzey aktif madde ve katkı maddeleri (6). Veziküllerin bu grubu, ilk kez Handjani – Vila ve arkadaşları tarafından tanıtılmıştır (12). Amfifilik ve lipofilik ilaçların taşınmasında kullanılan lipozom benzeri veziküler sistemlerdir (8).

Niyozomların hazırlanmasının bir sebebi de kimyasal stabilitelerinin daha yüksek olmasıdır (12). Niyozomlar, nanopartiküler sistemler olarak umut vadetmektedirler. Noniyonik olmalarından dolayı, daha az toksik özelliktedirler. Niyozomların hazırlanmasında, Span 60 gibi noniyonik yüzey etkin maddeler ile veziküllerin amfifil yapısı oluşturulurken, stabilitesini arttırmak için de kolesterol eklenebilir (6, 8, 12). Kolesterolün membrandaki varlığı stabiliteyi arttırması dışında, membran geçirgenliğini ve akışkanlığı da etkilemektedir (6).

1.2.4.1.1. Kullanım Amaçları

Niyozomların uygulama alanları, çok fazla çeşitlilik göstermekle birlikte, özellikle tıp ve eczacılıkta birçok hastalığın tedavisinde kullanılmalarıdır (5).

1.2.4.1.2. Üstünlük ve Sakıncaları

Niyozomların alternatif dozaj şekillerine ve diğer kontrollü salım sistemlerine üstünlükleri aşağıda özetlenmiştir:

- ✓ Vezikül süspansiyonu, genellikle, su bazlı olarak hazırlanır. Bu da, yağ bazlı ürünlere oranla, kullanıcının uyuncu açısından üstünlük sağlar (12).
- ✓ Yapısındaki polar ve apolar kısımlar nedeniyle, amfifil, lipofil ve hidrofil moleküllerin enkapsülasyonunu mümkün kılar (12).
- ✓ Vezikül içeriği, boyut, lamelar yapı, sıkıştırılmış hacim, yüzey elektriksel yükü ve etkin madde konsantrasyonu gibi parametreler değiştirilerek istenen özelliklere sahip veziküller hazırlanabilir (12).
- ✓ Veziküller, depo görevi görebilir; etkin maddenin önceden belirlenen hız ve sürede salınmasını sağlar (12).
- ✓ Ozmotik açıdan aktif ve stabil sistemlerdir. Kendileri gibi enkapsüle ettikleri etkin maddenin de çevre koşullardan korunmasını sağlayarak dayanıklılığını arttırlar (4, 5, 8, 12).
- ✓ Etkin maddenin deriden penetrasyonu arttırlar (4-6, 12) .
- ✓ Niyozomla, topikal uygulanabildikleri gibi oral ve parenteral yollarla da uygulanabilirler (4, 8, 12). İlaçların oral uygulamada biyoyararlanımını arttırlar (4).
- ✓ Kullanılan yüzey aktif maddeler, biyobozunur ve biyouyumludurlar. İmmunojenik reaksiyonlara sebep olmazlar. Yapılarından dolayı toksisitede azalma; stabilitede artma gözlemlenmiştir (5, 6, 8, 12, 15).
- ✓ Etkin maddenin istenen etki bölgesinde lokalizasyonu ve hedeflenmesini sağlarlar ((5, 12).
- ✓ İlacın biyolojik enzimlerden ve asitlerden korunmasını sağlarlar. Böylece, ilacın stabilitesini de arttırmış olurlar (4, 6).
- ✓ Niyozomların elde edilmesi, saklanması ve taşınması işlemleri lipozomlardan daha kolaydır (6, 12).

Yukarıda sözü edilen onca üstünlüğe rağmen niyozomların da diğer dozaj şekilleri gibi bazı dezavantajları ve sakıncaları vardır. Bunların başlıcaları (8):

- ✓ Fiziksel olarak kararsızlık
- ✓ Bir araya toplanma
- ✓ Füzyon

- ✓ Hapsolmuş ilacın sızması
- ✓ Enkapsüle haldeki ilacın hidrolizi

1.2.4.1.3. Hazırlama Yöntemleri

Niyozomları hazırlama yöntemi kullanım amacına uygun olarak seçilmelidir (12). Çünkü; hazırlama yöntemi, çift tabaka sayısını, boyutunu, boyut dağılımını ve membran geçirgenliğini etkilemektedir (12).

A. Eter Enjeksiyon Yöntemi

Bu yöntem ile hazırlanan niyozomlar 60 °C'ye ayarlı sıcak su içerisinde, dietil eterin içerisinde çözündürülmüş yüzey etkin madde solüsyonunun yavaş bir şekilde ilavesi esasına dayanmaktadır (5, 12). Eter içerisindeki yüzey etkin madde karışımı, materyalin sulu çözeltisi içerisinde enjekte edilir. Eterin buharlaşması ile tek tabakalı niyozomlar oluşur. Şartlara bağlı olarak, oluşan niyozomların çapları 50-1000 nm arasında değişebilmektedir. Bu yöntemin dezavantajı ise, çok az miktarda eterin vezikül süspansiyonu içerisinde işlem sonunda kalmasıdır. Eteri uzaklaştırmak ise oldukça zordur (4, 6, 8, 12).

B. İnce Tabaka Hidrasyon Tekniği

Veziküllerin hazırlanmasında kullanılacak olan yüzey etkin madde ve kolesterol, eter, kloroform veya metanol gibi uçucu bir organik çözücüde yuvarlak dipli bir balon içerisinde çözündürülür (6, 8). Organik çözücü, rotari evaporatörü kullanılarak oda sıcaklığında (20 °C) uzaklaştırılır. Bu işlemin sonunda balonun tabanında homojen ve ince bir film tabakası oluşur. Bu film tabakası ise, tampon çözeltisi gibi sulu bir faz ile 0-60 °C sıcaklık aralığında hafifçe elle çalkalanarak rehidrate edilir. Yapılan bu işlem sonucunda çok tabakalı niyozomlar oluşur. Yapılan bir çalışmada, organik çözücü 60 °C'de uzaklaştırılmakta ve ince bir film tabakası oluşturulmaktadır. Daha sonra, oda sıcaklığında ilacı içeren sulu faz ara ara flask sallanarak balona ilave edilip bunu takiben sonikasyona uğrattılır. Böylece; büyük çok tabakalı veziküller (LUV) oluşturulmaktadır (4-6, 8, 12).

C. Sonikasyon Yöntemi

Yüzey etkin madde ve kolesterol karışımı 60 °C'de 3 dakika ultrasonik dalgalar uygulanarak sonike edilir. Bu işlemde; niyozomları elde etmek için titanyum probu kullanılır. İşlem sonunda oluşan vezikülle, küçük ve tek tabakalıdır (SLV). Elde edilen niyozomların partikül boyutu oldukça küçüktür. Veziküller diğer tiplerden daha dayanıklıdır (4-6, 8, 12).

D. Mikroakışkanlaştırma

Mikroakışkanlaştırma yöntemi, belirli boyutta ve tek tabakalı veziküllerin hazırlanmasında kullanılan yeni bir tekniktir (4-6, 8, 12).

E. Çoklu Membran Çıkarma Methodu

Yüzey etkin madde, kolesterol ve disetil fosfatın, kloroform içerisinde karışımının buharlaştırılması sonucunda ince bir film tabakası oluşur (5, 6, 12). Oluşan film tabakası, sulu fazla hidrate edilir ve bu işlem, birkaç kez tekrarlanır. Bu yöntem ile oluşacak olan niyozomların boyutları kontrol altında tutulabilir (4-6, 8, 12).

F. Ters Faz Evaporasyonu Tekniği (REV)

Bu yöntemin en önemli tarafı, evaporasyon ile bir emülsiyondan çözücünün uzaklaştırılması esasına dayanmasıdır (6, 8). Yağ içinde su tipi emülsiyon oluşturmada kullanılan ultrasonikatör ile iki fazlı bir karışım elde edilir. Daha sonra, rotari evaporatörde alçak basınç altında yarı katı bir jel kıvamına getirilir. Kolesterol ve yüzey etkin madde (1:1) oranında eter ve kloroform karışımı içerisinde çözündürülür. Daha sonra oluşan bu karışımın içerisine ilacı etkin maddesi içeren sulu faz eklenir ve oluşan iki fazlı sistem 4-5 °C'de sonike edilir. Oluşan berrak jel, içerisinde çok az miktarda PBS (fizyolojik fosfat tamponu) ilavesiyle sonikasyona tabi tutulur. Organik faz, 40 °C'de alçak basınç altında uzaklaştırılır. Oluşan viskoz niyozom süspansiyonu, PBS ile dilüe edilir ve 60°C de 10 dakika boyunca su banyosunda ısıtılır. Niyozom vezikülleri elde edilir. Bu veziküller, tek tabakalı ve 0.5 µm çapındadır. Raja Naresh ve arkadaşları bu yöntemde yüzey etkin madde olarak Tween 85 kullanarak, diklofenak sodyum niyozomlarını hazırlamışlardır (4-6, 8, 12).

G. Asidik Ortamda Transmembran pH Gradyanı ile İlaç Yükleme

Bu yöntemde; yüzey etkin madde ve kolesterol, kloroform içerisinde çözündürülür (6, 8). Oluşan çözelti, yuvarlak tabanlı bir balonun içerisine aktarılır. Alçak basınç altında organik çözücü buharlaştırılarak balonun dibinde ince bir film tabakası oluşturulur. Bu film tabakası, daha sonra, 300 mM sitrik asit (pH 4.0) ile vorteks edilip hidrate edilir. Elde edilen çok tabakalı veziküller üç kez dondurulup çözündürülür. Daha sonra, sonike edilir. Oluşan niyozomal süspansiyona içerisinde ilaç etkin maddesi içeren sulu çözelti eklenir ve vortekslenir. Sonra, 1 M disodyum fosfat ile pH'sı 7.0-7.2 arasına ayarlanır. Karışım, su banyosunda ısıtılır ve istenen özelliklerde niyozomlar elde edilir (4, 8).

H. Damlacık Yöntemi

Herhangi bir organik çözücü kullanmadan tek aşamada niyozom hazırlanmasını sağlayan yeni bir tekniktir (6, 8). Burada, üç boyunlu balon kullanılarak işlem sırasında sıcaklık kontrolü sağlanır. Termometre birinci ve ikinci boyun kısmına yerleştirilir. Üçüncü boyun kısmından ise, azot verilir. Kolesterol ve yüzey etkin madde belli pH ve sıcaklık değerlerinde yaklaşık 15 saniye kadar homojenizatörde karıştırılır. Daha sonra, azot kullanılarak köpük oluşturulur (8, 12).

İ. Proniyozom Kullanılarak Niyozom Hazırlama Yöntemi

Proniyozomlar, taşıyıcı ve yüzey etkin maddenin birlikte oluşturduğu yapılardır (55). Proniyozomların kullanılmadan önce hidrate edilmeleri gerekmektedir. Proniyozomların hidrate edilmesi ile sulu niyozom dispersiyon formu oluşur. Bunlar, agregasyon, sızıntı ve füzyon gibi niyozomal formülasyon ile alakalı problemlerin ortaya çıkmasını azaltırlar (6, 55).

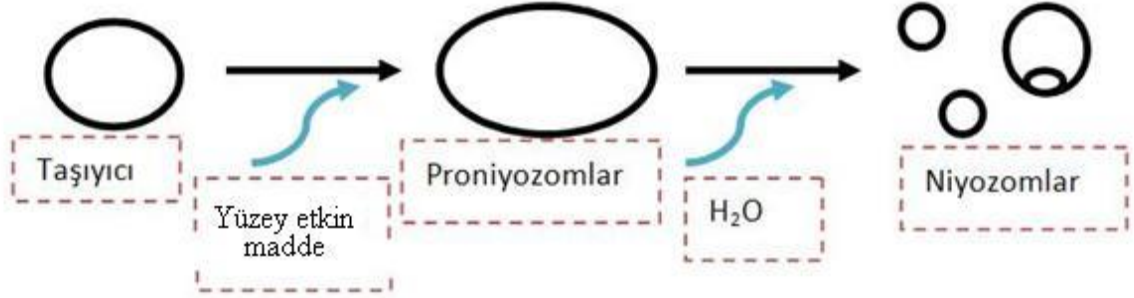
Kısaca proniyozom ve niyozomları tanımlanacak olursa (6);

Taşıyıcı + sürfaktant = Proniyozom

Proniyozom + Su = Niyozom formülasyonunu verebilir.

Proniyozomları elde etmenin diğer bir yolu da sorbitol gibi suda çözünen bir taşıyıcının yüzey etkin madde ile kaplanmasıdır (55). Kaplama işlemi sonucu kuru bir

formülasyon oluşur. Burada, kuru yüzey etkin maddenin oluşturduğu ince bir film tabakası ile suda çözünebilen partikül, kaplanmış durumdadır. Oluşan bu yapıya da yine “pronyozom” denilmektedir (5, 12).



Şekil 1.4: Proniyozom ve niyozomların oluşumu (9)

Blazek-Walsh A.I. ve arkadaşları maltodekstrin içeren proniyozomlardan niyozom hazırlanabildiğini çalışmaları ile göstermişlerdir (5, 8, 12).

1.2.4.1.4. Niyozomlarda Stabilite ve Toksikite Çalışmaları

Niyozomlar, lipozomlara kıyasla yapıları bakımından daha stabidirler. Ancak yine de niyozomların *in vitro* stabilite ve *in vivo* toksisite konusunda bazı kaygılar mevcuttur. Niyozomların hazırlanmasında kullanılan sürfaktantlar toksisiteye sebep olabilmektedir. Fakat, veziküllerin hazırlanmasında eter ve ester konsantrasyonuna bağlı, niyozomların *in vivo* toksisite hakkında herhangi bir rapor bulunmamaktadır. Hofland ve arkadaşları bazı sürfaktantların toksisite ile ilgili burun içi ve deri içi olmak üzere iki model üzerinde çalışmıştır. Bu çalışmaların sonucunda, toksisite ile ilgili bazı bulgular elde etmişlerdir (12, 56).

1.2.4.1.5. Niyozomların Etki Mekanizmaları ile Tıp ve Eczacılıkta Kullanılışları

Niyozomların hazırlanmasında kullanılan yüzey etkin madde vezikülleri, sulu katmanda veya lipit materyalden yapılmış vezikül membranda, hem hidrofilik hem de

lipofilik ilaçları tutabilir (13, 57). Yapısında non-iyonik sürfaktanların ve lipitin bulunmasından dolayı, beyin, karaciğer ve tümöral dokuya ilaçların hedeflenmesi daha iyidir. Bu yüzden, niyozomlar kanser ile parazitik, viral ve diğer mikrobiyal hastalıkların tedavisinde etkilidirler. Biyolojik kökenli olmayan lipozomlara veya in vivo ortamdaki lipozoma fiziksel olarak benzeyen ilaç taşıyıcı sistemlere ucuz bir alternatif olarak kabul edilebilirler (58).

Niyozomların tıpta ve eczacılıkta kullanımlarını üç ana başlık altında toplayabiliriz (6, 8).

- a. İlacın fiziksel özelliklerini ve stabilitesini artırma
- b. İlaç salınımını kontrol etme
- c. Kan dolaşımındaki ilacın hedeflenmesi ve alıkonulmasında kullanılmaktadırlar.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada; %70 kolesterol ile hazırlanan diklofenak sodyumun niyozomal formülasyonunun, serbest ilaçtan çok daha iyi bir enflamasyon önleyici olduğu belirtilmiştir (6). Oftalmik ilaç uygulamasında, antibiyotik olarak kullanılan gentamisin sülfatın niyozomal formülasyonunun, yine serbest haline göre salınımında oldukça büyük bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Niyozom halindeki gentamisin sülfatın daha yavaş salındığı rapor edilmiştir (6). Hedeflendirmeye örnek olarak, kanser tedavisinde kullanılan ilaçların etkisini arttırmadki kullanımı verilebilir. Örneğin, 5-fluorourasil (5-FU) gibi anti-kanser bir ilacın uygulanmasına uygun taşıyıcı sistemlerdir (6, 8). Öte yandan, psoriasis tedavisinde kullanılan metotreksat, formülasyonundan dolayı kısıtlı kullanıma sahiptir. Ancak, yapılan çalışmalarda, polimer olarak kitosanın kullanıldığı metotreksatın lokal uygulamalı niyozomal formülasyonlarının umut vadettiği yönünde bulgular mevcuttur (6).

1.2.4.1.6. Niyozomların Kozmetikte Kullanımları

Niyozom vezikülleri su tabanlı olduğundan, birçok ilaç tipi ile kullanılabilirdiğinden karakteristik boyutları ve tabakalı yapılarından dolayı ve ilaçların salınımının yavaş olması nedeniyle tercih edilmektedir (8). İlaçların, niyozom içerisine hapsedilmesi ile hedef dokuya daha iyi bir hedeflendirmenin sağlanması hususu birçok araştırmacı ve akademisyen tarafından kabul görmüştür (8). Buradan hareketle

Lancome niyozomları kozmesötik formülasyonlarında kullanılmıştır. Yaşlanma karşıtı kremlerinde niyozomal formülasyonlardan yararlanılmıştır (8).

1.2.4.1.7. Niyozom Çeşitleri

Niyozomlar; yapısal olarak gruplandırılabiliriz (7):

- a. Bola sürfaktant içeren niyozomlar

Bola sürfaktant:Span 80:kolesterol karışımının 2:3:1 molar oranında hazırlanması ile oluşturulurlar (6).

- b. Proniyozomlar

- c. Aspazomlar

Akorbil palmitat, kolesterol ve diasetil fosfatın kombinasyonları hazırlanarak oluşan vezikül formasyonuna aspazom denir (6).

- d. Karbopol jeli içerisindeki niyozomlar

- e. Su ve yağlı sistemler içerisindeki veziküller.

- f. Hidroksil propil metil selülozlu niyozomlar.

Niyozomları, vezikül boyutlarına göre ise üç grupta toplayabiliriz (4):

- a. Küçük tek tabakalı veziküller (Boyutları 0.025 -0.05 μm), (SUV)

- b. Çok tabakalı veziküller (Boyutu 0.05 μm 'den büyük), (MLV)

- c. Büyük tek tabakalı veziküller (Boyutu 0.10 μm 'den büyük). (LUV)

1.3. Tezin Amaç ve Önemi

Bu çalışmada, "At Kestanesi" bitkisinden elde edilen essin etkin maddesinin nanopartiküler taşıyıcı sistemlerden niyozomlar içerisinde enkapsüle edilmesi ve daha sonra, bu niyozomları içeren cilt bakım kremlerinin hazırlanarak kozmetik etkinlik ve iritasyon açısından incelenmesi amaçlanmıştır. Literatürde essin niyozomlarının hazırlanmasına ilişkin çalışmanın mevcut olmadığı görülmüştür. Bu da çalışmanın, kozmetik ve farmasötik açıdan önemli bir boşluğu dolduracağını göstermektedir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1. Kimyasal madde ve çözücüler

Kimyasal Madde Adı	Firma Adı
Sterik asit	: Merck (Almanya)
Setil alkol	: Merck, Almanya
Sodyum hidroksit	: Merck, Almanya
Gliserin	: Merck, Almanya
Sodyum benzoat	: Merck, Almanya
Trietanol amin	: Merck, Almanya
Essin	Sigma Aldrich, ABD
Tryptik Soy Broth	Merck, Almanya
Kanlı agar besiyeri	Merck, Almanya
Metilen mavisi	Merck, Almanya
Span 20	Merck, Almanya
Kolesterol	: VWR International BUBA (BDH Prolab) (ABD)
Brij 76	: Sigma – Aldrich (ABD)
Brij 52	: Sigma – Aldrich (ABD)
Kloroform	: Merck (Almanya)
Metanol	: Merck (Almanya)
Sodyum klorür	: Lachema (Almanya)
Potasyum klorür	: Merck (Almanya)

Potasyum dihidrojen fosfat	: Merck (Almanya)
Disodyum fosfat	: Riedel de Haén (Almanya)
Distile su	: Milipore (ABD) cihazı ile laboratuvarda taze elde edilip pH'sı kontrol edilerek kullanılmıştır.
Etanol	: Merck, Almanya
Vanilin	: Merck, Almanya
Sülfürik asit çözeltisi	: Merck, Almanya
Potasyum bromür	: Merck, Almanya
Fe (III) klorür	: Merck, Almanya
Asetik asit (susuz)	: Merck, Almanya
İsopropanol	: Merck, Almanya

2.1.2. Kullanılan Cihazlar

Rotary evaporatörü	: Heidolph-Laborota 4000 – Efficient (Almanya)
Elektronik terazi	: Ohaus-Adventurer (Çin)
Çalkalayıcı su banyosu	: “Shaking Water Bath”- Model ST 402- Seri No 04-0818-NÜVE (Ankara-Türkiye)
Ultrasonik su banyosu	: Bandelin Sonorex (Almanya)
pH metre	: WTW Ph 315i (Almanya)
Viskozimetre	:Fungi Lab viscostar +L (İspanya)

Polarize ışık mikroskobu	:Nikon (Japonya)
FTIR spektrofotometresi	:Perkin Elmer 1720 X (ABD)
Buzdolabı	: Regal, Nofrost (Türkiye)
Çeker ocak	: Nurgaz (Türkiye)
Distile su cihazı	: Milipore (ABD)
UV-Visible spektrofotometre	:Shimadzu (Japonya)
Erime derecesi tayin cihazı	:Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus, (İngiltere)
Otoklav	: Aymes, Istanbul
Vorteks	: Electromag
6 gözlü basit su banyosu	: Nüve, Istanbul
Laminar akım kabini	: Nüve, Türkiye
Ultrasantrifüj	: Beckman -Coulter
Cam Malzeme	: İsolab
İnkübatör	: Nüve, Türkiye
Sebumetre	: Dermalab (Almanya)

2.1.3. İstatistik Yöntemler ve Bilgisayar Programları

2.1.3.1. İstatistik Yöntemler

Tez çalışması kapsamında, farklı niyozom serileri arasındaki etkin madde tutma kapasitesi açısından farklılığın anlamlı olup olmadığının belirlenmesi amacıyla Student t-testi kullanıldı. “p” değerinin 0.05’den küçük olması aradaki farkın anlamlı olması şeklinde tanımlandı.

2.1.3.2. Bilgisayar Programları

Tez metninin yazılması, grafiklerin çizimi, çizelgelerin oluşturulması ve istatistik hesaplarının yapılmasında aşağıda belirtilen bilgisayar programları kullanıldı.

- a. Microsoft Word 2007 (Microsoft Corp., ABD)
- b. Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corp., ABD)
- c. Sigma Stat 1.0 İstatistik programı (Jandel Corp., ABD)

2.2. Yöntem

2.2.1. Essin’in Karakterizasyonu

Her hangi bir kozmetik ürünün geliştirilmesinde ilk evre ön formülasyon çalışmalarıdır. Bu kapsamda, etkili madde ve yardımcı maddeler karakterize edilip geçimlilikleri incelenir. Bu tez projesinde bu amaçla, teze konu olan cilt bakım kremlerinin etkili maddesi olarak esin ile yüzey etkin maddelerin karakterizasyonu çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

2.2.1.1. Kromatografik analizler

2.2.1.1.1. İnce Tabaka Kromatografisi ile Essin Teşhisi (İTK)

Bu çalışmada, essinin teşhisi, ince tabaka kromatografisi yöntemi ile yapılmıştır (59). Adsorban olarak Kieselgel 60 F₂₅₄; mobil faz olarak da kloroform – metanol – su (65:50:10) karışımı kullanılmıştır. İTK tankı, mobil faz ile doldurulup 24 saat doyurma işlemi yapıldıktan sonra, uygulamalar gerçekleştirilmiştir. Teşhisi yapılacak etkin madde numunesinin çözeltisi, 10 mg essin’in %70’lik 10 ml etanolde çözülmesi ile hazırlanmıştır. Daha sonra, bundan 10 µL alınıp İTK plağına kapiler tüp ile

uygulanmıştır. Plak, tanka konup mobil fazla etkin maddenin sürüklenmesi beklenmiştir. Mobil faz plakta 12 cm yükseldikten sonra plak tanktan çıkartılıp 105°C'de kurutularak uzaklaştırılmıştır. Daha sonra, püskürtme tabancası ile vanilin reaktifi (0,3 g vanilinin 83 ml metanoldeki çözeltisi + 3 ml sülfirik asit) püskürtülmüştür. Kromatogram, 105°C'de 5 dakika ısıtılarak oluşan lekeler gün ışığında ve UV ışık altında (366 nm) incelenmiştir.

2.2.1.2. Erime derecesinin tayini

Esin maddesinin erime derecesi, saflık ve fiziksel özelliğinin belirlenmesi amacıyla tespit edilmiştir. Erime derecesi tayin edilecek madde, kapiler tüp içerisine yerleştirilip ucu kapatılmıştır. Tüp, cihazın haznesine yerleştirilip ısıtma başlatılmıştır. Tüpteki maddenin tamamen eridiği sıcaklık, “erime derecesi” olarak kaydedilmiştir.

2.2.1.3. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi Analizi

Bu çalışmada, cilt bakım ürünlerinin hazırlanmasında kullanılacak kozmesötik etkin madde olan esinin teşhis amacıyla FT-IR spektrumları elde edilmiştir. Bunun için, esin toz edilip havanda KBr ile karıştırıldıktan sonra KBr diskleri basılıp Perkin Emler cihazı ile FT-IR analizleri gerçekleştirilmiştir.

2.3. Miktar Tayini

2.3.1.1.1. Standart Doğrunun Çizilmesi

Almanya Farmakopesi'nde (DAB 9) verilen yöntem kullanılmıştır (60). Buna göre; 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 mg esin tartılmış, 50 ml'lik balon jodelerde susuz asetik asit ile 50 ml'ye tamamlanmıştır. Bu çözeltilerin herbirinden 5'er ml alınıp balon jodelerde Fe(III) klorür asetik asit reaktifi ile 25 ml'ye tamamlanmıştır. 25 dakika boyunca 60 °C su banyosunda arasıra çalkalanarak ısıtılıp daha sonra soğutulmuştur. Değişik konsantrasyonlardaki (40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200 µg/ml) çözeltilerin absorbanları susuz asetik asit ve Fe(III) klorür-asetik asit reaktifi ile hazırlanan kör numunesine karşı UV spektrofotometresinde 540 nm'de okunmuştur. Deneyler, üç seri stok çözeltisi ile tekrarlanıp bu ölçümlerin ortalaması alınarak standart

sapma değerleri hesaplanmıştır. Daha sonra, absorbansa karşı konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$) grafiği çizilip, regresyon analizi yapılarak doğru denklemi bulunmuştur.

Burada kullanılan reaktif, 75 mg FeCl_3 'ün 50 ml susuz asetik asitle çözümlenüp, üzerine 50 ml derişik H_2SO_4 ilave edilmesiyle hazırlanmıştır.

2.4. Etkin Madde İçermeyen Niyozomların Hazırlanması ve Karakterizasyonu

2.4.1.1. Niyozomların Hazırlanması

Niyozomların hazırlanmasında, ince tabaka film oluşturma tekniği kullanılmıştır (18). Span 20, Brij 52 ve Brij 76 sürfaktanları ile kolesterol'ün farklı miktarlardaki kombinasyonları kullanılarak niyozomlar hazırlanmıştır.

2.4.1.1.1. Span 20 ile Etkin Madde İçermeyen Niyozomların Hazırlanması

Span 20 ve kolesterol kullanarak hazırlanan etkin madde içermeyen niyozomlar, Çizelge 3.1'de gösterilen dört farklı formülasyon esas alınarak hazırlanmıştır.

Çizelge 2.1: Span 20 ile hazırlanan boş niyozomların formülasyon içerikleri

Formülasyon kodu	Span 20 miktarı (18)	Kolesterol miktarı (18)
BN.S1.K0	$34,6 \pm 0,2$	-
BN.S1.K1	$34,6 \pm 0,4$	$34,6 \pm 0,2$
BN.S1.K1.5	$34,6 \pm 0,3$	$51,9 \pm 0,4$
BN.S1.K2	$34,6 \pm 0,5$	$69,2 \pm 0,6$

Hazırlanan yüzey etkin madde + kolesterol karışımları 9 ml kloroform:metanol (2:1 h/h) karışımı içerisinde çözümlenmiştir. Elde edilen karışımın içerdiği organik solvan 100 rpm ve 60°C sıcaklıktaki rotary evaporatöründe 20 dakika boyunca işleme tabi tutularak uçurulmuştur. İşlem sonunda, cam balonun tabanında ince bir film

tabakası oluşmuştur. Bu balonlar rekonstitüsyon için desikatöre konulup 48 saat muhafaza edilmiştir.

Rekonstitüsyon için izotonik fosfat tamponu hazırlanmıştır. Hazırlanan izotonik fosfat tamponun içeriği;

1x izotonik fosfat tamponu

0,8 g NaCl

0,2 g KCl

1,44 g Na₂HPO₄

0,24 g KH₂PO₄

Distile su k.m. 1000 ve (pH'sı 7,4±0,2)

Desikatörde 1 gün bekletilerek denge durumuna getirilen film tabakalarına pH:7,4'lük izotonik fosfat tamponun'dan 12 ml eklenmiştir. Daha sonra, 40 °C'de 1 saat çalkalayıcı su banyosunda bekletilmiştir. Bu sürenin sonunda, çalkalayıcı su banyosundan alınan balonlar, 55 °C ve 5 dakikaya ayarlı ultrasonik su banyosunda muamele edilerek balonun tabanındaki film tabakaları tampon çözelti içinde disperse edilmiştir. Oluşan niyozom süspansiyonları, incelenmek üzere steril flakonlara aktarılmıştır. İnceleme zamanına kadar ağızları sıkıca kapalı olarak desikatörde bekletilmişlerdir.

2.4.1.1.2. Brij 76 ile Etkin Madde İçermeyen Niyozomların Hazırlanması

Brij 76 ve kolesterol ile hazırlanan etkin madde içermeyen niyozomlar Çizelge 3.2'de gösterilen dört farklı formülasyon esas alınarak hazırlanmıştır.

Çizelge 2.2:Brij 76 ile hazırlanan etkin madde içermeyen niyozomların formülasyon içerikleri

Formülasyon kodu	Brij 76 miktarı (18)	Kolesterol miktarı (18)
BN.B76.1.K0	72	-
BN.B76.1.K1	72	72
BN.B76.1.K1.5	72	108
BN.B76.1.K2	72	144

Hazırlanan sürfaktan + kolesterol karışımları 9 ml kloroform:metanol (2:1 v/v) içerisinde çözündürülmüştür. Elde edilen karışım, 100 rpm ve 60 °C sıcaklıktaki rotary evaporatöründe 20 dakika boyunca muamele edilerek kloroform ve metanol uçurulmuştur. Cam balonun tabanında ince bir film tabakası oluşmuştur. Cam balonlar ağzı sıkıca kapatılıp desikatörde muhafaza edilmişlerdir. Bölüm 3.2.2.1.1.'de belirtildiği gibi hazırlanmış olan izotonik fosfat tamponundan her bir cam balona 12 ml rekonstitüsyon için ilave edilmiştir. Daha sonra, 55 °C'de 1 saat çalkalayıcı su banyosunda ısıtılmışlardır. Bunu takiben, 55 °C'de 5 dakika ultrasonik su banyosunda muamele edilerek oluşan rekonstitüsyon incelenmek üzere ayrı ayrı steril flakonlara alınmıştır. Flakonlar desikatörde saklanmıştır.

2.4.1.1.3. Brij 52 ile Etkin Madde İçermeyen Niyozomların Hazırlanması

Etkin madde içermeyen niyozom formülasyonları, bu kez, Brij 52 sürfaktan olarak kullanılarak Çizelge 3.3'de gösterilen 4 farklı formülasyon ile hazırlanmıştır. Formülasyonların hazırlanmasında Bölüm 3.2.2.1.1'deki yöntem kullanılmıştır.

Çizelge 2.3 Brij 52 ile hazırlanan etkin madde içermeyen niyozomların formülasyon içerikleri

Formülasyon kodu	Brij 52 miktarı (18)	Kolesterol miktarı (18)
BN.B52.1.K0	33	-
BN.B52.1.K1	33	33
BN.B52.1.K1.5	33	49,5
BN.B52.1.K2	33	66

2.5. Etkin Madde İçermeyen Niyozomların Karakterizasyonu

2.5.1.1.1. Mikroskopik Analiz

Etkin madde içermeyen niyozom formülasyonları, mikroskopik olarak incelenerek niyozom oluşup oluşmadığı teyit edilmiştir. Bu analizde, bir damla niyozom formülasyonundan alınarak lam ve lamel arasına konulup preparasyon hazırlanmıştır. Daha sonra, elde edilen mikroskopik preparat, 40'lık objektif yardımıyla mikroskopta incelenmiştir. Nikon marka ışık mikroskobu kullanılarak görüntü alınmış, fotoğrafları çekilmiştir.

2.5.1.1.2. pH Analizleri

Hazırlanan etkin madde içermeyen niyozomların pH analizleri kalibre edilmiş pH metre ile ölçülmüştür. Her ölçüm en az 3 kez tekrar edilmiştir. Elde edilen verilerin ortalamaları alınmıştır.

2.5.2. Essin içeren niyozomların hazırlanması ve karakterizasyonu

2.5.2.1. Essin içeren niyozomların hazırlanması

Essin içeren niyozomların hazırlanmasında da ince tabaka film oluşturma tekniği kullanılmıştır (8). Span 20, Brij 52 ve Brij 76 ile kolesterol'ün farklı miktarlardaki kombinasyonları ile 4 mg essin formülasyonlarda yer almıştır. Çalışmalarda, farklı sürfaktanların farklı konsantrasyonlarının niyozom oluşumuna etkisi incelenmiştir.

2.5.2.2. Span 20 ile Essin İçeren Niyozomların Hazırlanması

4 mg essin içeren Span 20 : kolesterol karışımı ile hazırlanan niyozom formülasyonları izelge 2.4'te verilen miktarlar esas alınarak hazırlanmıştır.

Çizelge 2.4: Span 20 ile Essini İçeren niyozomların formülasyon içerikleri

Formülasyon kodu	Brij 52 miktarı (18)	Kolesterol miktarı (18)	Essin miktarı (18)
E.S.1.K0	34,6 ± 0.2	-	4 ± 0.4
E.S.1.K1	34,6 ± 0.4	34,6 ± 0.4	4 ± 0.6
E.S.1.K1.5	34,6 ± 0.6	51,9 ± 0.2	4 ± 0.4
E.S.1.K2	34,6 ± 0.5	69,2 ± 0.6	4 ± 0.3

Hesaplı miktar essin içeren Span 20: kolesterol karışımı 9 ml kloroform:metanol (2:1 v/v) içerisinde çözündürülmüştür. Elde edilen karışım, 100 rpm ve 60 °C sıcaklıktaki rotary evaporatöründe 20 dakika boyunca kloroform ve metanol uçuruluncaya dek muamele edilmiştir. Cam balonla, ağız sıkıca kapalı desikatörde 24 saat bekletildikten sonra izotonik fosfat tamponu (pH 7,4) ilave edilip 40 °C'de 1 saat çalkalayıcılı su banyosunda ısıtılmıştır. Daha sonra, 60 °C de 5 dakika süreyle ultrasonik su banyosunda tutularak niyozom dispersiyonu elde edilmiştir. Elde edilen dispersiyonlar, steril flakonlara aktarılıp karakterizasyon testleri için desikatörde muhafaza edilmiştir. 3 seri hazırlanmıştır.

2.5.2.2.1. Brij 76 ile essin içeren niyozomların hazırlanması

Bu kez, niyozom formülasyonları, Brij 76 sürfaktanı ve essin içecek şekilde izelge 2.5'te verilen miktarlar esas alınarak Bölüm 3.2.3.1.1'de anlatılan yöntem ile hazırlanmıştır.

Çizelge 2.5 Brij 76 ile Essin İçeren niyozomların formülasyon içerikleri

Formülasyon kodu	Brij 76 miktarı (18)	Kolesterol miktarı (18)	Essin (18)
E.B76.1.K0	72	-	4
E.B76.1.K1	72	72	4
E.B76.1.K1.5	72	108	4
E.B76.1.K2	72	144	4

2.5.2.2.2. Brij 52 ile Essin İçeren Niyozomların Hazırlanması

Çizelge 2.6’da verilen oranlarda sürfaktan (Brij 52) ve essin kullanılarak Bölüm 3.2.3.1.1’de anlatılan yöntemle göre niyozom dispersiyonları hazırlanmıştır.

Çizelge 2.6 Brij 52 ile Essin İçeren Niyozomların Formülasyon İçerikleri

Formülasyon kodu	Brij 76 miktarı (18)	Kolesterol miktarı (18)	Essin (18)
E.B52.1.K0	33	-	4
E.B52.1.K1	33	33	4
E.B52.1.K1.5	33	49,5	4
E.B52.1.K2	33	66	4

2.5.3. Essin İçeren Niyozomların Karakterizasyonu

2.5.3.1.1. Mikroskopik İnceleme

Etkin madde içeren niyozom formülasyonları, mikroskopik olarak incelenerek niyozom oluşup oluşmadığı teyit edilmiştir. Oluşan niyozomların fotogramları çekilmiştir. Gratikül kullanılarak niyozom boyutları saptanmıştır. Bunun için, hesaplı miktar niyozom distile su ile seyreltilmiş, lam ve lamel ile preparasyon hazırlanıp gratikül yardımıyla vezikül boyutu ölçülmüştür. En az 200 vezikül ölçölüp ortalaması alınmıştır.

2.5.3.1.2. pH Analizi

Essin içeren niyozom formülasyonlarının pH analizleri kalibre edilmiş bir pH metre ile ölçülmüştür. Her ölçüm, en az 3 kez tekrarlanıp aritmetik ortalamaları alınmış, standart sapması hesaplanmıştır.

2.5.3.1.3. Niyozomlarda Serbest Etkin Madde Miktar Tayini

Hazırlanan niyozom formülasyonları, 4000 x g santrifüj kuvvetinde 30 dakika süreyle 3 kez ultrasantrifüj ile santrifüje tabi tutuldu. Bu suretle, niyozom dispersiyonu içerisinde yer alan enkapsüle olmamış serbest essin ayrılmış oldu. Süpernatant ve subnatant buzdolabında desikatörde saklandı. Daha sonra, süpernatant, essin miktar tayini yönteminde belirtildiği gibi çalışılarak 540 nm’de absorbans değeri tespit edildi. Sonra, standart doğru eşitliği kullanılarak dispersiyonların içerdiği serbest essin miktarları hesaplandı. Miktar tayini her bir seride üç kez tekrarlandı. Ortalaması alındı.

2.5.3.1.4. Niyozomlarda Enkapsüle Edilmiş Etkin Madde Miktar Tayini

Hazırlanan niyozom formülasyonlarında enkapsüle edilmiş essin miktarının tespit edilmesi için, önce Bölüm 3.2.3.2.3’deki santrifüj işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra, elde edilen subnatanta 5 ml distile su ilave edilip 5 dak vortekslendi. Elde edilen dispersiyona 1:1 oranında isopropanol eklenip tekrar vorteks yardımıyla disperse edildi. Böylece, niyozom yapısı parçalanıp vezikül içinde hapsolmuş etkin madde açığa çıkartıldı. Elde edilen çözelti su ile seyreltilerek Bölüm 3.2.1.4’te verilen yöntemle essin miktar tayini işlemi yapıldı. Her seri için işlem 3 kez tekrarlanıp aritmetik ortalaması alındı.

2.5.4. Cilt Bakım Ürünlerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu

2.5.4.1. Etkin Madde İçermeyen Cilt Bakım Ürününün Hazırlanması

Bu çalışmada, cilt bakım ürünü olarak stearat kremleri hazırlanmıştır (Çizelge 2.7). Negatif kontrol olarak, etkin madde içermeyen formülasyon (CBNG01) hazırlanıp kullanılmıştır.

Çizelge 2.7: Etkin Madde İçermeyen Cilt Bakım Ürün Formülasyonunun İçeriği

Kimyasal Madde	Miktarı (g)
Stearik asit	20 ± 0.2
Setil alkol	0,5 ± 0.05
NaOH	0,36 ± 0.03
Gliserin	8 ± 0.6
Na Benzoat	0,5 ± 0.02
Trietanol amin	1,2 ± 0.3
Distile su	k.m. 100 ± 1.3

Hesaplı miktar stearik asitle setil alkol porselen kapsülde tartılıp su banyosunda 70°C’da eritildi. Öte yandan, hassas tartılan sodyum hidroksit ve sodyum benzoat bir arlenmayerde hesaplı miktar su ile çözüldürüldü. Bu çözeltinin üzerine trietanolamin ve gliserin ilave edilip 70°C’de su b, su banyosunda aynı sıcaklığa getirilip, porselen havanda birbirine ilave edildi. Daha sonra, krem kıvamına gelene dek hızlı bir şekilde karıştırıldı. Elde edilen krem, temiz bir pomat kutusuna aktarıldı. Her bir tetkik için en az 3 seri hazırlandı.

2.5.4.2. Etkin Madde İçeren Cilt Bakım Ürününün Hazırlanması

Pozitif kontrol olarak (CBPZ01), essin içeren stearat kremleri Bölüm 3.3.4.1’de anlatıldığı gibi hazırlandı. Sadece burada kreme katılasmaya yakın kıvamda iken essin ilave edilerek, homojenize edildi. Essin içeriği homojen olarak dağıtılan krem, temiz bir pomat kutusuna alındı. En az üç seri hazırlandı.

Çizelge 2.8:Etkin Madde İçeren Cilt Bakım Ürün Formülasyonu

Kimyasal Madde	Miktarı (g)
Stearik asit (g)	20 ± 1.4
Setil alkol (g)	0,5 ± 0.04
NaOH (g)	0,36 ± 0.02
Gliserin (g)	8 ± 0.8
Na Benzoat (g)	0,5 ± 0.01
Trietanol amin (g)	1,2 ± 0.2
Distile su (g)	k.m. 100 ± 2.4
Essin (18)	4 ± 0.2

2.5.5. Etkin Madde Enkapsüle Edilmiş Niyozom İçeren Cilt Bakım Ürününün Hazırlanması

Essin enkapsüle edilmiş niyozom formülasyonları (CBEN01), 4 mg essine tekabül edecek şekilde tespit edilip stearat kremlerine ilave edilmiştir. Kremlerin hazırlanmasında Bölüm 3.3.4.1’de anlatılan yöntem kullanılmıştır. Sadece burada kreme katılmaya yakın kıvamda iken niyozom dispersiyonları ilave edilerek, homojenize edildi. Niyozom homojen olarak krem içerisine dağıtıldıktan sonra, temiz bir pomat kutusuna alındı. Her bir tetkik için en az 3 seri hazırlandı.

Çizelge 2.9: Niyozomal Etkin Madde İçeren Cilt Bakım Ürün Formülasyonu

Kimyasal Madde	Miktarı
Stearik asit (g)	20 ± 1.4
Setil alkol (g)	0,5 ± 0.02
NaOH (g)	0,36 ± 0.03
Gliserin (g)	8 ± 0.6
Na Benzoat (g)	0,5 ± 0.03
Trietanol amin (g)	1,2 ± 0.5
Distile su (g)	k.m. 100 ± 2.4
Essin (18)	4 ± 0.2

2.5.6. Cilt Bakım Ürünlerinin Karakterizasyonu

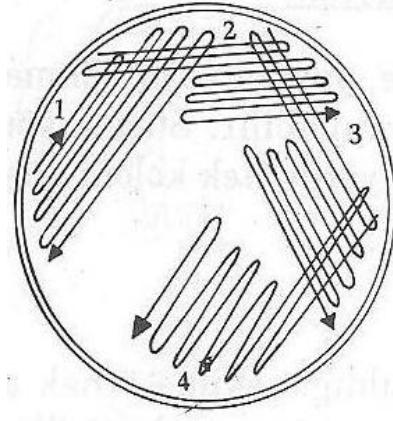
2.5.6.1. Cilt bakım ürünlerinin dolularının yapılacağı kapların sterilizasyon ve dolum işlemleri

Cilt bakım ürünlerinin içine konulacağı pomat kutuları ve kapakları benzalkonyum klorür çözeltisinde (%0.01 a/h) 3.5 saat tutularak sterilize edildi. Sterilizasyon süresi bitiminde, el değmeden pomat kutuları ve kapakları steril distile su ile yıkanıp BAC artığı uzaklaştırıldı.

Tüm cilt bakım ürünleri kodlandırıldı ve laminar akım kabini içinde aseptik şartlarda eldiven ile steril pomat kutularına dolduruldu.

2.5.6.1.1. Formülasyonlarda Mikrobiyolojik Stabilité Çalışması

Tryptic Soy Broth (TSB) besiyeri 6 g tartıldı. Erlene alınarak üzeri 100 ml distile su ile tamamlanarak çözünmesi sağlandı. Çözünmenin daha iyi olabilmesi için erlen 5 dakika su banyosunda bekletildi ve sonrasında distile su ile 200 ml'ye tamamlandı. Daha sonra manyetik karıştırıcıda sıcaklık kapalıyken 1 N NaOH yardımıyla pH 7.3'e ayarlandı. Erlenin ağzı, sargı beziyle rulo şeklinde kapatılarak otoklava sterilizasyon için götürüldü. 1 atm basınç altında 121 °C'de 20 dakikada sterile edilen tüplerin içerisine kodlandırılan krem numunelerinden birer gram konuldu. Üzerine Tween 80'den 0,5 ml ve 8,5 ml'de TSB konularak tüpler 10 ml'e tamamlandı. Tüpler 1'den 15'e kadar numaralandırıldı. 45°C'deki su banyosunda steril baget yardımıyla karıştırılarak tüplerdeki kremin en geç 30 dakikada çözündürülmesi sağlandı ve laminar akım altında kanlı agar besiyerlerine kremlerin ekimi şekil 3.1'e göre yapıldı. Ekimi yapılan besiyerleri 37 °C'deki etüve 24 saat süresince inkübasyon için bırakıldı. Süre sonunda herhangi bir mikrobiyolojik kontaminasyon olup olmadığına bakıldı.



Şekil 2.1: Petri kutusundaki agarlı besiyeri yüzeyine inokülasyon şekli (61)

2.5.6.1.2. Mikroskopik Analiz

Çalışma kapsamında hazırlanan tüm cilt bakım ürünleri (negatif ve pozitif kontrol ile esin enkapsüle edilmiş niyozom içeren formülasyonlar), krem tipinin belirlenmesi amacıyla ışık mikroskobu altında incelenmiştir. Bunun için metilen mavisi ile boyama yönteminden yararlanılmıştır. Metilen mavisi, suda çözünen bir boya olduğu için, boyanın emülsiyonun su fazı ile karışıp karışmadığına bakılarak formülasyonların emülsiyon tipleri belirlendi. İşlem her bir seri için 3 kez tekrarlandı. Fotoğraf çekildi.

2.5.6.1.3. pH Analizi

Hazırlanan tüm cilt bakım ürünlerinin pH değerleri, kalibre edilmiş bir pHmetre ile ölçülmüştür. Ölçümler en az 3 kez cam elektrot kullanılarak tekrarlanmış, ölçümlerin aritmetik ortalamaları alınıp standart sapmaları bulunmuştur.

2.5.6.1.4. Viskozite Tayini

Hazırlanan tüm formülasyonların viskoziteleri, rotasyon tipi viskozimetre yardımıyla ölçüldü. Bunun için, cilt bakım ürünleri bir falkon tüpüne kondu ve her bir krem serisinin viskozitesi 5'er kez ölçüldü. Bu değerlerin, aritmetik ortalaması alındı. Standart sapmaları hesaplandı. Ölçümler, oda sıcaklığında ($22 \pm 0.5^\circ\text{C}$) yapıldı. L1 tipi spindle kullanıldı.

2.5.6.1.5. İritasyon Çalışması

Bu çalışmada, hazırlanan tüm cilt bakım ürünü formülasyonları, iritasyon yapma potansiyellerinin olup olmadığının belirlenmesi (Güvenlik testi) amacıyla, yaşları 15 ile 56 arasında değişen 22 gönüllüye “Gönüllü Onay Formu” doldurtulduktan sonra uygulandı. Uygulamalar, ön kol içine 2.5 x 2.5 cm şeklinde bant halinde yapıldı. Günde bir kez uygulama yapıldıktan sonra, gönüllülerde 24, 48 ve 72 saat sonunda herhangi bir iritasyon durumu olup oluşmadığı hekim gözetiminde belirlendi.

2.5.6.1.6. Etkinlik Testleri

Sadece güvenlik testinden geçen formülasyonlar invivo koşullarda gerçekleştirilen etkinlik testlerinde kullanıldı. Cilt bakım ürünlerinin derinin nem ve sebumu üzerine etkilerini incelemek için değişik yaş gruplarından 12’si bayan, 12’si erkek olmak üzere 24 sağlıklı gönüllü belirlendi. Gönüllülere kremleri nasıl kullanacakları ve nerelere uygulayacakları “Gönüllü Onay Formu” imzalatıldıktan sonra, Şekil 3.2’deki krem uygulama talimatı doğrultusunda anlatıldı. Çalışma, “kısa süreli” olarak gerçekleştirildi.

2.5.6.1.6.1. Krem Uygulama Talimatı Formu

- 1 – Kremleri lütfen yatmadan önce sürünüz.
- 2 – Kremleri sürmeden önce mutlaka ellerinizi yıkayınız.
- 3 – Birinin uygulaması tamamlanmadan diğerini uygulamayınız.
- 4 – Mümkün olduğu kadar kremleri kullanırken aynı bölgeye herhangi bir kozmetik ürün (Özellikle nemlendirici) uygulamayınız.
- 5 – Kremleri her seferinde eşit miktarlarda alınız. (Yaklaşık bir mercimek tanesi büyüklüğünde) ve bir kibrit kutusu büyüklüğünde bir alana yayınız.
- 6 – Lütfen kremleri size söylenen bölgelere uygulayınız (Size verilen şemaya göre sürünüz).
- 7 – Lütfen kremleri bir ay boyunca her gün sürünüz.
- 8 – Size verilen ürünlerden biten olursa haber veriniz.

9 – Herhangi bir alerjik durum gözlemlediğinizde (kızarıklık, kaşıntı, kabarma, şişme v.b) uygulamayı kesiniz ve haber veriniz.

10 – Size verilen sürenin sonunda anket formunu doldurunuz.

11- Danışmak veya bilgi almak istediğiniz bir şey olursa aşağıdaki numaraları arayabilirsiniz.



Şekil 2.2: Krem uygulama yerlerinin şematik gösterimi (61)

2.5.6.1.6.2. Kısa Süreli Çalışma

Etkinlik çalışmasına katılan gönüllüler, kremleri kullanmadan önce alın, çene, sağ yanak ve sol yanaklarının nem değerleri ölçüldü. Sonrasında deneklere kremlerden mercimek tanesi büyüklüğünde kullanırıldı ve 10 dakika beklenip tekrardan kremlerin uygulandığı bölgelerin nem değerleri ölçüldü ve sebumetre yardımıyla sebum değerleri belirlendi. Sonuçlar kaydedildi. Böylece; ön bulgular elde edildi. Gönüllülerin, kremleri 2 ve 3. günlerde de aynı şekilde kullanması istendi. 72 saatin sonunda nem ve sebum değerleri tekrar belirlendi.

2.5.6.1.6.3. Sübjektif Değerlendirme

Sağlıklı gönüllülerden kremleri uyguladıktan sonra derinin yüzeyinde, dzgnlğnde herhangi bir değişiklik olup olmadığına dair gözlemleri yazılı olarak bildirilmesi istendi. Bunun için, anket formu hazırlandı ve gönüllülere verildi.



3. BULGULAR

3.1. Essin'in Karakterizasyonu

3.1.1. Erime Derecesi Tayini

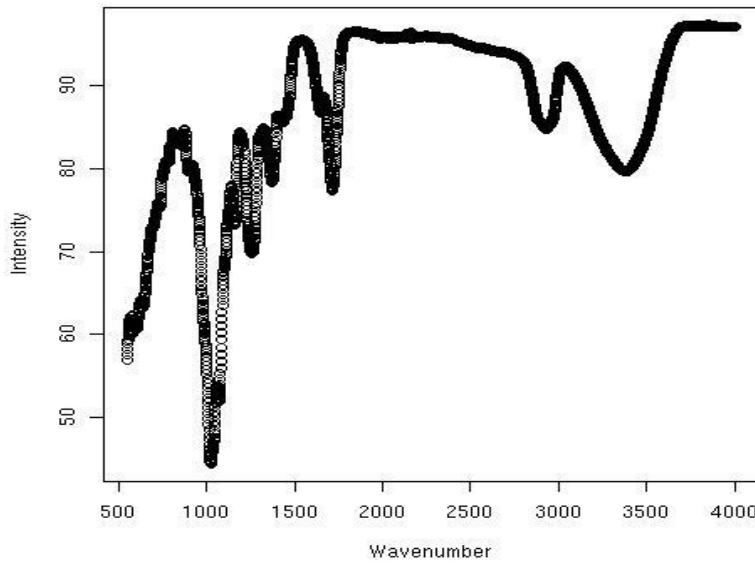
Çalışmamızda hazırlanan niyozomların ve cilt bakım ürünlerinin etkin maddesi olan essin'in erime derecesi 224 °C olarak bulunmuştur. Bu değer, literatür ile uyumludur (21).

3.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi İle Essin Teşhisi

Yapılan ince tabaka kromatografisi analizi neticesinde essinin RF değeri 0,58 bulunmuştur. Referans standarda ait değer 0.60'dır. Dolayısıyla elde edilen RF değeri referans standarda uygundur. Formülasyonlarda kullanacağımız maddenin saflığını göstermektedir. Essin gün ışığında incelendiğinde kahverengi-morumsu renkte leke vermiştir. Ayrıca, oluşan leke UV lamba altında incelendiğinde ise pembe floresans oluşturduğu görülmüştür. Tüm bulgular literatüre uygunluk göstermektedir (21).

3.1.3. Fourier Transform Infrared Spektroskopi (FTIR) Analizi

Essin maddesinin FTIR spektrumu Şekil 3.1'de görülmektedir. Buna göre,



Şekil 3.1:Essin FTIR spektrumu

3.1.4. Esin Miktar Tayini Analizine Ait Veriler

3.1.4.1. Spektrofotometrik Analizde Standart Doğruya Ait Bulgular

Bölüm 3.2.1.4.1’de belirtilen şekilde yapılan miktar tayini yönteminde belirtildiği gibi çalışılarak elde edilen ortalama absorbans değerleri ve standart sapmaları Çizelge 4.1’de verilmiştir. Bu değerler regresyon analizine tabi tutulduğunda aşağıdaki standart doğru eşitliği elde edilmiştir (Şekil 4.2).

$$y = 0.0065x - 0.0458$$

$$r^2 = 0.9998$$

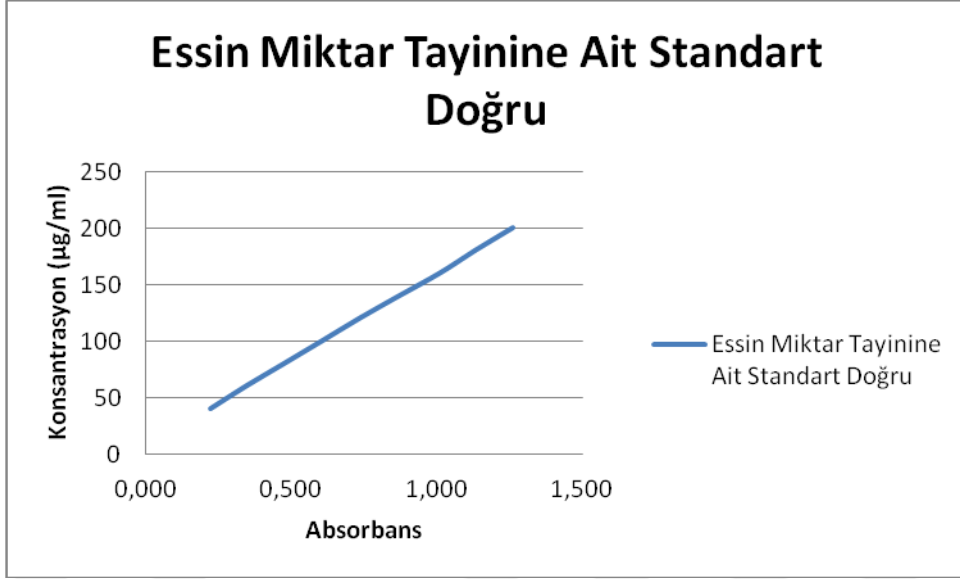
x = konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)

y = absorbans

r^2 = determinasyon katsayısı

Çizelge 3.1: Esin miktar tayini çalışmasında elde edilen standart doğruya ait absorbans ve standart sapma değerleri (n = 10)

Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	Ortalama Absorbans değerleri	Standart sapma değerleri (\pm)
40	0.222	0.0021
60	0.344	0.0011
80	0.475	0.0020
100	0.605	0.0012
120	0.734	0.0022
140	0.871	0.0030
160	1.010	0.0021
180	1.131	0.0025
200	1.260	0.0027

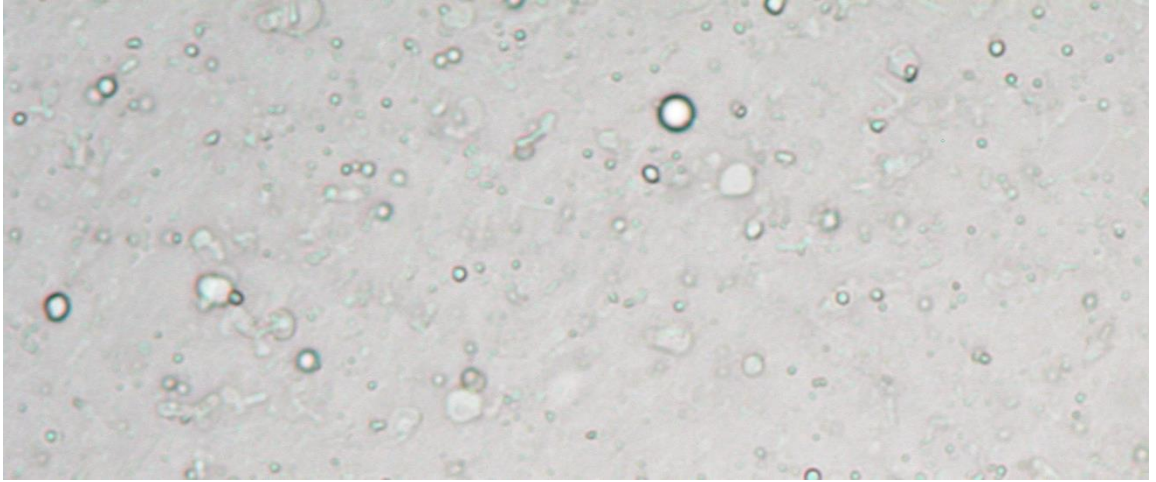


Şekil 3.2: Essin Miktar Tayinine Ait Standart Doğru

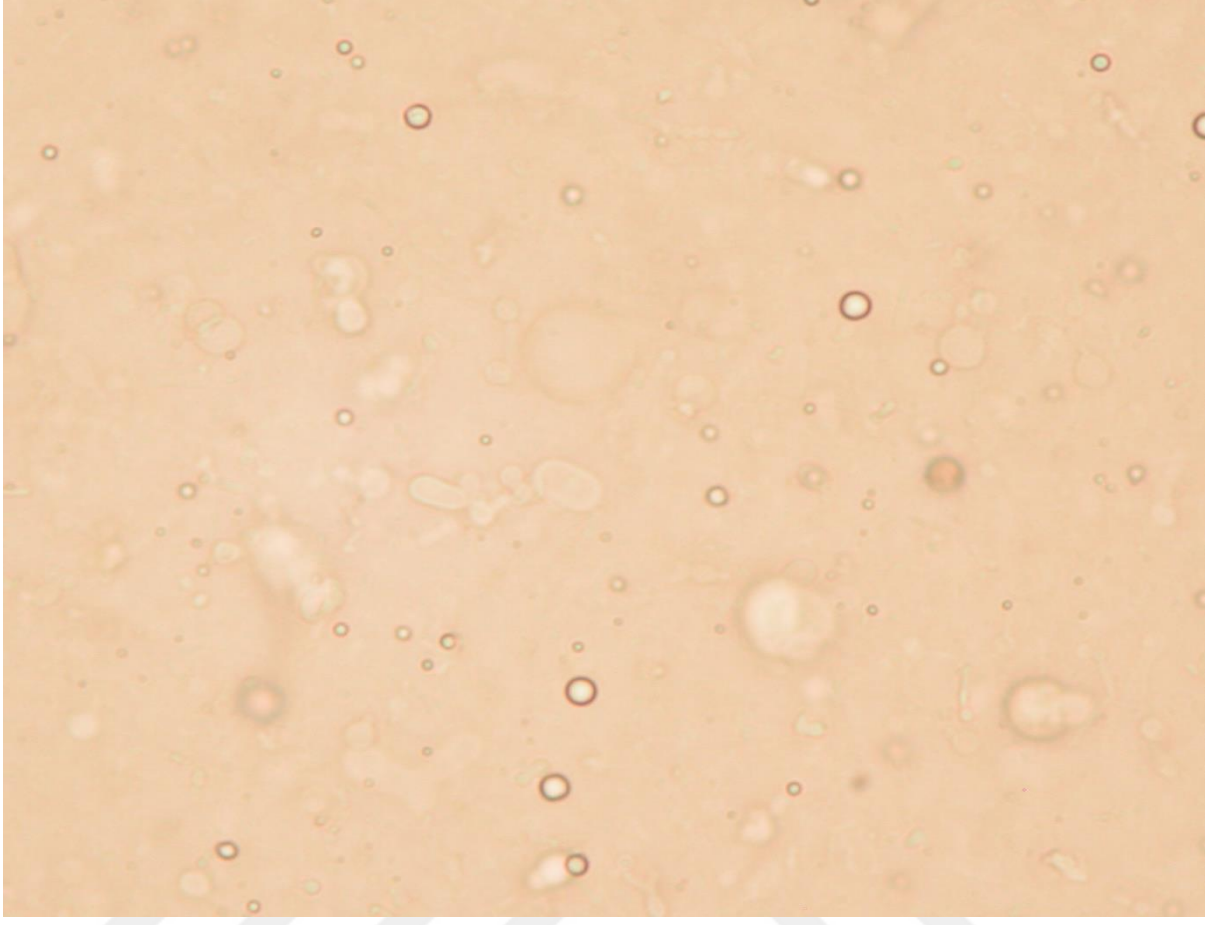
3.2. Etkin Madde İçermeyen Niyozom Formülasyonlarının Karakterizasyonu

3.2.1. Mikroskopik Analiz

Etkin madde içermeyen niyozom formülasyonları, polarize ışık mikroskopunda incelendiğinde elde edilen fotoğraflar, niyozom oluşumunu teyit etmektedir. Görüntü Şekil 3.3 ve Şekil 3.4'deki gibi fotoğraflanmıştır.



Şekil 3.3: Etkin Madde İçermeyen Span 20: kolesterol (1:0) formülasyonu



Şekil 3.4: Etken Madde İçermeyen Span 20:kolesterol (1:1,5) formülasyonu

3.2.2. pH Analizi

Hazırlanan niyozomların pH değerleri incelendiğinde, “7.2” olarak bulunmuştur.

3.3. Essin İçeren Niyozom Formülasyonlarının Karakterizasyonu

3.3.1. Mikroskopik Analiz

Essin içeren niyozom dispersiyonları polarize ışık mikroskopunda incelendiğinde niyozom oluşumu teyit edilmiştir ve boyutları gratikül kullanılarak belirlenmiştir (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2: Niyozom formülasyonlarında ortalama vezikül boyutu

Formülasyon	Ortalama Vezikül Boyutu (62)	Standart sapma (±)
E.S.1.K1	476	46
E.S.1.K1.5	441	73
E.S.1.K2	423	45
E.B76.1.K1	712	87
E.B76.1.K1.5	689	75
E.B76.1.K2	645	28
E.B52.1.K1	1120	42
E.B52.1.K1.5	987	66
E.B52.1.K2	934	33

3.3.2. pH Analizi

Hazırlanan essin içeren niyozomların pH değerleri ölçüldüğünde, ortalama pH 7.2 \pm 0,3 bulunmuştur.

3.3.3. Essin Miktar Tayini

Niyozom formülasyonları tarafından enkapsüle edilen ve serbest olan essin miktarı sırasıyla Bölüm 3.2.3.2.3 ve 3.2.3.2.4'de anlatılan yöntemle belirlenmiştir. Elde edilen değerler, Çizelge 4.3'de verilmiştir. Sürfaktan konsantrasyonu arttıkça enkapsüle olan essin miktarı artmakta, serbest essin miktarı azalmaktadır. Enkapsülasyon kapasitesi, enkapsüle edilmiş essin miktarı üzerinden hesaplanmış ve surfaktan miktarı ile doğru orantılı olarak artış gösterdiği belirlenmiştir. En fazla enkapsülasyon kapasitesi, Span 20 ile hazırlanan formülasyonlarda elde edilmiştir.

Çizelge 3.3: Niyozom formülasyonlarında essin miktar tayini

Formülasyon	Serbest essin miktarı (mg/ml)	Enkapsüle edilmiş essin miktarı (mg/ml)	Enkapsülasyon kapasitesi (%)
E.S.1.K1	22.2	17.8	44.5
E.S.1.K1.5	27.1	12.92	32.3
E.S.1.K2	28.7	11.24	28.1
E.B76.1.K1	29.9	10.08	25.2
E.B76.1.K1.5	31.32	8.68	21.7
E.B76.1.K2	25.84	14.16	35.4
E.B52.1.K1	27.08	12,92	32.3
E.B52.1.K1.5	28.02	11.8	29.5
E.B52.1.K2	30.28	9.72	24.3

3.4. Cilt Bakım Ürünlerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu

Tüm cilt bakım ürünleri Bölüm 3.2.4’de belirtildiği gibi a) esin içermeyen (negatif kontrol) b) esin içeren (pozitif kontrol), c) esin enkapsüle edilmiş niyozom içeren şekilde 3 farklı tipte formülasyonda hazırlanmıştır. Daha sonra, bu ürünler Bölüm 3.2.4.4.1’de belirtildiği gibi sterilize edilmiş pomat kutularına aseptik şartlarda doldurulmuştur.

3.4.1. pH Analizi

pH metre ile yapılan ölçüm sonucunda cilt bakım ürünlerinin pH’sı 7.02-7.3 arasında bulunmuştur. Bu değer, literatürle uygunluk göstermektedir.

3.4.2. Viskozite Tayini

Her bir surfaktan için, niyozom hazırlandığında enkapsülasyon kapasitesi en fazla olan formülasyon seçilip bu 3 formülasyon ile niyozomlu cilt bakım kremleri hazırlanmıştır. Bunlar, esin içermeyen ve serbest esin ile hazırlanan cilt bakım ürünü kremlerle karşılaştırılmıştır. Her bir formülasyon için 3 seri hazırlanıp viskozitesi ölçülmüştür. Her bir seri için en az 5 ölçüm yapıp ortalamaları alınmıştır.

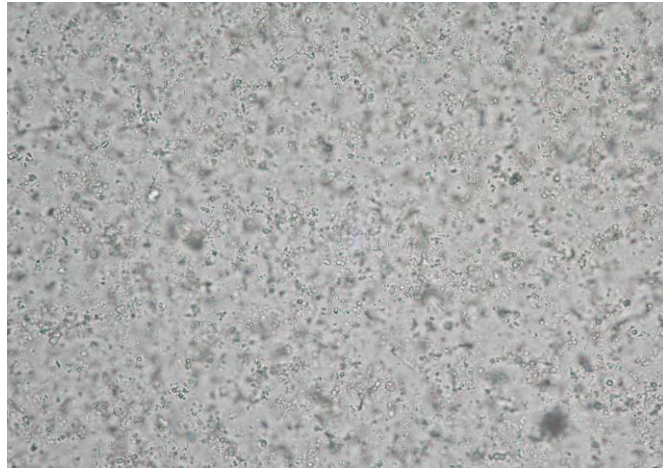
Çizelge 3.4: Laboratuarda hazırlanan formülasyonlarının viskoziteleri (cPs)

	SKR01	SKES01	E.S.1.K1	E.B76.1.K1	E.B52.1.K1
Viskozite	63462	63514,2	63174,4	63219,3	63357,2

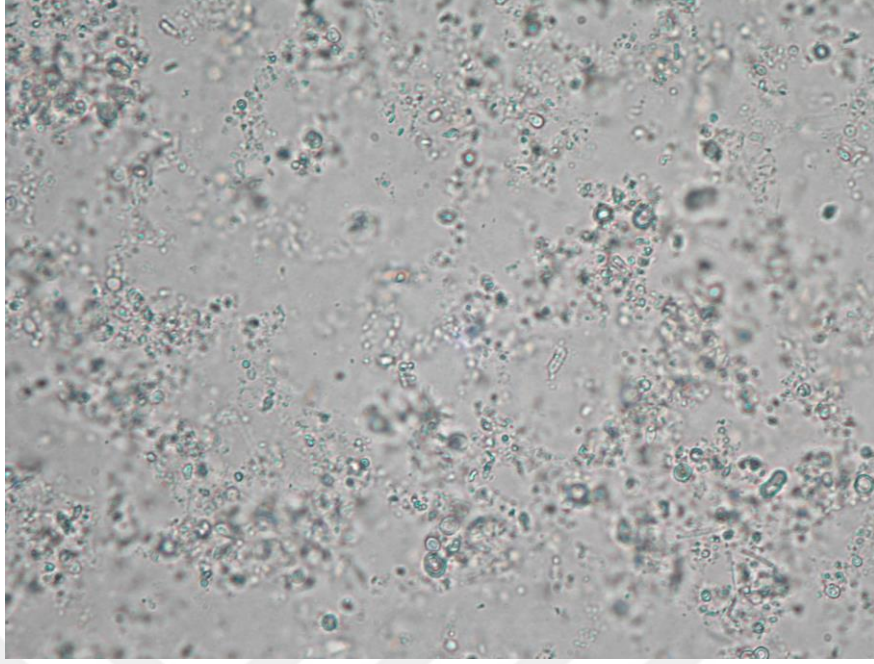
Formülasyonlar arasında, viskozite açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

3.4.3. Mikroskopik İnceleme

Etkin madde içermeyen cilt bakım ürünü, polarize ışık mikroskobu altında incelendiğinde Şekil 3.5-3.6'deki gibi görülmüştür. Emülsiyon tipini belirlemek için yapılan boya testinde mikroskopik analiz sonucunda laboratuarda hazırlanmış olan formülasyonların dış fazlarının metilen mavisi ile boyandıkları görüldü. Bu da formülasyonların emülsiyon yapılarının y/s tipi olduklarını göstermektedir.



Şekil 3.5: Etkin madde içermeyen cilt bakım ürününün boya testi sonucu mikroskopik görüntüsü



Şekil 3.6: Etkin madde içeren cilt bakım ürününün mikroskopik görüntüsü

3.4.4. Cilt Bakım Ürünlerinde Mikrobiyolojik Stabilite Çalışması

Bu tez çalışmasında kullanılan cilt bakım ürünlerinin mikrobiyolojik stabiliteleri incelendi. Mikrobiyolojik stabilite çalışmasına tabi tutulan kremlerden sadece birinde 24 saat sonunda mikroorganizma üremesi görüldü. Bu krem, *in vivo* koşullarda gerçekleştirilen etkinlik ve güvenlik testlerine dahil edilmedi.

3.4.5. Kısa Süreli Etkinlik Testleri (Salon Testleri)

3.4.5.1. Sebum Değerleri

Laboratuarda hazırlanan formülasyonların etkinlik testleri olarak yapılan salon testleri sonucunda elde edilen sebum değerleri Çizelge 3.5’de verilmiştir. Essin içeren formülasyonların sebum miktarını düşürdüğü gözlenmektedir.

Çizelge 3.5: Laboratuarda hazırlanan formülasyonlarının salon testlerinden elde edilen sebum değerleri ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

Zaman(saat)/Sebum ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	SKR01	SKES01	E.S.1.K1	E.B76.1.K1	E.B76.1.K1
0	19,24	14,35	10,68	12,16	13.35
3	18.17	12.33	8.95	11.03	11.98

3.4.5.2. Nem Değerleri

Laboratuarda, bu tez çalışması kapsamında hazırlanan formülasyonların salon testleri sonucunda elde edilen nem değerleri ise Çizelge 3.6’da verilmiştir. Veriler, Span 20 ile hazırlanan essin enkapsüle edilmiş niyozom içeren formülasyonların cildi daha fazla nemlendirdiğini göstermektedir. Yine, bu veriler ışığında, niyozom ile hazırlanan kremlerin nemlendirici etkisinin salt essin içeren formülasyondan daha fazla olduğu söylenebilir.

Çizelge 3.6: Piyasadan temin edilen kremlerin salon testlerinden elde edilen nem değerleri (μS)

Zaman(saat)/Nem (μS)	SKR01	SKES01	E.S.1.K1	E.B76.1.K1	E.B52.1.K1
0	209.4	226.3	238.6	229.3	230.1
3	213.5	234.7	257.1	236.2	241.3

3.4.6. İritasyon Çalışması

Tüm cilt bakım formülasyonlarının iritasyon potansiyeli Bölüm 2.5.6.1.5. ve 2.5.6.1.6’da belirtildiği gibi gönüllülerin ön kollarına uygulanarak yapılmıştır. Çalışma süresi sonunda, sadece 2 bayan gönüllüde esin içeren cilt bakım formülasyonlarının eritem yaptığı tespit edilmiş, kremin kullanılması kesildikten 4 gün sonra bunun da geçtiği gözlenmiştir. Niyozom içeren kremlerle iritasyona rastlanmamıştır.

4. TARTIŞMA

Kozmetik biliminde, son yıllarda, bitkisel hammaddelerin kullanımı gittikçe yaygınlaşmıştır (64). Bilim adamları, yerkürenin zengin bitki florasının insanoğlunu güzelleştiren, gençleştiren pek çok doğal hammaddeyi barındırdığını ve bunların doğru koşullarda izole edilip saflaştırılarak uygun formülasyonlarda kullanılması halinde kozmetik bilimine önemli katkıları olacağını fark etmiş, çalışmalarını bu yönde yoğunlaştırarak kozmetik sektöründe bitkisel kökenli ürün yelpazesinin genişlemesini sağlamışlardır. Bunda tabii ki gelişen teknolojiyle birlikte sosyolojik açıdan güzellik ve gençlik kavramlarının insan yaşamında önem kazanması nedeniyle artan arz talep meselesi de etkindir. Özellikle, cilt bakım ürünleri, anti-aging (yaşlanmayı geciktirici) preparatlar bu bağlamda öne çıkmaktadır. Ülkemizin zengin florası da bu preparatların formülasyonunda kullanılmaya aday pek çok madde içeren bitkiler ihtiva etmektedir (64).

Cilt bakım ürünlerinin genel kullanımı, temizlik, nem dengesinin muhafaza edilmesiyle cilt kuruluğunun ve kırışıklıklarının oluşmasını önlemek, yaşlanma belirtilerini ortaya çıkmasını geciktirmek ve UV ışınlarının zararlı etkilerinden korumaktır (1-6, 12).

Ciltteki su statik değildir. Sürekli olarak kan, dermis, epidermis ve çevresel atmosferle karşılıklı bir ilişki içerisinde. Bu ilişki sırasında çeşitli enerjilerle deri bileşiklerine bağlıdır. Organizmanın gereksinimine göre su, fizyolojik düzenlemeye tabi olan "kullanılabilir" su (stratum korneumun buharlaşan suyu ve deriye kimi zaman bazı ödem durumlarında aşırı ölçüde emdirilmiş su) ve doku mimarisi ile birleşmiş "kullanılmayan" (tesbit edilmiş ya da engellenmiş) su olarak sınıflandırılabilir (65). Su, ciltte homojen olmayan bir durumda dağılmıştır. Büyük bir kısmı (yaklaşık %70'i) vücudun geri kalan bölümlerindeki suyla dinamik denge kurduğu dermiste bulunur. Buradaki su, proteinler ve mukopolisakkaritler (özellikle hiyaluronik asit) arasındaki üçlü ortaklık, yüksek su oranını söz konusu dengede tutmada önemli bir rol oynar (65).

Stratum korneumun kalınlığı, 15 mikrometre civarındadır ve üstüste binmiş korneositlerden oluşmuştur (10, 36, 40)}. Son yapılan çalışmalarda, stratum korneum

hücrelerinin, lipidlerden oluşan lamellar bir sistem ile çevrenmiş ve birbirlerine bağlı durumda olduğu bulunmuştur. Lipidlerden oluşan bu sistem, ilaç penetrasyonu ve transepidermal su kaybında önemli rol oynamaktadır (4-7, 9, 10, 12, 35).

Stratum korneumun derin tabakalarında, yüzeydeki tabakalara göre daha fazla su bulunduğu, genel bir kanıdır (10, 36, 40). Yüzeyel tabakalardaki su miktarı büyük ölçüde, çevresel görel nemliliğe bağlıdır. Su, stratum korneumdan, bu konsantrasyon farkı sayesinde –muhtemelen su buharı şeklinde- pasif difüzyonla geçer (7, 9, 10, 35, 65). Stratum korneumun nemlenmesindeki temel rolü, buradaki su miktarı oynar. Normalde stratum korneumda %5 oranında sıkıca bağlanmış su bulunur. Bu su miktarında pek değişiklik görülmez. Stratum korneum kuruluşunda ise, su miktarındaki azalma, burada gevşekçe bağlanmış durumda olan suda olur. Yapılan araştırmalarda %40'ın üzerindeki su, serbest sudur. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada, insandan alınan stratum korneum dokusu parçaları, nemliliği sıfır olan bir ortama konulmuş ve sonuçta, %5'lik sıkıca bağlanmış suyun kaybolmadığı görülmüştür. Daha gevşek bağlarla bağlanmış sekonder su olarak adlandırılan suyun varlığı büyük oranda, doğal nemlendirme faktörleri adı altında toplanan maddelerin varlığına bağlıdır. Bazı çalışmalarda bu suyun, kuru olan ciltte, normal ciltten daha az olduğu bulunmuştur. İşte cildin esnekliği, güzelliği ve onarımında görevli olan su, bu sudur. Sekonder su olarak adlandırılan bu su, çevresel koşullara bağlı olarak stratum korneumda çabuk hidrasyon veya dehidratasyon gösterir. Stratum korneumun su bağlama özelliğini bozan herhangi bir olay (organik çözücüler, alkoller, deterjanlar, proteolitik ve lipolitik enzimlerin etkisi) çevresel atmosfere yönelen su miktarını yani belirsiz terlemeyi artırır (7, 9, 10, 35, 65).

Stratum korneum, bir engel oluşturarak ya da bileşenlerinin yardımıyla su tutarak su dengesine müdahale edebilir (10, 35, 36, 40):

Bariyer oluşturma rolü, çözünmez proteinler, keratin ve özellikle lipid yapıdaki doğal maddeler gibi stratum korneumun bileşenleri yardımıyla sağlanır.

Stratum korneumun mimarisi, diğer bir deyişle derinin bölgelerine göre zaten değişebilir olan kalınlığı nemlenme olayını değiştirebilecek bir etkidir: Korneum hücreleri, ne kadar sıkışık olursa, söz konusu hücreler kendi aralarında o ölçüde birbirlerine yapışık olurlar. Bu da su geçişini yani nem kaybını azaltır. Bu bakımdan, hücreler arası bağın rolü çok baskındır. Lipidik yapıdaki bu bağ, büyük oranda

besinlerle alınan temel yağ asitlerinden (özellikle linoleik, gamma linoleik, linolenik ve araşidonik asitler) oluşmuştur. Temel yağ asitlerinden yoksun bir besin rejimi uygulamasının, önemli miktarda su kaybına eşlik eden, pul pul dökülen bir dermatoza yol açabildiği, farelerde gösterilmiştir (7, 9, 10, 35, 65).

Günümüzde, cilt bakım ürünlerinin formülasyonunda konvansiyonel kozmetik formülasyonların yanı sıra, lipozomlar, mikrosüngerler gibi kontrollü salım sağlayan sistemlerden de yaygın olarak yararlanılmaktadır (7, 9, 10, 35, 65). Canlı dokulardaki hücre membranlarının çift tabakalı yapılarına olan benzerlikleri nedeniyle etkili olan ve farmasötik preparatlardan daha ziyade kozmetik ürünlere kullanılan lipozomlar, stabilite sorunları ihtiva etmektedir. Niyozomlar ise, daha dayanıklı yapılarıyla lipozomlara alternatif teşkil etmektedir (7, 9, 10, 25, 32, 35).

Niyozomlar, noniyonik surfaktanlar yardımıyla hazırlanan lamellar veziküllerdir (11, 12). Esas olarak etoksile edilmiş yağ alkolleri ile sentetik, lineer ya da dallanmış poligliserol eterlerinden oluşan yapıya sahiptirler. Çözünürlüğü düşük etkin maddelerin çözünürlüğünü artırma, cildin derin tabakalarına nüfuz edebilme, cildin nemlenmesini sağlama, termodinamik açıdan dayanıklı olma gibi özelliklerinden ötürü kozmetik preparatlarda tercih edilmektedir. Hazırlanmaları kolaydır, maliyetleri düşüktür. Dermal ve transdermal uygulamada yüksek biyoyararlanım sağlar. Hidrofilik ve lipofilik ekin maddelerin formülasyonunu mümkün kılar. Biyoyumlu, biyoparçalanır, toksisitesi düşük veziküllerdir (4-6, 12).

Bu tez çalışmasında, “At Kestanesi” (*Aesculus hippocastanum* L., Hippocastaaceae) tohumlarında elde edilen “essin” etkili maddesinin enkapsüle edildiği niyozomlarla cilt bakım ürünlerinin hazırlanması ve bunların formülasyon, etkinlik ve güvenlik açısından karakterizasyonunun yapılması amaçlanmıştır. Hazırlanan kozmetik formülasyonlar, etkinlik ve güvenlik açısından etkili madde içermeyen ve enkapsüle edilmemiş esin içeren cilt bakım ürünü ile kıyaslanmıştır.

At kestanesi tohumunun başlıca bileşenlerinden olan essin, birçok özellikleri nedeniyle çeşitli kozmetik preparatların yapısına girmektedir (1). Ülkemizde, süs bitkisi olarak park ve bahçelerde sıklıkla yetiştirilen at kestanesi ağacının tohumlarından kolaylıkla elde edilebilmektedir. Yaygın olarak ülkemizde

yetişen bir bitkidir. Kozmetik ürünlerde at kestanesi ekstreleri, canlandırma, koruma ve temizleme özelliklerinden ötürü şampuan, saç ve yüz losyonları, cilt bakım kremleri, banyo ve güneş preparatlarında, traş ve epilasyon sonrası emülsiyon ve jel tipi formülasyonlarda, diş macunları ve gargaraları, ayak ve bacak yorgunluk kremleri, temizleme maskeleri ve sporcu masaj kremlerinin formülasyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır (1-3).

Cilt kremlerine ilave edilen esin içeren ekstreler, kan dolaşımını artırıcı, kırışıklık giderici ve cildin sarkmasını engelleyici etkilere sahiptir (1-3).

Çalışmanın başlangıcında firmadan temin edilen esinin İTK ve FTIR ile saflık kontrolü yapılmıştır. Elde edilen sonuçların literatürle ve referans ürünle uygunluk göstermesi üzerine niyozom ve cilt bakım ürünlerinin hazırlanmasında kullanılmıştır. Aynı karakterizasyon çalışmaları (E.D. ve FTIR) surfaktanlara da uygulanmıştır. Literatüre uygun veriler elde edilmiştir.

Daha sonra, farklı surfaktanlar (Span 20, Brij 52 ve 76) farklı oranlarda (1, 1.5 ve 2) kolesterol ile (1 k) karıştırılarak esin içermeyen niyozom formülasyonları hazırlanmıştır. Hazırlanan niyozomların oluşumu mikroskopik olarak teyit edildikten sonra esin yükleme çalışmaları yapılmıştır.

Esin yüklü niyozomların hazırlanmasında da etkin madde içermeyen niyozomlarda olduğu gibi film oluşturma ve rehidrasyon-dehidrasyon yöntemleri kullanılmıştır (4-6, 12). Önce, surfaktan + kolesterol karışımı hazırlanmış daha sonra, bu karışımın oluşmasında kullanılan kloroform rotari evaporatör yardımıyla uçurulmuş, oluşan film tabakası fosfat tamponu ile hidrate edilmiştir.

Elde edilen niyozomlar mikroskopik olarak incelenerek oluşumları teyit edildikten sonra, gratikül yardımıyla vezikül boyutları ölçülmüştür. En küçük veziküller Span 20 ile edilmiştir (423 nm). Surfaktan konsantrasyonu arttıkça vezikül boyutunun küçüldüğü görülmüştür. Elde edilen veriler niyozom boyutlarının homojen dağılıma sahip olduklarını ve küresel şekilli olduklarını göstermektedir. Burada önemli parametrelerden biri de surfaktan yapısındaki alkil zincirlerinin uzunluğudur. Alkil zincirleri ne kadar uzun olursa, veziküller o kadar büyük olur.

Kolesterol içeren ve içermeyen formülasyonlar hazırlanarak kolesterolün esin içeren niyozom oluşumuna etkisi incelenmiştir. Enkapsülasyon kapasitesine Brij 52 ve Span 20 içeren formülasyonlarda büyük etkisi olduğu söylenemez. Ama Brij 76 içeren formülasyonlarda etkisi az da olsa görülmüştür. HLB değeri 10'nun üstünde olan surfaktanlarda HLB değeri ile niyozom oluşturmak için gerekli olan kolesterol miktarı arasında doğru orantı mevcuttur. Brij 76'nın HLB değeri bu 3 surfaktan arasında en yüksek olandır (HLB = 12.6). Bu da kolesterolün Brij 76 içeren formülasyonlardaki etkisini açıklamaktadır. Formülasyonlara daha yüksek konsantrasyonda kolesterol ilave edilmeyerek kolesterol ve esin arasında çifte tabakada yerleşme hususunda meydana gelebilecek muhtemel bir yarışma engellenmiştir. Genelde, lipid tabakanın dayanıklılığının artmasını sağladığı homojen niyozom dispersiyonunun oluşumundan anlaşılmaktadır. Bu nedenle, çalışmanın sonraki kısımlarında sadece kolesterol içeren formülasyonlar üzerinde incelemeler yapılmıştır ve cilt bakım ürünlerine bu formlar ilave edilmiştir.

Enkapsülasyon kapasiteleri incelendiğinde, Span 20 ile hazırlanan formülasyonların en yüksek değere sahip olduğu görülmektedir. Bunun nedeni de Span 20'nin faz geçiş sıcaklığının diğer iki surfaktandan daha fazla olmasıdır.

Niyozomlara yüklenen esin miktarı, 40 mg olarak belirlenmiştir. Zira bu konsantrasyonun üzerine çıkıldığında esinin çifte tabaka doygunluğa sebep olduğu çöktüğü olduğu ve niyozom içerisine hapsedilemediği görülmüştür.

Cilt bakım ürünlerinin esas kullanılış amaçları, cildin sağlıklı ve güzel halinin idame ettirilmesi, yaşlanma belirtilerinin geciktirilmesi ve ciltle ilgili sorunların giderilmesidir (64). Bu nedenle, bu çalışmada cilt bakım ürünü olarak nemlendirici etkisi olan stearat kremi seçilmiştir. Esin içermeyen ve içeren formülasyonlar negatif ve pozitif kontrol olarak sırasıyla hazırlanmıştır. Bu formülasyonlarla esin enkapsüle edilmiş niyozom içeren kremler kıyaslanmıştır. Kremlerin güvenlik çalışmaları sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılmış ve test sonucunda esin içeren kremlerde 2 gönüllüde eritem tespit edilmiştir. Niyozom içeren formülasyonlarda iritasyona rastlanmamıştır. Bu da niyozomların yan etkileri azalttığı gerçeğini bir kez daha kanıtlamaktadır. Cilt bakım kremleri, metilen mavisi boya testi ile incelendiğinde y/s tipi oldukları tespit edilmiştir. Niyozom içeren

formülasyonlar da aynı sonucu vermiştir. Viskozite ve pH, niyozom ilavesi neticesinde büyük ölçüde değişiklik göstermemiştir. Topikal uygulamaya elverişli kremler elde edilmiştir. Ciltte nem ve sebum düzeylerine etkilerine bakıldığında niyozom içeren kremlerin nem düzeylerini büyük ölçüde arttırdığı gözlemlenmiştir. Esin içeren formülasyonların sebum düzeylerini düşürdüğü tespit edilmiştir. Hazırlanan kremlerde yapılan mikrobiyolojik stabilite çalışmaları ise, ürünlerde bakteri üremesi olmadığını göstermiştir.

Tüm bu veriler ışığında esin içeren niyozom formülasyonlarının cilt bakım ürünlerinde kullanılabileceği ileri sürülebilir.



5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Niyozomlar, yeni bir farmasötik taşıyıcı sistem olarak güngeçtikçe daha da önemli bir hal almaktadır (11, 12). Bu taşıyıcı sistemler, temelde noniyonik sürfaktan ve kolesterolden oluşmaktadır ve çok değişik şekillerde hazırlanabilirler (6). Niyozomların hazırlanmasında kullanılan maddeler, hazırlanma metodu, ilacın özellikleri, miktarı ve yapısı, kullanılan sürfaktant ve kolesterol içeriği vezikül oluşmasında etkilidir. Niyozomlar, diğer taşıyıcı sistemlere göre daha fazla avantaj sunmaktadırlar. Kozmetik alanda uygulanabilirliği vardır.

Bu çalışmada elde edilen veriler ışığında sonuç olarak diyebiliriz ki; esin niyozomları nemlendirici ve anti-aging cilt bakım ürünlerinin formülasyonunda etkinlik ve güvenlik açısından uygunluklarından ötürü lipzomlara alternatif olarak kullanılabilir.

Süremizin kısıtlı olması nedeniyle yapamadığımız stabilite ve elektriksel yükün enkapsülasyon kapasitesine v kozmetik aktiviteye etkisinin yanısıra niyozomlar ile kremlerden in vitro ve ex vivo koşullarda esin salım deneylerinin, antioksidan düzeylerine etkisinin incelenmesi çalışmaları bu tez projesi nihayetlendikten sonra da sürdürülecektir. Böylece, kozmetik sektörüne önemli bir ürün kazandırılarak büyük bir boşluk doldurulmuş olacaktır.

6. KAYNAKLAR

1)Ulbricht C., Tiffany N., Boon H.ve Basch E. Horse Chestnut.*Journal of herbal pharmacotherapy*,2002;2(1):71-85

2)Bässler D., Okpanyi S., Schrödter A., Loew D., Schürer M.ve Schulz H. U. Bioavailability of β -aescin from horse chestnut seed extract: Comparative clinical studies of two galenic formulations.*Advances in therapy*,2003;20(5):295-304

3)Wilkinson J. A.ve Brown A. M. G. Horse Chestnut – Aesculus Hippocastanum: Potential Applications in Cosmetic Skin-care Products.*International Journal of Cosmetic Science*,1999;21(6):437-447

4)Arora S., Prashar B., Dhamija H.ve Chandel A. NIOSOMES: THE UNIQUE VESICULAR DRUG CARRIERS.*Journal of Drug Delivery and Therapeutics*,2012;2(1):96-101

5)Abhinav K, Lal PJ, Amit Jve Vishwabhan S. REVIEW ON NIOSOMES AS NOVEL DRUG DELIVERY SYSTEM.*International Research Journal of Pharmacy*,2011;2(5):61-65

6)Rajera R., Nagpal K., Singh S. K.ve Mishra D. N. Niosomes: A Controlled and Novel Drug Delivery System.*Biological & pharmaceutical bulletin*,2011;34(7):945-953

7)Krem ve Losyon Yapımı. Erisim: http://www.folikul.com/Krem_Losyon_yap%C4%B1m%C4%B1.pdf. Erisim tarihi: 24.04.2012

8)Chandu V. P., Arunachalam A., Jeganath S., Yamini K., Tharangini K.ve Chaitanya G. Niosomes: A Novel Drug Delivery System.*International journal of novel trends in pharmaceutical sciences*,2012;

9)Kozmetikler ve Kadın. Erisim: http://www.huksam.hacettepe.edu.tr/Turkce/SayfaDosya/kozmetikler_ve_kadin.pdf. Erisim tarihi:

10)Magdassi S.ve Touitou E. Novel Cosmetic Delivery Systems.*Marcel Dekker, INC.*,1999

11)Shatalebi M. A., Mostafavi S. A.ve Moghaddas A. Niosome as a drug carrier for topical delivery of N-acetyl glucosamine.*Res Pharm Sci*,2010;5(2):107-17

12)Yadav JD, Kulkarni PR, Vaidya KAve Shelke GT. NIOSOMES: A REVIEW.*Journal of pharmacy research*,2011;4(3):632-636

- 13) **Kazi K. M., Mandal A. S., Biswas N., Guha A., Chatterjee S., Behera M. ve Kuotsu K.** Niosome: A future of targeted drug delivery systems. *J Adv Pharm Technol Res*, **2010**;1(4):374-80
- 14) **Hao Y. M. ve Li K.** Entrapment and release difference resulting from hydrogen bonding interactions in niosome. *International journal of pharmaceutics*, **2011**;403(1-2):245-253
- 15) **Manosroi W., Manosroi J., Manosroi A. ve Khanrin P.** Transdermal absorption enhancement through rat skin of gallidermin loaded in niosomes. *International journal of pharmaceutics*, **2010**;392(1):304-310
- 16) **Hao Y., Zhao F., Li N., Yang Y. ve Li K.** Studies on a high encapsulation of colchicine by a niosome system. *Int J Pharm*, **2002**;244(1-2):73-80
- 17) **Takeda K., Okuno H., Hata T., Nishimoto M., Matsuki H. ve Kaneshina S.** Interdigitation and vesicle-to-micelle transformation induced by a local anesthetic tetracaine in phospholipids bilayers. *Colloids Surf B Biointerfaces*, **2009**;72(1):135-40
- 18) **Asımgil A.** Şifalı Bitkiler. 19. baskı, İstanbul: Timaş Yayınları, **2009**
- 19) **Tanker N, Koyuncu M ve Coşkun M.** Farmasötik Botanik. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, **2004**
- 20) **Tanker M ve Tanker N.** Farmakognozi Cilt 1. Ankara: **2003**
- 21) **Sakar M.K. ve Tanker M.** Fitokimyasal Analizler (Tanım, Miktar tayini ve Analizler). Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi yayınları, **1991**
- 22) **Zlatanov M. D., Antova G. A., Angelova-Romova M. J. ve Teneva O. T.** Lipid composition of *Castanea sativa* Mill. and *Aesculus hippocastanum* fruit oils. *J Sci Food Agric*, **2013**;93(3):661-6
- 23) **Dutra L. S., Leite M. N., Brandao M. A., de Almeida P. A., Vaz F. A. ve de Oliveira M. A.** A Rapid Method for Total Beta-Escin Analysis in Dry, Hydroalcoholic and Hydroglycolic Extracts of *Aesculus hippocastanum* L. by Capillary Zone Electrophoresis. *Phytochem Anal*, **2013**;
- 24) **Braga P. C., Marabini L., Wang Y. Y., Lattuada N., Calo R., Bertelli A., Falchi M., Dal Sasso M. ve Bianchi T.** Characterisation of the antioxidant effects of *Aesculus hippocastanum* L. bark extract on the basis of radical scavenging activity, the chemiluminescence of human neutrophil bursts and lipoperoxidation assay. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, **2012**;16 Suppl 3(1-9)
- 25) **Durusoy Ç ve Ulusal BG.** Dermatolojide Bitkisel Tedavi-Fitoterapi. *Turkish Journal of Dermatology*, **2007**;1(2):47-50
- 26) **Sirtori C. R.** Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res*, **2001**;44(3):183-93

27)**Liu J., Li Y., Yuan X., Yang Z.ve Lin Z.** Sodium beta-aescin may be an effective therapeutic agent for Bell's palsy.*Med Hypotheses*,**2008**;71(5):762-4

28)**Kucukkurt I., Ince S., Keles H., Akkol E. K., Avci G., Yesilada E.ve Bacak E.** Beneficial effects of *Aesculus hippocastanum* L. seed extract on the body's own antioxidant defense system on subacute administration.*J Ethnopharmacol*,**2010**;129(1):18-22

29)**Avci G., Kucukkurt I., Kupeli Akkol E.ve Yesilada E.** Effects of escin mixture from the seeds of *Aesculus hippocastanum* on obesity in mice fed a high fat diet.*Pharm Biol*,**2010**;48(3):247-52

30)**Cravotto G., Beltramo L., Sapino S., Binello A.ve Carlotti M. E.** A new cyclodextrin-grafted viscose loaded with aescin formulations for a cosmeo-textile approach to chronic venous insufficiency.*J Mater Sci Mater Med*,**2011**;22(10):2387-95

31)**Prexl H. J., Suppan G., Kronberger D.ve Fueger G. F.** [A prospective study on the occurrence of postoperative thrombosis of leg-veins and the possible influence of aescin in its prevention (author's transl)].*Wien Klin Wochenschr*,**1976**;88(10):326-9

32)İlaçların ve Kozmetik Süreçlerin Geliştirilme Süreçleri ve Doğa Üzerine Etkileri Erisim: <http://kisi.deu.edu.tr/bulent.cavas/ders/bok5.pdf>. Erisim tarihi:

33)**Rosen G.** The new history of medicine; a review.*J Hist Med Allied Sci*,**1951**;6(4):516-22,33)**Muthu C.** A Short Review of the History of Ancient Hindu Medicine.*Proc R Soc Med*,**1913**;6(Sect Hist Med):177-90

34)**Farage M. A., Miller K. W., Elsner P.ve Maibach H. I.** Structural characteristics of the aging skin: a review.*Cutan Ocul Toxicol*,**2007**;26(4):343-57

35)**Arıncı Kve Elhan A.** Anatomi 2.cilt. Ankara: Güneş Kitabevi, **2001**

36)**Lawton S.** Anatomy and function of the skin, part 1.*Nurs Times*,**2006**;102(31):26-7

37)**Kanitakis J.** Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin.*Eur J Dermatol*,**2002**;12(4):390-9; quiz 400-1

38)**Meyer W.ve Seegers U.** Basics of skin structure and function in elasmobranchs: a review.*J Fish Biol*,**2012**;80(5):1940-67

39)**Larson E.** Hygiene of the skin: when is clean too clean?*Emerg Infect Dis*,**2001**;7(2):225-30

40)**Machado M., Bronze M. R.ve Ribeiro H.** New cosmetic emulsions for dry skin.*J Cosmet Dermatol*,**2007**;6(4):239-42

- 41) **Bhushan B., Tang W.ve Ge S.** Nanomechanical characterization of skin and skin cream. *J Microsc*, **2010**;240(2):135-44
- 42) **Hayden C. G., Cross S. E., Anderson C., Saunders N. A.ve Roberts M. S.** Sunscreen penetration of human skin and related keratinocyte toxicity after topical application. *Skin Pharmacol Physiol*, **2005**;18(4):170-4
- 43) **Epstein H. A.** Anatomy of a skin cleanser. *Skinmed*, **2005**;4(3):183-5
- 44) **Duncan C. N., Riley T. V., Carson K. C., Budgeon C. A.ve Siffleet J.** The effect of an acidic cleanser versus soap on the skin pH and micro-flora of adult patients: A non-randomised two group crossover study in an intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs*, **2013**;
- 45) **Gfatter R., Hackl P.ve Braun F.** Effects of soap and detergents on skin surface pH, stratum corneum hydration and fat content in infants. *Dermatology*, **1997**;195(3):258-62
- 46) **Cowan M. E.ve Frost M. R.** A comparison between a detergent baby bath additive and baby soap on the skin flora of neonates. *J Hosp Infect*, **1986**;7(1):91-5
- 47) **Draelos Z. D.** The effect of a daily facial cleanser for normal to oily skin on the skin barrier of subjects with acne. *Cutis*, **2006**;78(1 Suppl):34-40
- 48) **Pacifico A.ve Leone G.** Evaluation of a skin protection cream for dry skin in patients undergoing narrow band UVB phototherapy for psoriasis vulgaris. *G Ital Dermatol Venereol*, **2011**;146(3):179-83
- 49) **Torrey F.** Care of the normal skin. *Am J Nurs*, **1953**;53(4):460-3
- 50) **Seymour J.** Skin care: sun protection. *Nurs Times*, **1995**;91(25):61-3
- 51) **Kluschke F., Patzelt A., Lademann J., Sterry W.ve Lange-Asschenfeldt B.** Skin care. Sun care. A successful symbiosis? *J Dtsch Dermatol Ges*, **2013**;
- 52) **Zatz J. L.** The quality of skin care products and their ingredients. *Ostomy Wound Manage*, **2001**;47(2):22-33
- 53) **Oblong J. E.** Male skin care: shaving and moisturization needs. *Dermatol Ther*, **2012**;25(3):238-43
- 54) **Tiwari G., Tiwari R., Sriwastawa B., Bhati L., Pandey S., Pandey P.ve Bannerjee S. K.** Drug delivery systems: An updated review. *Int J Pharm Investig*, **2012**;2(1):2-11
- 55) **Sankar V., Ruckmani K., Durga S.ve Jailani S.** Proniosomes as drug carriers. *Pak J Pharm Sci*, **2010**;23(1):103-7

56) **Parthasarathi G., Udupa N., Parameshwaraiah N. ve Pillai G. K.** Altered biological distribution and decreased neuromuscular toxicity of niosome encapsulated vincristine. *Indian J Exp Biol*, **1996**;34(2):124-30, 56) **Parthasarathi G., Udupa N., Umadevi P. ve Pillai G. K.** Niosome encapsulated of vincristine sulfate: improved anticancer activity with reduced toxicity in mice. *J Drug Target*, **1994**;2(2):173-82

57) **Williams E. C., Toomey R. ve Alcantar N.** Controlled release niosome embedded chitosan system: effect of crosslink mesh dimensions on drug release. *J Biomed Mater Res A*, **2012**;100(12):3296-303, 57) **Liu T. ve Guo R.** Preparation of a highly stable niosome and its hydrotrope-solubilization action to drugs. *Langmuir*, **2005**;21(24):11034-9

58) **Mujoriya R., Bodla R. B., Dhamande K., Singh D. ve Patle L.** Niosomal Drug Delivery System: The Magic Bullet. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **2011**;01(09):20-23

59) **Costantini A.** Escin in pharmaceutical oral dosage forms: quantitative densitometric HPTLC determination. *Farmaco*, **1999**;54(11-12):728-32

60) **Wiegrebbe W.** Deckers Verlag, **1986**

61) **Soytoprak S.** Kayisi yagi iceren kremlerin deri uzerine etkilerinin incelenmesi. *Yuksekk Lisans Tezi, MERSIN Universitesi Eczacilik Fakultesi, MERSIN, 2010*;

62) **Fraser H. B., Hirsh A. E., Steinmetz L. M., Scharfe C. ve Feldman M. W.** Evolutionary rate in the protein interaction network. *Science*, **2002**;296(5568):750-2

63) **Lee C., Zhong R., Richardson E. A., Himmelsbach D. S., McPhail B. T. ve Ye Z. H.** The PARVUS gene is expressed in cells undergoing secondary wall thickening and is essential for glucuronoxylan biosynthesis. *Plant Cell Physiol*, **2007**;48(12):1659-72

64) **Chanchal D. ve Swarnlata S.** Novel approaches in herbal cosmetics. *J Cosmet Dermatol*, **2008**;7(2):89-95

65) **Sermet N.** Kozmetiklerde kullanılan Organik Nemlendiricilerin Etkilerinin in vivo değerlendirilmesi. *Yuksekk Lisans Bitirme Projesi, Ankara Universitesi, ANKARA, 2006*;

ÖZGEÇMİŞ

Ege Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü'nden 2008 yılında mezun olmuştur. Mezuniyetin ardından Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknolojisi Bölümü Farmasötik Teknoloji Yüksek Lisans programına başlamıştır. Aynı Anabilim Dalı'nda "Araştırma Görevlisi" olarak görev yapmaktadır.

