



**FOTOYAŞLANMAYI ÖNLEMeye YÖNELİK  
JEL YAPILI FORMÜLASYONLARIN  
HAZIRLANMASI VE *İN VİTRO*  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Emel YOLDAŞ**

**Eskişehir 2025**

**FOTOYAŞLANMAYI ÖNLEMeye YÖNELİK JEL YAPILI  
FORMÜLASYONLARIN HAZIRLANMASI VE *İN VİTRO*  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Emel YOLDAŞ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı  
Kozmetoloji Programı  
Danışman: Prof. Dr. Ebru BAŞARAN**

**Anadolu Üniversitesi  
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü**

**Haziran 2025  
Eskişehir**

## JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Emel YOLDAŞ'ın "Fotoyaşlanmayı Önlemeye Yönelik Jel Yapılı Formülasyonların Hazırlanması ve *In Vitro* Değerlendirilmesi" başlıklı tezi 17/06/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalında Kozmetoloji Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Ünvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Ebru BAŞARAN	.....
Üye	: Prof. Dr. A. Alper ÖZTÜRK	.....
Üye	: Doç. Dr. Umay Merve GÜVEN BÖLGEN	.....

**Prof. Dr. Nafiz Öncü CAN**  
**Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü**

## ÖZET

### FOTOYAŞLANMAYI ÖNLEMENE YÖNELİK JEL YAPILI FORMÜLASYON HAZIRLANMASI VE *İN VİTRO* DEĞERLENDİRİLMESİ

Emel YOLDAŞ

Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı

Kozmetoloji Tezli Yüksek Lisans Programı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Haziran 2025

Danışman: Prof. Dr. Ebru BAŞARAN

İnsan vücudundaki en büyük organ olan deri, iç ve dış faktörler sebebiyle zaman içerisinde yaşlanmaktadır. Deri üzerindeki değişimin en önemli dış faktörü güneşten gelen ultraviyole (UV) ışınlarıdır. Güneş ışınlarından kaynaklanan ince çizgi ve kırışıklık görünümü, yaşa bağlı biyolojik değişimlerden bağımsız olarak foto yaşlanma olarak tanımlanmaktadır. Tez çalışmamızda mor ötesi ışınlarından UVA ve UVB ışınlarının her ikisini önleyebilecek ve derinin güneşin bu zararlı ışınlarından korunmasını sağlayabilecek bis-etilheksiloksifenol metoksifenil triazin (Tinosorb® S) maddesi içeren yeni kozmetik taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Tez çalışmaları kapsamında, polimerik nanopartiküller (PNP) ile nano yapıllı lipit taşıyıcı partiküller (NLC) hazırlanmış ve elde edilen partiküller Carbopol® 996 ile hazırlanan jel taşıyıcı sistemlere yüklenmiştir. Hazırlanan partiküller sistemlerin ve jel formülasyonların karakteristik özellikleri detaylı olarak incelenerek etkin maddenin etkinliğini ve kararlılığını koruyan ve olası yan etkileri en aza indirme potansiyeline sahip yeni kozmetik taşıyıcı sistemler başarı ile hazırlanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Fotoyaşlanma, Tinosorb® S, Polimerik Nanopartikül, Nanoyapılı Lipit Taşıyıcı sistemler, Carbopol® 996

## ABSTRACT

### PREPARATION AND *IN VITRO* EVALUATION OF GEL-BASED FORMULATIONS FOR THE PREVENTION OF PHOTOAGING

Emel YOLDAŞ

Department of Pharmaceutical Technology

Programme in Cosmetology

Anadolu University, Graduate School of Education, May 2025

Supervisor: Prof. Dr. Ebru BAŞARAN

The skin, the largest organ of the human body, undergoes aging due to both intrinsic and extrinsic factors. Among these, ultraviolet (UV) radiation from sunlight is the most significant external contributor. The formation of fine lines and wrinkles resulting from sun exposure, known as photoaging, occurs independently of chronological aging. In this thesis, novel cosmetic carrier systems were developed incorporating bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine (Tinosorb<sup>®</sup> S), a broad-spectrum UV filter effective against both UVA and UVB radiation. Polymeric nanoparticles (PNP) and nanostructured lipid carriers (NLC) were formulated and subsequently incorporated into gel-based systems using Carbopol<sup>®</sup> 996. The physicochemical characteristics of the particulate systems and gel formulations were thoroughly evaluated. As a result, stable and effective cosmetic carrier systems were successfully developed, offering potential to enhance active ingredient stability and minimize adverse effects.

**Keywords:** Photoaging, Tinosorb<sup>®</sup> S, Polymeric Nanoparticle, Nanostructured Lipid Carrier Systems, Carbopol<sup>®</sup> 996

## TEŞEKKÜR

Öncelikle tez çalışmam için bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, yönlendirme ve bilgilendirmeleri sayesinde çalışma sürecimi kolaylaştıran, desteğini samimiyetle hissettiğim, verdiği bilgiler ile meslek hayatıma yön veren çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Ebru BAŞARAN' a; bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. Evrim AKYIL' a, deneysel sürecim boyunca yardımlarını ve bilgilerini esirgemeyen Arş. Gör. Kadir AYKAÇ' a ve Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı'nın değerli hocalarına teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans sürecimin her aşamasında bana desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Ve her zaman yanımda olan, beni bu günlere getiren, maddi ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim canımdan çok sevdiğim sevgili aileme çok teşekkür ederim.

Emel YOLDAŞ

## **ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ**

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “Bilimsel İntihal Tespit Programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Emel YOLDAŞ

## ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

Bu tezi hazırlarken ChatGPT üretken yapay zekâ programlarından destek aldığımı beyan ederim. Tezin hazırlığı aşamasında üretken yapay zekâ programlarından çeviri, bilimsel makale desteği aldım. Üretken yapay zekâ programlarından aldığım bilgilerin doğruluğunu kontrol ettiğimi bildiririm.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Emel YOLDAŞ

## İÇİNDEKİLER

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	iii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT .....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ .....	vi
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xviii
1 GİRİŞ.....	1
2 KAYNAK BİLGİSİ .....	2
2.1 Derinin Yapısı ve Fonksiyonları .....	2
2.1.1 Epidermis.....	3
2.1.2 Dermis .....	4
2.1.3 Hipodermis .....	4
2.2 Derinin Yaşlanma Mekanizması.....	5
2.2.1 İçsel yaşlanma.....	5
2.2.2 Dışsal yaşlanma .....	6
2.3 Güneş Işınlarnın Deri Üzerindeki Etkileri.....	6
2.3.1 Güneş ışınlarının etkisiyle gelişen deri hastalıkları .....	7
2.3.1.1 Foto yaşlanma .....	10
2.4 Güneşten Koruyucu Maddelerin Sınıflandırılması .....	11
2.4.1 Dayanıklılıklarına göre sınıflandırma.....	11
2.4.2 Etkinliklerine göre sınıflandırma .....	12

2.4.3 Etki mekanizmalarına göre sınıflandırma.....	12
2.4.3.1 Fiziksel (İnorganik) koruyucular .....	12
2.4.3.2 Kimyasal (Organik) koruyucular.....	12
2.4.4 Farmasötik şekillerine göre sınıflandırma.....	13
2.5 Güneşten Koruyucu Maddelere Örnekler .....	13
2.5.1 Tinosorb® S.....	16
2.5.1.1 Tinosorb® S'in fiziksel ve kimyasal özellikleri .....	16
2.5.1.2 Tinosorb® S'in etki mekanizması.....	17
2.6 Güneşten Koruyucu Maddeleri Taşıyıcı Sistemler .....	18
2.6.1 Klasik taşıyıcı sistemler .....	18
2.6.1.1 Emülsiyon taşıyıcı sistemler.....	18
2.6.1.1.1 Mikroemülsiyonlar.....	19
2.6.1.1.2 Nanoemülsiyonlar.....	19
2.6.1.1.3 Çoklu emülsiyonlar.....	19
2.6.1.2 Süspansiyonlar .....	20
2.6.1.3 Jel taşıyıcı sistemler.....	20
2.6.2 Veziküler sistemler .....	21
2.6.2.1 Lipozom.....	21
2.6.2.2 Silikon vezikül ve matrisler .....	22
2.6.2.3 Niozomlar.....	22
2.6.3 Partiküler sistemler .....	22
2.6.3.1 Mikroküreler.....	22
2.6.3.2 Mikrosüngerler.....	23
2.6.3.3 Katı lipit nanopartiküller.....	23
2.6.3.4 Nanoyapılı lipit taşıyıcı sistemler .....	24
2.6.3.5 Polimerik nanopartiküller.....	24

<b>3 GEREÇLER</b> .....	<b>25</b>
<b>3.1 Kullanılan Maddeler</b> .....	<b>25</b>
<b>3.2 Kullanılan Cihazlar</b> .....	<b>26</b>
<b>4 YÖNTEM</b> .....	<b>27</b>
<b>4.1 Analitik Yöntem Geliştirme ve Validasyon Çalışmaları</b> .....	<b>27</b>
<b>4.1.1 Doğrusallık</b> .....	<b>27</b>
<b>4.1.2 Kesinlik</b> .....	<b>27</b>
<b>4.1.3 Doğruluk</b> .....	<b>28</b>
<b>4.1.4 Duyarlılık</b> .....	<b>28</b>
<b>4.1.5 Seçicilik</b> .....	<b>29</b>
<b>4.2 Ön Formülasyon Çalışmaları</b> .....	<b>29</b>
<b>4.2.1 Termal analiz</b> .....	<b>29</b>
<b>4.2.2 FT-IR analizi</b> .....	<b>29</b>
<b>4.2.3 <sup>1</sup>H-NMR analizi</b> .....	<b>30</b>
<b>4.3 Formülasyonların Hazırlanışı</b> .....	<b>30</b>
<b>4.3.1 Polimerik nanopartiküllerin hazırlanışı</b> .....	<b>30</b>
<b>4.3.2 Nano yapıli lipit taşıyıcı sistemlerin hazırlanışı</b> .....	<b>30</b>
<b>4.3.3 Jel taşıyıcı sistemlerin hazırlanışı</b> .....	<b>30</b>
<b>4.4 Formülasyonların Karakterizasyon Çalışmaları</b> .....	<b>31</b>
<b>4.4.1 Partiküler sistemlerin karakterizasyon çalışmaları</b> .....	<b>31</b>
<b>4.4.1.1 Morfolojik analizler</b> .....	<b>31</b>
<b>4.4.1.2 Partikül boyutu, dağılımı ve zeta potansiyel analizleri</b> .....	<b>31</b>
<b>4.4.1.3 Termal analiz</b> .....	<b>31</b>
<b>4.4.1.4 FT-IR analizi</b> .....	<b>31</b>
<b>4.4.1.5 NMR analizi</b> .....	<b>31</b>
<b>4.4.1.6 Etkin madde miktar tayini</b> .....	<b>32</b>

4.4.2 Jel taşıyıcı sistemlerin karakterizasyon çalışmaları .....	32
4.4.2.1 pH analizi.....	32
4.4.2.2 Reolojik analiz.....	32
4.5 <i>İn vitro</i> Salım .....	32
4.5.1 Partiküler sistemlerde gerçekleştirilen <i>in vitro</i> salım çalışmaları .....	32
4.5.2 Jel taşıyıcı sistemlerde gerçekleştirilen <i>in vitro</i> salım çalışmaları .....	33
4.6 Formülasyonların Güneşten Koruyucu Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	33
4.6.1 Transpore™ Test Analizi .....	33
5.1 Analitik Yöntem Geliştirme ve Validasyon Çalışmaları.....	34
5.1.1 Doğrusallık.....	34
5.1.2 Kesinlik .....	34
5.1.3 Doğruluk .....	36
5.1.4 Duyarlılık.....	37
5.1.5 Seçicilik .....	37
5.2 Ön Formülasyon Çalışmaları .....	37
5.2.1 Tinosorb® S üzerinde yapılan çalışmalar .....	37
5.2.1.1 Termal analiz.....	37
5.2.1.2 FT-IR analizi .....	38
5.2.1.3 NMR analizi.....	38
5.2.2 Polimerler üzerinde yapılan çalışmalar .....	39
5.2.2.1 Termal analiz .....	39
5.2.2.2 FT-IR analizi .....	39
5.2.2.3 NMR analizi.....	39
5.3 Formülasyonların Hazırlanışı .....	43
5.3.1 Polimerik nanopartiküllerin hazırlanışı .....	43
5.3.2 Nano yapıllı lipit taşıyıcı sistemlerin hazırlanışı .....	44

5.3.3 Jel formülasyonların hazırlanışı.....	45
5.4 Formülasyonların Karakterizasyon Çalışmaları.....	45
5.4.1 Mikropartikül taşıyıcı sistemlerin karakterizasyon çalışmaları .....	45
5.4.1.1 Morfolojik analizler.....	45
5.4.1.2 Partikül büyüklüğü, dağılımı ve zeta potansiyeli .....	47
5.4.1.3 Termal analiz .....	48
5.4.1.4 FT-IR analizi .....	50
5.4.1.5 NMR analizi.....	52
5.4.1.6 Etkin madde miktar tayini analizi.....	54
5.4.2 Nano yapılı lipit taşıyıcı sistemlerin karakterizasyon çalışmaları.....	55
5.4.2.1 Morfolojik analizler.....	55
5.4.2.2 Partikül büyüklüğü, dağılımı ve zeta potansiyeli .....	55
5.4.2.3 Termal analiz .....	57
5.4.2.4 FT-IR analizi .....	59
5.4.2.5 <sup>1</sup> H -NMR analizi.....	61
5.4.2.6 Etkin madde miktar tayini analizi.....	63
5.4.3 Jel taşıyıcı sistemlerin karakterizasyon çalışmaları .....	64
5.4.3.1 pH değeri ölçümü .....	64
5.4.3.2 Reolojik analiz.....	64
5.5 <i>İn vitro</i> Salım .....	65
5.5.1 Partiküler sistemlerde gerçekleştirilen <i>in vitro</i> salım çalışmaları .....	66
5.5.2 Jel taşıyıcı sistemlerde gerçekleştirilen <i>in vitro</i> salım çalışmaları .....	66
5.6 Formülasyonların Güneşten Koruyucu Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	67
5.6.1 Transpore™ test analizi.....	67
6 TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
6.1 Tartışma.....	69

6.1.1 Etkin madde ve yardımcı maddeler ile yapılan çalışmalar.....	69
6.1.2 Etkin madde ve polimerler için yapılan karakterizasyon çalışmaları .....	71
6.1.3 Formülasyonların Karakterizasyon Çalışmaları .....	73
6.1.3.1 Partikül boyutu, dağılımı ve zeta potansiyeli.....	73
6.1.3.2 Termal analiz .....	74
6.1.3.3 FT-IR Analiz.....	74
6.1.3.4 NMR Analizi.....	75
6.1.4 Formülasyonlara ait miktar tayini .....	75
6.1.5 Formülasyonlara ait salım çalışması.....	76
6.2 Sonuç ve Öneriler .....	77
KAYNAKÇA.....	78
ÖZGEÇMİŞ	

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1</b>	Güneşten Koruyucu Maddeler	<b>14</b>
<b>Tablo 5.1</b>	Kesinlik Çalışması Sonuçları	<b>35</b>
<b>Tablo 5.2</b>	Doğruluk Çalışmaları Sonuçları	<b>36</b>
<b>Tablo 5.3</b>	PNP Formülasyonu Miktarları	<b>44</b>
<b>Tablo 5.4</b>	NLC Formülasyonu Miktarları	<b>45</b>
<b>Tablo 5.5</b>	PNP' lerin Partikül Büyüklüğü, Dağılımı ve Zeta Potansiyel Analiz Sonuçları	<b>48</b>
<b>Tablo 5.6</b>	NLC Formülasyonlarının Partikül Büyüklüğü, Dağılımı ve Zeta Potansiyel Analiz Sonuçları	<b>57</b>
<b>Tablo 5.7</b>	Jel Formülasyonlara Ait pH Analiz Sonuçları	<b>64</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

		<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1	Derinin Anatomik Yapısı	2
Şekil 2.2	Derinin Yaşlanması	5
Şekil 2.3	Dermatoheliosis Görünümü	8
Şekil 2.4	Solar Elastoz Gelişen Hücre Görünümü	8
Şekil 2.5	Güneş Işınlarnın Deri Üzerinde Etkisi	10
Şekil 2.6	Bis-Etilheksiloksifenol Metoksifenil Triazin Kimyasal Formülü	16
Şekil 2.7	Tinosorb® S'in Fiziksel Görünümü	17
Şekil 5.1	Tinosorb® S'e Ait Standart Eğri ve Doğrusallık Eşitliği	34
Şekil 5.2	Seçicilik UV Spektrumu	37
Şekil 5.3	Tinosorb® S'e Ait DSC Termogramı	38
Şekil 5.4	Tinosorb® S'e Ait FT-IR Analizi	38
Şekil 5.5	Tinosorb® S'e Ait <sup>1</sup> H-NMR Analizi	39
Şekil 5.6	Eudragit® RSPO Polimerine Ait DSC Termogramı	40
Şekil 5.7	Tinosorb® S + Eudragit® RSPO Karışımına Ait DSC Termogramı	40
Şekil 5.8	Compritol® Polimerine Ait DSC Termogramı	40
Şekil 5.9	Tinosorb® S + Compritol® Karışımına Ait DSC Termogramı	41
Şekil 5.10	Eudragit® RSPO'a Ait FT-IR Analizi	41
Şekil 5.11	Myritol® 331'e Ait FT-IR Analizi	41
Şekil 5.12	Compritol® 888'e Ait FT-IR Analizi	42
Şekil 5.13	Eudragit® RSPO'a Ait <sup>1</sup> H-NMR Analizi	42
Şekil 5.14	Compritol®'e Ait <sup>1</sup> H-NMR Analizi	43
Şekil 5.15	Myritol® 331'e Ait <sup>1</sup> H-NMR Analizi	43
Şekil 5.16	Tino RS-Pl Mikropartiküllerine Ait SEM Görüntüleri	46
Şekil 5.17	Tino RS-1 Mikropartiküllerine Ait SEM Görüntüleri	46

<b>Şekil 5.18</b>	Tino RS-2 Mikropartiküllerine Ait SEM Görüntüleri	<b>47</b>
<b>Şekil 5.19</b>	Tino RS-3 Mikropartiküllerine Ait SEM Görüntüleri	<b>47</b>
<b>Şekil 5.20</b>	Tino RS-P1 Formülasyonuna Ait DSC Termogramı	<b>48</b>
<b>Şekil 5.21</b>	Tino RS-1 Formülasyonuna Ait DSC Termogramı	<b>49</b>
<b>Şekil 5.22</b>	Tino RS-2 Formülasyonuna Ait DSC Termogramı	<b>49</b>
<b>Şekil 5.23</b>	Tino RS-3 Formülasyonuna Ait DSC Termogramı	<b>50</b>
<b>Şekil 5.24</b>	Tino RS-P1 Formülasyonuna Ait FT-IR Analizi	<b>50</b>
<b>Şekil 5.25</b>	Tino RS-1 Formülasyonuna Ait FT-IR Analizi	<b>51</b>
<b>Şekil 5.26</b>	Tino RS-2 Formülasyonuna Ait FT-IR Analizi	<b>51</b>
<b>Şekil 5.27</b>	Tino RS-3 Formülasyonuna Ait FT-IR Analizi	<b>52</b>
<b>Şekil 5.28</b>	Tino RS-P1 Formülasyonuna Ait <sup>1</sup> H-NMR Analizi	<b>52</b>
<b>Şekil 5.29</b>	Tino RS-1 Formülasyonuna Ait <sup>1</sup> H-NMR Analizi	<b>53</b>
<b>Şekil 5.30</b>	Tino RS-2 Formülasyonuna Ait <sup>1</sup> H-NMR Analizi	<b>53</b>
<b>Şekil 5.31</b>	Tino RS-3 Formülasyonuna Ait <sup>1</sup> H-NMR Analizi	<b>54</b>
<b>Şekil 5.32</b>	Tino NLC-P1 Partiküllerine Ait SEM Görüntüleri	<b>55</b>
<b>Şekil 5.33</b>	Tino NLC-1 Partiküllerine Ait SEM Görüntüleri	<b>56</b>
<b>Şekil 5.34</b>	Tino NLC-2 Partiküllerine Ait SEM Görüntüleri	<b>56</b>
<b>Şekil 5.35</b>	Tino NLC-3 Partiküllerine Ait SEM Görüntüleri	<b>57</b>
<b>Şekil 5.36</b>	Tino NLC-P1 Formülasyonuna Ait DSC Termogramı	<b>58</b>
<b>Şekil 5.37</b>	Tino NLC-1 Formülasyonuna Ait DSC Termogramı	<b>58</b>
<b>Şekil 5.38</b>	Tino NLC-2 Formülasyonuna Ait DSC Termogramı	<b>58</b>
<b>Şekil 5.39</b>	Tino NLC-3 Formülasyonuna Ait DSC Termogramı	<b>59</b>
<b>Şekil 5.40</b>	Tino NLC-P Formülasyonuna Ait FT-IR Spektrumu	<b>59</b>
<b>Şekil 5.41</b>	Tino NLC-1 Formülasyonuna Ait FT-IR Spektrumu	<b>60</b>
<b>Şekil 5.42</b>	Tino NLC-2 Formülasyonuna Ait FT-IR Spektrumu	<b>60</b>
<b>Şekil 5.43</b>	Tino NLC-3 Formülasyonuna Ait FT-IR Spektrumu	<b>61</b>

<b>Şekil 5.44</b>	TinoNLC-Pl Formülasyonuna Ait <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu	<b>61</b>
<b>Şekil 5.45</b>	TinoNLC-1 Formülasyonuna Ait <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu	<b>62</b>
<b>Şekil 5.46</b>	TinoNLC-2 Formülasyonuna Ait <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu	<b>62</b>
<b>Şekil 5.47</b>	TinoNLC-3 Formülasyonuna Ait <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu	<b>63</b>
<b>Şekil 5.48</b>	J-TINO Formülasyonuna Ait Reolojik Analiz	<b>64</b>
<b>Şekil 5.49</b>	J-PNP3 Formülasyonuna Ait Reolojik Analiz	<b>65</b>
<b>Şekil 5.50</b>	J-NLC3 Formülasyonuna Ait Reolojik Analiz	<b>65</b>
<b>Şekil 5.51</b>	Saf Etkin madde ve PNP ve NLC Formülasyonlarına Ait <i>İn Vitro</i> Salım Grafiği	<b>67</b>
<b>Şekil 5.52</b>	Saf Etkin madde, J-PNP3 ve J-NLC3 Formülasyonlarına Ait <i>İn Vitro</i> Salım Grafiği	<b>67</b>
<b>Şekil 5.53</b>	Transpore™ Test Sonuçları	<b>68</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b><u>Kısaltma</u></b>	<b><u>Açıklama</u></b>
<b>% EE</b>	: Enkapsülasyon Etkinliği/Yükleme Etkinliği
<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
<b>DSC</b>	: Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi
<b>ERSPO</b>	: Eudragit® RS PO
<b>FT-IR</b>	: Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi
<b>NLC</b>	: Nanoyapılı Lipit Taşıyıcı
<b>NMR</b>	: Nükleer Manyetik Rezonans
<b>PB</b>	: Partikül Boyutu
<b>PDI</b>	: Polidispersite İndeksi
<b>PNP</b>	: Polimerik Nanopartikül
<b>rpm</b>	: Dakikadaki Devir Sayısı
<b>SD</b>	: Standart Sapma
<b>SEM</b>	: Taramalı Elektron Mikroskobu
<b>SPF</b>	: Güneş Koruma Faktörü
<b>TEA</b>	: Trietanolamin
<b>TNRSP0</b>	: Mikropartikül Formülasyonu
<b>Tino</b>	: Tinosorb® S
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>UVA</b>	: Ultraviyole A
<b>UVB</b>	: Ultraviyole B
<b>ZP</b>	: Zeta Potansiyel

## 1 GİRİŞ

İnsan vücudundaki en büyük organ olan derinin sağlığı son dönemlerde oldukça önem kazanmaktadır. Güneş ışınlarından gelen ultraviyole ışınlarına maruziyetin artması, ozon tabakasının incilmesi beraberinde deri üzerinde değişiklikler meydana gelmektedir (Tan, 2024). Derinin yaşa bağlı olarak değişim sürecinde içsel ve dışsal faktörler ile birlikte yaşlanma gerçekleşmektedir. Derideki yaşlanmanın büyük bir kısmı dış etkenlerden kaynaklanmaktadır. Bu etkenler arasında güneş, derinin yaşlanmasında en önemli etkenler arasında yer almaktadır. Güneş ışınlarından kaynaklanan ince çizgi ve kırışıklık görünümü, yaşa bağlı biyolojik değişimlerden bağımsız olarak foto yaşlanma olarak tanımlanmaktadır. Fotoyaşlanma, güneş ışınlarının yıllara göre zararlı etkilerinin artması ve insanlığın cilt sağlığına verdikleri önem sayesinde son zamanlarda oldukça dikkat çekmektedir (Bay ve Topal, 2022).

Bu tez çalışmasının amacı, güneş ışınlarının zararlı etkilerini azaltarak deri üzerinde fotoyaşlanmaya sebep olabilecek etkenleri ortadan kaldırmaktır. Bu etkileri güneşin zararlı mor ötesi (UV) ışınlarına karşı koruyuculuk sağlayan bis-etilheksiloksifenol metoksifenil triazin (Tinosorb® S) maddesi birlikteliğinde gerçekleştirilerek yeni bir jel formülasyon oluşturmaktır. Tinosorb® S, UVA ve UVB ışınlarına karşı koruma sağlayarak yüksek kararlılık, düşük toksisite sebebiyle tercih edilmektedir (Puglia vd., 2014). Çalışmamızda etkin maddemizin etkinliğini ve kararlılığını artırmak amacıyla polimerik nanopartiküller (PN) ile nano yapılı lipit taşıyıcı sistemler (NLC) hazırlanmış ve karakteristik özellikleri detaylı olarak incelenmiştir.

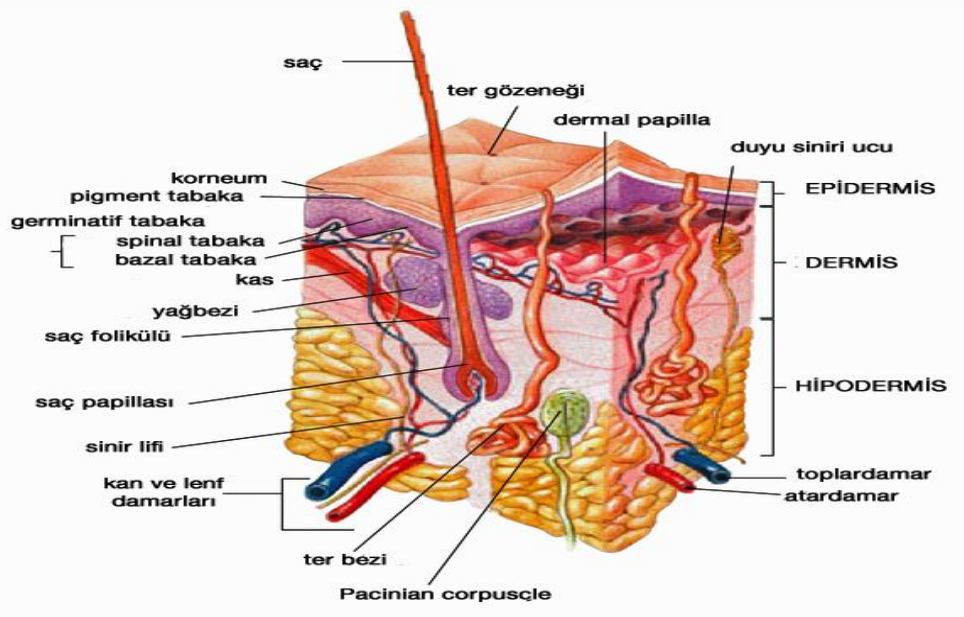
## 2 KAYNAK BİLGİSİ

### 2.1 Derinin Yapısı ve Fonksiyonları

Deri, vücudu dış etkenlerden gelecek hasarlara karşı koruyan, metabolik fonksiyonlara sahip olmakla birlikte organlar arasında en büyük olandır. Rengi ve kalınlığı bulunduğu yere göre farklılık göstermektedir (Aydın, 2000). Deri anatomik olarak Şekil 2.1’ de görüldüğü gibi *stratum corneum*, *stratum lucidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum* ve *stratum basale* tabakalarının oluşturduğu epidermis ile iç tabakalara doğru dermis ve yağ dokudan oluşan hipodermis tabakasından oluşmaktadır (Çıldıg, 2020). Deri, vücudun immünolojik olarak aktif en geniş organıdır. İnsan ve dış çevre arasında koruyucu bariyerdir, mikroorganizmaların veya sert kimyasal penetrasyonunu engeller, sıvı kaybını engeller, ultraviyole radyasyonu absorbe ve bloke eder, D vitamini sentezini sağlar, duyu reseptörlerle dokunma duysunu oluşturur ve ter bezleri ile atık maddelerin atılımını sağlamaktadır. Vücut ısısının düzenlenmesinde önemlidir (Öztürk, 1999). Deride bulunan katmanlar buldukları yere göre farklı kalınlıkladırlar. Göz kapağı 0,1 mm’den az ölçülerek epidermis tabakasının en ince olduğu yer kabul edilirken; ayak tabanları ve avuç içleri yaklaşık 1,5 mm ile en kalın epidermal tabakaya sahip kabul edilmektedir (Kolarsick, 2011).

Şekil 2.1

*Derinin Anatomik Yapısı*



Kaynak: (http-1)

### 2.1.1 Epidermis

Epidermis keratinositlerden oluşan ve kendisini sürekli yenileyen çok katlı skuamöz epitelyum tabakası olarak adlandırılmaktadır. Epidermisteki hücrelerin büyük ve önemli bir kısmını oluşturan keratinositler; bazal, spinozum, granüler ve korneum tabakası olarak isimlendirilen dört farklı tabaka halinde bulunmaktadırlar. Bakteri enfeksiyonlarına karşı temel olarak koruyucu özellik gösteren tabaka olarak tanımlanmaktadır (Bouwstra vd. 2003). Epidermin en derin tabakası bazal tabaka olarak adlandırılmaktadır. Bazal hücre olarak belirtilen yapılar kök hücrelerdir. Genellikle 1 hücre kalınlığında olmakla birlikte 2 veya 3 hücre kalınlığında da olabilmektedir. Bazal hücreler keratinositleri oluşturmak için bölünmektedir. Bazal tabaka derinin en yüksek mitotik aktivitesini göstermektedir. Her bazal hücrenin büyük bir çekirdeği, çok sayıda serbest ribozomu, birkaç mitokondrisi, küçük bir *Golgi* cisimciği ve pürüzlü bir endoplazmik retikulumu (rER) bulunmaktadır. Ayrıca bazal tabakada çok sayıda Merkel hücresi (dokunma reseptörleri) ve melanositler yer almaktadır (Stiefel ve Schwack, 2015).

*Stratum spinosum* adı verilen tabakada bulunan keratinositler, desmozom adı verilen protein kanalları aracılığıyla hücreler arasında bağlantı oluşturmaktadır. Bu bağlantılar nedeniyle dikenli görünüme sahiptirler. Keratinositler daha sonra granüler tabakaya veya diğer adı ile *stratum granulosum* göç etmektedirler. Granüler tabaka içindeki hücreler organellerini aşamalı olarak kaybeder ve daha kompakt hale gelmektedirler. Böylelikle en dışta bulunan epidermal tabaka olan *stratum corneum* oluşturmaktadır. Keratinositler desmozomlar aracılığıyla birbirine bağlanarak keratinizasyon tamamlanmaktadır (Losquadro, 2017).

*Stratum corneum* tabakası; çekirdeği çıkarılmış, su tutan keratin proteinleriyle dolu korneositlerden oluşmaktadır. Bu korneositler, korneodesmozomlarla birbirine bağlanmakta ve hidrofobik lipitlerle çevrilmektedir. Lipitler, cilt bariyerinde önemli bir rol oynayarak hem su kaybını önlemekte hem de büyük moleküllerin geçişini engellemektedir. Ayrıca, epidermin bariyer fonksiyonu esas olarak *stratum corneum* tarafından sağlanırken, daha derin katmanlardaki hücre bağlantıları da ek koruma sağlamaktadır (Stiefel ve Schwack, 2015).

Deri doğal ve kazanılmış immün sistem elemanlarının katkısıyla konak defansında, inflamasyon ve doku onarımında görevli kompleks bir yapıya sahiptir. Langerhans ve merkel hücreleri ile melanositler de epidermis tabakasına ait hücrelerdir. Epidermis

vücudun bazı bölgelerinde daha kalındır. Sürekli basınca maruz kalan ve dayanıklı olması gereken avuç içleri ve ayak tabanları farklı kalınlıklar göstermektedir. Avuç içlerinde epidermis kalınlığı 0,8 mm iken ayak tabanında 1,4 mm olmaktadır. Bazı yerlerde ise epidermis kalınlığı 5mm' ye kadar çıkmaktadır (Arda vd., 2014).

### **2.1.2 Dermis**

Dermis tabakası epidermis tabakasının altında yer alan derinin ikinci katmanı olarak bulunmaktadır. Kalınlığı 1-3 mm arasında değişmekte olup, damar ve sinirler bakımından zengindir. Epidermisi besleyen ve hipodermise bağlayan ara katmandır. Dermisin yapısal bileşenleri, cilde gergin görünümü veren kolajen, bu yapıyı devam ettiren elastin, glikozaminoglikanlar ve su sayılmaktadır (Yapar ve Tanrıverdi, 2016). Papiller ve retiküler dermis olmak üzere iki farklı kısımdan oluşur. Dermisin papilla kısmı konik çıkıntıları sayesinde üstündeki epidermis ile sınır kalmaktadır. Bu tabakada besleyici damarlar ve sinir sonlanmaları bulunmaktadır. *Stratum reticulare* ise alt tarafta bulunan subkutis tabasına sınır olmaktadır. Bu kısım elastik lifler, ter ve yağ bezleri, kıl kökleri, duyu cisimcikleri, yağ dokusu ve düz kaslardan oluşmaktadır (Aydın, 2000). Dermisin bileşimi esas olarak fibröz konnektif doku (kollagen, elastik fibriller) ve ara maddeden meydana gelmektedir (Arda vd., 2014). Dermisin ana bileşenlerinden olan kolajenler özellikle Tip1 ve Tip3 olarak bol miktarda bulunurlar. Derinin su tutma kapasitesinden sorumlu başlıca molekül olan hyaluronik asit, kolajen ağının içinde yer almaktadır (Yapar ve Tanrıverdi, 2016). Fibroblastlar, mast hücresi ve makrofajlar dermiste düzenli bulunan hücrelerdir (Brown vd., 2018). Dermiste, ayrıca sinirler, kan ve lenf damarları, kaslar ve adnekslerin epitelyal yapıları da bulunur (Haydont vd., 2019). Dermisin epidermise göre hücresi daha az ve lif yapısı daha fazladır (Esmer, 2021).

### **2.1.3 Hipodermis**

Hipodermis, dermisen altında ilerleyen bağ dokusundan oluşan bu yapı "*stratum fibrosum*" olarak adlandırılmaktadır (Aydın, 2000). Kolajen ve kan damarlarından oluşan lifli yapılarla birbirinden ayrılan yağ hücrelerinin bölmelerinden oluşan endokrin bir organdır (Honari, 2017). Deriyi alttaki kemiklere ve kaslara bağlamaktadır. Büyük kan damarları ve sinirleri içermektedir. Bu yapıda gevşek bağ dokusu olması sebebiyle üzerindeki deri serbest hareket edebilmektedir (Stiefel ve Schwack, 2015). Hipodermis tabakası vücut ısısını koruma, enerji depolama ve dışardan gelecek darbelere karşı koruma işlevlerini yapmaktadır (Madison, 2003).

## 2.2 Derinin Yaşlanma Mekanizması

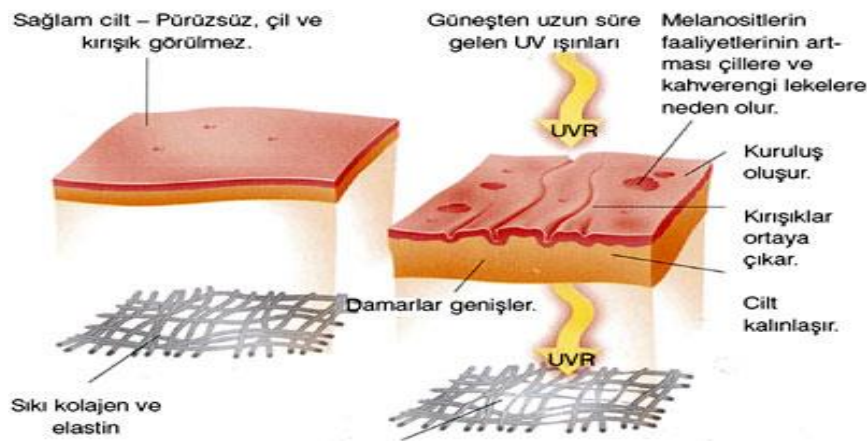
Vücudumuzun en büyük organı olan deri, yıllar geçtikçe bazı yapısal değişikliklere uğramaktadır. Bu yapısal değişiklikler elastikiyet kaybı, ciltte sarkma ve kırışıklıklar, nem kaybı, olağan dışı pigmentasyon gibi sorunları oluşturmaktadır. Yaşlanma belirtilerinin en çok görüldüğü yer deridir. Yaşla birlikte insanın deri kalınlığı incelmekte, giderek daha fazla kırışmakta ve elastikiyetinin bir kısmını kaybetmektedir. Buna sebep olan faktörler arasında stratum korneumun susuz kalması, kolajenin geniş çaplı çapraz bağlanması ve elastik liflerin dejenerasyonu sayılmaktadır (Stiefel ve Schwack, 2015). Güneş ışınlarına bağlı derinin yaşlanması Şekil 2.2’de gösterilmektedir. Derinin yaşlanması içsel ve dışsal yaşlanma olarak ifade edilmektedir (Chin vd., 2023).

### 2.2.1 İçsel yaşlanma

İçsel yaşlanma, genetik ve hormonal değişikliklerle birlikte kronolojik yaşlanmayı yani doğal yaşlanmayı ifade etmektedir. Doğal yaşlanma süreci olarak bilinen içsel yaşlanma son derece yavaş gerçekleşmektedir (Carville, 2024). Deride gerçekleşen hücre döngüsü, hücre metabolizması, apoptoz, DNA tamiri gibi mekanizmalarda meydana gelen eksiklikler sebebiyle deri yaşlanmaya başlamaktadır. Deri yaş aldıkça ekstraselüler matriksin bütünlüğü bozulmakta ve hormon seviyelerinde de farklılıklar görülmektedir (Arslan, 2022). Yaşlanan ciltte sıklıkla görülen değişiklikler arasında cilt neminin kaybolması, gözeneklerin genişlemesi, ince kırışıklıklar, göz kapağı üstünde biriken deri, ciltte solgunluk, kahverengi lekeler gibi renk değişimlerini sayabilmektedir (Yazan, 2008).

### Şekil 2.2

#### Derinin Yaşlanması



Kaynak: http-2

Yaşlanmaya bağlı olarak epidermis tabakasında *stratum corneumun* lipid oranının azalması ile *stratum corneum* daha kompakt hale gelmektedir. Seramid düzeyleri azalmaktadır. Melanosit ve langerhans hücrelerinin sayısında azalma olmaktadır. Dermis tabakasında ise yaşlanmaya bağlı olarak hyaluronik asitte azalma, elastik lif çapının azalması ve kolajen miktarının azalması beklenmektedir. Hipodermis tabası ise yaşlanmaya bağlı olarak ter ve yağ bezlerinin fonksiyonlarının azalma, yağ hacminde azalma ve dağılmada değişiklikler bulunmaktadır (Yıldırım ve Topal, 2023). İntrinsik faktör olarak bilinen içsel yaşlanma zamana bağlı olarak gerçekleşen telomer kısaltmaları ile hücrenel yaşlanmanın ana sebeplerini oluşturmaktadır. Telomerler hücrenel metabolizasyon sonucu oluşan oksidatif hasardan etkilenmektedir (Şen, 2016).

### **2.2.2 Dışsal yaşlanma**

Dışsal yaşlanma ise çevreden gelen etkenleri, UV radyasyonuna maruziyeti ve kimyasal değişiklikleri kapsamaktadır. Derinin yapısında zamanla nem kaybı yaşanmaktadır. Derideki nem kaybına kolajen ve elastik liflerdeki azalma sebep olmaktadır. Bununla birlikte deri yaşlanmaya başlayacaktır (Carville, 2024). Derideki yaşlanmanın büyük bir kısmı dış etkenlerden kaynaklanmaktadır. Bu etkenler arasında güneş, cilt yaşlanmasında en önemli etkenler arasında yer almaktadır. Yeryüzüne ulaşan ışık demetlerinde dalga boyları UV A ve B de 290-400 nm, görünür ışın 400-800 nm ve infrared (IR) ışın 800-100000 nm aralığındadır. Yeryüzüne gelen bu ışınların %99'u görünür ve kızıl ötesi ışınlar iken, %1'ini UV oluşturmaktadır. Güneşin ciltte bıraktığı zararlı etkilerin çoğu UV ışınlarından kaynaklanmaktadır (Ülker, 2015). Güneş ışınlarından kaynaklanan ince çizgi ve kırışıklık görünümü, yaşa bağlı biyolojik değişimlerden bağımsız olarak foto yaşlanma olarak tanımlanmaktadır. Güneş maruziyetinin etkisi ciltte üretilen doğal pigmentlerle azaltılabilmekte fakat melanosit sayısındaki azalma sebebiyle koruyucu etki de azalmaktadır (Akdeniz vd., 2019).

### **2.3 Güneş Işıklarının Deri Üzerindeki Etkileri**

Doğal güneş ışığı, elektromanyetik spektrumun geniş bir bölümünü kapsamakta ve görünür ışık aralığında en yüksek yoğunluğa sahip olmaktadır. Yeryüzüne ulaşan ışığın %99 unu görünür ışık ve kızıl ötesi ışınlar, %1 ini de ultraviyole ışınlar oluşturmaktadır. Görünür ışın 400-800 nm, UV A ve B 290-400 nm ve IR 800-100000 nm arasında yer almaktadır. İnsan gözü görünür ışığı algılayabilirken, IR radyasyonu ısı olarak hissedilmekte, UV ışınları ise doğrudan fark edilememektedir (Gül, 2015).

Güneşten gelen UV radyasyon (UVR), UVA (UVA1 340-400 nm ve UVA2 320-340 nm), UVB (290-320 nm) ve UVC (270-290 nm) olarak ayrılmaktadır. Yeryüzüne ulaşan UV miktarı; coğrafi konum, mevsimsel değişimler, hava kirliliği, bulut örtüsü ve nem oranı gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. UVA ve UVB ışınları dünyanın yüzeyine ulaşırken, UVC ışınları stratosferde ozon tarafından filtrelenmektedir. UVA ışınları, UVB' den daha derinlere ulaşabilirken, cam tarafından filtrelenmez ve UVA ışınlarına maruziyetin yarısına yakınının gölgede gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Dalga boyuna bağlı olarak, UV ışınları cildin farklı katmanlarına nüfuz ederek hücresele seviyede değişimlere yol açabilir (Benson, 2007).

UV kaynaklı etkilerin başında güneş yanığı, bronzlaşma, hiperplazi, immunosupresyon, D vitamini sentezi ve fotoonikoliz bulunmaktadır. Güneş yanığı iltihaplanması, UV ışınlarının ilk ve hızlı gelişen deri tepkisidir. Eritem oluşumuna UVB ışınları sebep olmaktadır. Eritem, güneş ışınlarına maruz kaldıktan sonra birkaç saat içinde başlamaktadır. 6-24 saatte en üst seviyeye ulaşarak ciltte soyulma ve bronzlaşmaya bırakmaktadır. Güneş ışınlarının DNA ve proteinler tarafından emilmesi moleküler ve hücresele yıkıma yol açmaktadır. UV ışınlarının uzun vadede gelişen etkilerinin başında en büyük paya sahip olduğu deri yaşlanması gelmektedir. Epidermis yapısındaki değişikliklerden UVB, dermis tabakasındaki değişikliklerden hem UVB, hem de UVA sebep olmaktadır. UVA ve UVB ışınlarının ortaya çıkardığı serbest radikaller hücresele DNA' ya doğrudan etki ederken, reaktif oksijen ürünlerinin deri üzerinde dolaylı etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu değişikliklerin hepsi fotoyaşlanmaya sebep olmaktadır (Mutlu vd., 2003).

### **2.3.1 Güneş ışınlarının etkisiyle gelişen deri hastalıkları**

Kronik olarak güneşe maruz kalma, derinin tüm katmanlarını ve yapılarını etkileyerek genel ifadeyle “*dermatoheliosis*” (Şekil 2.3) olarak adlandırılmaktadır. Özellikle yaş aldıkça sıkça karşılaşılan kırışıklıklar, hem uzun süreli UV ışını hasarının hem de yaşlanmaya bağlı doğal cilt değişimlerinin bir sonucudur. *Dermatoheliosis* kapsamında; sebase bezlerdeki hasarın sonucu olarak senil (solar) komedonlar, nodüler elastozis şeklinde görülen *Favre-Racouchot* Sendromu, kılcal damarların zarar görmesine bağlı telenjektaziler, epidermisteki hasarla ilişkili aktinik keratozlar, melanositlerdeki değişimlerden kaynaklanan pigment bozuklukları ve dermal hasar sonucu ortaya çıkan solar (aktinik) elastoz gibi belirtiler gözlenebilmektedir. Özellikle yüz bölgesinde, daha

çok yanaklarda görülen açık veya kapalı komedonlar olan senil komedonlar, uzun süreli güneş ışığına maruz kalan ileri yaştaki bireylerde gelişmekte ve erkeklerde daha yaygın rastlanmaktadır (Altunel ve Kartal, 2019).

Solar elastoz ise, ciltte anormal elastin liflerinin birikmesiyle derinin kalınlaşmasına, sarımsı bir renk değişimine ve belirgin kırışıklıklara neden olan bir durumdur. Zaman zaman, senil komedonlara göz çevresi ve yanaklarda yerleşmiş foliküler kistler ve derin kırışıklıklar eşlik edebilmekte; bu tabloya “*Favre-Racouchot* Sendromu” adı verilmektedir. Ense bölgesinde gelişen ve aktinik elastozun bir belirtisi olan *cutis rhomboidalis nuchae*, ciltte kalınlaşma ve belirgin çizgilenmelerle görülmektedir. Solar elastoz gelişen hücre görünümü Şekil 2.4’ te gösterilmiştir (Altunel ve Kartal, 2019).

Şekil 2.3

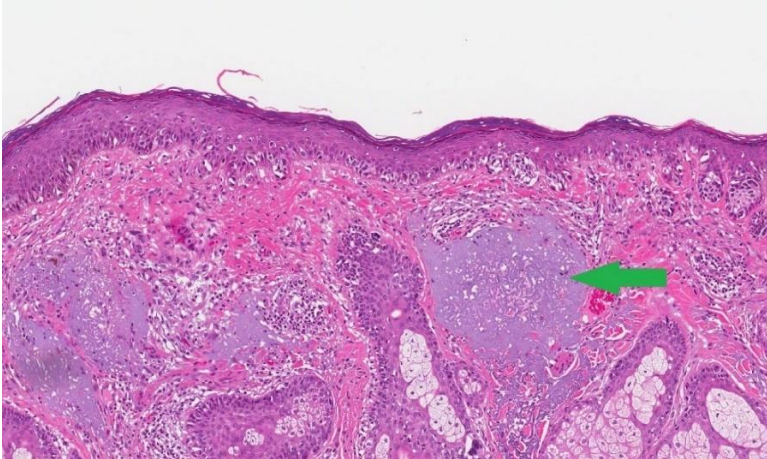
*Dermatoheliosis Görünümü*



Kaynak: (http-3)

Şekil 2.4

*Solar Elastoz Gelişen Hücre Görünümü*



Kaynak: (http-4)

Uzun süreli ve yoğun güneş ışığına maruz kalmanın yol açtığı beklenen cilt değişikliklerinin yanı sıra, “fotodermatozlar” adı verilen ve güneş ışınlarıyla şiddetlenen bazı deri hastalıkları da bulunmaktadır. Fotodermatozlar, güneş ışığına karşı aşırı duyarlılığı (fotosensitivite) olan bireylerde ultraviyole ışınları ya da görünür ışığa maruz kalmanın ardından ortaya çıkmaktadır. Bu hastalıklar birkaç grupta incelenebilir:

- Bağımsızlık sistemi aracılığıyla gelişen fotodermatozlar: kronik aktinik dermatit, polimorfik ışık döküntüsü,
- İlaç ya da kimyasal maddelerle ilişkili fotosensitivite reaksiyonları: dışsal maddelere bağlı fototoksik veya fotoalerjik tepkiler, iç kaynaklı maddelerle ilgili porfiriler,
- Genetik yatkınlıkla ilişkili ve ışığa duyarlılıkla seyreden genofotodermatozlar: xeroderma pigmentosum
- Güneş ışığıyla şiddetlenen mevcut cilt hastalıkları: lupus eritematozus, akne rozase sayılabilmektedir (Altunel ve Kartal, 2019).

Özellikle ileri yaş grubunda sık karşılaşılan durumlar arasında kronik aktinik dermatit, kimyasallara ve ilaçlara bağlı gelişen fotosensitivite reaksiyonları ile güneş ışığıyla kötüleşen dermatozlar yer almaktadır (Altunel ve Kartal, 2019).

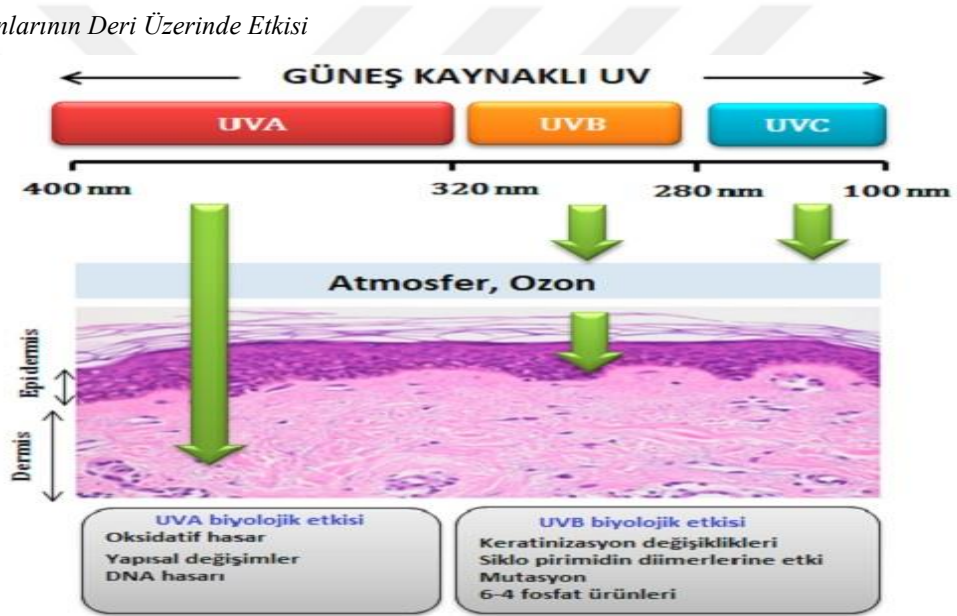
İmmün aracılı deri hastalıkları arasında, yaşlı bireylerde en sık rastlanan tablo kronik aktinik dermatittir (KAD). Hastalığın ileri düzeydeki formları “aktinik retiküloid” ya da “fotosensitivite dermatiti” olarak da adlandırılmakta olup, özellikle ileri yaş grubunda görülmektedir. KAD, ultraviyole (özellikle UVA) ve görünür ışığa maruz kalma sonucu gelişen, kronik seyirli egzamatöz papül ve plaklarla kendini göstermektedir. Bu hastalık çoğunlukla erkeklerde ve öncesinde hafif şiddette egzaması olan bireylerde ortaya çıkmaktadır. Lezyonlar genellikle güneşe maruz kalan bölgelerde hafif pullanma (skuam), kaşıntı, birleşen ya da yama tarzında döküntüler şeklinde görülmekle birlikte, kapalı bölgelerde de ortaya çıkabilmektedir. Daha ağır olgularda ise deride parlak, kızarıklık (eritematöz), belirgin kabarıklıklar (infiltrasyon) ile birlikte cilt yüzeyinde çizgilerin daha görünür hale geldiği aktinik retiküloid görünüm gelişebilmektedir (Altunel ve Kartal, 2019).

### 2.3.1.1 Foto yaşlanma

UVB ışınlarına akut maruziyet durumunda; eritem, ödem, bronzlaşma, epidermis ve dermisin kalınlaşması ve D vitamini sentezi gibi etkilere neden olmaktadır. UVB'ye kronik maruziyet durumunda ise; fotoyaşlanma, immün baskılanma ve fotokarsinogeneze neden olabilmektedir. UVA'ya maruziyet durumunda bronzlaşmayı tetiklemekte, UVB'ye göre daha az eriteme neden olmakta ancak fotoyaşlanma ve fotodermatozlarda da neden olmaktadır. Hem UVA hem de UVB ışınları, immünosupresyon ve karsinogeneze neden olmaktadır. Bu sebeple bu ışınlar karşı derinin korunması gerekmektedir. Güneş ışınlarının deri üzerinde etkisi Şekil 2.5 'te gösterilmektedir (Benson, 2007).

Şekil 2.5

Güneş Işınlarının Deri Üzerinde Etkisi



Kaynak: (http-5)

Dışsal yaşlanmanın en fazla neden olduğu etmen foto yaşlanmadır. Foto yaşlanma, UV ışınlarına maruz kalınması ile birlikte deride oluşan kompleks değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Bu değişiklikler arasında ince çizgiler ve lekelerin oluşması ve *stratum corneum* tabakasının da kalınlaşması sayılabilmektedir. UV ışınları cildin metabolik faaliyetlerini arttırarak protein sentezini hızlandırırken, kronik yaşlanma ile protein sentezi azalır ve ciltte atrofi gelişmeye başlar. Foto yaşlanmanın sebep olduğu solar elastoza bağlı olarak ciltte kalınlaşma ve elastikiyet kaybı gözlenir. Elastik liflerdeki değişiklikler de ciltte kırışıklık ve sarkmalara neden olurken, cilt gerildiğinde eski haline dönmesinde gecikme ve azalma gözlenmektedir. Derinin dış ortamla sürekli temas

halinde olması ve güneş ışınlarına doğrudan temas etmesi içsel yaşlanmayı da tetiklemektedir (Arslan, 2022).

Kolajen insan derisinin temel yapıtaşlarından biri olmakla birlikte cildin gücünü sağlamaktadır. Dermal fibroblastlar kolajene dönüştürülen prokolajen adı verilen öncü molekülleri üretmektedir. Kolajen üretiminde etkili dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) ve aktivatör protein (AP-1) bulunmaktadır. TGF kolajen oluşumunu desteklemektedir. Güneş hasarı ile TGF nin azalması prokolajen azalmasına da neden olmaktadır. Cilt güneş ışığına maruz kaldığında UV radyasyonu reaktif oksijen türleri adı verilen zararlı bileşikler üretebilen cilt molekülleri tarafından emilmektedir. Bu durum mitokondri ve DNA gibi hücre bileşenlerine, hücre duvarlarına ve lipit zarlarına oksidatif hasar vermektedir. UV ışınları reaktif oksijen türlerinin oluşmasına sebep olmaktadır. Bu durum da kolajen yıkımına sebep olmaktadır. UV hasarının cilt üzerinde fazla olması sebebiyle zamanla görünür bir kırışıklık oluşturmaya başlamaktadır (Helfrich vd., 2008).

#### **2.4 Güneşten Koruyucu Maddelerin Sınıflandırılması**

Güneş ışınları tüm canlıların enerji kaynağı olmakla birlikte insan vücudunda çeşitli etkileri de vardır. Güneş ışınları derideki melanin üretimini artırır, D vitamini sentezi sağlar, bazı cilt hastalıkları için iyileştirici etkiye sahiptir. Güneşten gelen UV ışınları uzun süreli maruziyet durumunda fizyolojik ve patolojik olumsuz etkilere sebep olmaktadır (Latha vd., 2013). Bu olumsuz etkilerin sonuçlarından biri de foto yaşlanmadır. Foto yaşlanmaya karşı cildimizi korumak için güneş koruyucu maddeler kullanılmaktadır. Güneşten koruyucu ürünler cildi UV ışınlarını emerek, dağıtarak veya yansıtarak koruyan çeşitli formülasyonlarda bulunan kozmetik preparatlardır. Güneş koruyucu maddeler kullanımlarına, dayanıklılıklarına, etkinliklerine ve farmasötik şekillerine göre sınıflandırılmaktadır.

##### **2.4.1 Dayanıklılıklarına göre sınıflandırma**

Cilt yüzeyine uygulanan güneş koruyucu ürünler tere ve suya dayanıklılıklarına göre ayrılmaktadırlar. İdeal bir güneş koruyucu maddenin su ve terleme ile de cilt yüzeyinden uzaklaşmaması beklenmektedir. Güneş koruyucuların suya dayanıklılığı, içeriklerindeki film yapıcı maddelere, polimerlere ve formülasyon tekniklerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Cilt yüzeyinde bariyer oluşturarak suya karşı formülasyonu koruyan maddelerle yapılan çalışmalarda SPF değerinin daha iyi korunduğu tespit edilmiştir (Sul vd., 2020). Güneş koruyucu maddelerin su geçirmezlik için de *in vitro* testler yapıldığı

görülmektedir. *In vivo* testlerin maliyetli olması sebebiyle *in vitro* testlerle çözüm aranmaktadır (Ahn vd., 2007). Substrat olarak insan epidermisinin kullanılması *in vivo* testlerle uyumlu bulunarak maliyet açısından daha avantajlı bulunmuştur (Stokes vd., 1998).

#### **2.4.2 Etkinliklerine göre sınıflandırma**

Güneşten koruyucu maddelerin etkinliğini ölçebilmek için güneşten koruma faktörü (GKF veya SPF) terimi kullanılmaktadır. Ürünün UVB ışınlarına karşı cildi koruma derecesini ölçmektedir. Güneş koruyucu maddeler kullanılmadan güneşe maruziyet sonrasında ciltte ilk eritem oluşuncaya kadar geçen süre Minimal eritem doz olarak hesaplanmaktadır. Cildin kendi kendini koruyabildiği süreye kişisel koruma faktörü de denmektedir (Poon vd., 2003). SPF değeri güneşten korunan cilt için minimal eritem dozun güneşten korunmamış cilt için minimal eritem dozuna bölünmesi ile hesaplanmaktadır. UVA ya karşı koruma faktörü ise Protection Factor of UVA (PFA) olarak adlandırılmaktadır (Cole vd., 2002).

#### **2.4.3 Etki mekanizmalarına göre sınıflandırma**

Güneş koruyucular etki mekanizmalarına göre fiziksel ve kimyasal koruyucular olarak ikiye ayrılmaktadırlar.

##### **2.4.3.1 Fiziksel (İnorganik) koruyucular**

Fiziksel koruyucular, geniş bir spektrumda UV radyasyonunu yansıtarak veya dağıtarak güneş ışınlarının doğrudan temasından korumak için onaylanmıştır. Organik koruyuculara göre daha az toksik, daha kararlı yapıda ve daha güvenli olmalarına rağmen kullanımının kolay olmaması ve ciltte bıraktığı beyazlık sebebiyle olumsuz özellik göstermektedir. Bu olumsuzluklarını gidermek için mikro ve nano boyutlara getirilen etkin maddeler daha çok tercih edilmektedir (Ngoc vd., 2019). Mineral güneş koruyucu olarak da bilinen fiziksel koruyucular UVA ve UVB ışınlarına karşı koruma sağlamaktadır. Cilt yüzeyinde kalarak UV ışınlarını yansıtan fiziksel koruyuculara çinko oksit ve titanyum dioksiti örnek verilmektedir (Kayacı ve Andaç, 2024).

##### **2.4.3.2 Kimyasal (Organik) koruyucular**

Cilt tarafından emilerek UV ışınlarını ısıya dönüştüren, UVA ve UVB ışınlarına karşı koruma sağlayan maddelerden oluşmaktadır. Geniş koruma sağlayan bu maddeler etkinlikleri sebebiyle daha çok tercih edilmektedirler. İdeal güneş koruyucu maddeler

kimyasal olarak inert, toksik ve tahriş edici olmamalıdır. Fotokararlılığı yüksek UVA filtreleri bulunan ve SPF değeri 30 üzerinde olan ürünler ideal olmaktadır. UVA filtrelerine benzofenon, avobenzon, dietilaminohidroksibenzil heksil benzoat örnek verilirken; UVB filtrelerine salisilatlar, oktokrilen, etilhekzil triazon gibi maddeler örnek verilebilmektedir. Her ikisine de etki ederek geniş spektrumlu organik koruyuculara ise bemotrizinol (Tinosorb® S) bisoktrizol (Tinosorb® M), Silatriazol (Mexoryl XL) örnek gösterilmektedir (Latha vd.,2013).

#### **2.4.4 Farmasötik şekillerine göre sınıflandırma**

Güneşten koruyucu etken maddelerin doğrudan uygulanması uygun değil ise etken maddenin taşıyıcı sistem içerisinde verilmesi gerekmektedir. Klasik taşıyıcı sistemler olarak çözelti, emülsiyon, süspansiyon, jel, toz preparatlar ve aerosol sayılabilmektedir. Gelişmiş taşıyıcı sistemler ise veziküler sistemler, mikropartiküller, nanopartiküller, lipit nanopartiküller, mikroemülsiyon gibi taşıyıcı sistemden oluşmaktadır. Taşıyıcı sistem seçiminde çeşitli faktörler yer almaktadır. Kremler ve losyonlar akne oluşumuna sebep olduğundan jel tipi ürünler daha uygun bulunmaktadır (Ngoc vd., 2019).

#### **2.5 Güneşten Koruyucu Maddelere Örnekler**

Güneşten koruyucu maddelere ait UV blokajlarının etkili oldukları aralık ve güneş ışınlarına karşı gösterdikleri koruyuculuklar hakkında bilgi Tablo 2.1'de verilmektedir. Fiziksel ve kimyasal güneş koruyucuların etkileri gösterilmektedir.

**Tablo 2.1***Güneşten Koruyucu Maddelere Örnekler (Jain vd.,2017)*

UV Blokları	Kapsanan aralık (nm)	Tanım
<b>Para amino benzoik asit (PABA)</b>	290–340	Aminobenzoatlar güçlü bir UVB emicidir ancak UVA 'ya etkisi yoktur. PABA çok etkili bir UVB filtresidir; ancak yaygın olarak fotoalerjen ve temas alerjenidir. Bu nedenle PABA artık formülasyonlarda nadiren kullanılmaktadır. Padimate O, uygun bir güvenlik profiline sahip etkili bir UVB filtresi sunan en yaygın kullanılan PABA türevidir. Dermise derinlemesine nüfuz eder, asidik yapıdadır (Gabros, 2023).
<b>Sulisobenzon (Benzofenon-4)</b>	280–340	Oksibenzonun sülfonik asit türevidir. 286 nm ve 440 nm'de iki tepe noktası vardır AB'de %5'e kadar konsantrasyonda güneş kremi ürünlerinde UV filtresi olarak onaylanmıştır. UVA ve UVB'ye etki eden geniş spektrumlu bir güneş koruyucu maddedir. Son derece kararlı ve güçlü bir oksitleyici maddedir. Sulisobenzon suda çözünmeyen bir maddedir (Nitulescu, 2023).
<b>3-Benziliden kafur</b>	290–320	3-Benziliden kafur, %2'ye kadar seviyelerde güneş koruyucu madde olarak kullanılır; oldukça kararlıdır. Potansiyel bir endokrin bozucudur ve ayrıca çoklu hormonal aktiviteler gösterir. Mutlak alkol ve izopropanolde çözünür. Suda çözünmez. Yapılan bir çalışmada balıklar üzerinde kısa süreli uygulanan etkin madde üreme sistemi üzerinde olumsuz sonuçlar göstermiştir (Kunz vd., 2006).
<b>Tinosorb®S (Bemotrizinol)</b>	290–400	Tinosorb®S hem UVA hem de UVB aralığındaki ultraviyole radyasyonları emen ve yağda çözünen bir kimyasaldır. Fotostabil olması sebebiyle formülasyonlarda yer almaktadır. Diğer UV filtreleriyle birlikte kullanıldığında yüksek SPF değerine ulaşmaktadır. Fototoksitesite ve fotoalerjenite açısından test edildiğinde güvenli olarak bulunan UV filtresidir (Roy ve Chakrabarty, 2013).
<b>Butil Metoksidibenzoilmetan (Avobenzon)</b>	340–400	Cilt yüzeyinde film oluşturarak zararlı UVA radyasyonlarından cildi korumaktadır. Güneş ışığında stabil olmayarak, 1 saat içerisinde %50 etkinlik kaybedebilmektedir. Diğer güneş koruyucu maddelerle birlikte kullanılarak fotostabilitesi artırılmaya çalışılmaktadır. Alkolde ve yağda çözünüp, suda çözünmemektedir (Abdassah vd., 2015).
<b>Kafur benzalkonyum metosülfat</b>	290–340	Kafur benzalkonyum metosülfat, maksimum %6 konsantrasyonda UV filtresi olarak kullanılmaktadır. Seyreltilmemiş veya %20 sulu çözelti olarak kullanıldığında gözde hafif tahriş potansiyeli vardır. Güvenlik marjı sınırlıdır (Jain vd.,2017).
<b>Dietilamino hidroksibenzoil heksil benzoat</b>	340–400	UVA ışınlarına karşı geniş spektrumlu koruma sağlamaktadır. Yüksek sıcaklık ve güneş ışığında etkinliğini korumaktadır. Avrupa Birliği %10'a kadar konsantrasyonlarda güneş koruyucu madde olarak kullanılmasını onaylamaktadır. Diğer UV filtreleri ve diğer bileşenlerle iyi bir uyumluluğa sahiptir (Stoeckelhuber vd., 2020).
<b>Dietilheksil Butamido Triazon</b>	340–400	Avrupa ülkesinde, kozmetiklerde ve kişisel bakım ürünlerinde maksimum %10 konsantrasyonda UV filtresi olarak kullanılır. FDA yalnızca %3'e kadar onaylansa da. %3 konsantrasyonda etkilidir ve tahriş edici değildir, ayrıca duyarlaştırıcı, fotoduyarlılaştırıcı veya foto tahriş edici değildir (Sohn vd., 2021).
<b>Ecamsule (Mexoryl SX)</b>	340–400	Ecamsule güneş hassasiyeti olan kişilerde etkili bir UVA filtresi olduğu tespit edilmektedir (Deleo vd.,2009). Ecamsule, uzun süreli UV ışınlarına maruz kaldığında fotokimyasal olarak bozulmaya daha yatkındır (Abid vd.,2017).

[Tablo 2.1 (Devam) Güneşten Koruyucu Maddelere Örnekler] (Jain vd.,2017)

<b>Homomentil salisilat (Homosalat)</b>	290–320	Salisilat türevi, yağda çözünen homosalat maddesi UVB ışınlarına karşı koruyuculuk göstermektedir. Maksimum emilim dalga boyu 306 nm'dir. İyi bir güvenlik profiline sahiptir, ancak etkili güneşten korunma için diğer UV engelleyicilerle birlikte kullanılmaktadır. Endokrin bozucu özelliği sebebiyle FDA tarafından maksimum %15 konsantrasyona izin verilmektedir (Nitulescu vd., 2023).
<b>Oktokrilen</b>	290–320	UVA ve UVB radyasyonuna karşı etkili koruma sağlamaktadır. Oktokrilenin UVB ışınlanması sonrası ilk temel durumuna geri dönen ultra hızlı gevşeme göstererek fotofiziksel olarak tercih sebebi olmaktadır. Diğer UV engelleyicilerle birlikte kullanılmaktadır (Lewis vd.,2016).
<b>Metilen-bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol (Tinasorb M)</b>	290–340	Hem UVA hem de UVB ışınlarına karşı etkilidir. UV ışınlarını dağıtarak, yansıtır ve emer. Bu sayede güneş koruyucu olarak geniş spektrumlu koruma sağlar ve fotostabildir. Çok az sistemik emilim gösterdiği için güvenilir koruyuculardandır (Herzog vd., 2002). Ancak özellikle hassas cilde sahip olanlarda, Tinosorb® M içeren ürünlerin alerjik kontakt dermatite neden olabileceği bildirilmiştir (González-Pérez vd., 2007).
<b>Etilheksil Triazon</b>	290–320	UVB kimyasal filtresi olan etilheksil triazon (EHT, oktil triazon) çok hızlı fotokoruma mekanizmalarıdır. Fotostabil bir maddedir. Büyük organik moleküller olduğundan cilde nüfuz etmeleri zor olup, onaylı daha küçük filtreler göre olumsuz etkiler azalmaktadır. Maksimum %5 konsantrasyonda UV ışığını absorbe etmektedir. Yağda çözünen UV-B filtresi, suda çözünmediği için suya dayanıklı ürünler için uygun hale gelmektedir (Baker vd., 2017).
<b>Etilheksil salisilat (oktilsalilat; oktilsalat)</b>	280–320	Oktil salisilat ve oktilsalat olarak da bilinen, UVB radyasyonu için etkili, yağda çözünen bir güneş koruyucu maddedir. 306 nm de tepe absorbanası olan etilheksil salisilat zayıf UVB emici sayılmaktadır. Etki mekanizması güçlü olmadığından diğer UV filtreleriyle birlikte kullanılır. İyi bir güvenlik profiline sahiptir (Parveen vd., 2021).
<b>Oksibenzon</b>	290–340	Benzofenon ailesinden geniş spektrumlu UV filtresi olup, fotostabildir. Endokrin bozucu ve Kanserojen aktivite gözlemlenmesi sebebiyle kullanımı hala tartışılmaktadır. Oksibenzonun mercan ve balıklarda resif beyazlamasından ölüme kadar çeşitli toksik reaksiyonlara yol açtığı gösterilmiştir (DiNardo ve Downs, 2018).
<b>Titanyum Dioksit</b>	290–340	Fiziksel(mineral) güneş koruyucu madde olarak sınıflandırılmaktadır. En çok UVB ışınlarına karşı etkilidir. Cilde sınırlı miktarda nüfuz edebilmesi sebebiyle tahriş ve hassasiyet yaratmaması, fotostabil olması ve geniş spektrumlu koruma sağlaması avantajlarıdır. Etkinliğini arttırmak için nano boyutlu olarak kullanılmaktadır (Smijs ve Pavel, 2011).
<b>Çinko oksit</b>	290–340	Çinko oksit fiziksel (mineral) koruyucu olarak sınıflandırılır. Hem UVA hem de UVB ışınlarını yansıtarak ve absorbe ederek cildi güneşin zararlı etkilerinden korur. Çinko oksit, birden fazla FDA monografisinde görünen tek güneş kremi bileşenidir. Nano boyutta hazırlanan formülasyonları geniş spektrumlu etki sağlayarak cilt üzerinde homojen bir görünüm kazandırmaktadır (Ginzburg ,2021).

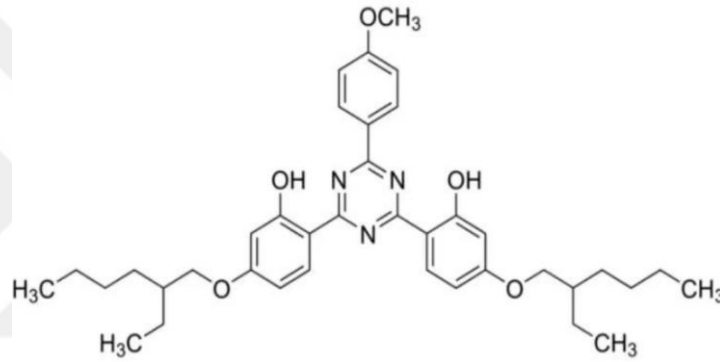
## 2.5.1 Tinosorb® S

### 2.5.1.1 Tinosorb® S'in fiziksel ve kimyasal özellikleri

Kimyasal ismi bis-etilheksiloksifenol metoksifenil triazin olan ve Bemotrizinol olarak da adlandırılan Tinosorb® S etkin maddesi, metoksibenzen grubuna ait geniş UV koruması sağlamakla birlikte güneş koruyucu olarak kullanılan bir maddedir. Açık formülü 2,2'-[6-(4-Metoksifenil)-1,3,5-triazin-2,4-diil]bis{5-[(2-etilhekzil)oksi]fenol} olarak bilinmekte, Şekil 2.6 'daki gibi gösterilmekte ve kapalı formülü  $C_{38}H_{49}N_3O_5$  olarak yazılmaktadır. Molekül ağırlığı  $627.826 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$  dür.

#### Şekil 2.6

*Bis-Etilheksiloksifenol Metoksifenil Triazin Kimyasal Formülü*



*Kaynak:* (<http-6>)

Fiziksel olarak açık sarı renkte ve toz halde bulunmaktadır. Deri tarafından kolayca emilmemesi ve östrojen aktivitesine sahip olmaması maddenin güvenliğinin yüksek olmasını sağlamaktadır. Formülasyonlarda yer alan diğer bileşenlerle de uyumlu olması sebebiyle tercih edilmektedir. Güvenilirliği sonucunda Avrupa İlaç Ajansı tarafından da onay almıştır. Fiziksel görünümü Şekil 2.7 'de gösterildiği gibidir (Kima vd., 2011).

Organik çözücülerde çözünen ancak suda çözünmeyen bemotrizinol maddesi, düşük konsantrasyonda bile oldukça etkili bir maddedir. UVA ve UVB ışınlarına karşı koruyuculuk göstermektedir. Cilt yaşlanmasına karşı koruma sağladığı için yaşlanma karşıtı güneş bakım ürünlerinde tercih edilen bir maddedir. Kimyasal bir koruyucu olan Tinosorb® S 280-400 nm aralığında koruma sağlamaktadır. Yüksek fotostabilitesi sayesinde diğer güneş koruyucu maddelere göre daha çok tercih sebebidir (Vielhaber vd., 2006).

## Şekil 2.7

*Tinosorb® S'in Fiziksel Görünümü*



*Kaynak:* (<http-7>)

### **2.5.1.2 Tinosorb® S'in etki mekanizması**

Tinosorb® S düşük cilt penetrasyonuna sahip olması ve cildin yüzeyinde UV ışınlarını yansıtan ve dağıtan ince, görünmez bir film oluşturmaktadır. Bu fiziksel bariyer sayesinde, UV radyasyonunun cildin daha derin katmanlarına ulaşmasını engellemeye yardımcı olmakta, olumsuz etki riskini azaltmaktadır. 280-400 nm aralığındaki UVA ve UVB ışığını emerek UV radyasyonunun neden olduğu serbest radikallerin üretimine karşı koruma sağlamaktadır (Gupta vd., 2022). Minimal eritem dozu 50'den sonra bile %98,4'ü bozulmadan kalmaktadır (Chatelain vd., 2001). Tinosorb® S etki mekanizmasının bu şekilde oluşu, cildi zararlı UV radyasyonundan korumak için etkili ve güvenli bir güneş kremi bileşeni haline getirmektedir (Hüglin, 2016). Yapılan bir toksisite çalışmasında farelerde ve tavşanlarda yapılmış ortalama öldürücü dozlar hesaplanmıştır. Farelerde oral LD<sub>50</sub> > 2000 mg/kg ve tavşanlarda dermal LD<sub>50</sub> > 2000 mg/kg bulunmuştur (Gupta vd., 2022). ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından etkili ve güvenli kabul edilen yaklaşık 10 tane UV filtresi bulunmaktadır. FDA reçetesiz güneş kremi alanına dahil edilmek üzere değerlendirilen yeni güneş kremi aktif bileşeni Bemotrizinoldür (D'Ruiz, 2023). DSM firması tarafından Generally Regarded As Safe (GRAS) onayı süreci başlatılmıştır. FDA, yeni bir UV filtresini güvenli kabul etmesi için;

- Klinik ve klinik dışı güvenlik testleri,
- Biyoyararlanım / Farmakokinetik özellikleri
- TEAE (yan etki) değerlendirmesi

- Uzun vadeli toksisite verilerini baz almaktadır.

Tinosorb® S'in güvenilirliğini ölçmek için yapılan bir klinik çalışmada; %6 Tinosorb® S içeren bir güneş kreminde sistemik maruziyet düşük kalmış olup, eşik değerinin (0,5 ng/mL) biraz üzerinde plazma seviyeleri görülmüştür. Yapılan *in vitro* permeasyon testinde cilt geçirgenliğinin %2 den az olduğunu göstermiştir. FDA 'in şart koyduğu yeni test sistemi Maksimum kullanım denemesine (MUSt) göre Tinosorb® S değerlendirilen ilk etkin madde olma özelliğini taşımaktadır (D'Ruiz, 2023). FDA tarafından da onay alma sürecinde olan Tinosorb® S etkin maddesi geniş etki alanı ve yüksek fotostabilitesi sayesinde diğer güneş koruyuculardan ön plana çıkmaktadır. Yaşlanmanın en önemli etmenlerinden olan fotoyaşlanmayı önlemek için UVA ve UVB filtrelerine karşı güçlü koruyucu özellik gösteren bu maddeler formülasyonlar için tercih sebebi olmaktadır (Teixeira vd., 2019).

## **2.6 Güneşten Koruyucu Maddeleri Taşıyıcı Sistemler**

Etkin maddelerin doğrudan uygulanamadığı durumlarda taşıyıcı sistemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Taşıyıcı sistemler etkin maddelerin etkisini ve stabilitesini artırmaktadır. Deriden penetrasyonu artırarak iritan etkileri azaltmakta ve geçimsiz bileşenleri bir arada tutmaktadır (Yapar ve Tanrıverdi, 2016). Kullanım alanına bağlı olarak güneş koruyucu maddelerin stabilitelerini sağlamak önemli bir kriter olmaktadır. Deriyi koruyucu etkisinin devamlılığı ve stabilitesinin bozulmadan kalabilmesi için güneş koruyucu maddeleri taşıyan sistemler geliştirilmiştir. Bu sistemler klasik, veziküler, partiküler, emülsiyon ve diğer taşıyıcı sistemler olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sistemler sayesinde formülasyon içerisindeki etkin maddenin deriden geçişi artırılabilen ve kontrollü salım yapılabilmektedir. Birbiri ile geçimsiz maddeler bir arada kullanılmak istendiğinde bu sistemler fayda sağlamaktadır. Etkin madde için uzun süreli etkinlik sağlarken, bitmiş ürünün de raf ömrünü uzatabilmektedir (Yener, 2017).

### **2.6.1 Klasik taşıyıcı sistemler**

Formülasyonlarda kullanılan klasik taşıyıcı sistemler çözeltiler, jeller, emülsiyonlar, süspansiyonlar, toz preparatlar ve aerosoller olarak bilinmektedir (Yener, 2017).

#### **2.6.1.1 Emülsiyon taşıyıcı sistemler**

Emülsiyonlar; birbiri ile karışmayan, biri polar diğeri apolar olmak üzere en az 2 sıvının birbiri içinde dağılmasından oluşmuş, homojen görünümlü heterojen sistemlerdir.

Emülsiyonun oluşabilmesi için yağ fazı, su fazı ve bu iki grubu birbirine bağlayan emülsiyon yapıcı bir madde (emülgatör) gerekmektedir. Emülsiyonun raf ömrü açısından emülgatörün uygunluğu çok önemlidir. Emülsiyonlar son zamanlarda farmasötik form olarak mikroemülsiyon ve nanoemülsiyon olarak kullanılmaktadır (Özyılmaz vd., 2020).

#### *2.6.1.1.1 Mikroemülsiyonlar*

Mikroemülsiyonlar termodinamik olarak kararlı, berrak ve izotropik karışımlardır. Hem y/s hem de s/y mikroemülsiyonları yağ ve su fazlarının doğru seçilmesi ile kendiliğinden oluşturulmaktadır. Diğer emülsiyonlara göre nano boyuta kadar inebilen çok küçük damlacıkları barındırmaktadırlar. Yüzey etkin madde oranları diğer emülsiyon sistemlere göre yüksektir. Uzun süre stabil olarak kalabilmektedirler. Yüksek biyoyararlanım göstermektedirler. Mikroemülsiyonların dezavantajları ise küçük boyuttaki damlacıkların kararlılığı için formülasyona eklenen yüzey etken maddelerin toksik veya iritan özellikler göstermesine sebep olabilmektedir (Özyılmaz vd.,2020).

#### *2.6.1.1.2 Nanoemülsiyonlar*

Nanoemülsiyonlar çok küçük damlacıklar içeren konvansiyonel emülsiyonlar olarak tanımlanabilmektedirler. 50-200 nm arasında değişen damlacık boyutları ile oluşturulmuş şeffaf görünümlü emülsiyon sistemlerdir. Nanoemülsiyonlarda damlacıkların sistem içerisinde asılı kalmasını sağladığından kremalaşma ve flokülasyonun uzun süreli engellenmesini sağlamaktadır. Geniş yüzey alanı sayesinde etkin maddenin absorpsiyonunun artmasını sağlamaktadır. Mikroemülsiyonlara göre daha az yüzey etkin maddeye ihtiyaç duymaktadırlar. Sudaki çözünürlüğü düşük olan etkin maddelerin sudaki çözünürlüğünü artırmaktadırlar. Nanoemülsiyonların kararlılıkları sıcaklık ve Ph gibi çevresel faktörlerden kolaylıkla etkilenebilmektedirler (Özyılmaz vd., 2020).

#### *2.6.1.1.3 Çoklu emülsiyonlar*

Çoklu emülsiyonlar, dağılmış faz küreciklerinin daha küçük damlacıkları kapsüllediği emülsiyonlardır; bu damlacıklar çoğu durumda sürekli fazla aynıdır. Çoklu emülsiyonların iki çeşidi yaygın olarak kullanılmaktadır. İç ve dış fazı sudan oluşan emülsiyonlar bir yağ tabakası birbirinden ayrılmaktadır. Bir diğeri ise iki yağ fazını bir su fazı ile ayırmaktadır. Kozmetiklerde en yaygın kullanılan tür iki su fazının yağ fazı ile ayrılmasıdır. Bu tip çoklu emülsiyonlar etkin madde iletiminde potansiyel uygulamalara sahipken, kullanımları stabilite eksikliği nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Çoklu

emülsiyonlar, yağ içinde su ve su içinde yağ emülsiyonlarından oluşmakta ve en az iki yüzey aktif madde gerekmektedir. Çoklu emülsiyonlar termodinamik olarak kararsız yapıdadırlar (Patravale, 2008).

### **2.6.1.2 Süspansiyonlar**

Süspansiyonlar, vücudun tolere edebildiği herhangi bir çözücüde çözünmeyen etkin maddelerin disperse hâlde hazırlanması ile elde edilen dozaj şekilleridir (Polat vd.,2022). Taşıyıcı sistem olarak kozmetik formülasyonlardaki etkin maddelerin stabilitesini artırmak, kontrollü salım ve hedefli etki sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Süspansiyonlar genellikle kozmetolojide kullanılan aktif maddelerin cilde dengeli salınımını sağlamaktadır. Tat ve kokunun maskelenmesi için sıklıkla tercih edilen taşıyıcı sistemlerdendir. Partikül boyutu, viskozite ve pH gibi özellikler sayesinde formülasyonun raf ömrü ve kullanıcı deneyimi iyileştirilmektedir. Formülasyonlar içindeki dengeyi stabilizatör, emülgatör gibi yardımcı maddelerle sağlamaktadır (Umar vd., 2013).

Doğal süspansiyon ajanları olarak kullanılan bitkisel müsilajlar sentetik ajanlara göre daha az toksik ve daha uygun maliyetli olarak kullanılmaktadır. Bu da taşıyıcı sistem olarak güvenliğini ve biyoyumluluğunu artırmaktadır (Killedar vd., 2011).

Yapılan bir çalışmada siklodekstrin bazlı süspansiyon sistemlerin, formülasyon içindeki aktif bileşenlerin stabilizasyonu ve çözünürlüğünün artırılması için yaygın kullanılmaktadır. Bu sistemin özellikle uçucu bileşenlerin korunmasında etkili olduğu gösterilmektedir (Numanoğlu, 2003).

### **2.6.1.3 Jel taşıyıcı sistemler**

Jel kelimesi jelatin kelimesinden ve İtalyanca dondurmak anlamına gelen ‘*gelare*’ kelimelerinden türetilmektedir. Jeller, dağıtıcı ortamın hareketinin, dağılmış fazın parçacıklarının, inorganik parçacıklardan oluşan süspansiyonlardan veya bir sıvı ile iç içe geçmiş büyük organik moleküllerden oluşan yarı katı sistemler olarak tanımlanmaktadır (Rathod ve Mehta, 2015). Jeller cilt veya mukoza zarına harici uygulamalar için tasarlanmış şeffaf yarı katı preparatlardır. Jeller füzyon yöntemi, soğuk yöntem veya dispersiyon yöntemi ile formüle edilebilmektedirler (Ranganathan vd., 2023). Oluşturulan jelin sertliği parçacıklar ile jelleştirici maddenin birbirine bağlanması ile oluşan bir ağın varlığından kaynaklanmaktadır. Parçacıkların yapısı ve aralarında bulunan kuvvet türü ağın yapısını ve jelin özelliklerini belirlemektedir. Jelleştirici madde

parçacıkları arasındaki çekim kuvveti zayıf hidrojen bağlarına dönüşmesi halinde sıcaklıkta oluşacak hafif bir artışın genellikle jelin sıvılaşmasına neden olması beklenmektedir. Bazı polimer jellerin ise oluşumu birbiri ile kovalent bağlar kurması sebebiyle geri dönüşümsüz gerçekleşmektedir (Rathod ve Mehta, 2015). Jel yapılı formülasyonlar estetik açıdan daha çok tercih edilecek formülasyon tipi olmasına karşın, kozmetik preparatlarına çok az rastlanmaktadır. Su yapılı oldukları için lipofilik yapılı güneş koruyucu filtrelerin bu sistemdeki formülasyonları zor olmaktadır. Bu sistemin en önemli sakıncası ise, su bazlı oldukları için, terleme ve su ile temasıyla ciltten kolayca uzaklaşmalarıdır (Cengiz, 2003).

Katı lipit nanopartiküller (SLN) veya nanoyapılı ilaç taşıyıcı sistemler (NLC) içeren hidrojel formülasyonları (ksantan zankı, hidroksietilselüloz 4000, Carbopol® 943 ve kitosan) lipit nanopartiküllerinin fiziksel kararlılığı açısından araştırıldı. Her iki lipit nanotaşıyıcı için de iyi bir fiziksel kararlılık bildirildi (Souto vd., 2004b). Jellerin yüksek mukoadezif özellikleri, kolay hazırlanmaları ve uygulamadaki kolaylıkları nedeniyle güneşten koruyucu formülasyonlar için tercih edilen sistemler arasında yer alması beklenmektedir (Polat vd., 2022). Jel şeklindeki taşıyıcı sistemler estetik açıdan en çok kabul görebilecek formülasyon tipi olmasına rağmen, ticari preparatlarına çok rastlanılmamaktadır. Bu sistemler, hidrojel madde içeren sulu ya da su/alkol preparatlarıdır. Su yapılı oldukları için, terleme ve yüzme ile ciltten kolayca uzaklaşırlar ve lipofilik maddelerin jel formülasyonları da uyumlu olmamaktadır. Çözücüye yardımcı maddelerin eklenmesiyle bu sorun ortadan kaldırılabilir. Jel formülasyonlu ürünler, yağlı ürünleri kullanamayan ve kullanım sonrası cilt üzerinde kaygan etki istemeyen kişiler için uygun bulunmaktadır (Berkman, 2015).

## **2.6.2 Veziküler sistemler**

Kozmetik taşıyıcı sistemlerden olan veziküler sistemler; lipozomlar, silikon vezikül ve matrisler, niozomlar ve çok tabakalı taşıyıcı sistemler olarak sınıflandırılmaktadır.

### **2.6.2.1 Lipozom**

Kolesterol ve doğal fosfolipitlerden oluşturulan küresel şekilli küçük yapay veziküllere lipozom denmektedir. Hidrofobik ve hidrofilik karakter gösterebilmektedirler. Lipozomların özellikleri lipit bileşimi, yüzey yükü, boyut ve hazırlama yöntemine göre farklılık göstermektedir. Biyolojik olarak parçalanabilirlikleri hem hidrofilik hem de

hidrofobik bileşenleri hapsedebilme yeteneği, düşük toksisite ve biyouyumlulukları sayesinde tercih edilen taşıyıcı sistemlerdendir (Akbarzadeh vd., 2013).

#### **2.6.2.2 Silikon vezikül ve matrisler**

Silikon taşıyıcı sistemleri; hidrofobik yapısı, düşük toksisitesi, kimyasal stabilitesi ve yağlama özelliği nedeniyle tercih edilmektedir. Polidimetil siloksan (PDMS), yağlı yapıda olması ve su itici özelliği sebebiyle uzun yıllardır kullanılmaktadır. Hidrofilik silikon, silikon mumu, siklik PDMS ve silikon emülsiyon yapıcı olmak üzere değişik çeşitleri bulunmaktadır (Yener, 2017).

#### **2.6.2.3 Niozomlar**

Niozomlar, ilacın bir kesecik içinde kapsüllendiği yenilikçi bir ilaç dağıtım sistemidir. İyonik olmayan yüzey aktif maddelerden oluşan bir çift katmanlı bu keseciklere niozom adı verilir. Yapısal açıdan niozomlar çift katmanlı bir yapıya sahip olduklarından lipozomlara benzerlik gösterirler. Lipozomlar ile niozomların farkı ise fosfolipit yerine iyonik olmayan yüzey aktif maddelerden meydana gelmektedir. Ancak, niozomlardaki çift katman, lipozomlarda görülen fosfolipitlerden ziyade iyonik olmayan yüzey aktif maddelerden oluşur. Çoğu yüzey aktif madde suya daldırıldığında misel yapıları oluşturmakta ancak bazı yüzey aktif maddeler çift katmanlı kesecikler halinde niozomları oluşturabilmektedir. Niozomlar, üretim yöntemlerine göre tek katmanlı veya çok katmanlı olabilmektedir (Makeshwar vd., 2013).

#### **2.6.3 Partiküler sistemler**

Polimerik partiküler sistemler ve lipid bazlı partiküler sistemler olarak ikiye ayrılmaktadır. Mikro ve nano boyutta oluşan bu taşıyıcı sistemler bir çekirdeğin etrafında çeperle kaplanması sonucu oluşmaktadır (Oliveira vd., 2022). Klasik taşıyıcı sistemlerde uçucu bileşiklerin buharlaşması sonucu verimin azalması sebebiyle kapsülasyon formülasyonları ile sorun giderilmeye çalışılmaktadır. Sıvı formları toz haline dönüştürme işlemi için de partiküler sistemler kullanılmaktadır. Mikroküreler, mikrosüngerler, katı lipid nanopartiküller, nano yapıları lipid taşıyıcılar olarak örneklendirilmektedir (Montenegro, 2014).

##### **2.6.3.1 Mikroküreler**

Mikroküreler boyutları birkaç mikrometre ile milimetre arasında değişen, gözenekli veya gözeneksiz yapıda olabilen, vücutta parçalanabilen veya parçalanmayan türleri bulunan,

farklı yüzey ve yığın yapılarına sahip olarak hazırlanabilen mikrot taşıyıcı sistemlerdir. Hedefli ve uzun etkili sürekli salım sağlarken, istenmeyen etkilerin de görülmesini engellemektedirler (Ruan vd., 2022).

### **2.6.3.2 Mikrosüngerler**

Etkin maddeyi içine alarak çok sayıda porlu mikrokürelerden oluşan taşıyıcı sistemlerdir. Por çapları 5-300 µm arasında değişkenlik göstermektedir. Mikrosüngerlerin partikül büyüklüğü, por çapı ve hacmi, viskoelastik özellikleri formülasyonda istenilen salım süresi ve etkin maddenin özelliklerine göre değişiklik göstermektedir (Çomoğlu ve Gönül, 2000). Ağırlığının %50-60 kadarına madde yüklenebilmektedir. Yüksek stabilitesi sayesinde koruyucu madde kullanmadan raf ömrü uzatılabilmektedir. Mikrosünger porları bakteri boyutundan küçük olduğu için bozulmalara karşı dayanıklıdır. İritasyon yapıcı maddeler de bu yolla verilebilmektedir. Birbiri ile geçimsiz maddeler ayrı ayrı yüklenerek tek formülasyonda yer alabilmektedir (Biharee vd., 2023).

### **2.6.3.3 Katı lipid nanopartiküller**

Nanopartiküller, 100 nm'den daha küçük boyutlara sahip değişik biçimlerle elde edilen parçacıklardır (Marangoz ve Yavuz, 2022). SLN 1990'dan beri lipozomlar, emülsiyonlar ve polimerik nanopartiküllere alternatif bir taşıyıcı sistem olarak kullanılmaktadır. Transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelenebilen küresel bir yapıya sahiptirler. SLN'ler sulu bir fazda dağılmış yaklaşık 0,1 - 30 (% w/w) katı yağdan oluşmaktadır. Stabilitiyi arttırmak için yaklaşık %0,5- %5 konsantrasyonlarında yüzey aktif maddeler kullanılmaktadır (Naseri vd., 2015).

SLN, kontrollü etkin madde salınımı için geliştirilen taşıyıcı sistemlerdendir. Bunlar oda ve vücut sıcaklığında katı halde bulunan lipidler ile hazırlanan, kararlılığı emülgatörler ile sağlanan nanometre boyutundaki partiküllerdir. Sulu dispersiyonları uzun süre stabil kalabilmekte; hidrofilik ve lipofilik etkin maddeler hapsedilebilmektedir. Etkin maddenin kontrollü salımı sağlanabilmektedir. Kozmetik uygulamalarında, stabilitesi iyi olmayan maddeler için kimyasal bozunmaya karşı koruyuculuk göstermektedir. UV bloke edici özellikleri sayesinde fiziksel güneş filtresi gibi etki göstermektedir (Numanoğlu vd., 2006). Üstünlüklerinin yanı sıra etkin madde yükleme kapasitesinin az olması, lipid partikül büyümesi, polimorfik geçişlerin dinamikleri ve jelleşme gibi formülasyonları olumsuz yönde etkileyen yanları da bulunmaktadır (Marangoz ve Yavuz, 2022).

#### **2.6.3.4 Nanoyapılı lipit taşıyıcı sistemler**

NLC'ler katı lipidlerin olumsuz özelliklerini önleyebilmek için, oda sıcaklığında katı lipit maddeler ile sıvı lipidler karıştırılarak üretilmektedir. Bu partiküller, dış kısımları yüzey etkin madde ile stabilize edilmiş lipit çekirdekler şeklinde yapılandırıldığından, hidrofobik etkin maddelerin kaplanması için ideal bir formülasyon sunarlar. NLC'lerin, daha fazla etkin madde yükleme kapasitesinin olması, dispersiyon esnasında daha az su kullanımı, etkin madde sızıntısının önlenmesi, hem lipofilik hem de hidrofilik etkin maddelerin yüklenebilmesi, daha az organik çözücü kullanımı gibi olumlu özelliklerinin yanında; lipidlerin konsantrasyonuna bağlı sitotoksik etkilerin ortaya çıkabilmesi, yüzey aktif maddelerin tahriş edici etkiye sebep olabilmesi gibi dezavantajları da bulunmaktadır (Marangoz ve Yavuz, 2022).

Güneş koruyucu ürünlerinin etkinliğini ve güvenliğini artırmak için, araştırmacılar tarafından, güneşten gelen ışınları yansıtma yeteneği nedeniyle organik UV filtrelerinin lipit nanopartiküllerine dahil edilmesi düşünülmüştür. Bu sayede fiziksel güneş kremleri gibi uyum içerisinde hareket etmekte ve güneşe karşı koruyucu etkinliği elde etmek için gereken organik UV filtresi miktarı azalmaktadır. Lipit nanopartikülleri, yüksek biyoyumluluk, yüklerinin kontrollü salınımı, ilacın cilt penetrasyonunu/geçirgenliğini düzenleme yeteneği ve lipit matrisinin bileşimine bağlı olan oklüzif özellikleri nedeniyle cilt hidrasyonunun iyileştirilmesine yönelik birçok avantaj göstermektedir. Lipit nanopartiküller sulu ortamda yüzey aktif maddelerle stabilize edilmiş bir lipit matrisinden oluşmaktadır. Lipit çekirdeğinin yapısı SLN ve NLC'yi birbirinden ayırmaktadır (Sarpietro vd., 2024).

#### **2.6.3.5 Polimerik nanopartiküller**

Partikül büyüklükleri 10-100 nm arasında değişen içeriğinde bulunan etkin maddeyi kontrollü olarak açığa çıkaran, doğal ya da sentetik yapıda polimerler ile oluşturulan katı kolloidal polimerik partiküller sistemlere nanopartikül adı verilmektedir. Hazırlama yöntemine göre nanoküreler ve nanokapsüller olarak ikiye ayrılırlar. Nanoküreler etkin maddeyi polimerik matris yapısı içinde homojen olarak oluşturmaktadır (Marangoz ve Yavuz, 2022). Yüksek etkin madde yükleme kapasitesine sahiptirler. Hedefledikleri bölgede etkin madde salınımına izin verdikleri için etkin maddenin toksisitesini azaltmaktadırlar. PNP'ler etkin maddenin hedeflendirilmesini, istenilen sürede etkin madde salınımına etki etmektedirler (Şengel ve Hasçıçek, 2009).

### 3 GEREÇLER

#### 3.1 Kullanılan Maddeler

<b>Madde Adı</b>	<b>Firma Adı</b>	<b>Menşei</b>
Asetonitril	Merck	Almanya
Compritol® 888	Gattefossé	Fransa
Disodyum hidrojen fosfat	Merck	Almanya
Dötorokloroform	Merck	Almanya
Etanol	Merck	Almanya
Eudragit® RSPO	Röhm	Almanya
Kloroform	Merck	Almanya
Metanol	Carlo Erba	Fransa
Myritol® 331	Croda	İngiltere
Potasyum fosfat	Sigma-Aldrich	Almanya
Tinosorb® S	BASF	Almanya
Trietanolamin	Merck	Almanya
Tween 80	Merck	Almanya
2-Propanol	Merck	Almanya

### 3.2 Kullanılan Cihazlar

Buzdolabı	: Arçelik No Frost, Türkiye
Çeker Ocak	: Hedlab, Türkiye
Diferansiyel Taramalı Kalorimetri	: Shimadzu DSC-60, Japonya
Diyaliz Membran	: MWCO:14000, Sigma, Almanya
Etüv	: Elektro-mag M 5040BD, Türkiye
Fourier Dönüşümlü İnfrared	
Spektrofotometresi	: Perkin Elmer Spektrum 2000, İngiltere
Franz Difüzyon Cihazı	: 2Mag Mixcontrol 20, Amerika Birleşik Devletleri
Hassas Terazı	: Ohaus, İsviçre
Liyofilizatör	: Operon, Güney Kore
Manyetik Isıtıcı	: Heidolph MR 3001K, Almanya IKA®-Werke, Almanya
Mikropipet Seti	: Eppendorf, Almanya
Manyetik karıştırıcı	: IKA, Almanya
Nükleer Manyetik Rezonans	
Spektrofotometresi	: Ultra Shield CP MAS NMR, Bruker, Almanya
Parçacık Büyüklüğü Analiz Cihazı	: Malvern-Zetasizer Nano Series, İngiltere
pH Metre	: Mettler Toledo, Çin
Püskürterek Kurutma Cihazı	: Büchi B-90, İsviçre
Santrifüj	: Hettich-Rotina 420 R, Almanya
Taramalı Elektron Mikroskobu	: Carl Zeiss SUPRA 50VP, Almanya
Ultrasonik Banyo	: Elma T470/H, Almanya
UV Spektrofotometre	: Shimadzu-UV 160, Japonya
Vorteks karıştırıcı	: Jeitech VM96B, Kore
Zeta Potansiyel Analiz Cihazı	: Malvern-Zetasizer Nano Series, İngiltere

## 4 YÖNTEM

### 4.1 Analitik Yöntem Geliştirme ve Validasyon Çalışmaları

Formülasyonumuzu hazırlarken kullanılan yöntemin doğruluk ve güvenilirliğinin kanıtlanması için analitik yöntemin validasyon çalışmaları yapılmıştır. Yapılan validasyon çalışması Uluslararası Harmonizasyon Konferansı'nın (ICH) Q2 (R1)- Analitik İşlem Validasyonu başlıklı Uluslararası Harmonizasyon Kılavuzu referans alınarak yapılmıştır (ICH-Q2 (R1), 2005).

#### 4.1.1 Doğrusallık

Yöntem validasyonunda, çalışılan konsantrasyon aralığındaki etken madde konsantrasyonlarının madde miktarına göre doğrusal olarak artması beklenmektedir. Etkin madde miktarının konsantrasyona bağlı olarak değişim grafiğinde oluşan sapmalar çalışmanın doğrusallığı hakkında bilgi vermektedir. Doğrusallık çalışması için en az 6 farklı konsantrasyonda analiz yapılması sonuçların güvenilirliğini arttırmaktadır (Eurachem, 2025).

Tinosorb® S'in  $500 \mu\text{g.mL}^{-1}$  konsantrasyonda stok çözeltisi hazırlanarak  $2-12 \mu\text{g.mL}^{-1}$  arasında on farklı derişime sahip örnekler hazırlanmıştır. Hazırlanan her konsantrasyon için analiz altı kere tekrarlanarak on nokta için Tinosorb® S derişimlerine karşılık gelen sonuçlar değerlendirilmiştir. Lineer doğru hazırlanarak doğru denklemi oluşturulmuş ve determinasyon katsayısı ( $R^2$ ), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri hesaplanmıştır.

#### 4.1.2 Kesinlik

Analitik yöntemdeki kesinlik parametresi için, belirli koşullar altında aynı numunenin farklı örneklerinden elde edilen ölçümler arasındaki dağılma derecesi olarak belirtilmektedir. Tekrarlanabilirlik, ara kesinlik ve tekrar elde edilebilirlik gibi parametrelerle değerlendirilmektedir (ICH Q2-R1, 2005). Kesinlik parametresi olan tekrarlanabilirlik, kısa bir zaman aralığında aynı çalışma koşulları altında analiz için belirlenen aralıkta aynı stok çözeltiden hazırlanan en az 6 örneğin alan ölçümleri gerçekleştirilmektedir.

Yöntemin kesinliğinin saptanması için  $3 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ,  $7 \mu\text{g.mL}^{-1}$  ve  $12 \mu\text{g.mL}^{-1}$  derişimlerinde bulunan örneklerimiz ile 3 farklı günde 6 tekrarlı analizleri yapılmıştır. Doğru denklemi kullanılarak etkin madde miktarı hesaplanmış ve elde edilen sonuçların ortalamaları,

standart sapma ve % RSD değerleri belirlenmiştir. % RSD değerinin %2'den küçük olması değerlendirilmektedir (ICH Q2-R1, 2005).

#### 4.1.3 Doğruluk

Analitik yöntemin doğruluğu, kabul edilen referans değer veya gerçek değer ile analiz sonucunun yakınlığı olarak değerlendirilmektedir. Analitik yöntem geliştirmede doğruluk çalışması yapılmalıdır. Doğruluğun belirlenebilmesi için bilinen saflıkta bir referans madde kullanılabilmekte, numuneye belirli bir miktar madde eklenebilmektedir. Ayrıca kesinlik, doğrusallık ve seçicilik çalışmaları yapıldıktan sonra da doğruluk belirlenebilmektedir. Genel olarak çalışılan numunelerden 3 farklı derişimdeki numunenin en az 9 farklı ölçümü ile doğruluk çalışması yapılmaktadır. Sonuçlar % geri kazanım ve her seri için relatif standart sapma olarak hesaplanmaktadır (ICH Q2-R1, 2005).

Yöntemin doğruluğunun saptanması için Tinosorb<sup>®</sup> S çözeltisinden 3  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 7  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  ve 12  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  derişimlerde 3 ayrı set hazırlanmıştır. 3 tekrarlı olarak analizleri yapılmıştır.

#### 4.1.4 Duyarlılık

Analitik yöntemin duyarlılığı, düşük konsantrasyonlardaki maddelerin saptanabilmesi yeteneği ile ölçülür. Bu yeteneğin belirlenmesi, saptama sınırı (LOD) ve miktar tayin sınırı (LOQ) kavramlarıyla ifade edilir. LOD değeri analiz yönteminde maddenin tespit edilebileceği en düşük konsantrasyonu ifade etmektedir. Ancak bu düzeydeki madde miktarı doğru ve kesin ölçülemez; sadece varlığı saptanabilmektedir. Bu değer, aşağıdaki formülle (Eşitlik 4.1) ifade edilmektedir:

$$\text{LOD} = \frac{3.3 \times \sigma}{m} \quad (4.1)$$

Burada,  $\sigma$  (sigma) y-ekseninde kesişim noktasının standart sapmasını, m ise kalibrasyon eğrisinin eğimini temsil etmektedir (ICH, 2005).

Bir maddenin doğru ve kesin ölçümü yapılabilmesi için gerekli olan en düşük konsantrasyon, miktar tayini sınırı (LOQ) olarak adlandırılır. Bu değeri belirlemede yine görsel değerlendirme hem aletsiz hem de aletli metotlarda kullanılabilir. LOQ, aşağıdaki formül ile (Eşitlik 4.2) ifade edilmektedir:

$$LOQ = \frac{10 \times \sigma}{m} \quad (4.2)$$

Burada  $\sigma$  (sigma) ve m parametreleri, LOD hesaplamasındaki ile aynıdır.

Sonuç olarak, analitik yöntemin duyarlılığının değerlendirilmesinde LOD ve LOQ değerleri, hangi konsantrasyonlarda maddenin tespit edilip ölçülebileceğinin belirlenmesi açısından kritik rol oynamaktadır.

#### **4.1.5 Seçicilik**

Seçicilik testleri, hem istenmeyen bileşenlerin varlığını ortaya koymak hem de hedef maddenin miktarını belirlerken yöntemin ayırt edici olup olmadığını değerlendirmek amacıyla uygulanır. Analitik yöntem yalnızca hedef bileşiğe yanıt vermeli, çevredeki diğer maddelerin etkisinden bağımsız çalışmalıdır.

Çok sayıda bileşen içeren karışık numunelerin analizinde, incelenen maddenin doğru biçimde ve eksiksiz tespit edilmesi büyük önem taşır. Eğer yöntemin yalnızca o maddeye özgü olduğu kesin şekilde gösterilemiyorsa, gerekli ayrımı sağlayabilmek adına birden fazla analitik yöntemin birlikte kullanılması önerilir (ICH Q2-R1, 2005).

Bir yöntemin seçiciliği, analiti içeren numunelerde pozitif sonuç verirken, analitin bulunmadığı plasebo numunelerde herhangi bir tepki alınmamasıyla değerlendirilir.

### **4.2 Ön Formülasyon Çalışmaları**

#### **4.2.1 Termal analiz**

Etkin madde, kullanılan polimer ve lipidlerin termal analizleri, Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) Cihazı (DSC-60, Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MI, ABD) kullanılmıştır. Analizler, 50 mL.dk<sup>-1</sup> azot gazı akış hızı ve 10 °C.dk<sup>-1</sup> sıcaklık artışıyla 30 °C - 300 °C aralığında alüminyum referansa karşı gerçekleştirilmiştir. Elde edilen termogramlar, hazırlanma aşamalarındaki saf maddelerde oluşan kararlılık problemlerinin belirlenebilmesi amacıyla referans olarak kullanılmıştır.

#### **4.2.2 FT-IR analizi**

Etkin madde, kullanılan polimer ve lipidlerin Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi (FT-IR) Analizleri (IR Prestige-21, Shimadzu, Tokyo, Japonya) 4000-500 cm<sup>-1</sup> dalga boyu aralığında gerçekleştirilmiştir. Saf maddelerin FT-IR spektrumları, formülasyon

süreçlerinden etkilenip etkilenmediklerinin belirlenebilmesi amacıyla referans olarak kullanılmıştır.

#### **4.2.3 <sup>1</sup>H-NMR analizi**

Etkin madde, kullanılan polimer ve lipitlerin yapısal özellikleri, 25 °C’de dötorokloroform (CDCl<sub>3</sub>) içinde çözülerek Proton Nükleer Manyetik Rezonans (<sup>1</sup>H-NMR) cihazı (Ultra-Shield™ CPMAS NMR, Bruker, Rheinstetten, Almanya) kullanılarak incelenmiştir. Saf maddelerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları, formülasyon süreçlerinden etkilenip etkilenmediklerinin belirlenebilmesi amacıyla referans olarak kullanılmıştır.

### **4.3 Formülasyonların Hazırlanışı**

#### **4.3.1 Polimerik nanopartiküllerin hazırlanışı**

PNP’lerin hazırlanmasında püskürterek kurutma yöntemi kullanılmıştır (Başaran vd., 2014; Yenilmez vd., 2017). Eudragit® RS-PO, 1:1 oranında hazırlanmış Metanol:Asetonitril karışımında manyetik karıştırıcı üzerinde 500 rpm karıştırma hızında çözüldürülmüştür. Hazırlanan çözeltiye Tinosorb® S farklı konsantrasyonlarda eklenerek berrak çözeltiler elde edilmiş ve püskürterek kurutma cihazı (Büchi-B190, Nano Spray Dryer, İsviçre) yardımıyla nanopartiküller elde edilmiştir.

#### **4.3.2 Nano yapılı lipit taşıyıcı sistemlerin hazırlanışı**

NLC’lerin hazırlanmasında katı lipit olarak Compritol® 888, yağ olarak Myritol® 331 (M331), yüzey etkin madde olarak ise Tween® 80 kullanılmıştır. Compritol® 888’in erime derecesi dikkate alınarak formülasyonlar 80°C de hazırlanmıştır. Yağ fazında yer alan Compritol® 888 ve Myritol® 331 80°C’ye ısıtılmış ve %1 Tween® 80 içeren su fazına (90 °C) manyetik karıştırıcı üzerinde 8000 rpm karıştırma hızında 5 dk süre ile karıştırılarak emülsiyon oluşturulmuştur. Oluşan emülsiyon oda sıcaklığına gelinceye kadar kapalı bir ortamda tutularak soğutulmuş ve bu esnada partiküllerin oluşması sağlanmıştır. Elde edilen formülasyon dondurarak kurutma cihazı (Operon, Güney Kore) kullanılarak toz hale getirilerek partiküller elde edilmiştir (Suyuti vd., 2023).

#### **4.3.3 Jel taşıyıcı sistemlerin hazırlanışı**

Jel taşıyıcı sistemlerin oluşumunda Carbopol® 996 maddesinin su içerisinde %2’lik çözeltisi hazırlanmıştır. Carbopol® 996’nın pH’ya bağlı jelleşme göstermesi nedeniyle

Carbopol® 996'nın %2'lik çözeltisi hazırlanmış ve pH değeri Trietanolamin (TEA) kullanılarak jelleşme sağlanmıştır. Formülasyonda hava kabarcığı olmaması için 20 dk süre ile sonikatörde tutulmuştur. Seçilen PNP ve NLC formülasyonları oluşan jel sistemine yüklenmiş ve hazırlanan jel formülasyonları ağzı sıkıca kapalı olarak 25 °C' de analiz edilinceye kadar saklanmıştır (Sodik vd., 2013).

#### **4.4 Formülasyonların Karakterizasyon Çalışmaları**

##### **4.4.1 Partiküler sistemlerin karakterizasyon çalışmaları**

###### **4.4.1.1 Morfolojik analizler**

Hazırlanan partiküler sistemlerin parçacık şekli ve yüzey özellikleri karbon bandı (SPC-900, Karaltay, Çin) üzerine yayılmalarının ardından taramalı elektron mikroskobu (SEM; TM3030 Plus, Hitachi Japonya) ile görüntülenmiştir.

###### **4.4.1.2 Partikül boyutu, dağılımı ve zeta potansiyel analizleri**

Hazırlanan partiküler sistemlerin partikül boyutu (PB), polidispersite indeksi (PdI) ve zeta potansiyel (ZP) analizleri için Malvern Zetasizer cihazı (Zetasizer Nano Series, İngiltere) kullanılmıştır. Partiküller distile su içerisinde disperse edilerek numuneler hazırlanmış oluşabilecek agregatların analiz sonuçlarını etkilememesi amacı ile 0,45 µm gözenek büyüklüğündeki poliamid yapılı şırınga tipi membran filtreden geçirilerek numuneler hazırlanmıştır. Analizler 25 °C oda sıcaklığında ve 3 tekrar olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

###### **4.4.1.3 Termal analiz**

Hazırlanan partiküllerin (3 mg) termal analizleri DSC kullanılarak 50 mL.dk<sup>-1</sup> azot gazı akış hızı ve 10 °C.dk<sup>-1</sup> sıcaklık artışı ile 30-300 °C aralığında, alüminyum referansa karşı gerçekleştirilmiştir.

###### **4.4.1.4 FT-IR analizi**

Hazırlanan partiküllerin FT-IR analizleri 4000-500 cm<sup>-1</sup> dalga boyu aralığında gerçekleştirilmiştir.

###### **4.4.1.5 NMR analizi**

Hazırlanan partiküllerin <sup>1</sup>H NMR analizlerinde, örnekler CDCl<sub>3</sub> içinde çözündürülmüş 25 °C'de analiz edilmiştir.

#### 4.4.1.6 Etkin madde miktar tayini

Hazırlanan partiküler sistemlerin içerdiği etkin madde miktarı UV spektrofotometre yöntemi ile belirlenmiştir (Kumar ve Sinha, 2014). Hazırlanan formülasyonların her birinden 3 mg örnek alınmış uygun çözücü içerisinde çözündürülerek, uygun seyreltmeler yapıldıktan sonra analizler gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan formülasyonların her biri için üç tekrar yapılmıştır. Uygun çözücü seçimi ise öncelikle etkin madde ve polimer/lipiti birlikte çözen çözücüyle; sadece etkin maddenin çözünüp, polimer/lipitin çözünmediği şeklinde bulunmuştur. Tüm maddelerin çözündüğü çözücüde formülasyondaki toplam etkin madde miktarını belirlerken, polimer/lipitin çözünmediği çözücüde yüzeyde toplanan etkin madde miktarı aşağıdaki denklemlere göre (Eşitlik 4.3 ve Eşitlik 4.4) belirlenmiştir.

$$\text{Yüklenen etkin madde miktarı} = \frac{\text{Partiküldeki bulunan etkin madde miktarı}}{\text{Başlangıçtaki partikül miktarı}} * 100 \quad (4.3)$$

$$\text{Hapsedilen etkin madde miktarı} = \frac{\text{Partikülde bulunan etkin madde miktarı}}{\text{Başlangıçtaki etkin madde miktarı}} * 100 \quad (4.4)$$

#### 4.4.2 Jel taşıyıcı sistemlerin karakterizasyon çalışmaları

##### 4.4.2.1 pH analizi

Saf etkin madde, PNP ve NLC formülasyonlarından oluşturulan jel formülasyonları için pH analizleri 25°C oda sıcaklığında, her formülasyon için 3 tekrarlı olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

##### 4.4.2.2 Reolojik analiz

Reolojik analizler Brookfield Rheometer (İngiltere) cihazı kullanılarak vücut sıcaklığı baz alınarak 32°C gerçekleştirilmiştir. Saf etkin madde, PNP ve NLC formülasyonlarının yüklendiği 3 farklı jel örneğinin reolojik analizleri yapılmıştır.

#### 4.5 *In vitro* Salım

##### 4.5.1 Partiküler sistemlerde gerçekleştirilen *in vitro* salım çalışmaları

Hazırlanan PNP ve NLC formülasyonların salım çalışması, pH değeri 5,5' e ayarlanmış fosfat tamponu kullanılarak yapılmıştır. Hazırlanan tampon çözelti içerisine partiküller için diyaliz membran yöntemi kullanılarak etkin maddenin salımı incelenmiştir. Salım çalışmaları yapılacak formülasyonlar ve etkin madde için sink koşul sağlanacak şekilde, 40 mL tampon çözeltisi içeren erlenin içindeki diyaliz membran içerisine yerleştirilmiştir.

Manyetik karıştırıcıda vücut sıcaklığı baz alınarak 32 °C'de 150 rpm karıştırma hızı altında salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir(n=3). Önceden belirlenen zaman aralıklarında (1sa., 2 sa., 3 sa., 4 sa., 6 sa., 8 sa., 12 sa., 24 sa., 48 sa., 72 sa.) 1 mL örnek alınmış ve aynı miktarda taze çözelti salım ortamına eklenmiştir. Alınan örneklerde gerekli seyreltmeler yapılarak etkin madde miktarları UV yöntemi ile belirlenmiştir. Çalışma üç tekrarlı olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

#### **4.5.2 Jel taşıyıcı sistemlerde gerçekleştirilen *in vitro* salım çalışmaları**

Carbopol® 996 ile hazırlanan jel formülasyonlarda *in vitro* salım çalışmaları Hanson yarı otomatik Franz Difüzyon hücresi (2Mag Mixcontrol 20, Amerika Birleşik Devletleri) ile sentetik selüloz asetat membranı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Selüloz asetat yapılı sentetik membran pH 5,5 tampon çözelti içerisinde ıslatılmış, donör ve reseptör faz arasına yerleştirilmiştir. Donör faza jel formülasyonu, reseptör faza pH 5,5 fosfat tamponu kullanılmıştır (Varga-Medveczky vd., 2021). Önceden belirlenen zaman aralıklarında (30. dk ve 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24. saatlerde) 1 mL örnek alınmış ve taze tampon çözeltisi reseptör faza eklenerek sink koşulun korunması sağlanmıştır. Örneklerdeki etkin madde miktarı UV spektrofotometre ile belirlenmiştir. Analizler üç tekrarlı olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

#### **4.6 Formülasyonların Güneşten Koruyucu Özelliklerinin Değerlendirilmesi**

Güneş koruyucu ürünlerin güvenliği ve etkinliği piyasaya sürülmeden önce test edilmektedir. Yapılan test yöntemlerinin bilimsel, etik ve pratik açıdan uygulanabilir olması gerekmektedir. Bu doğrultuda güneşten koruma özelliklerinin belirlenmesi için de çeşitli test yöntemleri geliştirilmiştir (Zou vd., 2022).

##### **4.6.1 Transpore™ Test Analizi**

Transpore™ test analizi, güneş koruyucuların SPF değerlerini laboratuvar ortamında belirlemek için kullanılan yaygın bir yöntemdir. 3M firmasının ürettiği cerrahi yapışkan bant (Transpore™), insan cildi yerine geçecek şekilde kullanılır. İnsan üzerinde test edilmediği için etik açıdan güvenli, ucuz ve hızlı yapılabilen bir yöntemdir. SPF değeri ışık geçirgenliğine göre hesaplanmaktadır. Yapılan çalışmalarda Transpore™ test analizinin *in vitro* ve *in vivo* sonuçlar ile uyumlu olduğu hesaplanmıştır (Garoli vd., 2009).

Kuvars UV küvetleri üzerine yapıştırılan Transpore™ bandının üzerine 4 mg örnek düzgün bir şekilde uygulanmaktadır. 15 dakika kurumaya bırakılan örneklerin, boş Transpore™

bandı yapıştırılmış referansa karşı, 290-400 nm aralığında çift ışınlı UV spektrofotometresi kullanılarak ışık geçirgenlikleri ölçülmüştür. Her örnek için işlem üç kez tekrarlanmıştır (Cengiz, 2003).

## 5. BULGULAR

### 5.1 Analitik Yöntem Geliştirme ve Validasyon Çalışmaları

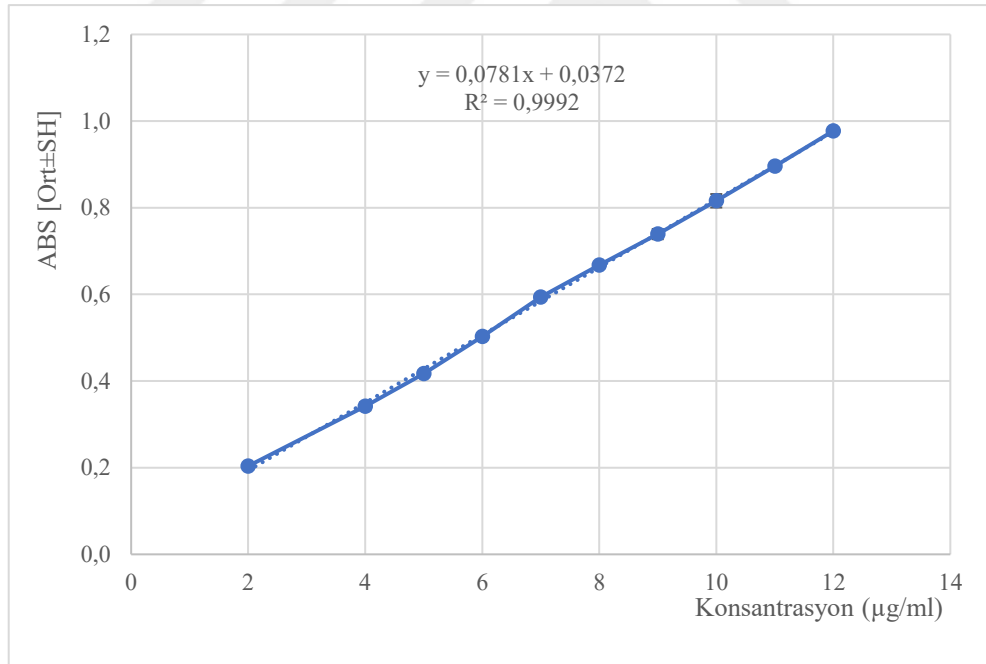
#### 5.1.1 Doğrusallık

Tinosorb® S'in 2-12 µg.mL<sup>-1</sup> arasında 10 farklı konsantrasyonda 3 kalibrasyon seti hazırlanarak UV ile analiz edilmiştir. Alan değerleri kullanılarak kalibrasyon doğrusu çizilerek doğru denklemi ve R<sup>2</sup> değeri hesaplanmış ve Şekil 5.1'de gösterilmiştir.

Determinasyon katsayısının 0,9992 olarak hesaplanması ve 1'e yakın olması denklemin doğrusallığını ve deneysel verilerin güvenilirliğinin yüksek olduğunu göstermektedir.

#### Şekil 5.1

*Tinosorb® S 'e Ait Standart Eğri ve Doğrusallık Eşitliği (x ± SH. n=3)*



#### 5.1.2 Kesinlik

Analitik yöntemin kesinlik değerlendirmesi için kalibrasyon aralığına karşılık gelen 3 farklı konsantrasyonda (3 µg.mL<sup>-1</sup>, 7 µg.mL<sup>-1</sup>, 12 µg.mL<sup>-1</sup>) Tinosorb® S çözeltisi hazırlanmış ve Bölüm 4.1.2'de belirtildiği gibi analizleri yapılmıştır. Analiz sonuçları

Tablo 5.1’ de gösterilmiştir. Kesinlik için kabul edilebilir sınırı olan relatif standart sapmanın (RSD) %2’den küçük olduğu görülmüştür.

**Tablo 5.1**

*Kesinlik Çalışması Sonuçları*

Gün	Derişim ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ )		
	3	7	12
1. gün	2,71190781	6,57874520	12,0717029
	2,73751601	6,64276569	11,8412292
	2,77592830	6,60435339	11,6875800
	2,76312420	6,54033291	11,8412292
	2,72471191	6,56594110	11,5467350
	2,72471191	6,61715749	11,7003841
	<b>Ortalama</b>	2,73965	6,5915493
<b>Standart Sapma</b>	0,0226849	0,0349249	0,1754862
<b>Varyasyon Katsayısı</b>	0,828022	0,5298439	1,4895095
<b>%95 Güven Aralığı</b>	<b>0,0181514</b>	<b>0,0279452</b>	<b>0,1404156</b>
Gün	Derişim ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ )		
	3	7	12
2. gün	2,95518566	6,975672	11,585147
	2,85275288	6,809219	12,033291
	2,7631242	6,847631	12,199744
	2,90396927	6,975672	11,700384
	2,99359795	6,809219	11,90525
	2,85275288	6,847631	12,763124
	<b>Ortalama</b>	2,8868971	6,8775075
<b>Standart Sapma</b>	0,0752676	0,0711623	0,2215664
<b>Varyasyon Katsayısı</b>	2,6072135	1,0347109	1,841605
<b>%95 Güven Aralığı</b>	<b>0,0602255</b>	<b>0,0569407</b>	<b>0,1772868</b>
Gün	Derişim ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ )		
	3	7	12
3. gün	2,6991037	6,7708067	12,071703
	2,6734955	6,9372599	12,289373
	2,737516	6,9756722	12,263764
	2,5966709	6,9372599	11,98074
	2,5966709	6,8476312	12,417414
	2,6222791	6,9116517	12,18694
	<b>Ortalama</b>	2,6542894	6,8967136
<b>Standart Sapma</b>	0,0531794	0,0744842	0,1569429
<b>Varyasyon Katsayısı</b>	2,0035272	1,0799955	1,2862195
<b>%95 Güven Aralığı</b>	<b>0,0425516</b>	<b>0,0595987</b>	<b>0,1255782</b>

### 5.1.3 Doğruluk

Analitik yöntemin doğruluğunun gösterilmesi için 3 farklı derişimde (3 µg.mL-1, 7 µg.mL-1, 12 µg.mL-1) Tinosorb® S çözeltisi hazırlanmış ve bölüm 4.1.3' te anlatıldığı şekilde gerçekleştirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre % geri kazanım hesaplanmış ve kabul edilebilir sınır olan %99-103 (± %2) aralığında bulunmuştur. Doğruluk çalışmalarının sonuçları Tablo 5.2' de gösterilmektedir.

**Tablo 5.2**

*Doğruluk Çalışmaları Sonuçları*

<b>Doğruluk</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>12</b>
<b>1</b>	2,891165	6,834827	12,0717
<b>2</b>	2,775928	6,681178	11,84123
<b>3</b>	3,198464	6,975672	12,76312
<b>4</b>	3,185659	6,847631	13,23688
<b>5</b>	2,993598	6,975672	12,41741
<b>6</b>	2,891165	7,43662	12,40461
<b>Ortalama</b>	2,98933	6,9586	12,45583
<b>Standart Sapma</b>	0,156585	0,235826	0,453477
<b>Varyasyon Katsayısı</b>	5,238131	3,388982	3,640683
<b>Güven Aralığı</b>	0,125292	0,188696	0,362851
<b>%BSS</b>	5,238131	3,388982	3,640683

<b>% Geri Kazanım</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>12</b>
<b>1</b>	96,37217	97,64039	100,5975
<b>2</b>	92,53094	95,4454	98,67691
<b>3</b>	106,6155	99,65246	106,3594
<b>4</b>	106,1886	97,8233	110,3073
<b>5</b>	99,7866	99,65246	103,4784
<b>6</b>	96,37217	106,2374	103,3717
<b>Ortalama</b>	99,64433	99,40857	103,7985
<b>Standart Sapma</b>	5,219501	3,368938	3,778977
<b>Varyasyon Katsayısı</b>	5,238131	3,388982	3,640683
<b>Güven Aralığı</b>	4,176394	2,695663	3,023756
<b>%BSS</b>	5,238131	3,388982	3,640683

### 5.1.4 Duyarlılık

Analitik yöntemde duyarlılığının tespiti LOD ve LOQ değerleri bölüm 4.1.4'te anlatıldığı gibi formüller kullanılarak hesaplanmıştır. Standart hata ( $\sigma$ ) değeri 0,00076, eğim (m) değeri 0,0781 olarak bulunmuştur. Bu verilere dayanarak LOD değeri  $0,0321 \mu\text{g.mL}^{-1}$  ve LOQ değeri  $0,0973 \mu\text{g.mL}^{-1}$  olduğu ölçülmüş ve en düşük konsantrasyon olan  $0,2 \mu\text{g.mL}^{-1}$ 'den düşük olmasıyla çalışmamız için duyarlı olduğu bulunmuştur.

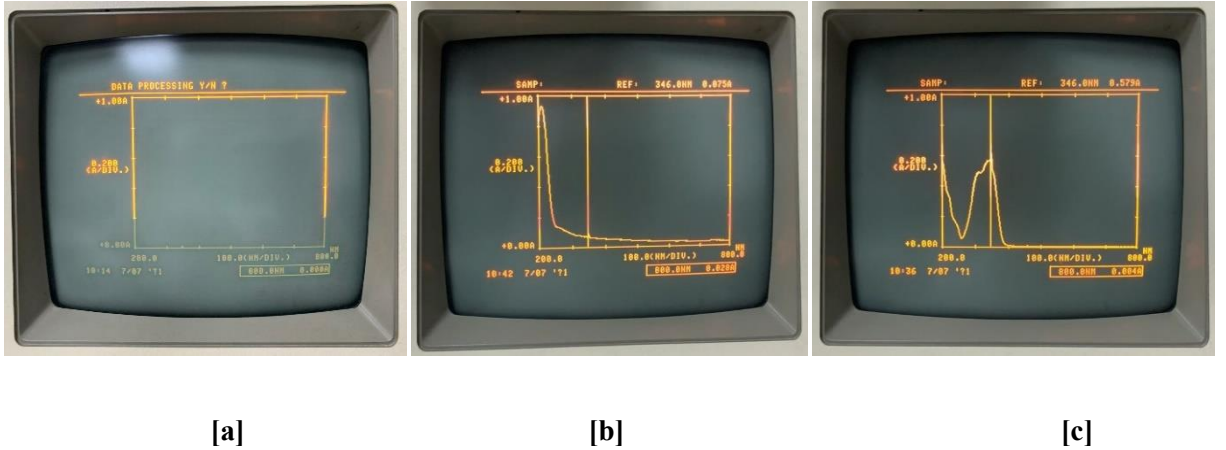
### 5.1.5 Seçicilik

Analitik yöntem validasyonunda seçiciliğin belirlenmesi için etkin madde ile etkin madde içermeyen plasebo PNP ve NLC formülasyonları UV ile elde edilen sonuçlar incelenmiştir. Etkin maddenin maksimum absorbans verdiği dalga boyunda, plasebo formülasyonların herhangi bir absorbans vermedikleri görülmüş ve yöntemin Tinosorb® S için seçici olduğu bulunmuştur. Etkin madde, çözücü ve plasebo formülasyonlara ait UV spektrumları Şekil 5.2' de gösterildiği gibidir.

#### Şekil 5.2

Seçicilik UV Spektrumu

a: Çözücü, b: Carbopol jel c: Tinosorb® S



## 5.2 Ön Formülasyon Çalışmaları

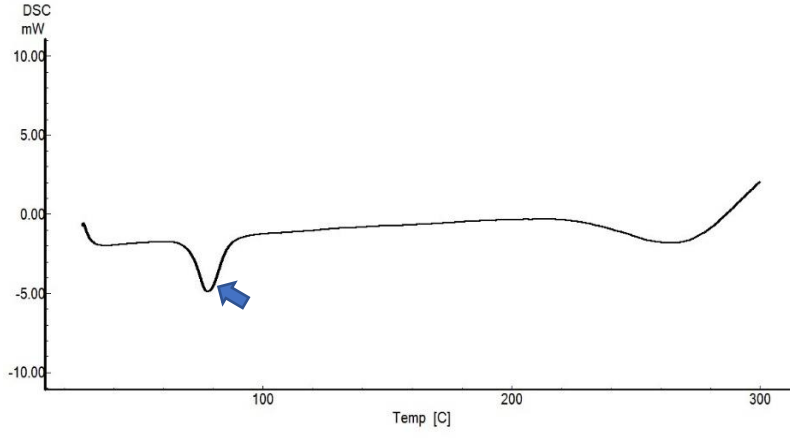
### 5.2.1 Tinosorb® S üzerinde yapılan çalışmalar

#### 5.2.1.1 Termal analiz

Tinosorb® S'in DSC analiz cihazı ile 30-300 °C aralığında gerçekleştirilen termal analizine ait DSC termogramı Şekil 5.3'te sunulmuştur. Erime sıcaklığı  $77,86^\circ\text{C}$  olarak tespit edilmiştir.

### Şekil 5.3

Tinosorb® S'e Ait DSC Termogramı

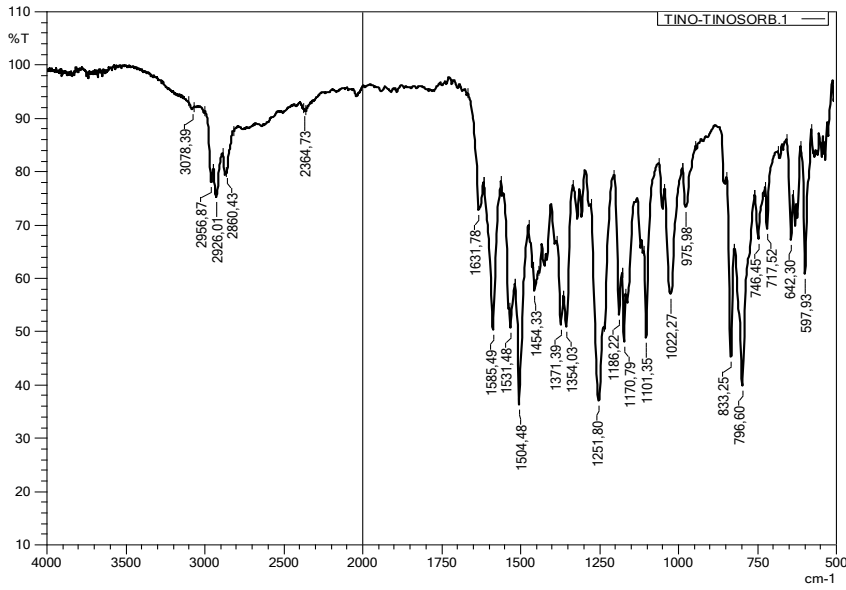


#### 5.2.1.2 FT-IR analizi

Tinosorb® S'e ait FT-IR spektrumu Şekil 5.4'de sunulmuştur.

### Şekil 5.4

Tinosorb® S'e Ait FT-IR Analizi

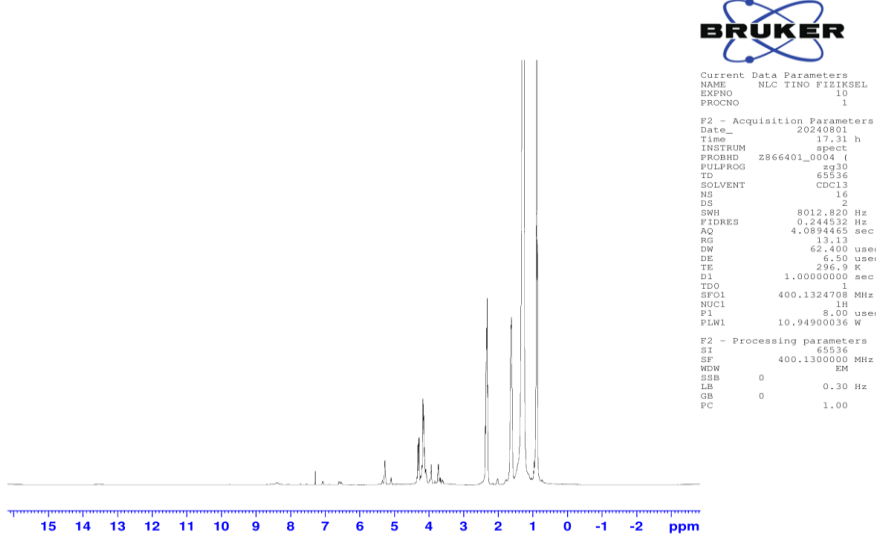


#### 5.2.1.3 NMR analizi

Tinosorb® S'e ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 5.5'de sunulmuştur.

## Şekil 5.5

Tinosorb® S e Ait <sup>1</sup>H-NMR Analizi



## 5.2.2 Polimerler üzerinde yapılan çalışmalar

### 5.2.2.1 Termal analiz

Eudragit® RSPO, Compritol® 888' in DSC analiz cihazı ile 30-300 °C aralığında gerçekleştirilen termal analizlerine ait DSC termogramları Şekil 5.6, Şekil 5.7, Şekil 5.8 ve Şekil 5.9'de sunulmuştur.

### 5.2.2.2 FT-IR analizi

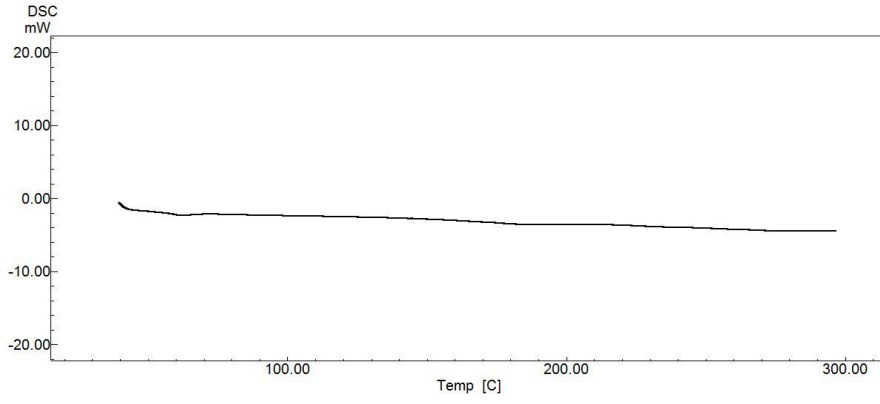
Formülasyonlarda kullanılan polimerlerden Eudragit® RSPO, Compritol® 888 ve Myritol® 331'e ait FT-IR analizleri Şekil 5.10, Şekil 5.11 ve Şekil 5.12'de sunulmuştur.

### 5.2.2.3 NMR analizi

Formülasyonlarda kullanılan polimerlerden Eudragit® RSPO, Compritol® 888 ve Myritol® 331'e ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumları Şekil 5.13, Şekil 5.14 ve Şekil 5.15'de sunulmuştur.

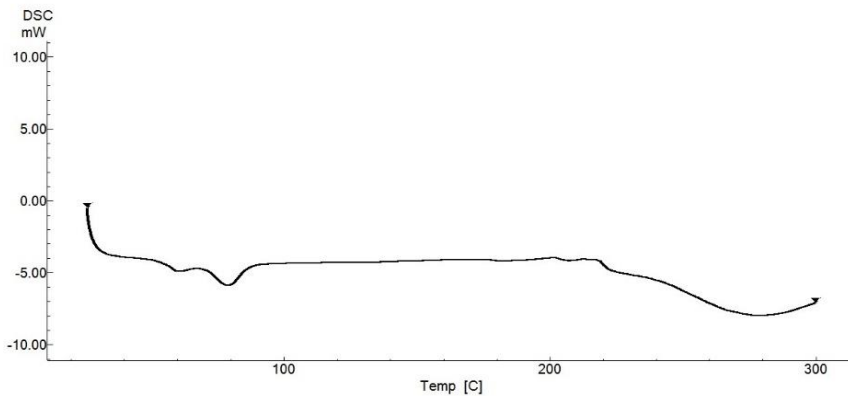
**Şekil 5.6**

*Eudragit® RSPO Polimerine Ait DSC Termogramı*



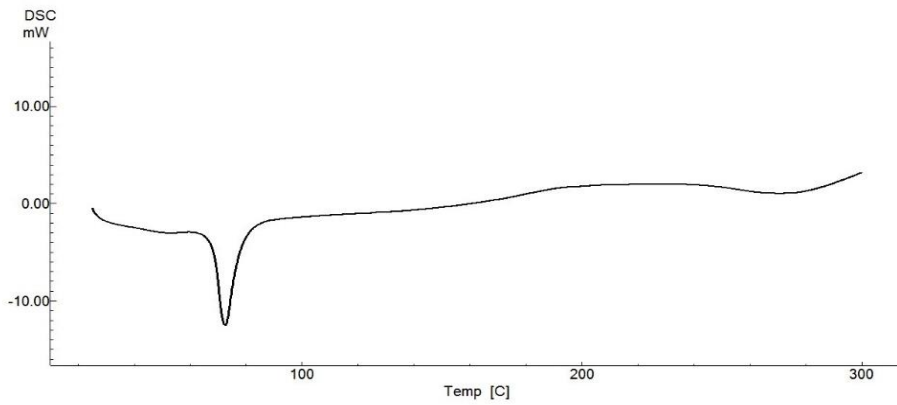
**Şekil 5.7**

*Tinosorb® S + Eudragit® RSPO Karışımına Ait DSC Termogramı*



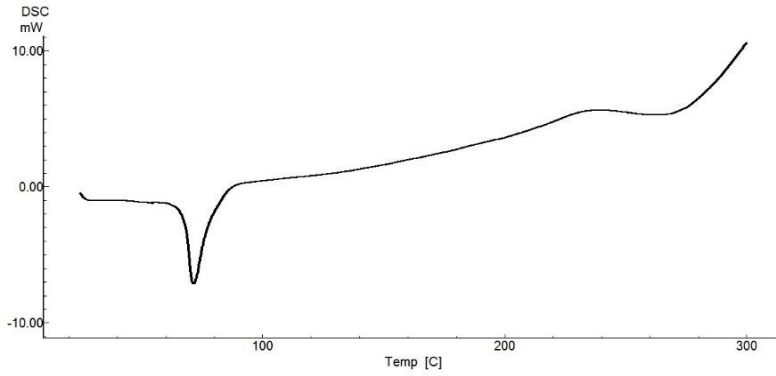
**Şekil 5.8**

*Compritol® Polimerine Ait DSC Termogramı*



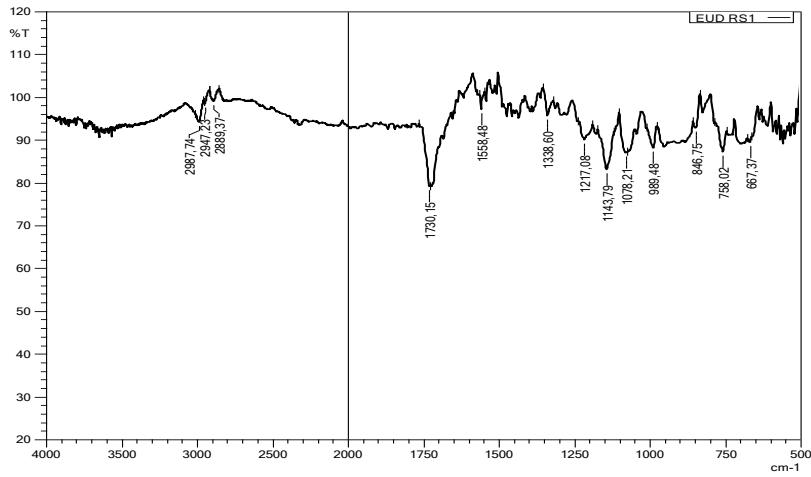
**Şekil 5.9**

*Tinosorb® S + Compritol® Karışımına Ait DSC Termogramı*



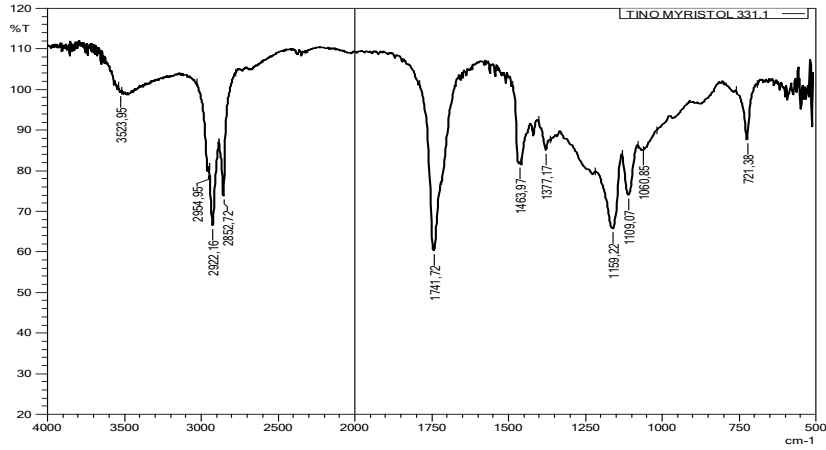
**Şekil 5.10**

*Eudragit® RSPO'a Ait FT-IR Analizi*



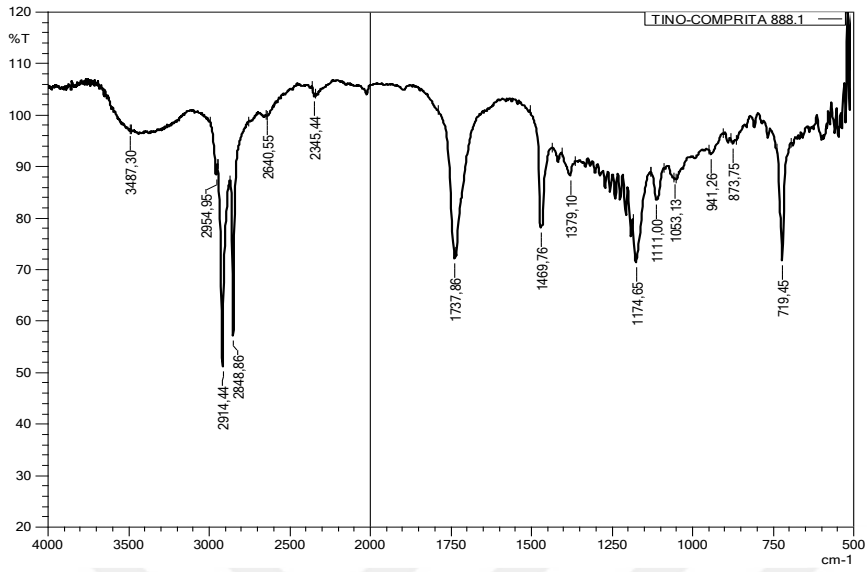
**Şekil 5.11**

*Myritol® 331'e Ait FT-IR Analizi*



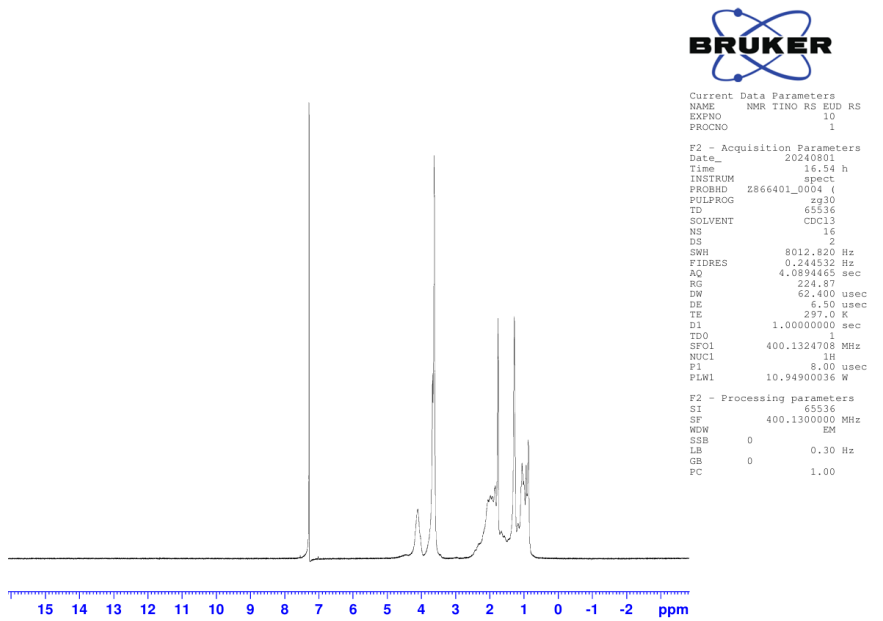
Şekil 5.12

Compritol® 888'e Ait FT-IR Analizi



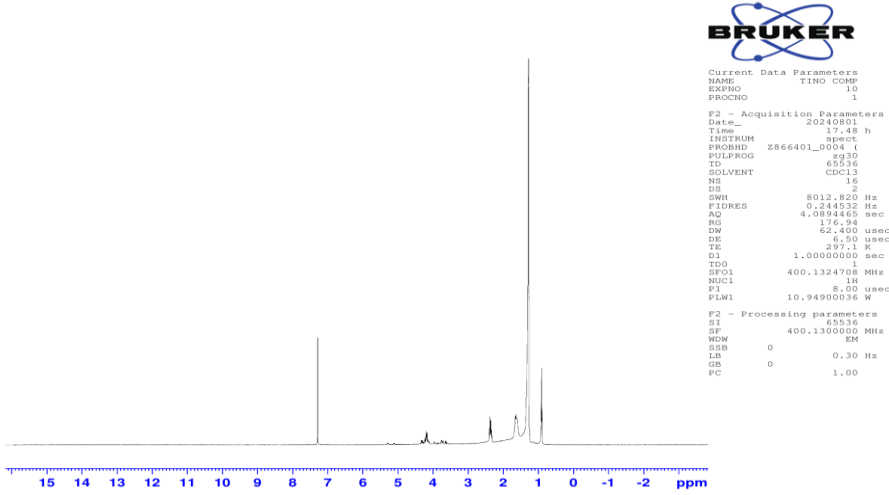
Şekil 5.13

Eudragit® RSPO'a Ait <sup>1</sup>H-NMR Analizi



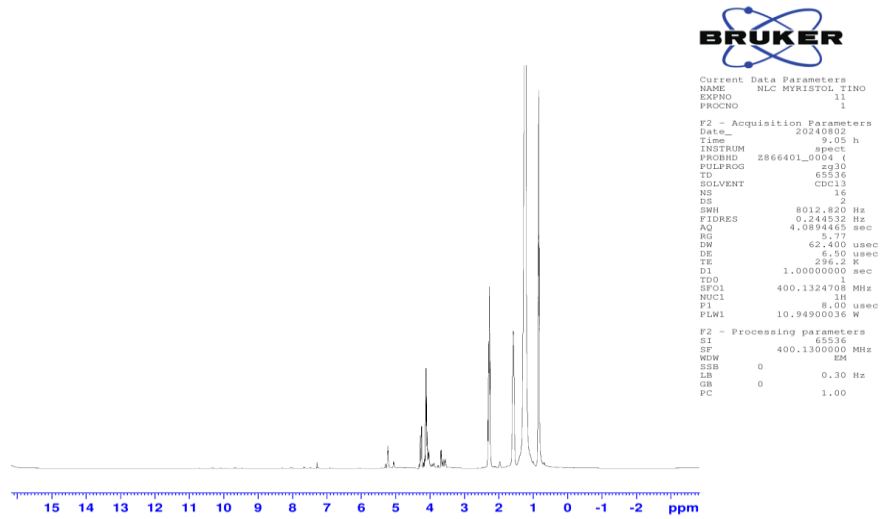
Şekil 5.14

Compritol®'e ait <sup>1</sup>H-NMR analizi



Şekil 5.15

Myristol® 331'e ait <sup>1</sup>H-NMR analizi



## 5.3 Formülasyonların Hazırlanışı

### 5.3.1 Polimerik nanopartiküllerin hazırlanışı

Püskürterek kurutma işlemi yapılarak elde edilmek istenen PNP için her formülasyonda 1'er gram Eudragit® RS-PO kullanılmıştır. Öncelikle 1:1 oranında hazırlanmış Metanol:Asetonitril çözeltisinde polimer manyetik karıştırıcıda çözündürülmüştür.

Formülasyonlar içerisinde 50 mg, 100 mg ve 150 mg olarak tartılan etken maddeler polimeri çözündürülmüş çözeltilere eklenerek ultrasonik banyoda 45°C de çözünürlük sağlanmıştır.

PNP' lerin elde edilmesi için Buchi B190 Mini Spray Dryer cihazı ile püskürterek kurutma yöntemi kullanılmıştır. Formülasyon oluştururken cihazın çalışma şartları; giriş sıcaklığı 140°C, çıkış sıcaklığı 70°C iken pompa düzeyi 5'te bulunarak %100 püskürtme düzeyine ayarlanmıştır. Formülasyonlar içerisinde bulunan etkin madde ve polimer miktarları Tablo 5.3 'te gösterilmektedir.

**Tablo 5.3**

*PNP formülasyonu miktarları*

Formülasyon	Tinosorb® S (mg)	Eudragit® RS-PO (g)	Çözücü (ml)
RSPO-PI	-	1	100
RSPO-1	50	1	100
RSPO-2	100	1	100
RSPO-3	150	1	100

### 5.3.2 Nano yapılı lipit taşıyıcı sistemlerin hazırlanışı

Etkin maddemizin farklı formülasyonlarda etkinliklerini karşılaştırmak için ayrıca Compritol® 888 ATO ile NLC formülasyonlarının hazırlanması planlanmıştır. Güneşten koruyucu özelliklerinin yüksek olmasına bağlı olarak SLN'lerin hazırlanmasında sıklıkla kullanılan Compritol® 888 ATO tercih edilmiştir. Etkin madde yükleme kapasitesini arttırmak adına yapıya güneş bakım ürünlerinde de sıkça tercih edilen Myritol® 331 eklenerek kristal yapının biraz bozulması sağlanmıştır (Numanoğlu vd., 2006; Chung vd., 2006; Marangoz ve Yavuz, 2022).

İkinci formülasyon içerisinde kullanılacak maddelerin miktarları Tablo 5.4 'te yer almaktadır.

NLC oluşturmak için yağ ve su fazı ayrı ayrı Tablo 5.4'te belirtilen miktarlarda hazırlanmıştır. Yağ ve su fazlarını su banyosunda istenen sıcaklıklara ulaşana kadar bekletilmektedir. Su fazı 90°C ye geldiğinde, 80 °C ye ulaşan yağ fazına manyetik karıştırıcıda 8000 rpm de 5 dk karıştırılarak emülsiyon oluşturulmuştur.

**Tablo 5.4***NLC Formülasyonu Miktarları*

Formülasyon	NLC			Yağ fazı		Su fazı	
	Tinosorb® S	Compritol® 888	Myritol® 331	Tween 80	Distile su		
Tino-NLC-Pl	_	0,8 gr	0,2 gr	1 gr	19 gr		
Tino-NLC-1	0,050 gr	0,775 gr	0,175 gr	1 gr	19 gr		
Tino-NLC-2	0,100 gr	0,750 gr	0,150 gr	1 gr	19 gr		
Tino-NLC-3	0,150 gr	0,725 gr	0,125 gr	1 gr	19 gr		

### 5.3.3 Jel formülasyonların hazırlanışı

Jel formülasyonu oluşturmak için Carbopol® 996 polimeri ile %2 'lik çözelti hazırlanmıştır. 2 gr Carbopol® 996, 98g distile su üzerine serpilerek manyetik karıştırıcıda 150 rpm de 15 dk karıştırılarak jel oluşması sağlanmıştır. Jelleşen formülasyonun pH değerine bakılmış ve TEA ile pH 5,5' e ayarlanmıştır. Formülasyonda hava kabarcığı olmaması için 20 dk sonikatörde tutulmuştur. Daha önce hazırlanan mikropartikül ve nano yapılu lipit taşıyıcıların miktar tayini ve salım sonuçlarına bakılarak seçilen formülasyonlar 25 mg tartımları alınarak, 10g jel sistemi içerisine yüklenmiştir. Bunlara ek olarak partiküler sistemlerin içerdiği etkin maddeye eşdeğer saf etkin madde 2.7 mg tartılarak 10 g jel ile karıştırılmıştır. Hazırlanan jel formülasyonları ağzı kapalı olarak 25 °C' de saklanmıştır (Çağlar vd., 2023).

## 5.4 Formülasyonların Karakterizasyon Çalışmaları

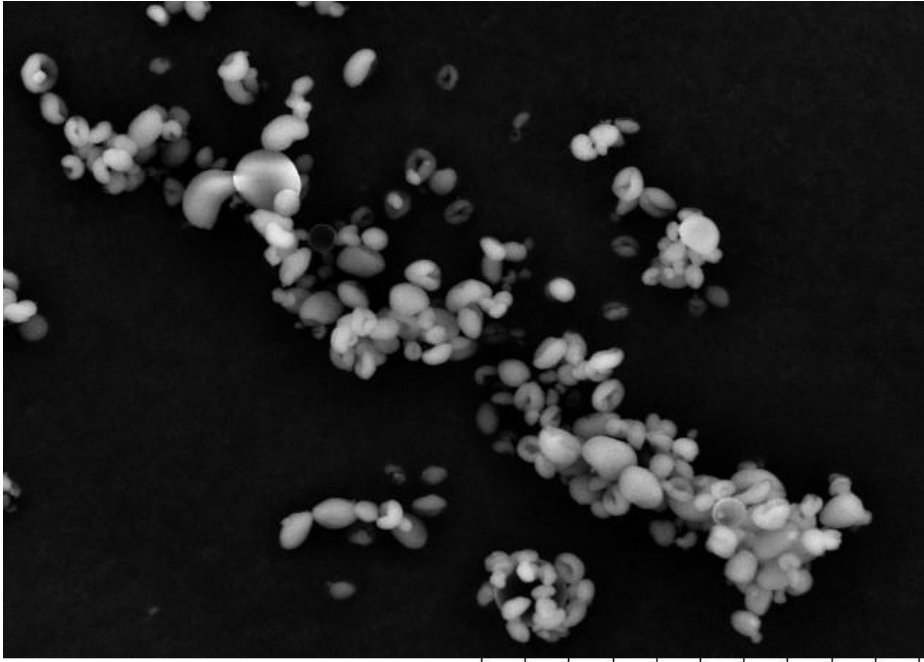
### 5.4.1 Mikropartikül taşıyıcı sistemlerin karakterizasyon çalışmaları

#### 5.4.1.1 Morfolojik analizler

Hazırlanan partiküler sistemlerin parçacık şekli ve yüzey özellikleri karbon bandı (SPC-900, Karaltay, Çin) üzerine yayılmalarının ardından SEM (TM3030 Plus, Hitachi Japonya) ile görüntülenmiştir. Morfolojik analizler Şekil 5.16, Şekil 5.17, Şekil 5.18 ve Şekil 5.19' da gösterilmektedir.

**Şekil 5.16**

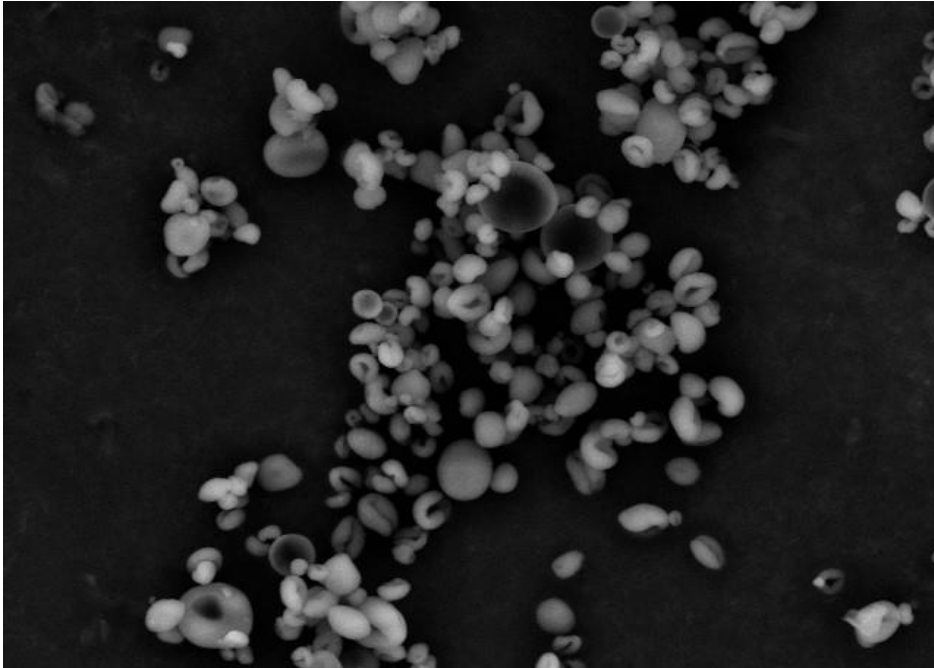
*Tino RS-PI Mikropartiküllerine Ait SEM Görüntüleri*



AUBIBAM 2024/08/01 15:31 HMMD4.8 x1.5k 50 µm

**Şekil 5.17**

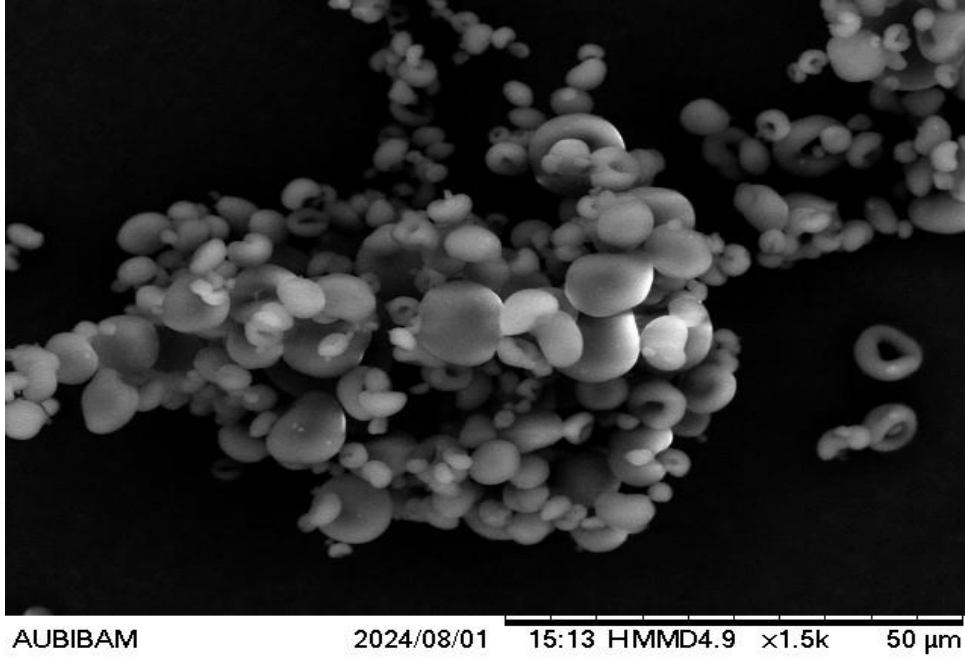
*Tino RS-I Mikropartiküllerine Ait SEM Görüntüleri*



AUBIBAM 2024/08/01 15:08 HMMD4.8 x1.5k 50 µm

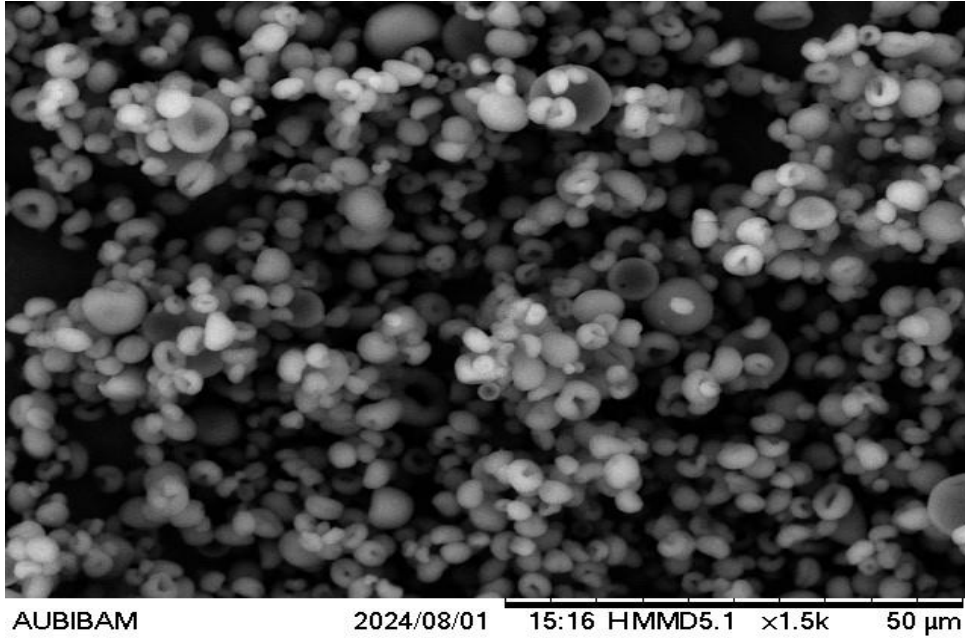
### Şekil 5.18

*Tino RS-2 Mikropartiküllerine Ait SEM Görüntüleri*



### Şekil 5.19

*Tino RS-3 Mikropartiküllerine Ait SEM Görüntüleri*



#### **5.4.1.2 Partikül büyüklüğü, dağılımı ve zeta potansiyeli**

Hazırlanan partiküler sistemin partikül büyüklüğü, polidispersite indeksi (PDI) ve Zeta potansiyeli (ZP) analizleri Malvern Nano ZS (Zetasizer Nano Serisi, Worcestershire,

İngiltere) kullanılarak ölçülmüştür. Formülasyonlar içerisinde alınan sabit miktarda örnekler damıtılmış suda dağıtılarak, 1 dakika boyunca vorteks ile disperse edilerek ölçümler gerçekleştirilmiştir. Formülasyonlara ait ölçümler Tablo 5.5'te gösterildiği gibidir.

**Tablo 5.5**

*PNP'lerin Partikül Büyüklüğü, Dağılımı ve Zeta Potansiyel Analiz Sonuçları*

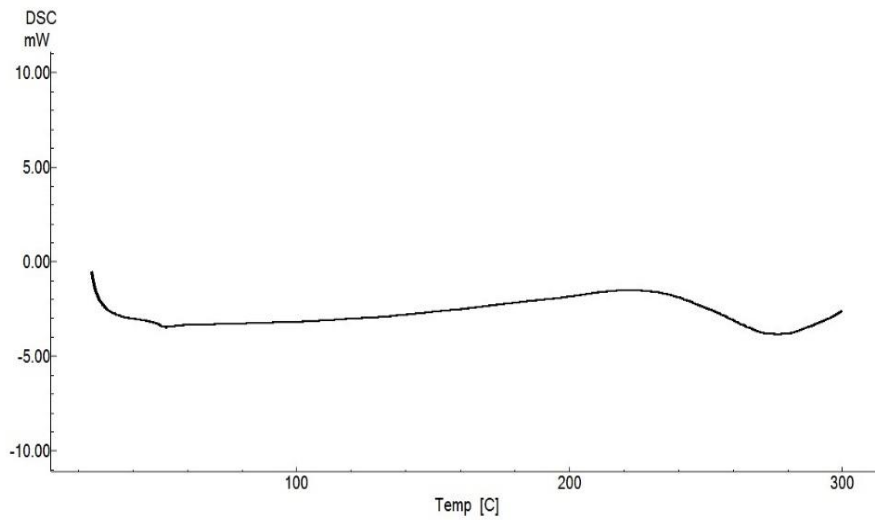
Formülasyon	Ortalama parçacık boyutu (nm) SH	PDI	Zeta Potansiyeli (mV) SH
RSPO-PI	303,07	0,582	-3,54
RSPO-1	321,3	0,550	-4,75
RSPO-2	323,7	0,566	-5,63
RSPO-3	329,6	0,594	-6,06

#### **5.4.1.3 Termal analiz**

PNP' formülasyonlarına ait termal analiz sonuçları Şekil 5.20, Şekil 5.21, Şekil 5.22 ve Şekil 5.23'de sunulmuştur.

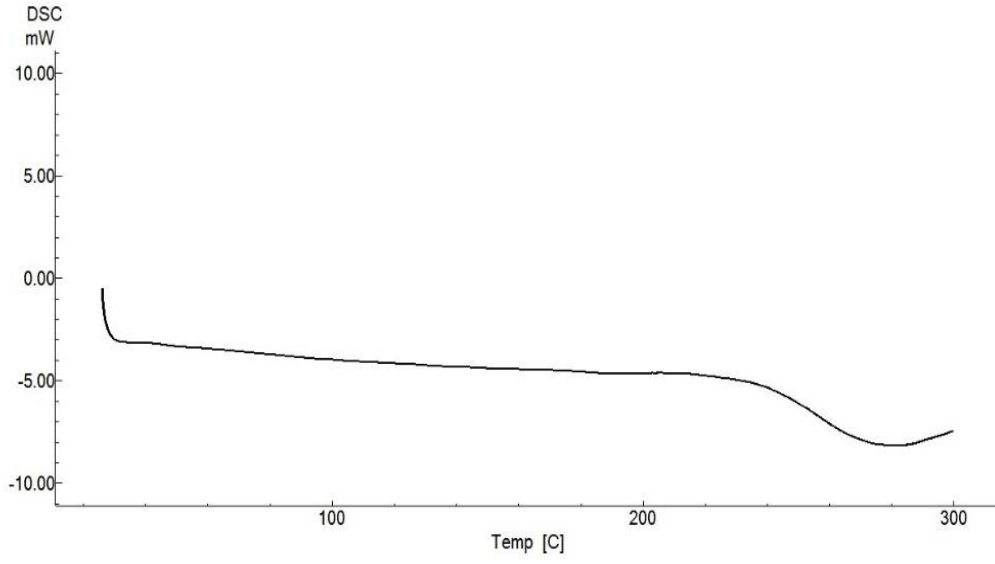
**Şekil 5.20**

*Tino RS-PI Formülasyonuna Ait DSC Termogramı*



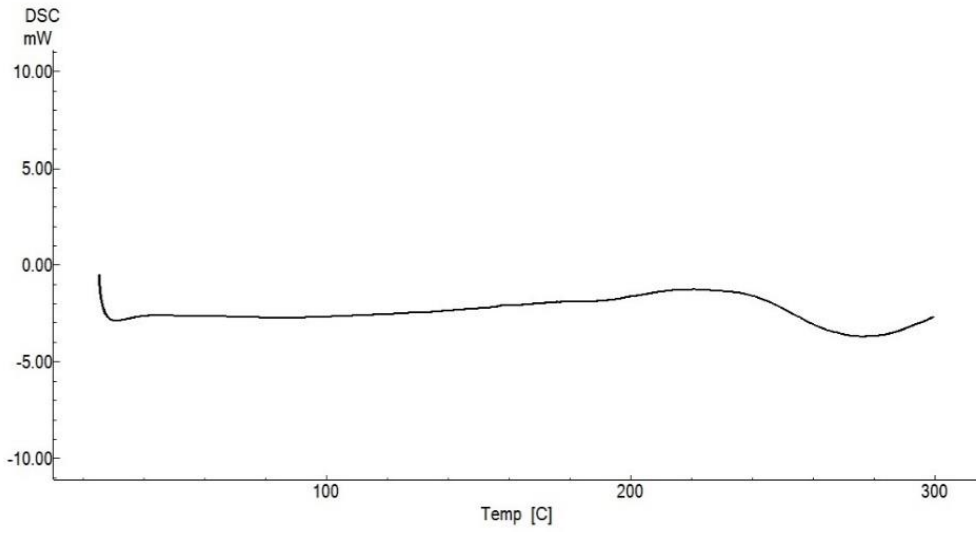
**Şekil 5.21**

*Tino RS-1 Formülasyonuna Ait DSC Termogramı*



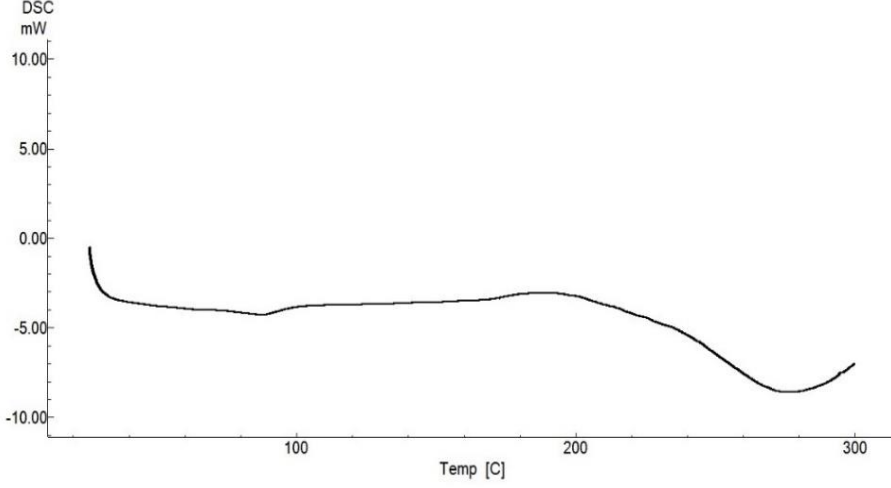
**Şekil 5.22**

*Tino RS-2 Formülasyonuna Ait DSC Termogramı*



### Şekil 5.23

*Tino RS-3 Formülasyonuna Ait DSC Termogramı*

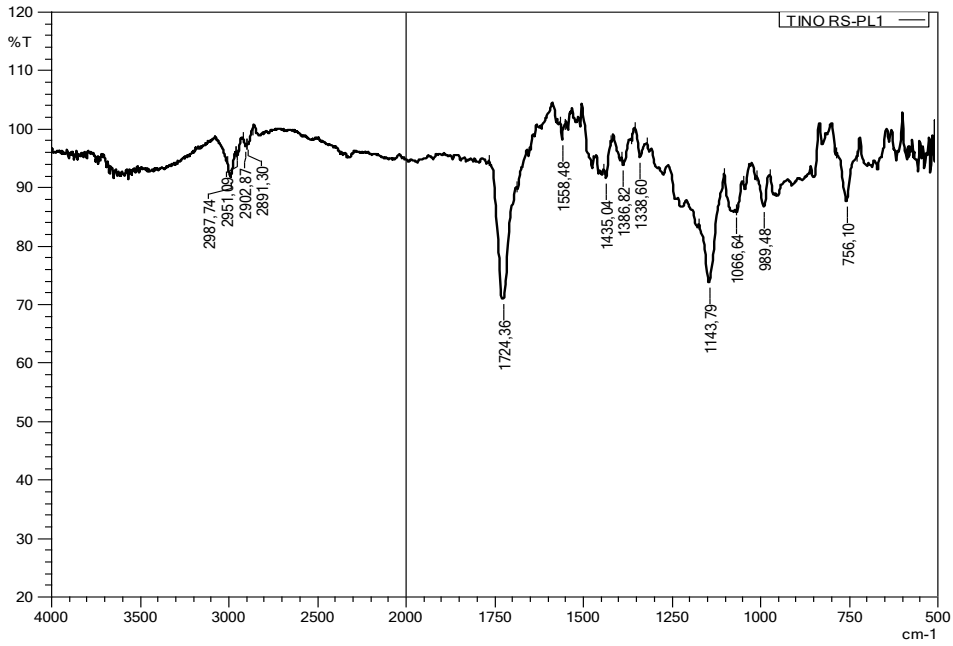


#### 5.4.1.4 FT-IR analizi

PNP' formülasyonlarına ait FT-IR analiz sonuçları Şekil 5.24, Şekil 5.25, Şekil 5.26 ve Şekil 5.27'de sunulmuştur.

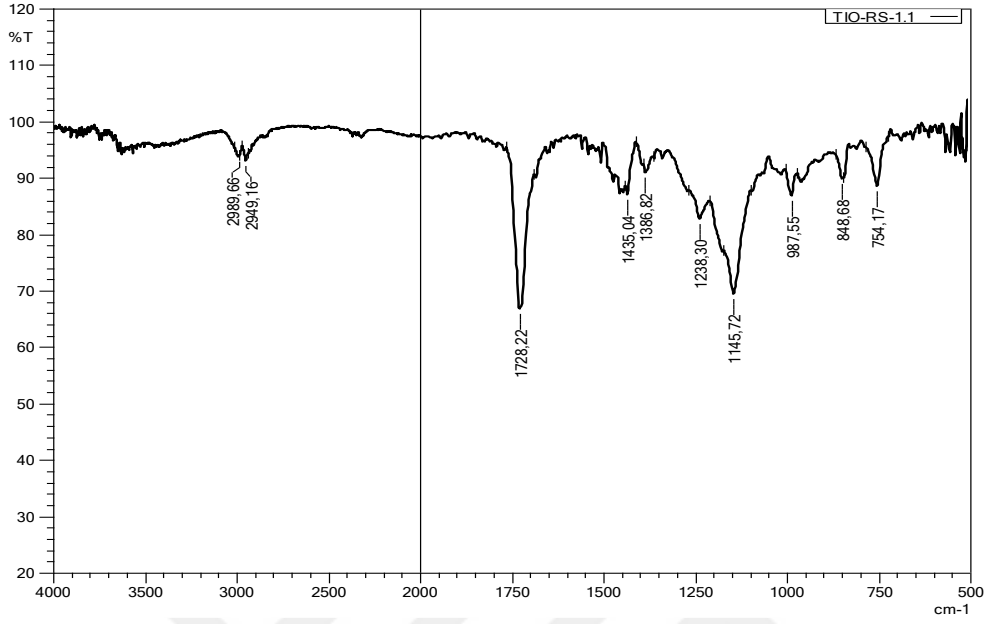
### Şekil 5.24

*Tino RS-Pl Formülasyonuna Ait FT-IR Analizi*



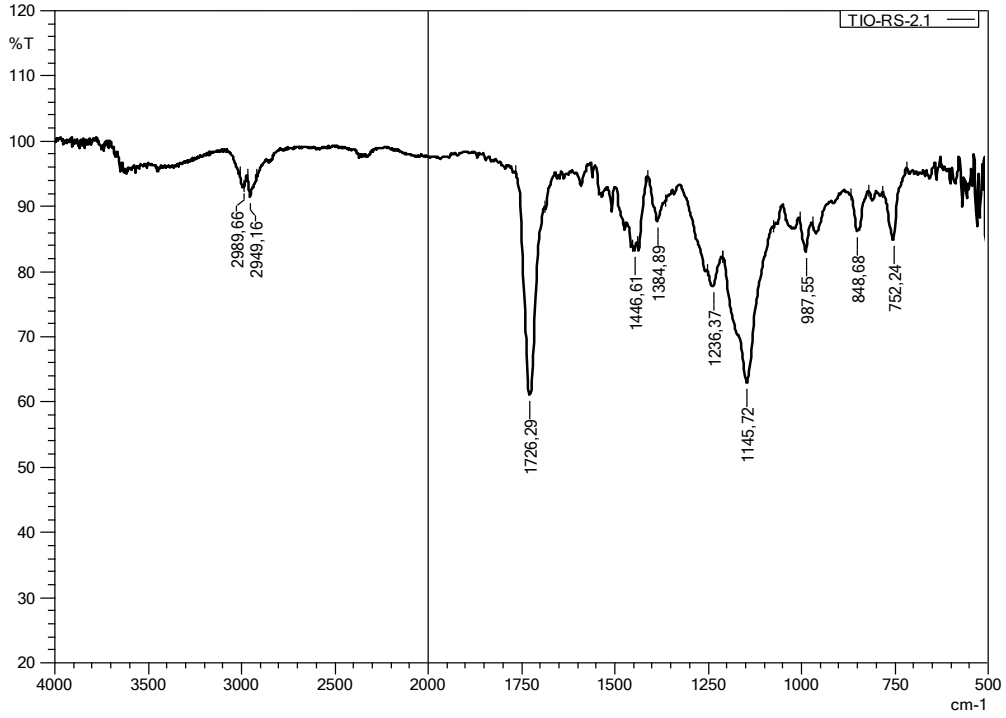
Şekil 5.25

Tino RS-1 Formülasyonuna Ait FT-IR Analizi



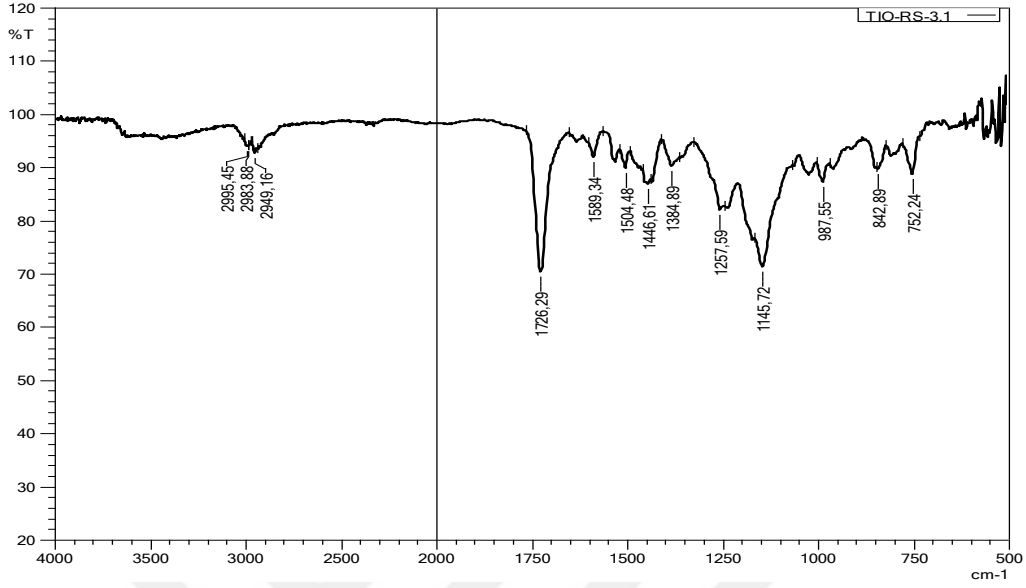
Şekil 5.26

Tino RS-2 Formülasyonuna Ait FT-IR Analizi



Şekil 5.27

Tino RS-3 Formülasyonuna Ait FT-IR Analizi

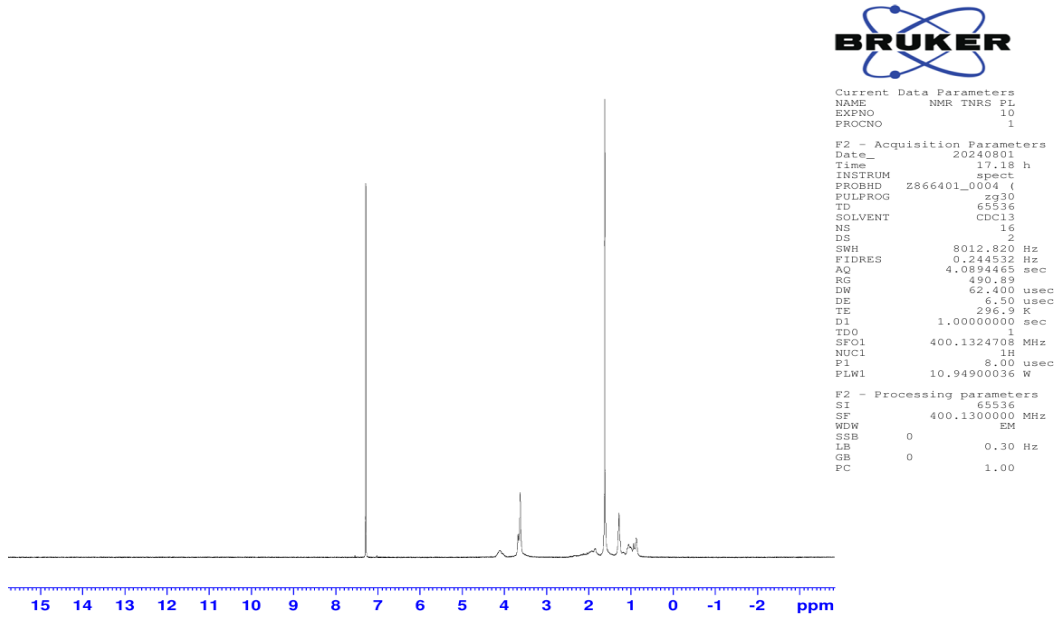


#### 5.4.1.5 NMR analizi

PNP' formülasyonlarına ait termal analiz sonuçları Şekil 5.28, Şekil 5.29, Şekil 5.30 ve Şekil 5.31 'de gösterildiği gibidir.

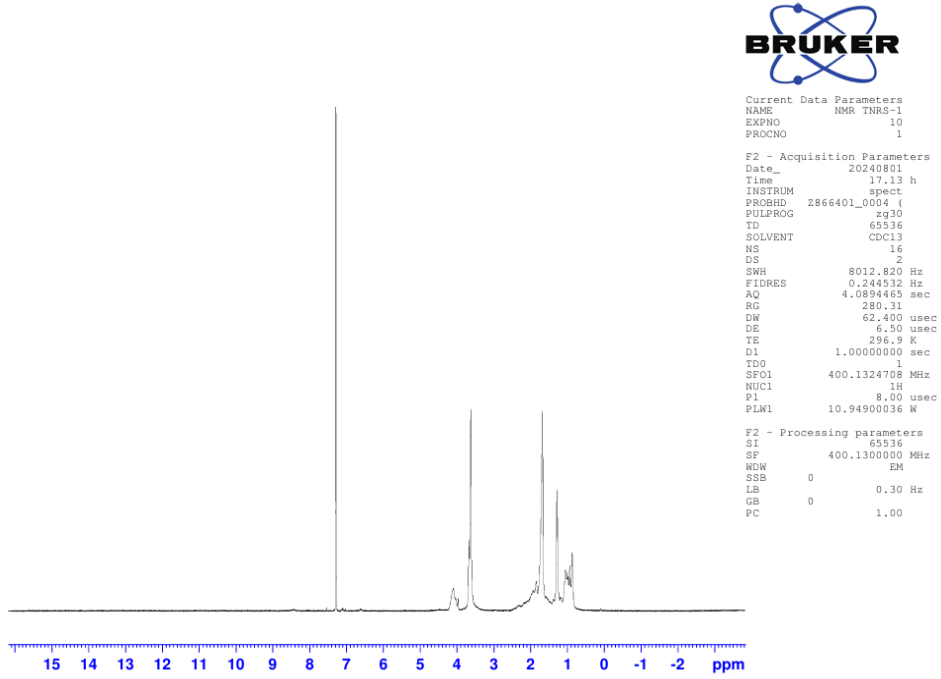
Şekil 5.28

Tino RS-PI Formülasyonuna Ait <sup>1</sup>H-NMR Analizi



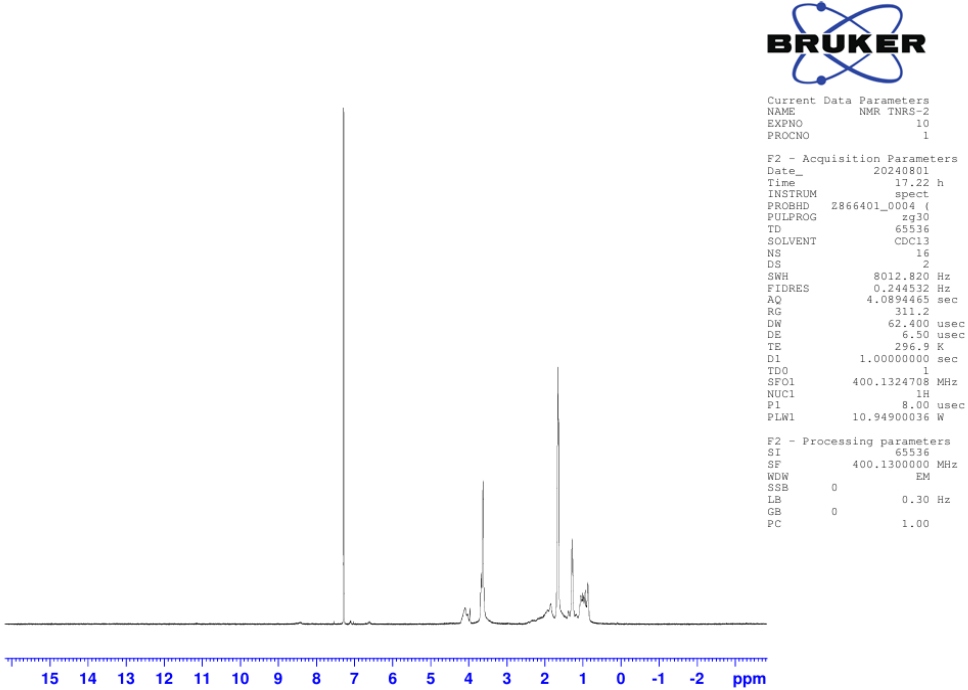
## Şekil 5.29

TinoRS-1 Formülasyonuna Ait  $^1\text{H}$ -NMR Analizi



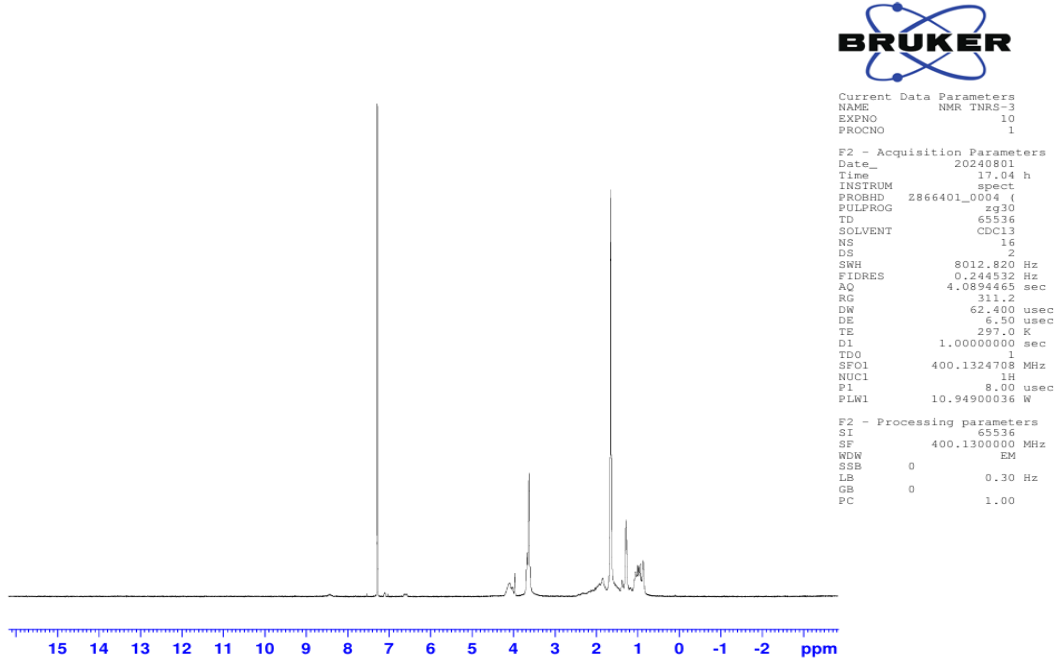
## Şekil 5.30

TinoRS-2 Formülasyonuna Ait  $^1\text{H}$ -NMR Analizi



### Şekil 5.31

TinoRS-3 Formülasyonuna Ait <sup>1</sup>H-NMR Analizi



#### 5.4.1.6 Etkin madde miktar tayini analizi

Formülasyonlar içerisinde bulunan etkin maddenin miktar tayini UV spektrofotometre kullanılarak yapılmıştır. Hazırlanan formülasyonları her bir örnek 3'er mg olacak şekilde tartılmıştır. Formülasyondaki toplam etkin maddeyi bulmak için etkin madde ve polimeri aynı anda çözen bir çözücü ile işlemler yapılmıştır.

Etkin madde ve polimerin ikisini de çözen asetonitril çözücüsü 1. ve 2. Örnekler için 5 ml kullanılırken, 3. Formülasyon 10 ml çözücüde çözündürülerek absorbanlar ölçülmüştür. Bulunan absorbanlar toplam etkin maddeyi göstermektedir. Enkapsülasyon işlemi sırasında Tinosorb® S in tamamı partikül içerisinde hapsolmayıp yüzeyde de birikmektedir. Yüzeydeki etkin maddeyi bulmak için sadece Tinosorb® S in çözünüp, polimer Eudragit® RSPO nun çözünmediği bir çözücü olan 2-propanol kullanılmıştır. Aynı miktarlarda, alınan örneklerin 3. Formülasyonlar için 10 ml çözücü kullanılması ile derişimler hesaplanmıştır. Asetonitrile karşı yapılan ölçümlerde toplam etkin madde oranları sırasıyla ortalama %4,23, %7,86 ve %11,17 olarak bulunurken; enkapsüle olan etkin madde oranları sırasıyla %23,87, %15,77 ve %55,86 olarak bulunmuştur.

## 5.4.2 Nano yapılı lipit taşıyıcı sistemlerin karakterizasyon çalışmaları

### 5.4.2.1 Morfolojik analizler

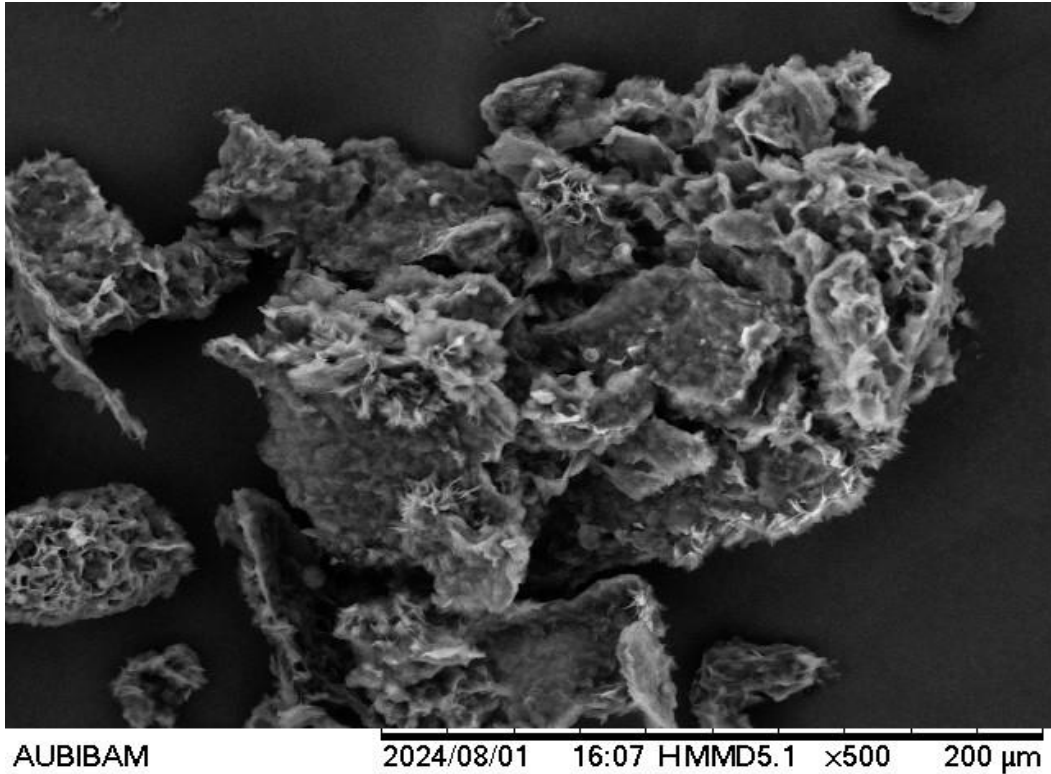
Hazırlanan partiküler sistemlerin parçacık şekli ve yüzey özellikleri karbon bandı (SPC-900, Karaltay, Çin) üzerine yayılmalarının ardından taramalı elektron mikroskobu (SEM; TM3030 Plus, Hitachi Japonya) ile görüntülenmiştir. NLC formülasyonlarına ait SEM görüntüleri Şekil 5.32, Şekil 5.33, Şekil 5.34 ve Şekil 5.35' te verilmiştir.

### 5.4.2.2 Partikül büyüklüğü, dağılımı ve zeta potansiyeli

Hazırlanan NLC partiküllerinin partikül büyüklüğü, polidispersite indeksi (PDI) ve Zeta potansiyeli (ZP) analizleri Malvern Nano ZS (Zetasizer Nano Serisi, Worcestershire, İngiltere) kullanılarak ölçülmüştür. Formülasyonlar içerisinde alınan sabit miktarda örnekler damıtılmış suda dağıtılarak, 1 dakika boyunca vorteks ile disperse edilerek ölçümler gerçekleştirilmiştir. Formülasyonlara ait ölçümler aşağıda gösterildiği gibidir. Formülasyonlara ait sonuçlar Tablo 5.6' da verilmektedir.

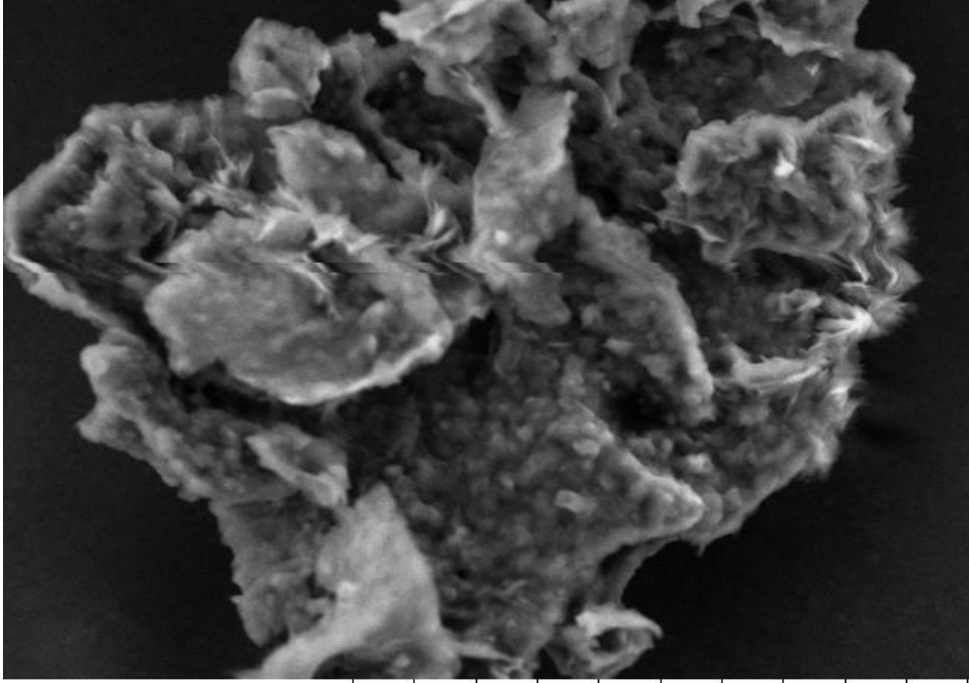
Şekil 5.32

*Tino NLC-PI Partiküllerine Ait SEM Görüntüleri*



Şekil 5.33

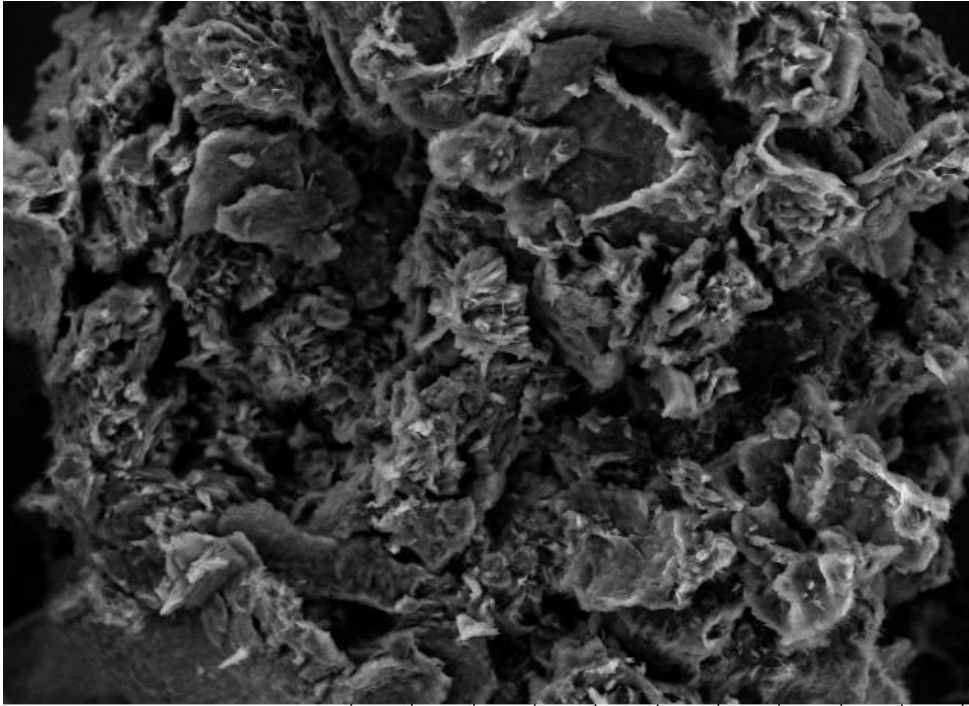
*Tino NLC-1 Partiküllerine Ait SEM Görüntüleri*



AUBIBAM 2024/08/01 16:09 HMMD5.4 x1.0k 100 µm

Şekil 5.34

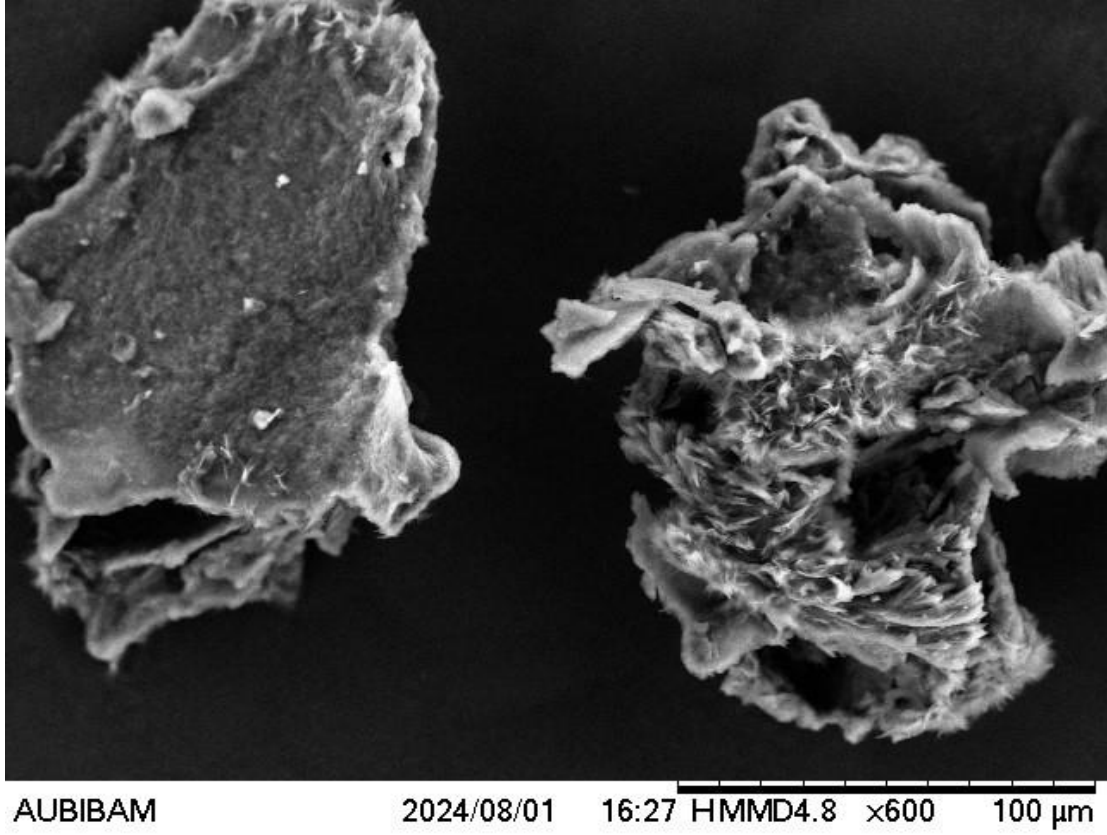
*Tino NLC-2 Partiküllerine Ait SEM Görüntüleri*



AUBIBAM 2024/08/01 16:22 HMMD4.8 x500 200 µm

### Şekil 5.35

Tino NLC-3 Partiküllerine Ait SEM Görüntüleri



Tablo 5.6

NLC Formülasyonlarının Partikül Büyüklüğü, Dağılımı ve Zeta Potansiyel Analiz Sonuçları (Ort±SH)

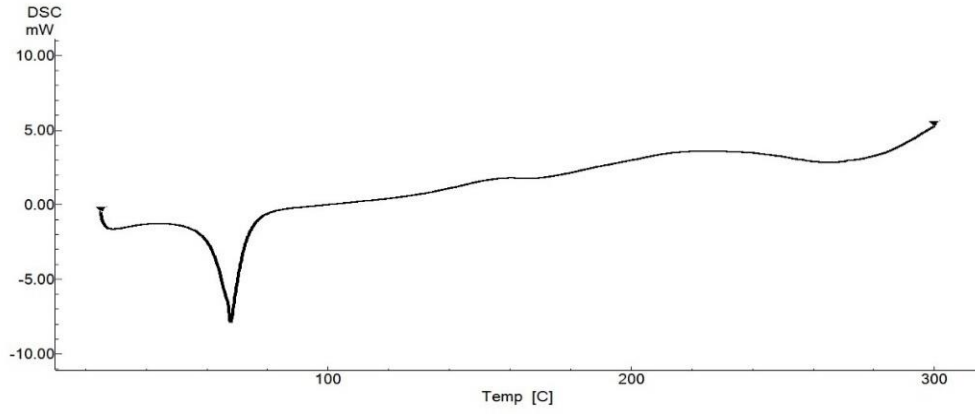
Formülasyon	Ortalama parçacık boyutu (nm)	PDI	Zeta Potansiyeli (mV)
NLC-PI	127,6±0,0	0,456±0,0	-4,46±0,0
NLC-1	163,4±0,0	0,486±0,0	-4,99±0,0
NLC-2	129,1±0,0	0,536±0,0	-6,73±0,0
NLC-3	185,1±0,0	0,432±0,0	-8,65±0,0

#### 5.4.2.3 Termal analiz

NLC formülasyonuna ait termal analiz sonuçları Şekil 5.36 - Şekil 5.39'da sunulmuştur.

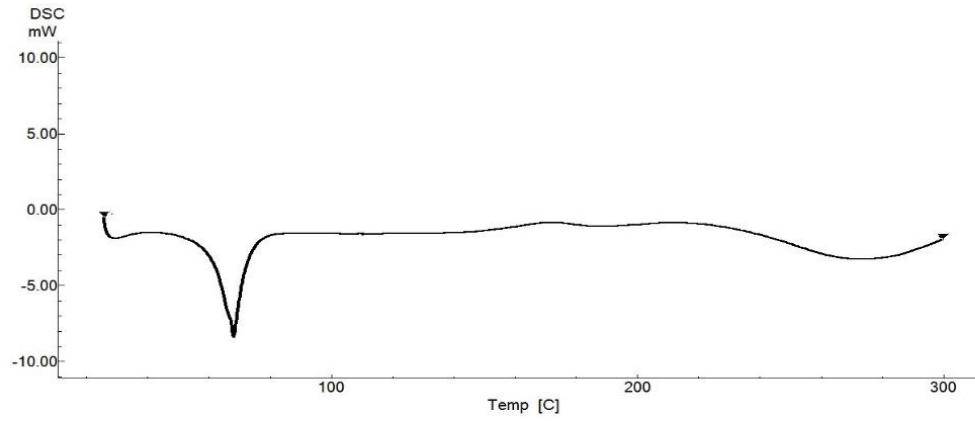
**Şekil 5.36**

*Tino NLC-Pl formülasyonuna ait DSC Termogramı*



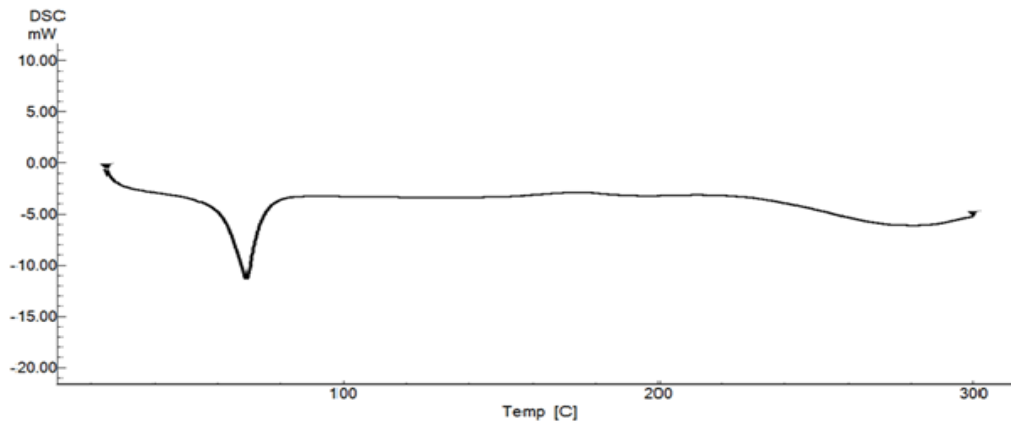
**Şekil 5.37**

*Tino NLC-1 Formülasyonuna Ait DSC Termogramı*



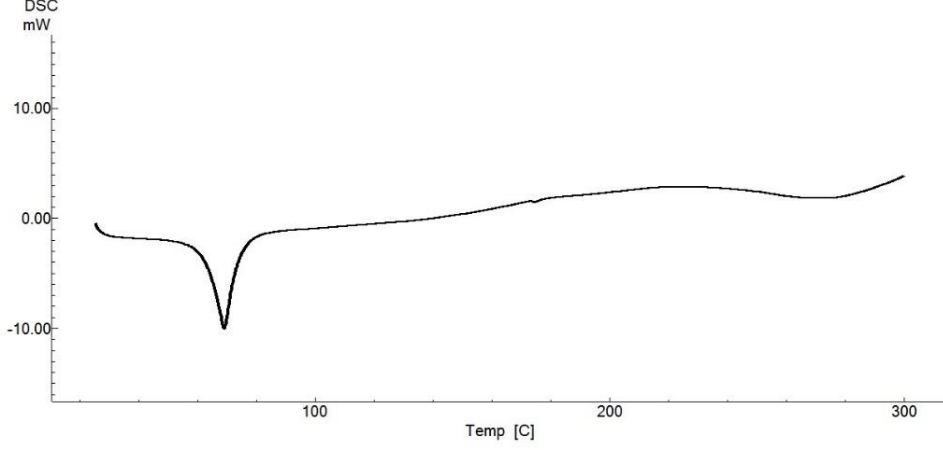
**Şekil 5.38**

*Tino NLC-2 Formülasyonuna Ait DSC Termogramı*



### Şekil 5.39

Tino NLC-3 Formülasyonuna Ait DSC Termogramı

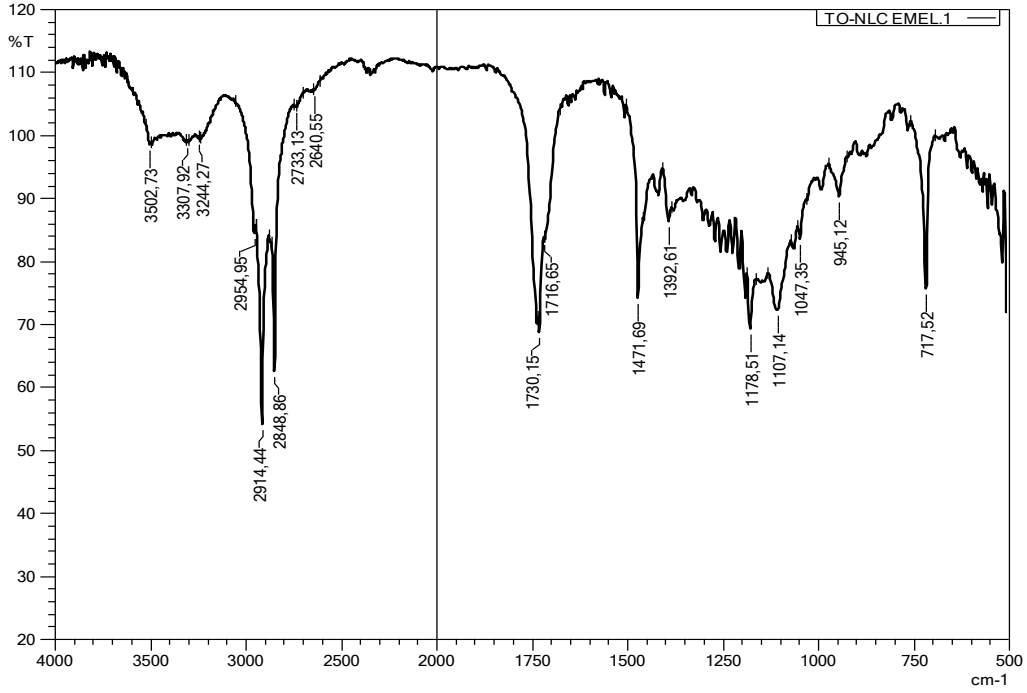


### 5.4.2.4 FT-IR analizi

NLC formülasyonuna ait FT-IR analizine ait spektrumu Şekil 5.40 - Şekil 5.43'de sunulmuştur.

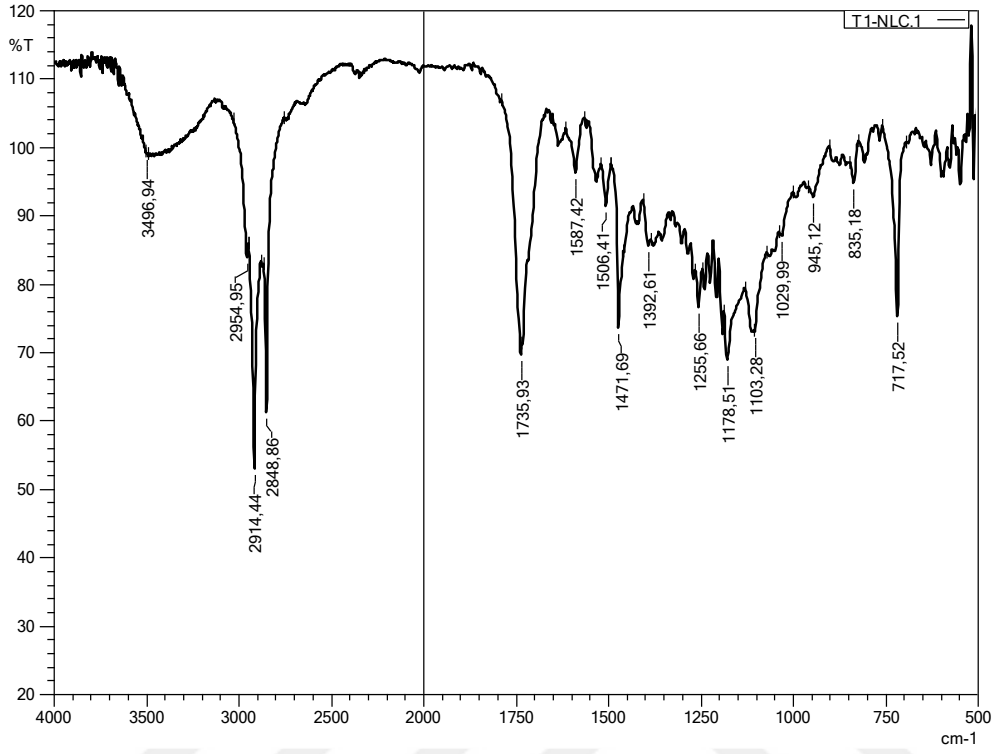
### Şekil 5.40

Tino NLC-P Formülasyonuna Ait FT-IR Spektrumu



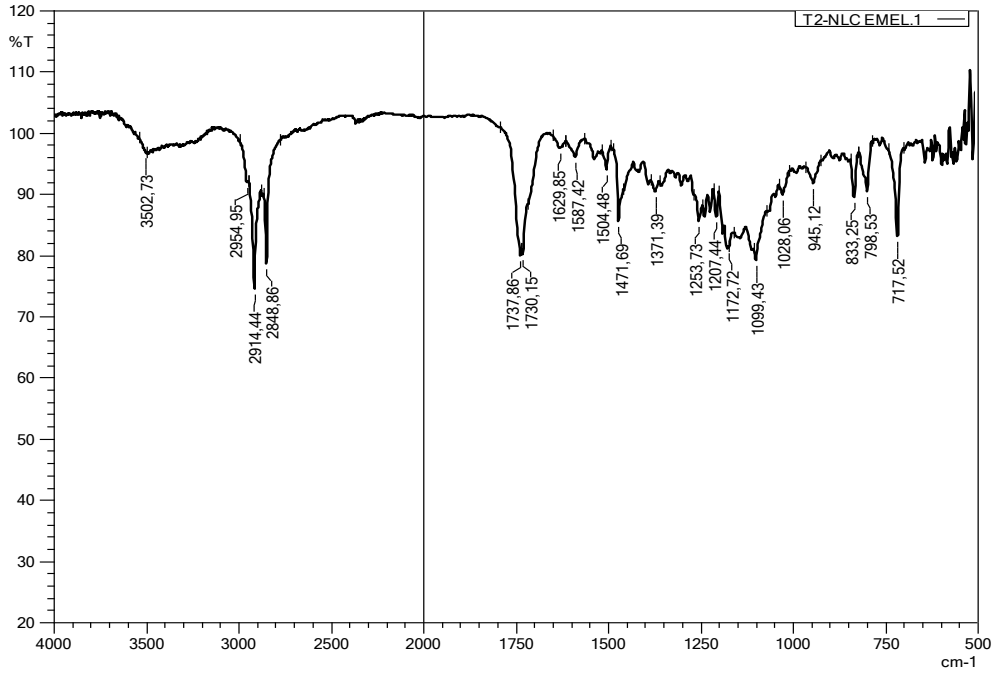
Şekil 5.41

Tino NLC-1 Formülasyonuna Ait FT-IR Spektrumu



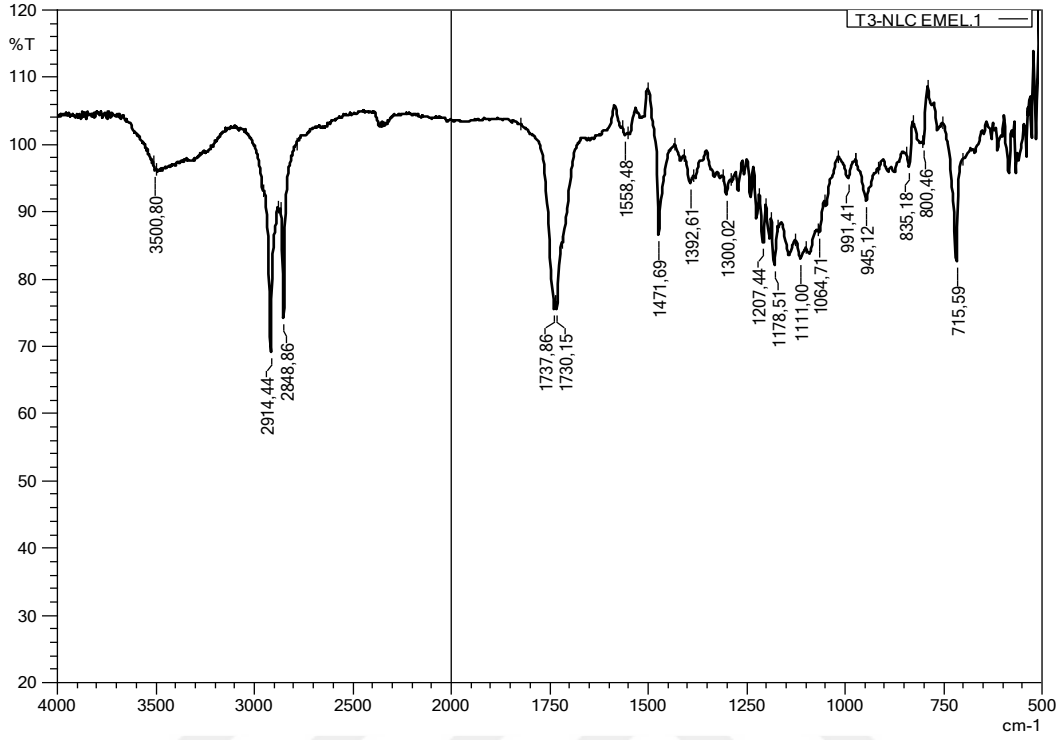
Şekil 5.42

Tino NLC-2 Formülasyonuna Ait FT-IR Spektrumu



Şekil 5.43

Tino NLC-3 Formülasyonuna Ait FT-IR Spektrumu

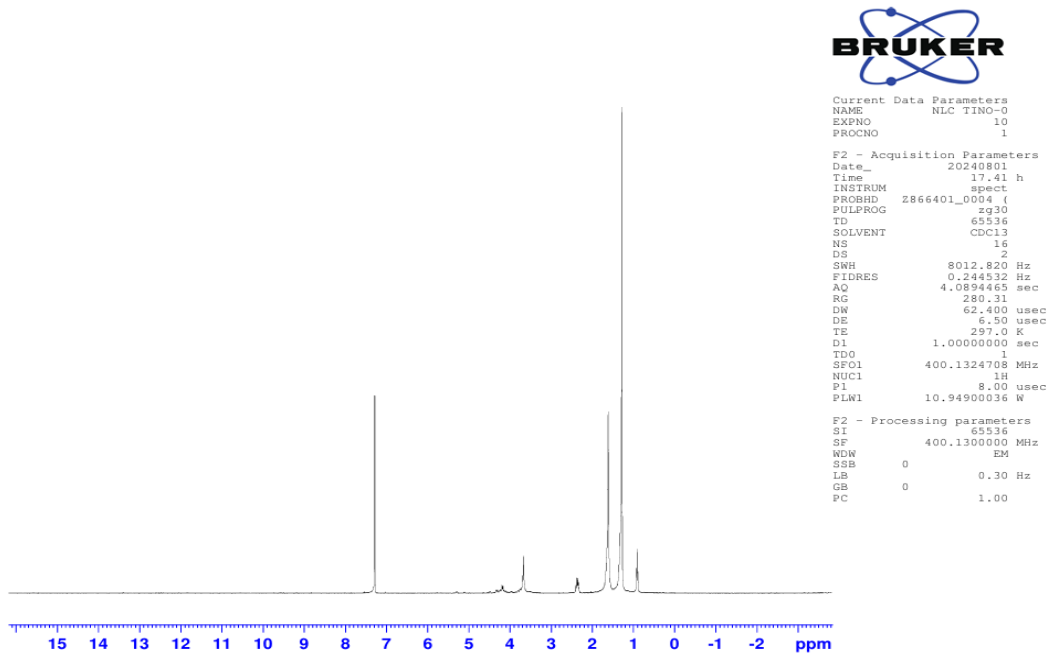


#### 5.4.2.5 <sup>1</sup>H-NMR analizi

NLC formülasyonlarına ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 5.44- Şekil 5.47’de sunulmuştur.

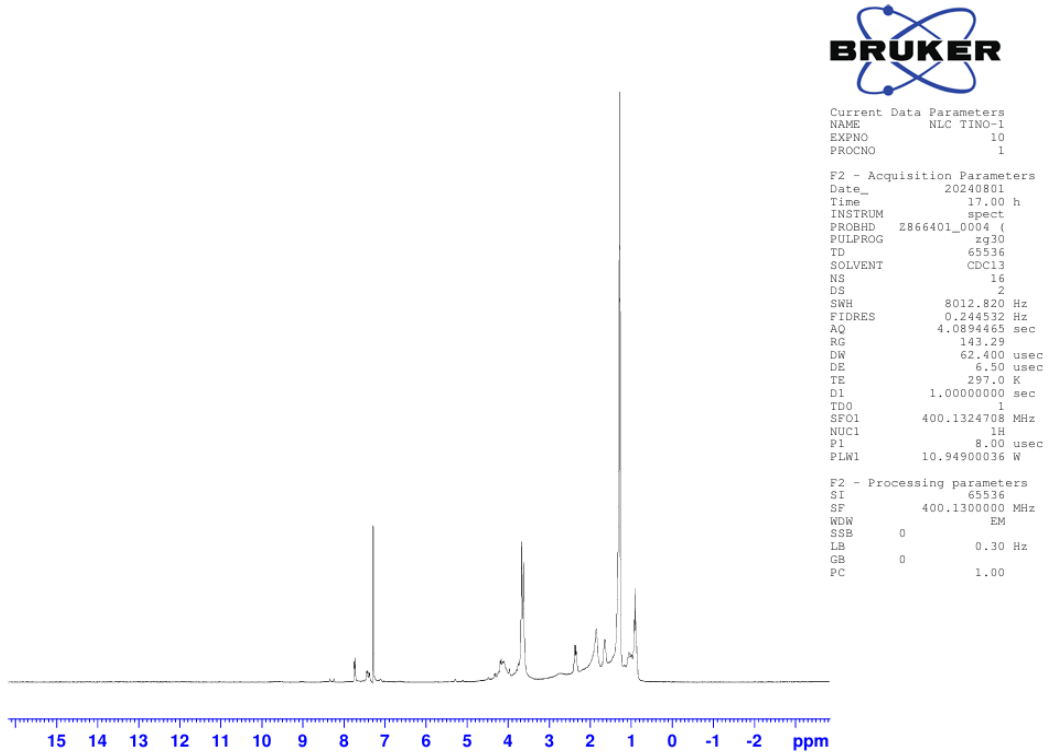
Şekil 5.44

TinoNLC-Pl Formülasyonuna Ait <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



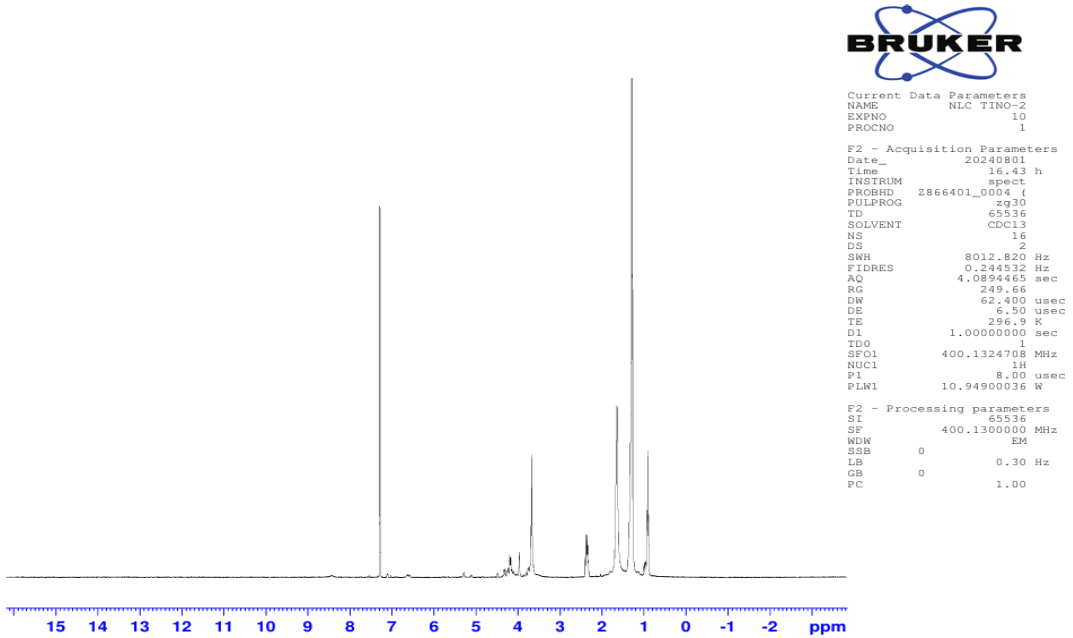
### Şekil 5.45

TinoNLC-1 Formülasyonuna Ait <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



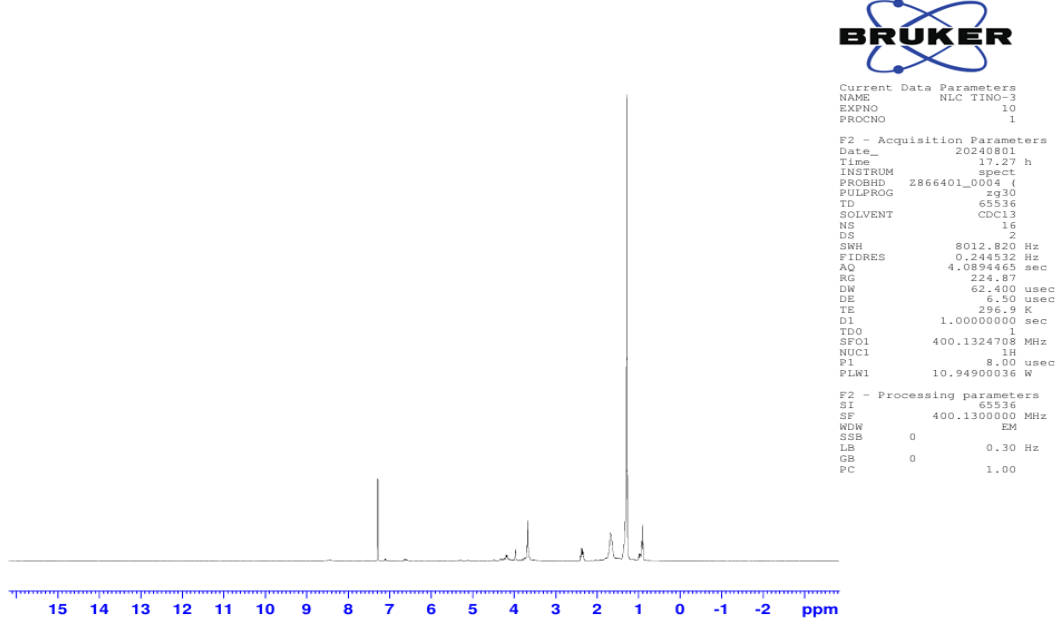
### Şekil 5.46

TinoNLC-2 Formülasyonuna Ait <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



## Şekil 5.47

TinoNLC-3 Formülasyonuna Ait <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



### 5.4.2.6 Etkin madde miktar tayini analizi

Formülasyonlar içerisinde bulunan etkin maddenin miktar tayini UV spektrofotometre kullanılarak yapılmıştır. NLC formülasyonları her bir örnek 3' er mg olacak şekilde tartılmıştır. Formülasyondaki toplam etkin maddeyi bulmak için etkin madde ve lipiti aynı anda çözen bir çözücü ile işlemler yapılmıştır. Etkin madde ve polimerin ikisini de çözen kloroform çözücüsü 1. ve 2. Örnekler için 5 ml kullanılırken, 3. Formülasyon 10 ml çözücüde çözündürülerek absorbanslar ölçülmüştür. Bulunan absorbanslar toplam etkin maddeyi göstermektedir. Enkapsülasyon işlemi sırasında Tinosorb® S'in tamamı partikül içerisine hapsolmayıp yüzeyde de birikmektedir. Yüzeydeki etkin maddeyi bulmak için sadece Tinosorb® S'in çözünüp, Compritol® 888 ve Myritol® 331 lipitlerinin çözünmediği bir çözücü olan asetonitril kullanılmıştır. Aynı miktarlarda, alınan örneklerin 3. Formülasyonlar için 10 ml çözücü kullanılması ile derişimler hesaplanmıştır. Asetonitrile karşı yapılan ölçümlerde toplam etkin madde oranları sırasıyla ortalama %3,28, %7,67 ve %12,31 olarak bulunurken; enkapsüle olan etkin madde oranları sırasıyla %3,35, %38,72 ve %44,11 olarak bulunmuştur.

### 5.4.3 Jel taşıyıcı sistemlerin karakterizasyon çalışmaları

#### 5.4.3.1 pH değeri ölçümü

Etkin madde içeren (J-TINO), PNP-3 (J-PNP3) ve NLC-3 (J-NLC3) formülasyonlarının yüklendiği Carbopol jellerimiz için pH değeri analizi yapılmıştır. Her bir formülasyon için belirlenen pH değerleri Tablo 5.7’de sunulmuştur.

**Tablo 5.7**

*Jel Formülasyonlara Ait pH Analiz Sonuçları (Ort  $\pm$ SH, n=3)*

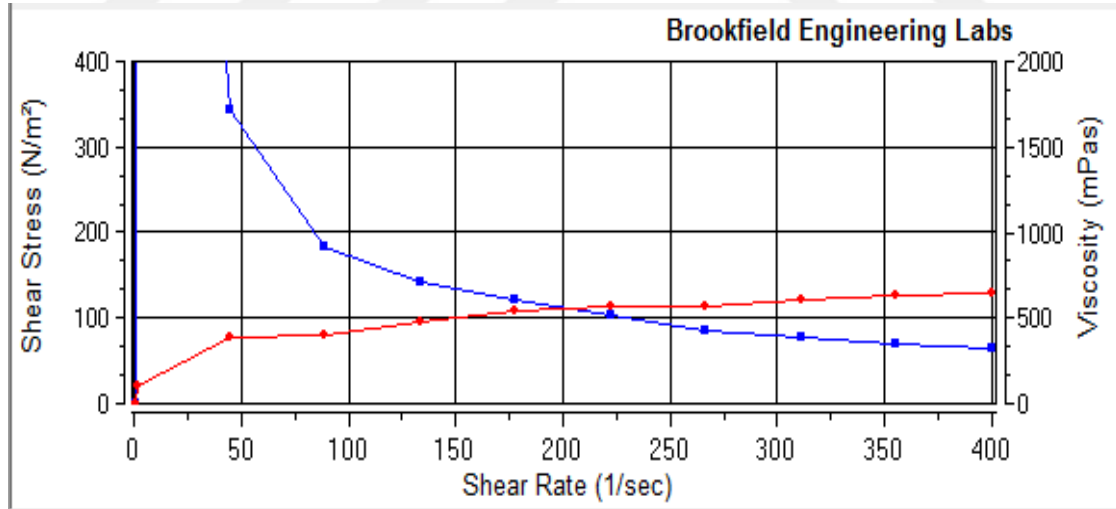
	J-TINO	J-PNP3	J-NLC3
pH	5.44 $\pm$ 0.05	5.43 $\pm$ 0.02	5.25 $\pm$ 0.04

#### 5.4.3.2 Reolojik analiz

Saf etkin madde, PNP ve NLC formülasyonlarının yüklendiği 3 farklı Carbopol jel örneğinin reolojik analizleri Şekil 5.48 -Şekil 5.50’ de gösterilmektedir.

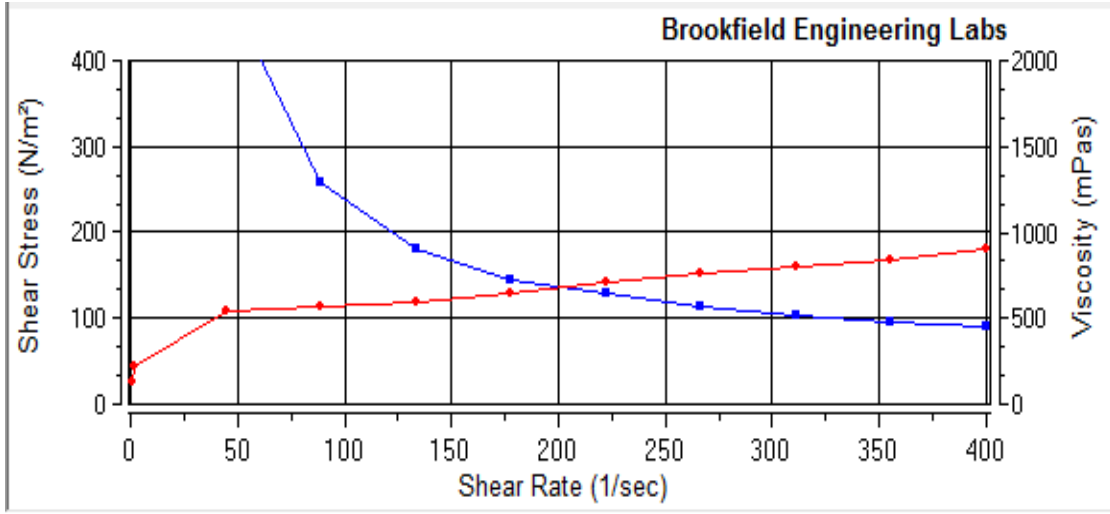
**Şekil 5.48**

*J-TINO Formülasyonuna Ait Reolojik Analiz*



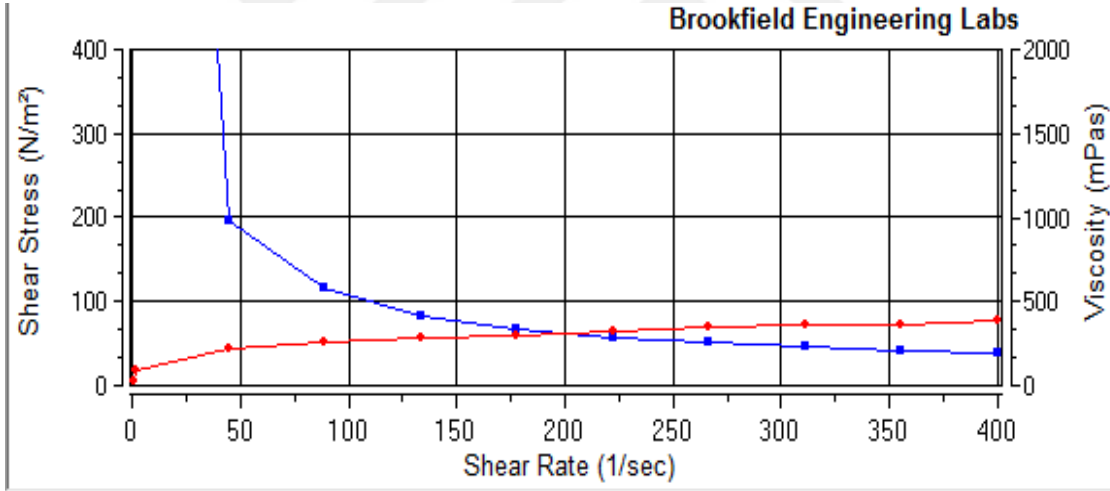
Şekil 5.49

J-PNP3 Formülasyonuna Ait Reolojik Analiz



Şekil 5.50

J-NLC3 Formülasyonuna Ait Reolojik Analiz



### 5.5 İn vitro Salım

Öncelikle hazırlanan formülasyonlardan PNP ve NLC' lerin ortam pH değeri 5,5 olacak şekilde salım çalışması diyaliz membran yöntemi ile belirlenmiştir. Bu salım çalışmasının sonuçlarına bakılarak en verimli formülasyon grupları seçilmiş jel formülasyon içerisine yüklenmiştir. Seçilen formülasyonların jel formülasyonlar içerisindeki salımı da Franz difüzyon yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

### **5.5.1 Partiküler sistemlerde gerçekleştirilen *in vitro* salım çalışmaları**

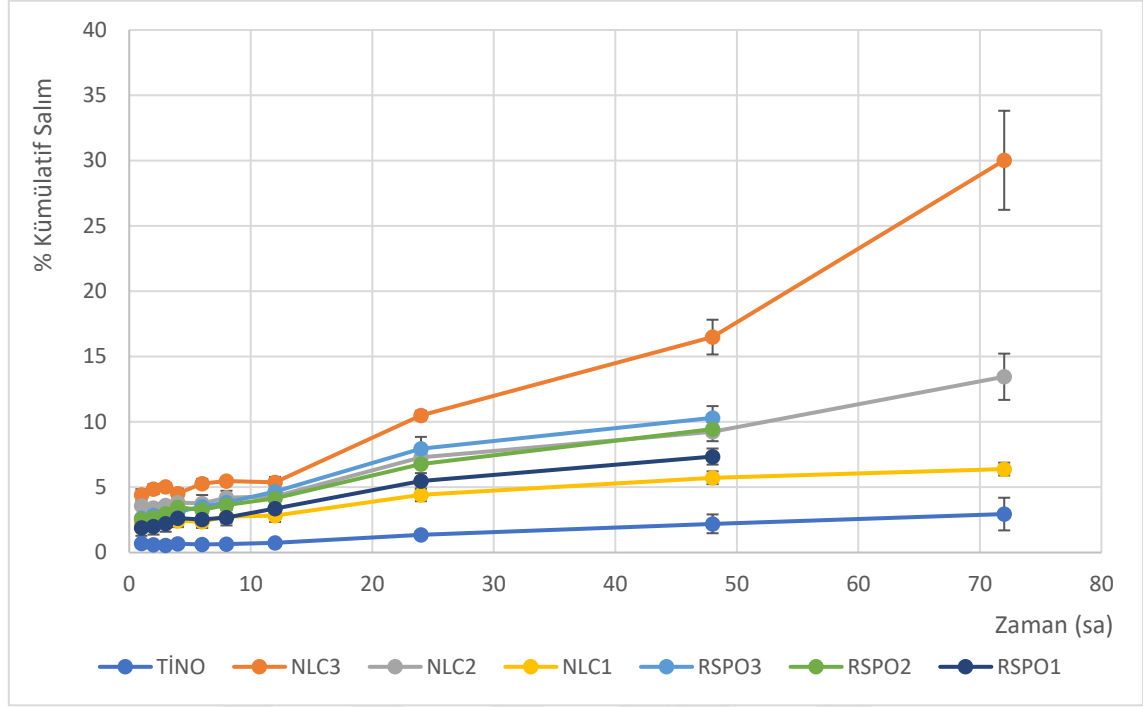
Hazırlanan formülasyonların salım çalışması, salım ortamı için pH5,5 tampon çözeltisi (1L) hazırlanmış ve içerisine 3 ml Tween 80 maddesi ilave edilerek manyetik karıştırıcıda tam çözünme sağlanmıştır. Hazırlanan tampon çözelti içerisine partiküller için diyaliz membran yöntemi kullanılarak etkin maddenin salımı incelenmiştir. Her formülasyondan n=3 olacak şekilde tartımlar alınmıştır. Etkin madde 2 mg, 1. Formülasyon 10 mg, 2. ve 3. formülasyon 5 mg olacak şekilde tartımlar alınmıştır. Ortam çözeltisi her formülasyon için ayrı ayrı erlenlere yerleştirilmiştir. Ortam çözeltisi içerisinden alınan 1 ml çözelti, hazırlanan etkin maddeli formülasyonların bulunduğu diyaliz membranlara ilave edilmektedir. Formülasyonların oluşturduğu diyaliz membranlar tek tek erlenler içerisine yerleştirilmiştir. Manyetik karıştırıcıda  $32\pm 1$  °C’de, 150 rpm karıştırma hızı altında salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir (n=3). Belirli saatlerde (1, 2., 3., 4., 6., 8, 12, 24, 48 ve 72 saat) salım ortamından 3 ml örnekler alınarak UV spektrofotometrede absorbans ölçümleri yapılmıştır.

### **5.5.2 Jel taşıyıcı sistemlerde gerçekleştirilen *in vitro* salım çalışmaları**

Formülasyonlar arasından seçilen 150 mg etkin maddeli formüllerle hazırlanan jel formülasyonlarda *in vitro* salım çalışmaları Franz Difüzyon Cihazı ile sentetik membran kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda Tinosorb® S içeren %2’lik J-TINO formülasyonunun *in vitro* salım çalışması sentetik membran kullanılarak Franz difüzyon hücresi ile pH5,5 fosfat tampon çözeltisi içinde gerçekleştirilmiştir. Sink koşulun sağlanabilmesi amacıyla ortama Tween® 80 maddesi ilave edilerek manyetik karıştırıcıda tam çözünme sağlanmıştır. Selüloz asetat membran donör ve reseptör faz arasında yerleştirilmiştir. Sentetik membran pH 5.5 tampon çözelti içerisinde ıslatılmıştır. Donör kompartman, etkin maddeli jel formülasyonu, reseptör faz pH 5.5 fosfat tamponudur. Sisteme 1 mL tampon çözeltisi ekleyerek sistemden dışarıya akan örnekler farklı zaman aralıklarında toplanmıştır. Toplanan örnekler içerisindeki etkin madde miktarı 346 nm UV spektrofotometre ile ölçülmüştür. Örnekler 30. dk ve 1, 2 , 4 ,6 , 8 , 10 , 24. saatlerde analiz edilmiştir. Etkin madde, partikül ve jel formülasyonlarına ait salım grafiği Şekil 5.51 ve Şekil 5.52’ de gösterilmiştir.

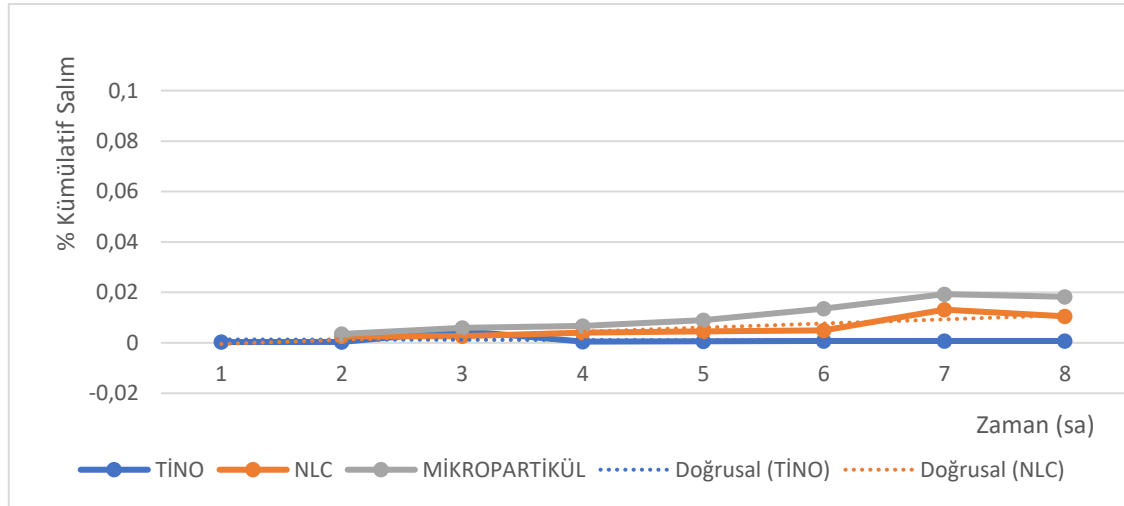
**Şekil 5.51**

*Saf Etkin madde ve PNP ve NLC Formülasyonlarına Ait İn Vitro Salım Grafiği*



**Şekil 5.52**

*Saf Etkin madde, J-PNP3 ve J-NLC3 Formülasyonlarına Ait İn Vitro Salım Grafiği*



## 5.6 Formülasyonların Güneşten Koruyucu Özelliklerinin Değerlendirilmesi

### 5.6.1 Transpore™ test analizi

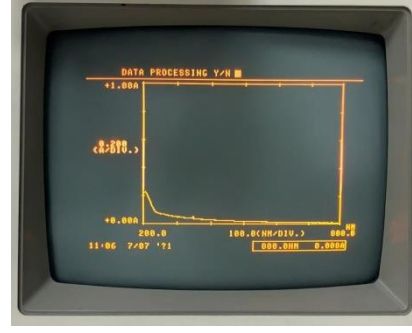
Bölüm 4.6.2' de anlatıldığı gibi güneş koruyucu özelliklerin belirlenmesi amacıyla analizler yapılmış ve çalışma sonuçları Şekil 5.53' de sunulmuştur.

**Şekil 5.53**

*Transpore™ Test Sonuçları; a: Boş bant, b: Plasebo Carbopol jel, c: J-PNP3, d: JNLC3, e: J-TINO*



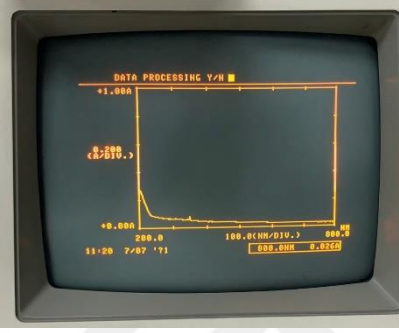
[a]



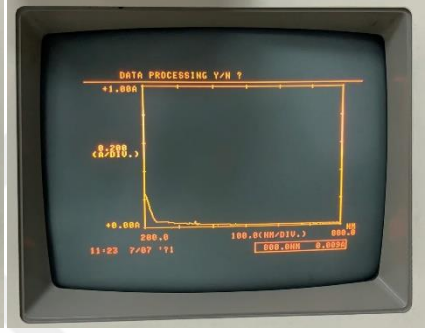
[b]



[c]



[d]



[e]

## 6 TARTIŞMA, SONUÇ ve ÖNERİLER

### 6.1 Tartışma

Yüksek lisans tez çalışmamız kapsamında kullandığımız etkin madde ve yardımcı maddelerin özellikleri, bu maddelerle oluşturulan formülasyonlara ait elde edilen bulgular ve *in vitro* çalışmaların bulguları tartışılmaktadır.

#### 6.1.1 Etkin madde ve yardımcı maddeler ile yapılan çalışmalar

Son zamanlarda cilt yaşlanmasını önlemeye yönelik çalışmalar oldukça yaygınlaşmaktadır. Cilt yaşlanmasının temel dış sebeplerinden biri olan fotoyaşlanma da önemli bir problem oluşturmaktadır. Bu problemden yola çıkarak planladığımız bu tezde güneşin zararlı ışınlarına karşı cildimizi korumak en önemli nedenimiz olmuştur. UVA ışınları cilt yaşlanmasına, fotosensitivite ve cilt kanserine sebep olmaktadır. Güneşten koruyucu ürünlerin fotokoruyucu etkinliği SPF ve UVA koruma derecesi (PA) ile belirlenmektedir. Seçilecek etkin maddenin hem UVA hem de UVB ışınlarına karşı koruyuculuğunun olması, yüksek stabiliteye sahip olması ve epidermis bölgesine etki ederek toksik etki oluşturmadan güvenli güneş koruyuculuğu olması istenmektedir. Güneşten koruyucu filtreler arasında birçok madde toksik etkileri sebebiyle cilde uzun vadede zararlar verebilmektedir (Ngoc vd., 2019). Cildin yaşlanmasına sebep olan UV ışınlarına karşı yüksek koruyuculuk gösteren maddeler incelenmiş ve yüksek fotostabilitesi sayesinde Tinosorb® S (Bemotrizinol) etkin maddesi seçilmiştir. 50 minimal eritem dozdan sonra bile %98.4'ü bozulmadan kalmaktadır. Bemotrizinol (BEMT) 280-400 nm aralığında hem UVA hem de UVB ışınlarına karşı yüksek koruyuculuk gösteren ve yağda çözünen bir maddedir (Roy ve Chakrabarty, 2013).

Chinmoy Roy ve Jitanyu Chakrabarty'nin 2013 yılında yaptığı çalışmada; fototoksisite, fotoalerjenite ve genotoksisite açısından değerlendirilmiş ve *in vitro* deneyde insan derisinde düşük penetrasyon (<%0,1) gözlenmiştir. Diğer UV filtreleriyle sinerjistik etki oluşturması da formülasyonlar için önemli bir durumdur (Roy ve Chakrabarty, 2013).

Carrolina Gomes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bemotrizinol organik UV fitresi olarak, avobenzonun stabilitesini artırdığı ve retinil palmitat kombinasyonu ile yaşanabilecek toksisite riskini azalttığı görülmüştür (Benevenuto vd., 2015)

Dina H. ve arkadaşlarının 2019 da yaptığı çalışmada BEMT' in çözünürlüğünü ve güneş koruyucu özelliklerini iyileştirmek için su içinde yağ nanoemülsiyonu geliştirdikleri görülmüştür. Sonuç olarak BEMT 'in düşük çözünürlüğüne rağmen fotostabilitesini koruyarak iyi SPF değerine sahip yeni formülasyonlarla çözünürlük artışı sağlanmıştır (Hashim vd., 2019).

Formülasyonumuzu oluştururken foto yaşlanmayı önleyecek etkin maddemiz belirlendikten sonra taşıyıcı sistem üzerinde çalışmalar incelenmiştir. Güneşten koruyucu ürünlere bakıldığında jel yapılı sistemlerin diğer sistemlere göre kullanım kolaylığı, yağlı ve karma ciltlere özgü su bazlı yapısının olması, daha çok yaz aylarında kullanımı artan ürünün serinletici etkisinin bulunması gibi nedenlerle tercih sebebi olmaktadır (Ngoc vd., 2019). Formülasyon çalışmamızda jel yapı kullanılmak istense de etkin maddemizin fotostabilitesi ve kontrollü etki gibi sebeplerle nano yapılı lipit taşıyıcılar ve mikropartiküller içerisinde enkapsüle ederek jel yapısına yüklenmesi düşünülmüştür. Souto EB ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da olduğu gibi öncelikle NLC formülasyonu oluşturulmuş ve hidrojel formülasyonuna daha sonra dahil edilmiştir (Souto vd., 2004).

Dermakozmetik formülasyonlar oluştururken NLC taşıyıcı sistemler etkin maddelerin kontrollü salımı, hedefte çözünme, cildin hidrasyonunu artırma ve penetrasyon artışı gibi özellikler sağlamaktadır. Fizyolojik ve/veya biyolojik olarak parçalanabilir lipitlerden oluşan bu taşıyıcı sistem nano boyutta güvenilir taşıyıcılık sağlamaktadır (Pardeike vd., 2009). NLC yapıları cilt yüzeyinde film oluşumu nedeniyle oklüzif özelliklere sahip topikal uygulamada kullanılmaktadır. Bu sayede transepidermal su kaybını azaltmakta ve artan hidrasyonla etkin maddenin stratum korneumdan penetrasyonunu artırmaktadırlar. NLC 'nin oklüzyon faktörünün parçacık boyutlarıyla ilişkilendirildiği ve ortalama parçacık çapının azalmasıyla arttığı bildirilmektedir (Souto vd., 2004).

Bemotrizinol maddesinin olumlu etkilerini ortaya çıkarmaya çalışırken cilt geçirgenliğini de kontrol etmemiz gerektiği ve olumsuz sonuçlar oluşturmaması istenmektedir. Bu sebeple de etkin maddenin farklı taşıyıcı sistemler aracılığıyla farklı formülasyonlarda gösterdikleri etkiler karşılaştırılmıştır. Santonocito D, Puglia C ve Montenegro L. yaptıkları çalışmada serbest olarak kullanılan etkin maddenin deri geçirgenliğini azaltarak olumsuz etkilerden korumak amacıyla NLC formülasyonu oluşturmaktadır. NLC formülasyonlarının SPF özelliklerinin artışı da bu çalışmada görülmektedir. Bundan yola

çıkarak Bemotrizinol' e ait NLC formülasyonları oluşturulmuş ve etkileri incelenmiştir (Santonocito vd., 2024).

NLC formülasyonu oluşturmak için, Abdulloh S. ve ark. yaptığı koenzim Q10 ile yaptıkları bir çalışma gibi etkin maddemiz ile geçimli Compritol® 888 ve Myritol® 331 lipitleri kullanılarak NLC formülasyonu Tablo 5.4'te verilen miktarlarda yüksek kesme homojenizasyonu ile oluşturulmuştur. Bu yöntemin seçilme amacı, su ve yağ fazını yüksek hızda karıştırarak homojen ve ince yapılı bir sistem elde etmektir. Bu çalışmada da olduğu gibi 80:20 oranıyla yağ ve su fazı birbirine karıştırılmıştır (Suyuti, 2023).

Bemotrizinol serbest halde formülasyonda bulunduğu cilt yüzeyine homojen olarak dağılmamaktadır. Bu sebeple ciltte düzgün bir film tabakası oluşturarak koruyuculuğu artırmak, maddemizin fotostabilitesini artırmak ve en önemlisi de sistemik dolaşıma doğrudan geçişi için bariyer oluşturmak amacıyla mikropartiküller oluşturulmuştur. Mikropartikülleri oluşturmak için bemotrizinol ile geçimli olan polimerler incelenmiş ve Mansi Shah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da olduğu gibi Eudragit® RS PO ile etkin madde mikropartikülleri hazırlanmıştır (Shah vd., 2011). Seremeta Katia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada benznidazol etkin maddesinin mikropartiküllerini hazırlamak için de Eudragit® RSPO polimeri kullanılmıştır. PNP formülasyonu oluştururken Tablo 5.3'te verilen miktarlarla hazırlanarak püskürterek kurutma yöntemi ile elde edilmiştir.

### **6.1.2 Etkin madde ve polimerler için yapılan karakterizasyon çalışmaları**

Etkin madde üzerinde DSC ile termal analiz karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Saf Tinosorb® S etkin maddesi 77,86 °C' de endotermik erime piki göstermektedir (Şekil 5.3). Thayse Medeiros ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada saf Tinosorb® S için erime sıcaklığı 82,53 °C hesaplanmıştır. Literatürle yakın ama birebir uyumluluk göstermemesinin nedeni üretim kaynaklı safsızlıklar olabilmektedir (Medeiros, 2020). Oluşturduğumuz mikropartiküller için plasebo ve diğer formülasyonlarda erime piki oluşmamıştır (Şekil 5.21-Şekil 5.23). Mikropartikülleri oluşturmak için kullanılan Eudragit® RSPO polimeri amorf yapıda olduğundan erime piki göstermemektedir (Şekil 5.6). Bir diğer formülasyon olan Tinosorb® S yüklü NLC'lerde kristal yapı bozulup amorf yapıya yaklaştığı için daha düşük erime piki (69.16 °C) gözlenmiştir (Şekil 5.37).

Formülasyonların partikül büyüklükleri ve yüzey özellikleri yüksek çözünürlüklü görüntü oluşturmak için vakumlu ortamda elektromagnetik lenslerle incelenen elektron

demeti ile görüntüleme olanağı sunan ile belirlenmiştir. Görüntüler, elektron demetinin malzeme ile olan etkileşiminden ortaya çıkan ışımlar ya da geri yansıyan elektronlar sayılarak oluşturulmaktadır. SEM analizi yapılacak formülasyonlar, uygun bir zemin üzerine damlatılır, kurutulur ve üzerine altın kaplanır. Hazırlanan formül üzerine elektron ışını gönderilmesi ile yüzey görüntülemesi yapılmaktadır. SEM uygulaması ile üç boyutlu görüntü alınabilmektedir. Etkin maddeye ait SEM görüntüsü belirlenmiş ve enkapsüle edilememiş etkin madde varlığı formülasyonlara ait görseller incelenerek değerlendirilmiştir. PNP formülasyonların küresel yapıları belirlenmiş ancak sönmüş balon görüntüsü yüklenen etkin madde konsantrasyonunun arttırılabileceğini açıkça ortaya koymuştur (Şekil 5.17- Şekil 5.19). NLC'lere ait görseller SLN ve NLC'lerde sıkça karşılaşılan elektron bombardımanı nedeniyle oluşan erime nedeniyle partikülden çok tabakalar şeklinde görüntülenebilmiştir (Şekil 5.33- Şekil 5.35). Formülasyonlara ait SEM sonuçları bulgular kısmında verilmiş olup literatür ile uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır (Öztürk, 2019).

Formülasyonlara ait  $^1\text{H}$ -NMR analizinde dötokloroform ( $\text{CDCl}_3$ ) içerisinde, 400 MHz ve oda sıcaklığında analiz yapılmıştır. Spektrum içerisinde çözücü piki 7,26 ppm civarında sinyal vermektedir. Tinosorb<sup>®</sup> S 'in etilheksil gruplarından kaynaklı olarak 0-3 ppm aralığında alkil zincirleri sinyal vermektedir. 6-9 ppm arasında yapıda bulunan fenil aromatik halkası belirgin piklerin görünmesine neden olmaktadır. Yapıda bulunan eter grupları 3-4 ppm aralığında sinyal göstermektedir. Kim Debnath & Geckeler 'in 2011 'de yaptığı çalışmada katı halde yapılan  $^1\text{H}$ -NMR analizine göre de Tinosorb<sup>®</sup> S 'e ait sonuçların bulduğumuz sonuçlarla uyumlu olduğu görülmüştür (Kim ve Geckeler, 2011).

FT-IR analizinin amacı, formülasyonların bileşenleri arasındaki kimyasal etkileşimlerin oluşumunu araştırmaktır. Tinosorb<sup>®</sup> S (Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine) aromatik halkalar, triazin grubu, alifatik zincirler, metoksi ( $-\text{OCH}_3$ ) ve fenolik yapılar içermektedir. Molekülde bulunan aromatik C-H gerilme titreşimleri  $3078\text{ cm}^{-1}$  de pik yaparak aromatik halka varlığını göstermektedir. Alifatik C-H gerilme titreşimlerinden  $2956, 2928, 2856\text{ cm}^{-1}$  değerleri  $-\text{CH}_3, -\text{CH}_2$  gruplarını işaret etmektedir.  $2247\text{ cm}^{-1}$  piki  $\text{C}\equiv\text{N}$  gerilme titreşimi – nitril grubunu göstermektedir.  $1613\text{ cm}^{-1}$  değerinde gösterilen pik  $\text{C}=\text{C}$  aromatik çift bağlar veya amid grubuna ait  $\text{C}=\text{O}$  gerilmesini ifade etmektedir.  $1544, 1514\text{ cm}^{-1}$  değerleri ikincil amin gruplarının ( $\text{N}-\text{H}$  bükülmesi) göstergesi olabilmektedir.  $\text{CH}_3$  bükülme veya nitro grup asimetric bükülmesi  $1371, 1343$

cm<sup>-1</sup> olabilmektedir. 1251, 1186, 1101 cm<sup>-1</sup> değerleri C–O arasındaki gerilme titreşimleri –ester, eter veya karboksilik asit esterleri olabilmektedir. 1022 cm<sup>-1</sup> değeri C–O yapısı olabilmektedir. 746, 679 cm<sup>-1</sup> değerleri aromatik halkalara ait C–H dış bükülmeyi ifade etmektedir.

### 6.1.3 Formülasyonların Karakterizasyon Çalışmaları

Hazırlanan PNP, NLC ve jellerin karakterizasyon çalışmalarında partikül boyutu ve dağılımı analizi, zeta potansiyel ölçümü, SEM analizi, formülasyonlara yüklenen Tinosorb® S miktar tayini ve *in vitro* salım deneyleri tartışılmıştır.

#### 6.1.3.1 Partikül boyutu, dağılımı ve zeta potansiyeli

Hazırlanan partiküllerin ortalama partikül büyüklüğü, PDI ve zeta potansiyeli Tablo 5.5’te verilmiştir. Eudragit® RSPO ile hazırlanan ERSPO partiküllerinin, Compritol® 888 ve Myritol® 331 ile hazırlanan NLC partiküllerinden daha büyük olduğu görülmüştür. Plasebo hazırlanan partiküller ise etkin madde yüklü olan partiküllerden daha küçük oluşmuştur (Tablo 5.5). Etkin madde ilavesiyle partikül boyutunun büyümesi polimerlerin fizikokimyasal özelliğine ve etkin madde ile etkileşimlerine bağlı olabilir. Etkin madde konsantrasyonunun artırılması ERSPO partikül büyüklüğünde anlamlı değişikliğe sebep olmamıştır. NLC partiküllerinde ise etkin madde konsantrasyonunun artmasıyla partikül boyutunda kısmen artış gözlenmiştir (Tablo 5.6). PDI, partikül boyut aralığının tanımlanması için kullanılan bir parametredir. Mikron altı parçacıklar için PDI 0,1- 0,3 arasında olması homojenliği ifade eder, 0,3’ten büyük olması heterojenliğe neden olabilir (Khare vd., 2016). Mikropartikül için 0,1-0,3 arasındaki değerler uygulamada kabul edilmektedir (Draheim vd., 2015). Matarazzo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, formülasyonlarında PDI < 0.3 sınırını sağladıklarında stabil NLC’ler elde ettiklerini bildirmişlerdir (Matarazzo, 2024). Hazırlanan tüm partiküllerin PDI değeri kabul edilen üst sınır olan 0,7’den küçüktür.

Mikropartikül ve NLC sistemlerinde ideal zeta potansiyel değeri ±30 mV veya daha yüksek olmalıdır. Bu durum, sistemin elektrostatik olarak stabil olduğunu ve parçacıkların zamanla birikmeden süspansiyon halinde kalabildiğini göstermektedir. Çalışmamızda bulunan formülasyonların zeta potansiyeli (+/- 20 mV) ‘ den küçük çıktığı için agregasyon riski yüksektir (Zhai vd., 2011). Hazırlanan tüm partiküllerin polimerlerin özelliklerine bağlı olarak negatif zeta potansiyele sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 5.5). Hazırlanan tüm formülasyonlar yaklaşık -3 ile -9 aralığında değerler almıştır

(Tablo 5.6). Değerlerin negatif değer alması Pochapski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bulunduğu gibi zeta potansiyelin elektrostatik itme kuvvetlerini yönettiği ve yüksek negatif zeta potansiyelin partiküller arası agregasyonu engelleyerek çökmeyi önlediği açıklanmıştır (Pochapski vd.,2021).

### **6.1.3.2 Termal analiz**

Hazırlanan partiküllerin termal analiz sonuçları şekilde gösterilmektedir. Eğer DSC analizinde Tinosorb® S 'nin erime piki kaybolmuş veya kaymışsa, bu onun taşıyıcı sistemle homojen bir şekilde dağılmış olduğunu göstermektedir (Şekil 5.3). Bu durum, kontrollü salım, stabilite ve biyoyararlanım açısından genellikle olumlu bir durumdur. Erime piki hala belirgin ise, bu da Tinosorb® S kristal halde kaldığını ve matriste çözünmediğini gösterebilir. Hazırlanan formülasyonlara ait örnekler bakıldığında erime piklerinin kaybolduğu görülmektedir (Şekil 5.21-Şekil 5.23). Bu da etkin maddenin iki formülasyonda da homojen dağıldığını göstermektedir.

### **6.1.3.3 FT-IR Analiz**

Eudragit® RSPO ile hazırlanan mikropartiküllerin FT-IR analizleri karşılaştırıldığında C=O (karbonil) bantları tüm formülasyonlarda korunmuş ancak Tn-RS1 ve Tn-RS-2 formülasyonlarında hafif kaymalar ve genişlemeler görülmüş, bu durum polimer ile etkin madde arasında zayıf etkileşimi göstermektedir (Şekil 5.24-Şekil 5.26). C-O-C ve C-O bantları esterlere özgü pikler olup, hepsinde mevcut, ancak Tn-RS-2'de ek bir iz bant çıktığı için yeni etkileşim göstergesi olabilmektedir (Şekil 5.26). Aromatik bantlar Tinosorb® S kaynaklı olup Tn-RS1 içerisinde bulunmadığından bu formülasyonda zayıflamış; bu durum etkin maddenin polimer matrisi içine daha iyi dağıldığını göstermektedir. Tüm formülasyonlarda temel yapı korunmuş olup, kimyasal reaksiyon gözlenmemektedir.

Compritol® 888 ve Myritol® 331 ile hazırlanan NLC formülasyonlarının FT-IR analizleri karşılaştırıldığında büyük bir kimyasal farklılık olmayıp, karakteristik pikler korunmuştur. Myritol® 331' in analizinde (C=O) ve ester (C-O-C) yapılarında genişleme ve küçük kaymalar bulunmaktadır ancak kimyasal bir reaksiyon gözlenmemiştir (Şekil 5.31). Fiziksel etkileşim sebebiyle kontrollü salım için avantajlı görünmektedir. Ancak çok güçlü lipid-etkin madde etkileşimleri uzun vadeli stabiliteyi etkileyebilmektedir.

#### **6.1.3.4 <sup>1</sup>H-NMR Analizi**

Tn-RSPO içeren formülasyonlar için NMR analizi yapılmıştır. Tinosorb® S 'in temel proton sinyalleri (aromatik ve alifatik bölgeler) tüm spektrumlarda korunmuş olup, etkin maddenin yapısının kimyasal olarak bozulmadığını göstermektedir (Şekil 5.31).

TNRS-PL formülasyonunda, diğerlerinden farklı olarak etkin madde içermediği için bazı sinyallerin genişlediği ve hafif yer değiştirdiği görülmektedir (Şekil 5.28). Alifatik bölgedeki yoğunluk farklılıkları gözlenmektedir. Yeni bir pik ya da ayrışma ürünü gözlenmemiş, bu da Tinosorb® S 'in formülasyonlar içinde kimyasal olarak stabil olduğunu göstermektedir.

NLC formülasyonlarına ait tüm spektrumlarda 6.5-8.5 ppm aralıkta karakteristik sinyaller gözlemlenmiştir. Bu durum, formülasyonlarda aromatik halka içeren bir bileşiğin (muhtemelen aktif farmasötik ajan) varlığına işaret etmektedir. Bu sinyallerin pozisyonları ve şiddetleri NLC-Tn-3'te biraz daha zayıf görünmekte, bu da aktif bileşen oranının diğer formülasyonlara kıyasla daha düşük olduğunu düşündürmektedir (Şekil 5.47).

Tüm spektrumlarda alifatik bölge 0,8-3 ppm aralığında yoğun ve dağılmış sinyaller bulunmakta olup, bu sinyaller lipid zincirlerine ait metil (-CH<sub>3</sub>), metilen (-CH<sub>2</sub>-) ve metin (-CH-) gruplarından kaynaklanmaktadır. Özellikle 1-2 ppm arasında yer alan sinyaller uzun zincirli yağ asitlerinin varlığını doğrulamaktadır. Bu bulgular, katı ve sıvı lipid fazlarının başarılı şekilde NLC yapısına entegre edildiğini göstermektedir (Şekil 5.45).

<sup>1</sup>H-NMR analizleri, her dört NLC formülasyonunun da temel yapısal bileşenlerini başarıyla içerdiğini göstermektedir. Aromatik bileşen sinyalleri aktif maddeyi doğrularken, alifatik sinyaller lipid matrisin varlığını net bir şekilde göstermektedir. Spektrumlar arası küçük farklılıklar ise formülasyonlardaki bileşen oranları veya tiplerindeki farklılıkları yansıtmaktadır. Bu analizler, formülasyonların kimyasal bütünlüğünü ve yapısal doğruluğunu destekleyen önemli kanıtlar sunmaktadır (Şekil 5.46).

#### **6.1.4 Formülasyonlara ait miktar tayini**

Etkin maddenin formülasyon içerisindeki miktar tayini, polimerin yapısına, moleküler ağırlığına, etkin madde ile etkileşimine göre değişebilmektedir. Ayrıca, kapsülleme

verimliliği temel olarak taşıyıcı sistemlerin türüne, hazırlama yöntemine ve ilacın spesifik özelliklerinin yanı sıra polimerin doğal özelliklerine de bağlıdır. Kapsüllenen etkin madde miktarı, salım sonuçlarını etkilemekte ve enkapsülasyon verimliliğinin belirlenmesi için de önemli olmaktadır (Jain ve Thareja, 2019).

ERSPO formülasyonlarında yapılan miktar tayini sonuçlarında toplam etkin madde oranları sırasıyla toplam etkin madde oranları sırasıyla ortalama %4,23, %7,86 ve %11,17 olarak bulunurken; yüzeyde kalan etkin madde oranları sırasıyla %3,22, %6,62 ve %4,93 olarak bulunmuştur. Formülasyon içerisinde içindeki etkin madde miktarının fazla olması sebebiyle ERSPO-3 formülasyonunda en fazla miktar bulunmuştur.

NLC formülasyonlarında yapılan miktar tayini sonuçlarında toplam etkin madde oranları sırasıyla ortalama %3,28, %7,67 ve %12,31 olarak bulunurken; yüzeyde kalan etkin madde oranları sırasıyla %3,17, %4,70 ve %6,88 olarak bulunmuştur. Formülasyon içindeki etkin madde oranlarına göre en fazla NLC-3 formülasyonunda etkin madde bulunmuştur. İki formülasyon arasında NLC formülasyonunun mikropartiküle göre daha iyi enkapsüle edildiği tespit edilmiştir. Çıkan sonuçlara göre de en verimli formülasyonlar jel içerisine yüklenmiştir.

### **6.1.5 Formülasyonlara ait salım çalışması**

Mikropartikül ve NLC formülasyonlarımız için diyaliz membran yöntemi ile yapılan salım çalışması Şekil 5.51 'de gösterilmiştir. NLC formülasyonları, mikropartiküllere göre daha fazla salım göstermiştir (Şekil 5.51). Eudragit® RSPO polimeri düşük geçirgenliğe sahip bir polimer olup, kontrollü salım için kullanıldığından salımın daha düşük olması beklenen sonuçtur (Mehta vd., 2013). İki formülasyon arasındaki fark NLC lerin mikropartiküllere göre daha küçük boyuta sahip olması toplam yüzey alanını artırmaktadır. Yüzey alanı artışı çözünme ve difüzyon hızını artırdığından fazla salım yapılmış olabilmektedir. Formülasyondaki lipitler amorf yapıda olduğundan matris içinde dağılarak daha kolay difüze olması sağlanmaktadır (Brito vd., 2023). Castelli F. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da diyaliz membran yöntemi ile dsc tekniğinin karşılaştırmalı salımı incelenmiştir (Castelli vd., 2003).

Diyaliz membran yöntemiyle yapılan salımda en fazla salım yapan örnekler seçilmiştir ve Şekil 5.52' de gösterilmiştir. Seçilmiş olan 3. Formülasyonlar ve etkin madde ile yapılan jeller için salım Franz difüzyon yöntemi ile yapılmıştır (Salamanca vd., 2018). Jel formülasyonlarımız arasında mikropartiküller ile NLC salımları birbirine çok yakın

ve düşük çıkmıştır. Etkin madde içeren jel formülasyon ise anlamlı salım göstermemiştir (Şekil 5.52). Dahiya S. ve arkadaşlarının yaptıkları salım çalışmasında da oluşturulan Carbopol jel formülasyonun yüksek çapraz bağlı polimer olması sebebiyle dış ortama difüze olması oldukça yavaş olması beklenmektedir (Dahiya vd., 2015).

Tez çalışmaları kapsamında en önemli analizlerden biri olan Transpore™ Test sonuçları değerlendirildiğinde etkin madde miktarına bağlı olarak hedeflenen yüksek UV korunmasının sağlanamadığı ancak formülasyonların yapısal özelliklerine bağlı olarak saf etkin maddeden daha yüksek koruma sağladıkları görülmektedir (Şekil 5.53).

## **6.2 Sonuç ve Öneriler**

Yaptığımız tez çalışması kapsamında hem UVA hem de UVB etkinliği olması sebebiyle geniş etki sağlayan Tinosorb® S maddesiyle hazırlanan formülasyonlar başarılı bir şekilde oluşturulmuştur. Formülasyonların güneşten koruma özellikleri saptanmış ancak daha da fazla koruma sağlayabilecekleri düşünülerek formülasyonların etkin madde miktarı artırılarak daha etkin formülasyonların elde edilebileceği sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKÇA

- http-1:<https://www.acikbilim.com/2013/07/dosyalar/laboratuvardan-yaralarin-uzerine-yapay-deri.html>
- http-2: [www.saglikpark.com/haber/gunes\\_isigina\\_bagli\\_cilt\\_yaslanmasi\\_ve\\_kanser.htm](http://www.saglikpark.com/haber/gunes_isigina_bagli_cilt_yaslanmasi_ve_kanser.htm)
- http-3: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMicm1104059>
- http-4: <https://www.mypathologyreport.ca/tr/pathology-dictionary/solar-elastosis/>
- http-5:[https://www.researchgate.net/figure/Electromagnetic-spectra-solar-ultraviolet-UV-rays-and-their-biologic-effects-on-the\\_fig1\\_336974753](https://www.researchgate.net/figure/Electromagnetic-spectra-solar-ultraviolet-UV-rays-and-their-biologic-effects-on-the_fig1_336974753)
- http-6:<https://www.handomchemicals.com/tr/bis-ethylhexyloxyphenol-methoxyphenyl-triazine-product/>
- http-7:<https://www.chemicalbook.com/article/bemotrizinol-mechanism-of-action-pharmacokinetics-and-application.htm>
- A. R. Abid et al. "Photo-stability and photo-sensitizing characterization of selected sunscreens' ingredients." *Journal of Photochemistry and Photobiology A-chemistry*, 332 (2017): 241-250. .
- Abdassah, M., Aryani, R., Surachman, E., & Muchtaridi, M. (2015). Krem Formülasyonlarındaki Avobenzonun Etil Askorbik Asit ve Alfa Tokoferol Asetat Kombinasyonu ile Etkinliğinin ve Fotostabilitesinin İn-vitro Değerlendirilmesi. *uygulamalı eczacılık bilimi dergisi* , 5, 070-074. .
- Abdullah Suyuti, Esti Hendradi ve Tutiek Purwanti. "Farklı Lipid Oranlarının Nanoyapılı Lipid Taşıyıcıları Yüklü Koenzim Q10'un Fizikokimyasal Stabilitesi ve İlaç Salınımı Üzerine Etkisi." *ENDONEZYA ECZACILIK VE ECZACILIK BİLİMİ DERGİSİ* (2023) <https://doi.org/10.20473/jfiki.v10i12023.44-53> .
- Ahn, S., Yang, H., Lee, H., Moon, S. ve Chang, I. (2008), Güneş koruyucu ürünlerin suya dayanıklılık etkisinin in vitro alternatif değerlendirme yöntemi . *Cilt Araştırmaları ve Teknolojisi*, 14: 187-191.
- Akbarzadeh, A., Rezaei-Sadabady, R., Davaran, S., Joo, SW, Zarghami, N., Hanifehpour, Y., ... & Nejati-Koshki, K. (2013). Lipozom: sınıflandırma, hazırlama ve uygulamalar. *Nanoscale araştırma mektupları* , 8 , 1-9.

- Akdeniz M, Kavukcu E, Teksan A. Yaşlanmaya bağlı fizyolojik değişiklikler ve kliniğe yansımaları. İzbirak G, editör. Birinci Basamakta Yaşlı Sağlığı. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.1-15.
- Altunel CT, Kartal SP. Güneş ışınlarına bağlı deri değişiklikleri (fotohasarlanma) ve dermatozlar (fotodermatozlar). Akgül A, editör. Gerontolojik/65+ Deri ve Sorunları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.9-13.
- Arda, Oktay, Nadir Göksüğü, and Yalçın Tüzün. "Basic histological structure and functions of facial skin." Clinics in dermatology 32.1 (2014): 3-13.
- Arslan, Yasemin Tin. "Güneş Işınlarının Cilt Üzerindeki Etkileri ve Fotoyaşlanma." Journal of Innovative Approaches in Medicine 3.1 (2022): 20-27.
- Aydın, Süleyman. İnsan anatomisi ve fizyolojisi. Anadolu Üniversitesi, 2000.
- Baker, L., Clark, S., Habershon, S., & Stavros, V. (2017). Ultrafast Transient Absorption Spectroscopy of the Sunscreen Constituent Ethylhexyl Triazone.. The journal of physical chemistry letters, 8 10, 2113-2118 . .
- Bay EY, Topal IO. Yaşlanan Cilt ve Yaşlanma Karşıtı Stratejiler. Res Hypothesis Med'i keşfedim. 2023;8(3):269-279. doi: 10.14218/ERHM.2022.00030.
- Bay Yıldırım Esra, ve İteris Oguz Topal. Aging Skin and Anti-aging Strategies." Exploratory Research and Hypothesis in Medicine 000: 0-0. (2022).
- Başaran, E. (2017). Ocular application of dirithromycin incorporated polymeric nanoparticles: An in vitro evaluation. Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences, 14(2), 191-200. <https://doi.org/10.4274/tjps.69855>
- Başaran, E., Yenilmez, M.S. Berkman, G. Büyükköroğlu & Y. Yazan (2014) J. Microencapsul. 31: 49-57.
- Başaran, E., Karaca Gençer H., Yenilmez E., Güven, U.M. (2017). Voriconazole Incorporated Polymeric Nanoparticles for Ocular Application, Lat. Am. J. Pharm. 36 (10): 1983-94.
- Benevenuto CG, Guerra LO, Gaspar LR. Combination of retinyl palmitate and UV-filters: phototoxic risk assessment based on photostability and in vitro and in vivo phototoxicity assays. Eur J Pharm Sci. 2015 Feb 20;68:127-36. doi: 10.1016/j.ejps.2014.12.007. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25533240.

- Berkman, M. S. (2015). Çinko oksit ve oktosrilen'in katı lipit nanopartikül, mikroemülsiyon ve krem sistemleri şeklinde formülasyonu ve in vitro değerlendirilmesi (Order No. 28625433). Available from Dissertations & Theses @ Anadolu University; ProQuest Dissertations & Theses Global. (2538013718). Retrieved from <https://www.proquest.com/dissertations-theses/çinko-oksit-ve-oktosrilenin-katı-lipit/docview/2538013718/se-2>
- Biharee, A., Bhartiya, S., Yadav, A., Thareja, S. ve Jain, AK (2023). İlaç dağıtım sistemi olarak mikro süngerler: geçmiş, şimdiki ve gelecek perspektifleri. *Güncel Farmasötik Tasarım* , 29 (13), 1026-1045.
- Bouwstra, Joke A., et al. "Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations." *Progress in lipid research* 42.1 (2003): 1-36.
- Brito Raj S, Akilandeswari S, Lakshmi K, Venkateshwaran K, Uma Devi, Shaheedha, 2023. Investigating the influence of lipids on nanostructured lipid carrier formulation. *Journal of medical pharmaceutical and allied sciences*, V 12 - I 6, Pages - 6147 – 6154. Doi: <https://doi.org/10.55522/jmpas.V12I6.5220>.
- Brown, Thomas M., and Karthik Krishnamurthy. "Histology, dermis." (2018).
- C. Tuba ŞENGEL-TÜRK, Canan HASÇİÇEK "Polimerik Nanopartiküler İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Yüzey Modifikasyonu" *Ankara Ecz. Fak. Derg.* 38 (2) 137-154, 2009
- Carville, Keryln. "Yaşam boyunca derideki değişiklikler." *Yara Uygulamaları ve Araştırmaları: Avustralya Yara Yönetimi Derneği Dergisi* 32.1 (2024): 11-16.
- Castelli, F., Messina, C., Sarpietro, M., Pignatello, R. ve Puglisi, G. (2003). Anti-inflamatuar ilaçlar için kontrollü salım sistemi olarak Eudragit® , DSC ve diyaliz deneyleri arasında bir karşılaştırma. *Thermochimica Acta* , 400, 227-234. [https://doi.org/10.1016/S0040-6031\(02\)00496-3](https://doi.org/10.1016/S0040-6031(02)00496-3) .
- Cengiz, E. (2003). Titanyum dioksit içeren katı lipit nanopartiküllerin hazırlanması ve in vitro değerlendirilmesi (Order No. 28641286). Available from Dissertations & Theses @ Anadolu University; ProQuest Dissertations & Theses Global. (2608048462). Retrieved from <https://www.proquest.com/dissertations-theses/titanyum-dioksit-içeren-katı-lipit/docview/2608048462/se-2>

- Chatelain E, Gabard B (Eylül 2001). "Bis-etilheksiloksifenol metoksifenil triazin (Tinosorb® S ) ile Butil metoksidibenzoilmetan (Avobenzon) ve Etilheksil metoksisinamatın fotostabilizasyonu, yeni bir UV geniş bant filtresi". Photochem Photobiol
- Chauhan I, Yasir M, Verma M, Singh AP. Nanostructured Lipid Carriers: A Groundbreaking Approach for Transdermal Drug Delivery. Adv Pharm Bull. 2020 Jun;10(2):150-165. doi: 10.34172/apb.2020.021. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32373485; PMCID: PMC7191226.
- Chin T, Lee XE, Ng PY, Lee Y, Dreesen O. The role of cellular senescence in skin aging and age-related skin pathologies. Front Physiol. 2023 Nov 22;14:1297637. doi: 10.3389/fphys.2023.1297637. PMID: 38074322; PMCID: PMC10703490.
- Cole, C., Natter, F., Ruvolo, E. ve Issachar, N. (2002). 004 Güneş kreminin UVA koruyuculuğunu ölçmek için in vivo ve in vitro yöntemlerin doğrulanması. Fotodermatoloji, Fotoimmünoloji ve Fotomedikal , 18, 104-104. .
- Çağlar, E. Ş., Karaotmarlı Güven, G., & Üstündağ Okur, N. (2023). PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF CARBOPOL BASED HYDROGELS CONTAINING DEXPANTHENOL. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University, 47(3), 770-783. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1195397>
- ÇİLDAĞ, Songül. "Derinin Yapısı ve İmmün Sistemi." Türkiye Klinikleri Immunology Allergy-Special Topics 13.2 (2020): 1-6.
- Dahiya, S. ve Onker, R. (2015). Polimetakrilatların ve kompritolün yüksek oranda suda çözünen bir ilaç olan metformin hidroklorürün salınım profiline etkisi., 56, 24-31. <https://doi.org/10.4321/S2340-98942015000100004> .
- D'Ruiz, Carl D., ve diğerleri. "Bemotrizinol'ün ön klinik farmakokinetik değerlendirmesi - FDA'nın reçetesiz satılan (OTC) güneş kremi monografisine dahil edilmesi düşünülen yeni bir güneş kremi aktif bileşeni." Düzenleyici Toksikoloji ve Farmakoloji 139 (2023): 105344.
- DeLeo VA, Clark S, Fowler J, Poncet M, Loesche C, Soto P. A new ecamsule-containing SPF 40 sunscreen cream for the prevention of polymorphous light eruption: a double-blind, randomized, controlled study in maximized outdoor conditions. Cutis. 2009 Feb;83(2):95-103. PMID: 19326695.

- DiNardo, J. ve Downs, C. (2018). Güneş kremi bileşeni oksibenzon/benzofenon-3'ün dermatolojik ve çevresel toksikolojik etkisi. *Kozmetik Dermatoloji Dergisi* , 17, 15 - 19. .
- Draheim, C., Crecy, F., Hansen, S., Collnot, E., & Lehr, C. (2015). A Design of Experiment Study of Nanoprecipitation and Nano Spray Drying as Processes to Prepare PLGA Nano- and Microparticles with Defined Sizes and Size Distributions. *Pharmaceutical Research*, 32, 2609 - 2624. .
- Edman P. Pharmaceutical formulations--suspensions and solutions. *J Aerosol Med.* 1994;7(Suppl 1):S3-6. doi: 10.1089/jam.1994.7.suppl\_1.s-3. PMID: 10147074.
- ESMER, Tülin ŞEN. "Derinin Yapısı ve Anatomisi." *Türkiye Klinikleri General Surgery-Special Topics* 14.4 (2021): 1-7.
- Eurachem. (2025). *The fitness for purpose of analytical methods: A laboratory guide to method validation and related topics* (3rd ed.)
- Gabros, S., Nessel, TA, & Zito, PM (2023). Güneş kremleri ve fotokoruma. StatPearls'te [İnternet] . StatPearls Yayıncılık.
- Garoli, D., Pelizzo, M., Nicolosi, P., Peserico, A., Tonin, E. ve Alaibac, M. (2009). Farklı substrat materyallerinin in vitro güneşten koruyucu testler için etkinliği. *Dermatoloji bilimi dergisi* , 56 2, 89-98. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2009.07.015> .
- Ginzburg, AL, ve diğerleri . (2021) Çinko oksit kaynaklı UV ışınımı altında güneş kremi bileşenlerinin etkinliği ve toksisitesindeki değişiklikler. *Fotokimyasal ve Fotobiyolojik Bilimler* . .
- Guideline, I. H. T. "Validation of analytical procedures Q2 (R1)." ICH: Geneva, Switzerland (2022).
- Gupta, A., Sahu, S., Gond, SP, Singh, B., Rajendiran, A., & Singh, A. (2022). Güneş kremi preparatlarında kullanılan kimyasal ajanların farmakolojik incelemesi. *J. Pharm. Negat. Sonuçlar* , 13 , 2692-2702.
- GÖNÜL, Tansel ÇOMOĞLU Nurşin. "MİKROSÜNGER TAŞIYICI SİSTEMLER."
- Gül, Ülker. "Güneş, sıcak ve derimiz." *Ankara Medical Journal* 15.3 (2015).

- Hashim, DM, NM Sheta, VS Elwazzan ve W. Sakran. "O/W NANOEMÜLSİYON TOPIKAL PREPARATLARINI KULLANARAK BEMOTRİZİNOL MİKROPİGMENTİNİN GÜNEŞ KORUYUCU ETKİNLİĞİNİN ARTIRILMASI". Uluslararası Eczacılık ve Eczacılık Bilimleri Dergisi , cilt 11, sayı 7, Temmuz 2019, ss. 47-56, doi:10.22159/ijpps.2019v11i7.32652.
- Haydout V, Bernard BA, Fortunel NO. Dermisin yaşa bağlı evrimleri: Klinik belirtiler, fibroblast ve hücre dışı matris dinamikleri. Mech Ageing Dev. 2019 Ocak;177:150-156. doi: 10.1016/j.mad.2018.03.006. Epub 2018 Mart 13. PMID: 29548941.
- Heather AE Henson Dermatolojik, Kozmesötik ve Kozmetik Geliştirme "Güneş Koruyucular: Etkinlik, Cilt Penetrasyonu ve Toksikolojik Yönleri" (2007) :18 9780429131950.
- Helfrich, Yolanda Rosi, Dana L. Sachs, and John J. Voorhees. "Overview of skin aging and photoaging." Dermatology nursing 20.3 (2008).
- Hemendrasinh J Rathod ve Dhruvi P Mehta. "İlaç Jeli Üzerine Bir İnceleme". Uluslararası İlaç Bilimleri Dergisi 1.1 (2015): 33-47
- Herzog, B., Mongiat, S., Deshayes, C., Neuhaus, M., Sommer, K. ve Mantler, A. (2002). Butil metoksi dibenzoil metan, metilen bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol veya mikrofine ZnO içeren güneş koruyucu formülasyonlarının UVA korumasının in vivo ve in vitro değerlendirilmesi. Uluslararası kozmetik bilimi dergisi , 24 (3), 170-185.
- Hüglin D. İnsan Cildinin Korunması İçin Gelişmiş UV Absorbanları. Chimia (Aarau), 2016, 70(7-8):496-501.
- Honari, Golar. "Skin structure and function." Sensitive skin syndrome. CRC Press, 2017. 16-22.
- International Council for Harmonisation. (2005). *ICH harmonised tripartite guideline: Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2(R1)*.
- Jain, Priyanka ve diğerleri. "Nanoyapı lipid taşıyıcıları: ultraviyole etkilerinin üstesinden gelmek için moda için uygun bir icat." Mısır temel ve uygulamalı bilimler dergisi 4.2 (2017): 89-100.

- Jain, A. K., & Thareja, S. (2019). In vitro and in vivo characterization of pharmaceutical nanocarriers used for drug delivery. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 47(1), 524-539. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1561457>
- Kayacı H, Andaç M. Güneş Koruyucu Ürünlerde ZnO Nanopartiküllerinin Rolü: Güneşten Koruyucu Teknolojisinin Yenilikçi Boyutları. *J Ata-Kimya*. Kasım 2024;4(2):68-82. doi:10.62425/atakim.1459951
- Killedar, S., Desai, R., Deokate, P. ve Adnaik, R. (2011). Kombine Tohum Mucilage'ının Süspansiyon Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Eczacılık ve Teknoloji Araştırma Dergisi* , 4, 555-557.
- Kim, SH, Debnath, D. ve Geckeler, KE (2011). Nanopumpkins ve bir güneş koruyucu madde: cucurbituril ve Tinosorb® S 'nin inklüzyon kompleksi. *Supramoleküler Kimya* , 23 (5), 337–341.
- Kim, Sung Ho, Debnath, Dipen, Geckeler, Kurt E. Nanopumpkins ve bir güneş koruyucu madde: cucurbituril ve Tinosorb® S 'nin inklüzyon kompleksi[J]. *Supramoleküler Kimya*, 23(5):337-341.
- Kolarsick, Paul AJ, Maria Ann Kolarsick ve Carolyn Goodwin. "Derinin anatomisi ve fizyolojisi." *Dermatoloji Hemşireleri Derneği Dergisi* 3.4 (2011): 203-213.
- Kumar, R., & Sinha, V. R. (2014). Preparation and optimization of voriconazole microemulsion for ocular delivery. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 117, 82-88. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.02.007>
- Kunz, P., Gries, T. ve Fent, K. (2006). Ultraviyole filtre 3-benziliden kafur, fathead minnow'da (*Pimephales promelas*) üremeyi olumsuz etkiler. *Toksikolojik bilimler: Toksikoloji Derneği'nin resmi dergisi* , 93 2, 311-21 . .
- Kuo, Yung-Chih, and Chiu-Yen Chung. "Solid lipid nanoparticles comprising internal Compritol® 888 ATO, tripalmitin and cacao butter for encapsulating and releasing stavudine, delavirdine and saquinavir." *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 88.2 (2011): 682-690.
- Latha MS, Martis J, Shobha V, Sham Shinde R, Bangera S, Krishnankutty B, Bellary S, Varughese S, Rao P, Naveen Kumar BR. Sunscreening agents: a review. *J Clin*

Aesthet Dermatol. 2013 Jan;6(1):16-26. PMID: 23320122; PMCID: PMC3543289.

Lewis A. Baker, Michael D. Horbury ve Vasilios G. Stavros, "Güneş kremi maddesi oktokrilenin ultra hızlı fotokoruyucu özellikleri", Opt. Express 24 , 10700-10709 (2016)

Losquadro, William D. "Derinin Anatomisi ve Patogenezi." Mohs Cerrahisi Sonrası Yüz Rekonstrüksiyonu, Kuzey Amerika Yüz Plastik Cerrahisi Klinikleri Konusunda Bir Sorun 25.3 (2017): 283.

Madison, K. C. (2003). Barrier Function of the Skin: La Raison D'Être of the Epidermis. Journal of Investigative Dermatology, 121(2), 231-241.

Makeshwar, Kshitij B. ve Suraj R. Wasankar. "Niyosom: yeni bir ilaç dağıtım sistemi." Asya ilaç araştırmaları dergisi 3.1 (2013): 16-20.

Mansi Shah, Pooja Patel, Senshang Lin ve P. Madan. "Eudragit® yüklü mikropartiküllerden diklofenak sodyumun salınımını etkileyen formülasyon değişkenleri." Asya Eczacılık Bilimleri Dergisi , 6 (2011): 241-250.

Marangoz Ö, Yavuz O. Nano-ilaç taşıyıcı sistemler. Yavuz O, editör. Farmakoloji ve Toksikolojide Nanoteknoloji. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.11-20.

Matarazzo, A., Rios, C., Geronimo, G., Ondeï, R., De Paula, E., & Breïtkreïtz, M. (2024). Development of a Versatile Nanostructured Lipid Carrier (NLC) Using Design of Experiments (DoE)—Part II: Incorporation and Stability of Butamben with Different Surfactants. Pharmaceutics, 16.

Matts, PJ, Alard, V., Brown, MW, Ferrero, L., Gers-Barlag, H., Issachar, N., ... & Wolber, R. (2010). COLIPA in vitro UVA yöntemi: Güneş kremi UVA korumasının standart ve tekrarlanabilir bir ölçüsü. *Uluslararası kozmetik bilimi dergisi* , 32 (1), 35-46.

Medeiros, T., Moreira, L., Oliveira, T., Melo, D., Azevedo, E., Gadelha, A., Fook, M., Oshiro-Júnior, J., & Damasceno, B. (2020). Bemotrizinol-Loaded Carnauba Wax-Based Nanostructured Lipid Carriers for Sunscreen: Optimization, Characterization, and In vitro Evaluation. AAPS PharmSciTech, 21. .

- Mehta R, Chawla A, Sharma P, Pawar P. Formulation and in vitro evaluation of Eudragit® S-100 coated naproxen matrix tablets for colon-targeted drug delivery system. J Adv Pharm Technol Res. 2013 Jan;4(1):31-41. doi: 10.4103/2231-4040.107498. PMID: 23662280; PMCID: PMC3645356.
- Montenegro, L. (2014). Kozmetik antioksidanların cilde iletilmesi için nano taşıyıcılar. Eczacılık ve farmakognozi araştırmaları dergisi , 2 (4), 73-92.
- Mutlu, B., Şen, O., Toros, H., & Maslak, İ. ULTRAVİOLE RADYASYONUN İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ.2003
- Naseri N, Valizadeh H, Zakeri-Milani P. Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Structure, Preparation and Application. Adv Pharm Bull. 2015 Sep;5(3):305-13. doi: 10.15171/apb.2015.043. Epub 2015 Sep 19. PMID: 26504751; PMCID: PMC4616893.
- Ngoc LTN, Tran VV, Moon J-Y, Chae M, Park D, Lee Y-C. Recent Trends of Sunscreen Cosmetic: An Update Review. Cosmetics. 2019; 6(4):64. <https://doi.org/10.3390/cosmetics6040064>
- Nitulescu, G., Lupuliasa, D., Adam-Dima, I., & Nitulescu, GM (2023). Kozmetik Uygulamaları için Ultraviyole Filtreler. Kozmetikler , 10 (4), 101.
- Numanoğlu Badıllı, Ulya, and Nilüfer Tarımcı. "Katı lipid nanopartiküllerin (slntm) özellikleri, farmasötik ve kozmetik alandaki uygulamaları." Ankara Üniversitesi (2006)
- Numanoğlu, F. U. (2003). *Siklodekstrinlerin kozmetik kullanımları üzerinde çalışmalar* (Order No. 31157293). Available from ProQuest Dissertations & Theses Global. (3106645024). Retrieved from <https://www.proquest.com/dissertations-theses/siklodekstrinlerin-kozmetik-kullanımları-üzerinde/docview/3106645024/se-2>
- Numanoğlu, Ulya. "Characterization of solid lipid nanoparticles (SLNTM) and their pharmaceutical and cosmetic applications." Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University 35.3 (2006): 211-235.

- Oliveira, C., Coelho, C., Teixeira, JA, Ferreira-Santos, P. ve Botelho, CM (2022). Kozmetik endüstrisinde aktif içerik arttırıcılar olarak nanotaşıyıcılar - Avrupa ve Kuzey Amerika düzenleme zorlukları. *Moleküller* , 27 (5), 1669.
- Öztürk, A. A., Banderas, L. M., Otero, M. D. C., Yenilmez, E., Şenel, B., Yazan, Y. 2019. "Dexketoprofen trometamol-loaded poly-lactic-co-glycolic acid (PLGA) nanoparticles: Preparation, in vitro characterization and cytotoxicity". *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 18(1), 1-11.
- Öztürk, Ç. (2019). Selülitin kozmetik bakımında lipid nanopartiküler sistemlerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar (Order No. 31162325). Available from ProQuest Dissertations & Theses Global. (3086478058). Retrieved from <https://www.proquest.com/dissertations-theses/selulitin-kozmetik-bakiminda-lipid-nanopartikuler/docview/3086478058/se-2>
- ÖZTÜRK, Günseli. "Derinin Yapısı ve Görevleri." *Türkiye Klinikleri Journal of Cosmetology* 2.1 (1999): 1-8.
- ÖZYILMAZ, Emine Dilek, Özgün SAYINER, and Tansel ÇOMOĞLU. "Mikro ve Nanoemülsiyonların farmasötik yönden değerlendirilmesi." *Journal of Literature Pharmacy Sciences* 9.1 (2020): 65-76.
- Pardeike, J., Hommos, A., & Müller, R. H. (2009). Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *International journal of pharmaceutics*, 366(1-2), 170-184.
- Parveen, S., Shim, T. N., Gilhooley, E., O'Connor, C., Gallagher, C., O'Connell, G., ... & Bourke, J. (2021, July). Contact urticaria caused by the ultraviolet absorber ethylhexyl salicylate in sunscreens. In *British Journal of Dermatology* (Vol. 185, pp. 99-99). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY.
- Patravale, VB ve Mandawgade, SD (2008). Yeni kozmetik dağıtım sistemleri: bir uygulama güncellemesi. *Uluslararası kozmetik bilimi dergisi* , 30 (1), 19-33.
- Pochapski, D., Santos, C., Leite, G., Pulcinelli, S., & Santilli, C. (2021). Zeta Potential and Colloidal Stability Predictions for Inorganic Nanoparticle Dispersions: Effects of Experimental Conditions and Electrokinetic Models on the Interpretation of Results.. *Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids*. .

- POLAT, Heybet Kerem, et al. "Oküler İlaç Taşıyıcı Sistemler: Geleneksel Derleme." *Journal of Literature Pharmacy Sciences* 11.3 (2022).
- Poon, T., Kuchel, J., Badruddin, A., Halliday, G., Barnetson, R., Iwaki, H. ve Hatao, M. (2003). Doğal ve Güneş Simüle Edilmiş Işık Kullanılarak Minimal Eritem ve Melanojenik Dozların Objektif Ölçümü ¶. *Fotokimya ve Fotobiyoloji*, 78. [https://doi.org/10.1562/0031-8655\(2003\)0780331OMOMEA2.0.CO2](https://doi.org/10.1562/0031-8655(2003)0780331OMOMEA2.0.CO2)
- Puglia, Carmelo ve ark. Nanoyapılı lipid taşıyıcıların (NLC) ve nanoemülsiyonların UV filtreleri için taşıyıcı olarak değerlendirilmesi: karakterizasyon, in vitro penetrasyon vefotostabilite çalışmaları, *Avrupa Farmasötik Bilimler Dergisi* 51: 211-217 (2014).
- R. Stokes, B. Diffey, LC Dawson ve S. Barton. "Güneş kremlerinin su direncini ölçmek için yeni bir in vitro teknik." *Uluslararası Kozmetik Bilimi Dergisi*, 20 (1998).
- Ranganathan, SUNDHARARAJAN ve diğerleri. "Maranta arundinacea L. kullanılarak kozmetik jelin formülasyonu ve değerlendirilmesi." *İlaç Dağıtımı ve Terapötik Dergisi* 13.5 (2023): 60-65.
- Roy, C. ve Chakrabarty, J. (2013). Deneysel Tasarımlar Kullanılarak Topikal Farmasötik Formülasyonlarda İki Güneş Koruma Faktörünün (Koptrizon ve Tinosorb® S ) Belirlenmesi İçin Stabilite Gösteren Bir RP-HPLC Yönteminin Geliştirilmesi ve Doğrulanması. *Uluslararası Akademik Araştırma Duyuruları*, 2013 (1), 506923.
- Ruan, Lian ve diğerleri. "Doku mühendisliğinde sürekli salımlı ilaç mikrokürelerinin uygulanmasında ilerleme." *Materials Today Bio* 16 (2022): 100394.
- Salamanca CH, Barrera-Ocampo A, Lasso JC, Camacho N, Yarce CJ. Franz Diffusion Cell Approach for Pre-Formulation Characterisation of Ketoprofen Semi-Solid Dosage Forms. *Pharmaceutics*. 2018 Sep 5;10(3):148. doi: 10.3390/pharmaceutics10030148. PMID: 30189634; PMCID: PMC6161298.
- Santonocito D, Puglia C, Montenegro L. Bemotrizinol Yüklü Nanoyapılı Lipid Taşıyıcıları İçeren O/W Emülsiyonlarının Teknolojik ve Duyusal Özellikleri Üzerindeki Lipid Faz İçeriğinin Etkileri. *Kozmetikler*. 2024; 11(4):123. <https://doi.org/10.3390/cosmetics11040123>

- Seremeta, Katia P., et al. "Development and characterization of benzimidazole nano-and microparticles: a new tool for pediatric treatment of Chagas disease?." *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 177 (2019): 169-177.
- Smijs, TG, & Pavel, S. (2011). Güneş kremlerindeki titanyum dioksit ve çinko oksit nanopartikülleri: güvenlik ve etkililiklerine odaklanma. *Nanoteknoloji, bilim ve uygulamalar* , 95-112.
- Sodik ve diğerleri. "KARBOPOL VE TRİETANOLAMİNİN DEĞİŞİM KONSANTRASYONUNUN KİMYASAL VE FİZİKSEL ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI. PEGAGAN OTUNUN (*Centella asiatica* L.) YANIK TEDAVİSİNDE JEL OLARAK EKSTRAKTISI."(2013).
- Sohn, M., Baptiste, L., Quass, K., Settels, V., & Herzog, B. (2021). Photokinetics of oil soluble 1,3,5-Triazine UV filters in combination with Butyl Methoxydibenzoylmethane or with Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate. *Journal of Photochemistry and Photobiology*. .
- Souto, EB, Wissing, SA, Barbosa, CM, & Müller, RH (2004). Hidrojel formülasyonlarına dahil edilmeden önce ve sonra SLN ve NLC'nin fiziksel stabilitesinin değerlendirilmesi. *Avrupa eczacılık ve biyofarmasötik dergisi* , 58 (1), 83-90.
- Stiefel, C., & Schwack, W. (2015). Photoprotection in changing times—UV filter efficacy and safety, sensitization processes and regulatory aspects. *International journal of cosmetic science*, 37(1), 2-30.
- Stiefel, C. ve Schwack, W. (2014). Kozmetik UV filtrelerinin cilt proteinlerine karşı reaktivitesi: Boc-lysine, Boc-Gly-Phe-Gly-Lys-OH, BSA ve jelatin ile model çalışmaları. *Uluslararası kozmetik bilimi dergisi* , 36 (6), 561-570.
- Stoeckelhuber, M., Scherer, M., Peschel, O., Leibold, E., Bracher, F., Scherer, G. ve Pluym, N. (2020). Tek bir oral veya dermal dozdan sonra UV filtresi Uvinul A plus®'in insan metabolizması ve idrar atılım kinetiği. *Uluslararası hijyen ve çevre sağlığı dergisi* , 227, 113509 . .
- Sul, C., Morocho-Jacomel, A., Lima, F., Marques, G., Rodriguez, W., Julcal, C., Del Rocio Abanto Robles, E., Rosado, C., Velasco, M. ve Baby, A. (2020). Farklı film/bariyer oluşturucu maddeler içeren biyoaktif bir güneş kreminin in vitro su direnci değerlendirmesi., 17, 1-14.

- Şen Tangül "Deri Yaşlanması ve Antioksidanların Önemi" Ankara Ecz. Fak. Derg. / J. Fac. Pharm. Ankara, 40(1): 36-53, 201
- Teixeira Gomes, J. V., Cherem Peixoto da Silva, A., Lamim Bello, M., Rangel Rodrigues, C., & Aloise Maneira Corrêa Santos, B. (2019). Molecular modeling as a design tool for sunscreen candidates: a case study of bemotrizinol. *Journal of molecular modeling*, 25, 1-11.
- Umar, K., Ajay, B., Ruchi, T., Phar., M., Bihani, S. ve Sushma, G. (2013). FARMASÖTİK SÜSPANSİYON TEKNOLOJİLERİNDEKİ GELİŞMELER VE PATENTLER. *Biyolojik ve Bilimsel Görüş Dergisi*, 1, 372-380. <https://doi.org/10.7897/2321-6328.01420> .
- Validation of Analytical Procedures. Proceedings of the International Conference on Harmonisation (ICH). Commission of the European Communities, 1996.
- Van Hau, Tan. "Uses and mechanism of action of main ingredients in sunscreen products." (2024).
- Varga-Medveczky, Z., Kocsis, D., Naszlady, M. B., Fónagy, K., & Erdő, F. (2021). Skin-on-a-chip technology for testing transdermal drug delivery—Starting points and recent developments. *Pharmaceutics*, 13(11), 1852. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111852>
- Vielhaber G, Grether-Beck S, Koch O, Johncock W, Krutmann J (Mart 2006). "> veya =360 nm emilim maksimum değerine sahip güneş kremleri, insan dermal fibroblastlarında UVA1 kaynaklı matris metalloproteinaz-1, interlökin-1 ve interlökin-6 ekspresyonuna karşı optimum koruma sağlar". *Photochem Photobiol Sci* .
- Yapar, E. A., & Tanrıverdi, S. T. (2016). Yaşlanma Karşıtı Kozmetik Yaklaşımlar Ve Ürün Bileşenleri. *Balikesir sağlık bilimleri dergisi*, 5(2), 99-109.
- YAZAN, Yasemin. "Cilt yaşlanması karşıtı dermakozmetik ürünlerde gelecek jenerasyon." *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 28.6 (2008): 182-185.
- YENER, Gülgün. "Yaşlanma Karşıtı Maddeleri Taşıyıcı Sistemler." *Türkiye Klinikleri Kozmetik Dermatoloji Özel Dergisi* 10.1 (2017).

Yenilmez, E., YURTDAŞ KIRIMLIOĞLU, G., ŞENEL, B., & BAŞARAN, E., (2017). Topikal Uygulama İçin Diritromisin Yüklü Eudragit® (R) RS 100 Nanopartiküllerinin Hazırlanması, Karakterizasyonu ve İn Vitro Değerlendirilmesi. *LATIN AMERICAN JOURNAL OF PHARMACY* , cilt 36, sayı 11, 2203-2212.

Zhai, Y. J., Guo, C. Y., Hou, J. N., Zhang, W. D., & Zhai, G. X. (2011). Preparation and in vitro characterization of apigemin-loaded nanostructured lipid carriers. *Zhong yao cai= Zhongyaocai= Journal of Chinese Medicinal Materials*, 34(6), 962-965.

Zou, W., Ramanathan, R., Urban, S., Sinclair, C., King, K., Tinker, R. ve Bansal, V. (2022). Güneş kremi testi: Eleştirel bir bakış açısı ve gelecek yol haritası. *TrAC Analitik Kimya Trendleri* , 157 , 116724.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Emel YOLDAŞ

**Yabancı Dil:** İngilizce

**E-Posta:**

**Eğitim:**

İlköğretim: Mithatpaşa İlköğretim Okulu

Lise: Sakarya Anadolu Lisesi

Lisans: İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

**Mesleki Deneyim:**

2018-2019: Sakarya Karasu Devlet Hastanesi

2019-2020: Sakarya İl Sağlık Müdürlüğü

2020-(Halen): Sakarya Yenikent Devlet Hastanesi

**Mesleki Birlik**

**Üyeliği:**

20. Bölge Sakarya Eczacı Odası, 2016