

**FARKLI BOYUT VE ŞEKİLLERDEKİ ZnO
TOZLARININ EMÜLSİYON İÇERİSİNDEKİ
DAVRANIŞLARI VE GÜNEŞ KORUMA
PERFORMANSLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Burcu Ceren DABAK

Eskişehir, 2016

**FARKLI BOYUT VE ŞEKİLLERDEKİ ZnO TOZLARININ EMÜLSİYON
İÇERİSİNDEKİ DAVRANIŞLARI VE GÜNEŞ KORUMA
PERFORMANSLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Burcu Ceren DABAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ender SUVACI

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Haziran, 2016

Bu Tez Çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 1505F422 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Burcu Ceren DABAK'ın "Farklı Boyut ve Şekillerdeki ZnO Tozlarının Emülsiyon İçerisindeki Davranışları ve Güneş Koruma Performanslarının Değerlendirilmesi" başlıklı tezi 09.06.2016 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Anabilim dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Adı Soyadı</u>	İmza
Üye (Tez Danışmanı) :	Prof. Dr. ENDER SUVACI
Üye :	Doç. Dr. EMEL ÖZEL
Üye :	Prof. Dr. MUSTAFA ANIK

Enstitü Müdürü

ÖZET

FARKLI BOYUT VE ŞEKİLLERDEKİ ZnO TOZLARININ EMÜLSİYON İÇERİSİNDEKİ DAVRANIŞLARI VE GÜNEŞ KORUMA PERFORMANSLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Burcu Ceren DABAK

Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Haziran, 2016

Danışman: Prof. Dr. Ender SUVACI

ZnO cildi zararlı UV ışınlarından geniş spektrumda özellikle de UVA bölgesinde koruyabilen aktif bir güneş kremi içeriğidir. Ancak mikron boyutlu ZnO görünür ışığı yansıtması ve saçması sebebi ile güneşten koruyucunun cilt üzerinde beyaz bir etki bırakmasına sebep olmaktadır. Araştırmacılara göre partikül boyutunun nanometre skalasına düşürülmesi ile görünür ışığın yansıtılması azaltılıp transparan bir görünüm elde edilebilmektedir. Ancak, nano partiküller deri altına penetre olabilirler ve aglomere olmaya eğilimlidirler bu sebeple kullanımında endişe ve çekinceler olmaktadır. Bu çalışmanın bilimsel amacı, ZnO nano partiküllerinin UV filtre özelliklerini korurken negatif etkilerini elimine etmek amacı ile tasarlanmış nano birincil tanelere sahip mikron boyutlu plaka şekilli MicNo olarak adlandırılan ZnO tozlarının üretimleri esnasında başlangıç kaynağı, sıcaklık gibi parametrelerin etkilerinin tespit edilmesidir. MicNo tozlarının üretimi T₁-T₁₅ sıcaklıkları arasında 1-8 saat süreyle kesikli deney grupları şeklinde iki farklı çinko kaynağı kullanılarak yapılmıştır. Bu deneyler sonucunda MicNo tozlarının oluşum mekanizmasına parametrelerin etkileri tespit edilmiştir. Bu çalışmanın teknolojik amacı ise bu tasarlanmış şekle sahip tozlar için önformülasyon çalışmaları yapılması ve uygun kıvamlaştırıcının tespit edilip MicNo tozları için özel bir formülasyon hazırlanmasıdır. Bu amaca paralel olarak son ürün haline getirilen MicNo tozlarının güneşten koruyucu bir formülasyon içerisinde ticari ZnO tozları ile performans karşılaştırılması yapılmıştır. MicNo tozlarının xanthan gum kıvamlaştırıcı ile reolojik olarak uyum sağladığı ve uzun süre çökmediği belirlenmiş ve böyle bir formülasyon hazırlanmıştır. %0-20 ZnO içerecek şekilde hazırlanan güneş kremi formülasyonlarına performans testleri bağımsız bir laboratuvarda uygulanmıştır. Özellikle ZnO oranının %20 olduğu formülasyonlarda MicNo tozlarının ticari tozlara göre 2,5 kata kadar daha iyi güneşten koruma sağlarken transparanlık anlamında da ticari ürünlerden üstün olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Çinko oksit, İnorganik UV filtre, Güneşten koruyucu formülasyonu.

ABSTRACT

EVALUATION OF BEHAVIOURS OF VARIOUS SIZE AND SHAPE ZnO POWDERS IN EMULSIONS AND THEIR SUN PROTECTION PERFORMANCE

Burcu Ceren DABAK

Department of Materials Science and Engineering

Anadolu University, Graduate School of Sciences, June, 2016

Supervisor: Prof. Dr. Ender SUVACI

ZnO is an active ingredient of commercial sunscreens and it protects skin from harmful UV radiation particularly in UVA. However, micron sized ZnO reflects and scatters the visible light, making the sunscreen appear white on the skin. According to previous studies, decreasing particle size to nanometer scale results in less scattering of visible light, leading to increase in transparency. However, nanoparticles can penetrate into the skin and also have a tendency to agglomerate in an uncontrolled manner. The scientific objective of this study was to determine the effects of synthesis conditions on the production process of designed micron-size platelet-shaped zinc oxide with primary nanoparticles (MicNo) to ensure the UV filtration properties of ZnO nanoparticles while eliminating the nanoparticles' negative effects. Interrupted experiments were done at T₁-T₁₅ temperatures for 1-8 hours with 2 different zinc-sources such that the formation mechanism of MicNo could have been revealed. The technological objective of the study was to determine base formulation with thickeners for this designed MicNo particles to formulate a sunscreen. Furthermore, we compared the sun protection performances of designed MicNo particles with commercial ZnO powders in formulated sunscreens. It has been observed that MicNo particles dispersed in an aqueous xanthan gum thickener containing gel-like suspension and they are not settled down even after several months. Therefore xanthan gum was chosen as thickener for further formulation studies. Formulations with %0-%20 ZnO were prepared and sun protection tests were performed by an independent laboratory. Especially in the formulations with %20 ZnO, MicNo particles exhibited up to 2,5 times better sun protection factor while maintaining the higher transparency values with respect to commercially available nano ZnO particles that are marketed as transparent UV filters.

Keywords: Zinc oxide, Inorganic UV filter, Sunscreen formulation.

TEŞEKKÜR

2008 yılında akademik danışmanım olduğu günden bugüne kişisel gelişimim için bana büyük katkılarda bulunan, proje tabanlı çalışmayı öğrenmemi sağlayan, bilimsel bakış açısını ve disiplinli çalışmalarını her zaman örnek alacağım saygıdeğer hocam Ender SUVACI'ya çok teşekkür ederim.

Değerli katkıları ile formülasyon çalışmalarının gerçekleşmesini sağlayan, bana laboratuvarlarını açan Yeditepe Kozmetik Araştırma ve Üretimi Birimi'nden (YUKOZ) Sn. İsmail ASLAN ve Sn. Bekir Çakıcı'ya çok teşekkür ederim; onlar olmadan bu çalışmanın bu aşamalara gelmesi mümkün değildi. Yeditepe Üniversitesi'nde geçirdiğim günler boyunca bana yardımlarını asla esirgemeyen tüm YUKOZ çalışanlarına emekleri ve zamanları için çok teşekkür ederim.

Bütün cihazlarına erişebildiğimiz, öğrencilerinden asla bir şey esirgemeyen, kendinizi geliştirmemenin imkansız olduğu Anadolu Üniversitesi Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Bölümü ve tüm çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Bu çalışmaya ilk başladığımda herşeyi öğrendiğim destekleri sayesinde çalışmamı bitirebildiğim sevgili Uğurcan ÖZÖĞÜT'e, laboratuvar çalışmalarına başladığım lisans günlerimden bu yana bana sonsuz sabırla destek olan sevgili Cem AÇIKSARI'ya, yüksek lisans günlerinde tanışma fırsatı bulduğum yine her konuda bana destek olan Şükrü Can'a çok teşekkür ederim.

Grubumuza sonradan katılan ancak herşeyi danışabildiğim beraber çok güzel zamanlar geçirdiğim ve bana her konuda yardımcı olan Sn. Dr. Meral AKKOYUN'a, grubumuzun laboratuvar koordinatörü olan ancak hepimizin annesinin Eskişehir şubesi olarak gördüğü hep yanımızda olup bizi düşünen Sn. Sevinç DAĞ'a, hiçbir ricamı geri çevirmeyen her zaman bana yardımcı olan sevgili Pınar ŞENGÜN'e, beraber çok çalışmalar yaptığımız bana sabır ile destek olan sevgili Bülent ALKAN'a ve tüm Suvacı Araştırma Grubu üyelerine; katkıları, emekleri ve destekleri için sonsuz teşekkür ederim.

3 yıl süren bu çalışmanın bugüne gelmesinde kuşkusuz çok büyük katkıları bulunan, beni her zaman destekleyen ve güç veren, beraber gülüp ağlayabildiğim canım arkadaşlarım Ozan UYLAS, Tayfun ÖZMEN, Betül KAYTAZ ve Zeynep Begüm SALCI'ya herşey için çok teşekkür ederim.

Bu çalışmayı tamamlamak uzun ve zorluklar ile dolu bir maraton gibiyken başından sonuna her zaman sabırla yanımda olan, asla düşmeme izin vermeyen en büyük destekçim, beraber yeni bir hayata adım attığımız Mert HALLAÇ'a çok teşekkür ederim.

Son olarak maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olup bana cesaret veren babam Adem DABAK'a, annem Benan DABAK'a ve sevgili kardeşim Öykü Doğa DABAK'a çok teşekkür ederim. Sizler olmadan bu tezin gerçekteşmesi mümkün olamazdı; iyi ki varsınız.

Burcu Ceren DABAK

Haziran 2016

.../.../20....

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 edilemeyen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal 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 sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

.....
(İmza)

.....
(Adı-Soyadı)

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GÜNEŞTEN KORUYUCULAR.....	4
2.1. Güneş Işımları ve Zararları.....	4
2.2. Güneşten Koruyucuların Sahip Olması Gereken Özellikler.....	6
2.3. Güneşten Koruyucuların Sınıflandırılması.....	7
2.3.1. Kimyasal (organik) filtrelerin kullanıldığı güneşten koruyucular.....	7
2.3.2. Fiziksel (inorganik) filtrelerin kullanıldığı güneşten koruyucular.....	13
2.4. Fiziksel Filtre Kullanılan Ürünlerde Karşılaşılan Problemler.....	14
2.4.1. Beyazlık etkisi.....	14
2.4.2. Toksikite problemleri.....	20
2.4.3. Aglomerasyon problemi.....	21
3. MicNo® PARTİKÜL TEKNOLOJİSİ.....	24
4. GÜNEŞTEN KORUYUCU ÜRÜNLERİN ÜRETİMİ VE PERFORMANS TESTLERİ.....	26
4.1. Güneşten Koruyucu Ürünlerin Üretimi.....	26
4.2. Güneşten Koruyucu Ürünlerin Performans Testleri.....	31
5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	36
5.1. Optimizasyon Çalışmaları.....	36

5.1.1. Sentez parametrelerinin optimizasyonu	37
5.2. Formülasyon Çalışmaları.....	38
5.2.1. Ön formülasyon çalışmaları.....	38
5.2.2. Formülasyonda kullanılacak tozların karakterizasyonları.....	39
5.2.3. Formülasyonların karakterizasyonları	43
6. SONUÇLAR.....	45
6.1. Optimizasyon Çalışmaları	45
6.1.1. Sentez parametrelerinin optimizasyonu	45
6.2. Formülasyon Çalışmaları.....	64
6.2.1. Formülasyonda kullanılacak tozların karakterizasyonları.....	64
6.2.2. Ön formülasyon çalışmaları	71
6.2.3. Formülasyonların karakterizasyonları	81
KAYNAKÇA.....	94
ÖZGEÇMİŞ	

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Organik UV filtrelerin sınıflandırılması ve özellikleri.....	8
Tablo 2.2. Enviromental Working Group UV filtrelerin EWG risk puanlaması ve tespit edilmiş olumsuz etkileri.....	10
Tablo 5.1. Formülasyonlar ve Formülasyonda Kullanılan Hammaddelerin.....	41
Tablo 5.2. Hazırlanan Formülasyonların Örnek Numaraları ve UV Filtre Miktarları.....	44
Tablo 6.1. Formülasyonda kullanılan tozların Scherrer denklemi ile hesaplanan kristalit boyutları.....	64
Tablo 6.2. Mastersizer ölçümü sonuçlarından elde edilen d10, d50 ve d90 değerleri.....	66
Tablo 6.3. Formülasyonda kullanılan tozların BET yüzey ölçüm cihazı sonuçları ve hesaplanan eşdeğer küresel çapları.....	68
Tablo 6.4. Formülasyonların pH, viskozite ve zeta potansiyelleri.....	82
Tablo 6.5. Güneşten koruyucu ürünlere uygulanan testlerin sonuçları.....	86
Tablo 6.6. Formülasyonların % geçirgenlik değerleri.....	87
Tablo 6.7. Genel sonuç tablosu.....	88
Tablo 6.8. MicNo tozlarının üstün özellikleri.....	89

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Elektromanyetik Spektrum.....	4
Şekil 2.2. UVA ve UVB Işınlarnın Deriden Penetrasyonları.....	5
Şekil 2.3. Organik ve İnorganik güneşten koruyucu ürünlerin çalışma Mekanizmalar.....	7
Şekil 2.4. UV filtrelerin karşılaştırılması.....	14
Şekil 2.5. Fiziksel içerikli güneş kremlerindeki beyazlık etkisi.....	15
Şekil 2.6. Saçılan ışığın şiddeti ve partikül boyutu ilişkisi.....	16
Şekil 2.7. Beyazlık Etkisinin Tane Boyutu İle Değişiminin Ten Üzerinde Gösterilmesi.....	17
Şekil 2.8. Farklı Boyutlardaki ZnO Tozlarının Film Olarak Transparanlıklarının Karşılaştırılması.....	17
Şekil 2.9. Partiküllerin ışıkla etkileşim mekanizmalarına tane boyutunun etkisi.....	18
Şekil 2.10. ZnO ve TiO ₂ 'nin geçirgenlik grafikleri.....	21
Şekil 2.11. Nano ZnO'nun yaratabileceği potansiyel riskler.....	21
Şekil 2.12. Agrega ve aglomera oluşumu.....	22
Şekil 2.13. Mie teorisine göre Tane boyutu ve UV koruması ilişkisi.....	23
Şekil 3.1. (a) Kontrolsüz bir araya gelmiş ,(b) kontrollü olarak bir araya getirilmiş nano yapıların şematik görüntüsü.....	24
Şekil 3.2. Nano birincil tanelere sahip plaka şekilli ZnO tozları.....	25
Şekil 4.1. Emülsiyon Çeşitleri.....	28
Şekil 4.2. Tipik bir güneşten koruyucu içeriği.....	29
Şekil 4.3. Fiziksel emülsiyon instabiliteleri.....	30
Şekil 4.4. Geniş spektrumda koruma sağlayan bir ürün.....	33
Şekil 4.5. pH'ın partikül yüzeylerindeki net yüke etkisi.....	34
Şekil 5.1. MicNo tozları üretim akış şeması.....	36
Şekil 5.2. Formülasyonların hazırlanma akış şeması.....	42
Şekil 5.3. PMMA HD-6 plaka.....	44
Şekil 6.1. Kaynak A ve Kaynak B başlangıç tozuyla yapılan sentezlerin yıkama ve kurutma sonrası XRD desenleri.....	46

Şekil 6.2. Kaynak A başlangıç tozu kullanılarak yapılan sentezin yıkama ve kurutma basamaklarında sonraki SEM görüntüsü.....	46
Şekil 6.3. Kaynak B başlangıç tozu kullanılarak yapılan sentezin yıkama ve kurutma basamaklarında sonraki SEM görüntüsü.....	47
Şekil 6.4. Kesikli deney sonrası her 10°C’de bir alınan numunelerin XRD desenleri.....	48
Şekil 6.5. Kesikli deney sonrası her 10°C’de bir alınan numunelerin XRD desenlerinden hesaplanan dönüşüm yüzdeleri.....	49
Şekil 6.6. Kesikli deney çalışmasında a) T ₁ ‘de alınan numunenin b) T ₂ ‘de alınan numunenin SEM görüntüleri.....	50
Şekil 6.7. Kesikli deney çalışmasında a) T ₃ ‘de alınan numunenin b) T ₄ ‘de alınan numunenin ve c) T ₅ ‘de alınan numunenin SEM görüntüleri.....	51
Şekil 6.8. Kesikli deney çalışmasında a) T ₆ ‘da alınan numunenin b) T ₇ ‘de alınan numunenin ve c) T ₈ ‘de alınan numunenin SEM görüntüleri.....	52
Şekil 6.9. Kesikli deney çalışmasında a) T ₉ ‘da alınan numunenin b) T ₁₀ ‘da alınan numunenini ve c) T ₁₁ ‘de alınan numunenin SEM görüntüleri.....	53
Şekil 6.10. Kesikli deney çalışmasında a) T ₁₂ ‘de alınan numunenin b) T ₁₃ ‘de alınan numunenin ve c) T ₁₄ ‘de alınan numunenin SEM görüntüleri.....	54
Şekil 6.11. Kesikli deney çalışmasında T ₁₅ ‘de alınan numunenin SEM görüntüsü.....	55
Şekil 6.12. Kesikli deney sonuçlarının toplu şeması.....	56
Şekil 6.13. T ₇ , T ₉ ve T ₁₁ ’de 1’er saat yapılan sentezlerin yıkama ve kurutma sonrası XRD desenleri.....	57
Şekil 6.14. T ₇ , T ₉ ve T ₁₁ ’de 1’er saat yapılan sentezlerin yıkama ve kurutma sonrası XRD desenlerinden yapılan dönüşüm hesaplamaları.....	57
Şekil 6.15. T ₇ ‘de 1 saat yapılan sentezin yıkama ve kurutma basamakları sonrası SEM görüntüsü.....	58
Şekil 6.16. a) T ₉ ’da ve b) T ₁₁ ’de 1’er saat yapılan sentezin yıkama ve kurutma basamakları sonrası SEM görüntüsü.....	59
Şekil 6.17. T ₇ ’de yapılan sentezden her saatbaşı alınan numunelerin yıkama ve kurutma sonrası XRD desenleri.....	59
Şekil 6.18. T ₇ ’de yapılan sentezden her saatbaşı alınan numunelerin yıkama ve kurutma sonrası XRD desenlerinden hesaplanan dönüşüm yüzdeleri....	60

Şekil 6.19. T ₇ 'de yapılan kesikli deney çalışmasında a) 0. saatte alınan numunenin b) 1. saatte alınan numunenin SEM görüntüleri.....	60
Şekil 6.20. T ₇ 'de yapılan kesikli deney çalışmasında a) 2. saatte alınan numunenin b) 3. saatte alınan numunenin c) 4. saatte alınan numunenin SEM görüntüleri.....	61
Şekil 6.21. T ₇ 'de yapılan kesikli deney çalışmasında a) 5. saatte alınan numunenin b) 6. saatte alınan numunenin c) 7 saatte alınan numunenin SEM görüntüleri.....	62
Şekil 6.22. T ₇ 'de yapılan kesikli deney çalışmasında 8. saatte alınan numunenin SEM görüntüsü.....	63
Şekil 6.23. Formülasyon çalışmalarında kullanılan tozların XRD desenleri.....	64
Şekil 6.24. Mikron boyutlu ZnO tozu tane boyut dağılım grafiği.....	65
Şekil 6.25. Nano boyutlu ZnO tozu ve Z-Cote-HP1 tozu tane boyut dağılım grafikleri.....	65
Şekil 6.26. MicNo-1 tozu tane boyut dağılım grafikleri.....	66
Şekil 6.27. MicNo-2 tozu ve MicNo-3 tozu tane boyut dağılım grafikleri.....	67
Şekil 6.28. Mikron boyutlu ZnO SEM görüntüsü.....	68
Şekil 6.29. a) Nano boyutlu ZnO tozlarının b)Z-Cote HP1 tozlarının SEM görüntüleri.....	69
Şekil 6.30. a) MicNo-1 ve b) MicNo-2 tozlarının SEM görüntüleri.....	70
Şekil 6.31. MicNo-3 tozunun SEM görüntüsü.....	71
Şekil 6.32. Ağırlıkça %0,9 kıvamlaştırıcı içeren jellerin hazırlandıkları an.....	72
Şekil 6.33. Ağırlıkça %0,9 kıvamlaştırıcı içeren jellerin hazırlandıktan 5 saat sonraki durumları.....	72
Şekil 6.34. Ağırlıkça %0,9 kıvamlaştırıcı içeren jellerin hazırlandıktan 24 saat sonraki durumları.....	73
Şekil 6.35. Ağırlıkça %0,9 xanthan gum kullanılarak mekanik karıştırıcı ile hazırlanan jelin modül grafiği.....	74
Şekil 6.36. Ağırlıkça %0,9 xanthan gum kullanılarak ultrasonik tip ile hazırlanan jelin modül grafiği.....	74
Şekil 6.37. Ağırlıkça %0,9 poliakrilik asit kullanılarak mekanik karıştırıcı ile hazırlanan jelin modül grafiği.....	75

Şekil 6.38. Ağırlıkça %0,9 poliakrilik asit kullanılarak ultrasonik tip ile hazırlanan jelin modül grafiği.....	75
Şekil 6.39 Ağırlıkça %0,9 Poly acrylic acid kullanılarak mekanik karıştırıcı ile hazırlanan jelin modül grafiği.....	76
Şekil 6.40. Ağırlıkça %0,9 Poly acrylic acid kullanılarak ultrasonik tip ile hazırlanan jelin modül grafiği.....	76
Şekil 6.41. High shear mixer kullanılarak ağırlıkça %0,9 xanthan gum ile hazırlanan jelin modül grafiği.....	77
Şekil 6.42. High shear mixer kullanılarak ağırlıkça %0,9 poliakrilik asit içeren formülasyonlar.....	77
Şekil 6.43. Ağırlıkça %0,9 xanthan gum high shear mixer kullanılarak hazırlanan jelin modül grafiği.....	78
Şekil 6.44. Ağırlıkça %0,9 xanthan gum ve %0,3 ZnO kullanılarak high shear mixer ile hazırlanan jelin modül grafiği.....	78
Şekil 6.45. Ağırlıkça %0,9 Poly acrylic acid kullanılarak high shear mixer ile hazırlanan jelin modül grafiği.....	79
Şekil 6.46. Ağırlıkça %0,9 Ultrez (Poly acrylic acid) ve %0,3 ZnO kullanılarak high shear mixer ile hazırlanan jelin modül grafiği.....	79
Şekil 6.47. %0,9 xanthan gum ve %1 %2 %3 MicNo kullanılarak hazırlanan formülasyonlar.....	80
Şekil 6.48. %0,9 Poliakrilik asit ve %1 %2 %3 MicNo kullanılarak hazırlanan formülasyonlar.....	80
Şekil 6.49. Hazırlanan formülasyonların genel görüntüleri.....	81
Şekil 6.50. Ağırlıkça %10 UV filtre içeren formülasyonların SPF sonuçları.....	84
Şekil 6.51. Ağırlıkça %15 ve %20 UV filtre içeren formülasyonların SPF sonuçları.....	85
Şekil 6.52. SPF ve %geçirgenlik ölçümlerinin hata payları ile birlikte grafikleri.....	88
Şekil 6.53. (a) Kontrolsüz bir araya gelmiş nano yapıların şematik görüntüsü (b) kontrollü olarak bir araya getirilmiş nano yapıların şematik görüntüsü.....	8

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre son 10 yılda cilt kanseri vakalarında artış gözlenmektedir. Mevcut durumda, dünyada her yıl 2-3 milyon melanom dışı cilt kanseri ve 132.000 melanom vakası görülüyor. Her 3 kanserden birisi cilt kanseri olarak teşhis edilirken Cilt Kanseri Vakfı'nın istatistiklerine göre her 5 Amerikalı'dan birisi hayatları boyunca bir kez cilt kanserine yakalanıyor. Başka risk faktörleri de bulunmasına rağmen cilt kanserine genellikle güneşten gelen mor ötesi (UV) radyasyonlarına maruz kalma sebebi ile görülür.

Ozon tabakası inceldikçe atmosfer koruyuculuğunu kaybetmekte ve Dünya'nın yüzeyine ulaşan UV radyasyonu artmaktadır. %10'luk bir ozon tabakası kaybının 300.000 melanom dışı cilt kanseri ve 4500 melanom vakası ile sonuçlanacağı tahmin ediliyor (Dünya Sağlık Örgütü). UV radyasyonuna aşırı maruz kalmak cilt kanserinin başlıca sebeplerindendir (Euro melanoma). Kişilerin kendilerini korumak için alabileceği birçok önlem vardır. Kurulduğu 1979 yılından bu yana Skin Cancer Foundation en az SPF-15 içeren bir güneşten koruyucunun kullanımını ve öğle saatlerinde güneşe direk maruz kalmamak gibi temel önlemlerin alınmasını tavsiye etmektedir.

Güneşten koruyucu ürünlerde kullanılan aktif filtreler etki mekanizmalarına göre organik filtreler ve inorganik filtreler olarak ikiye ayrılmaktadır. Organik filtreler yapılarında meydana gelen kimyasal reaksiyonlar ile koruma sağlarken deride kızarıklık kaşıntı gibi yan etkiler yaratabilmektedir. Öte yandan inorganik filtreler ise kimyasal reaksiyonlar olmadan fiziksel olaylar ile UV ışınlarına karşı koruma sağlarlar (Antoniou vd., 2007). Günümüzde birçok güneş kreminin içerisinde organik filtreler bulunmaktadır. Ancak artan bilinç ile tüketiciler inorganik filtreler içeren formülasyonlara yönelmeye başlamıştır. Geniş spektrumda koruma sağlayabilme, fotostabil olma, kızarıklık ve kaşıntı gibi etkilerin yok edilmesi gibi yetenekleri olan çinko oksit ve titanyum dioksit tozları en sık kullanılan inorganik filtrelerden birisidir (Innes ve ark., 2002).

Çinko oksit formülasyonlar içerisinde kullanıldığı zaman üreticiler ve tüketiciler bazı problemler ile karşılaşabilmektedir. Mikron boyutlarda kullanılan çinko oksit tozu cilde uygulandığı zaman beyazlık etkisi olarak adlandırılan ve arzu edilmeyen beyaz bir görüntüye sebep olmaktadır. Ayrıca mikron boyutlu çinko oksit tozları büyük tane boyutları sebebi ile cilde uygulandığında pütürlü bir his bırakmaktadırlar (Wang ve ark., 2010; Serpone ve ark., 2007).

Kullanıcılar bu durumları estetik bulmamakta ve mikron boyutlu çinko oksit içeren ürünleri kullanmaktan kaçınmaktadırlar.

Tüm bu problemleri çözmek adına bilim insanları çinko oksit tozunun tane boyutunun nano boyutlara kadar küçültülmesini çözüm olarak sunmuşlardır. Nano boyutlardaki çinko oksit tozu hem daha yüksek korumalar elde edilmesine olanak sağlamakta hem de mikron boyutlu çinko oksit kullanımında doğacak sorunları çözebilmektedir. Ancak nano partiküller bilim insanları ve tüketicilerin gözünden uzun vadede etkileri bilinmeyen ve henüz tamamen güvenli kabul edilmeyen tozlardır. Nano partiküllerin küçük tane boyutları deriden penetre olarak vücut dolaşımına katılmalarına sebep olabileceği ilk endişelerden birisidir (Wang ve ark., 2010; Osmond ve Mccall, 2010). Bunun yanında bu tozların üretimi esnasında ve ürünlerde kullanıldığı sırada solunma ihtimalleri de dikkat çeken problemlerden birisidir. Üreticiler için ise üretim esnasından nano tozların yüksek yüzey enerjisi sebebi ile topaklanmaları ve mikron boyutlu tozlar gibi davranmaları bir diğer sorundur (Schilling ve ark., 2010).

Nano tozların kullanımı ile karşılaşılabilecek sorunları çözmek için grubumuzun geliştirdiği inovatif bir çözüm olan MicNo toz teknolojisi gelişmeye açık bir teknolojidir. MicNo teknolojisi ilk olarak grubumuzda Ozan Özer'in yaptığı yüksek lisans çalışması sırasında geliştirilmiştir (Özer, 2006). Ön çalışma niteliğindeki bu çalışmada başlangıç malzemesi olarak çinko nitrat kullanılmıştır. Solvotermal sentez esnasında gliserin ve metanol çözücüleri kullanılmış ve plaka şekilli metal-organik kompleksleri elde edilmiştir. Elde edilen plaka şekilli metal-organik komplekslere ısı işlem uygulanması ile 20-40 nm küresel ZnO tanelerinden oluşan plakalar elde edilmiştir. Ardından bu çalışma temel alınarak başka bir yüksek lisans çalışmasında geliştirme çalışmaları yapılmıştır (Yılmazoğlu, 2009). Bu çalışmada ise üretim ile ilgili geliştirme çalışmaları yapılmış. Sentez sonrasında uygulanan basamaklar da tek tek ele alınıp üzerinde çalışılmış ve üretim süresi kısaltılıp üretilen toz miktarı arttırılabilmektedir.

Bu çalışmalara ek olarak yine grubumuzda TÜBİTAK 1001 projesi kapsamında üretilen bu tozların sitotoksikite ve genotoksikite etkileri *in-vitro* olarak test edilmiştir ve bir de yüksek lisans tezi hazırlanmıştır (Özöğüt, 2013).

Plaka şekilli olarak tasarlanmış ZnO ile nano boyutlu ZnO tozlarına insan deri fibroblast primer kültür hücrelerinde (TIG-114) *in-vitro* sitotoksikite (MTT) ve genotoksikite (KOMET) testleri uygulanmış ve plaka şekilli tozlarının nano boyutlu ticari ZnO tozlarına göre daha az toksik olduğu görülmüştür.

TÜBİTAK 1001 proje çıktısı olarak elde edilen sonuçlarda, *in-vitro* toksikoloji testleri ile nano ZnO tozunun plaka şekilli MicNo tozuna göre sitotoksik etkisinin fazla olduğu tespit edilmiştir. MicNo tozları ile 40 µg/ml'lik konsantrasyona kadar hücre canlılığı üzerinde olumsuz etkisi olmazken konsantrasyon 50 µg/ml'ye ulaştığında ise hücre canlılığını %60 oranında düşürdüğü tespit edilmiştir. Hücre canlılığındaki bu ani değişimin şekil etkisinden dolayı hücre yüzeyi ile etkileşime giren ZnO miktarının artışı ile hücrenin ortamla olan metabolik etkileşimi engellemesine bağlanmıştır. MicNo tozları KOMET test sonuçlarına göre hücre üzerinde sitotoksik etki göstermezken genotoksik etkisinin nano ZnO tozunun gösterdiği genotoksik etkiye göre oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir (Özöğüt, 2013).

Grubumuzda yapılan önceki çalışmalarda güneşten koruyucu bir son ürün için MicNo tozları üretim prosesinin tam olarak optimize edilmemiş ve tozların son ürün şeklinde güneşten koruyucu üretimleri ve kalite kontrol testleri yapılmamıştır.

Bu tasarlanmış tozlar ticari tozlardan farklı oldukları için güneş kremi içerisinde farklı davranacakları düşünülmektedir ancak nasıl davranacağı ve formülasyonlarının nasıl yapılacağı ile ilgili deneyler yapılmamıştır. Tüm bu eksiklikleri gidermek adına bu çalışmanın amaçlarını 2 ana grupta toparlayabiliriz. İlki bilimsel amaç olan ürettiğimiz tasarlanmış plaka şekilli tozların üretim basamaklarının optimize edilerek endüstride uygulanmaya uygun hale getirilmesidir. İkinci amaç ise teknolojik amaç olarak üretilen tasarlanmış plaka şekilli tozların emülsiyon içindeki davranışlarının tespit edilip uygun bir emülsiyon hazırlanıp güneşten koruyucu ürün üretim denemelerinin yapılmasıdır.

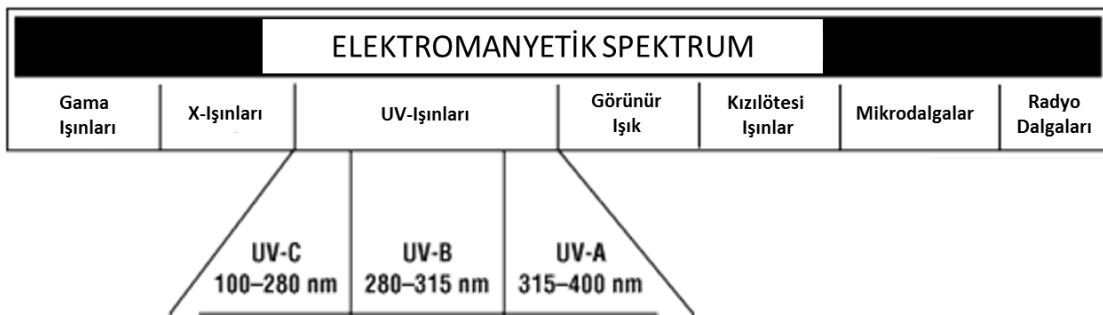
Bu tezin organizasyonu 1. bölümünde konu hakkında genel bilgi sahibi olunması ve amacın tanımlanması için "Giriş ve Amaç" olarak belirlenmiştir. 2. bölümde ise Güneşten koruyucu ürünler hakkında bilgi verilmiş, sahip olmaları gereken özellikler tanımlanmış ve sınıflandırılmaları yapılmıştır. Kullanılan UV filtre tiplerine göre yapılan bu sınıflandırmada organik ve inorganik filtrelerden bahsedilmiş ardından inorganik filtrelerin kullanıldığı ürünlerde karşılaşılan beyazlık etkisi, toksisite ve aglomerasyon problemlerinden bahsedilmiştir. 3. bölümde MicNo partikül teknolojisinden bahsedilmiş 4. bölümde ise güneşten koruyucu ürünlerin üretimi ve performans testleri ile ilgili literatür çalışmaları yer almıştır. 5. bölümde deneysel çalışmalardan bahsedilmiştir 6. bölümde bu çalışmaların sonuçları paylaşılmıştır. Son olarak 7. bölümde ise genel değerlendirme yapılmış ve gelecekte yapılabilecek çalışmalardan bahsedilmiştir.

2. GÜNEŞTEN KORUYUCULAR

2.1. Güneş Işınları ve Zararları

Güneş ışınları dünya üzerindeki yaşamın devam etmesi için vazgeçilmezdir. Güneşten gelen ışınların elektromanyetik spektrumu Şekil 2.1’de verilmiştir. Elektromanyetik spektrum, ışınların dalgaboyu, frekans ve enerjilerine göre kategorilere ayrılır. Radyo dalgaları en düşük enerjiye sahip olan en yüksek dalgaboylu dalgalardır. Mikrodalgalar daha yüksek enerjilere sahiplerdir enerji sıralamasında ardından kızılötesi, görünür ışık, UV-ışınları, x-ışınları ve gamma ışınları gelmektedir. Bu ışınların büyük bir kısmı atmosfer sayesinde Dünya’nın yüzeyine ulaşamaz. Bize ulaşabilen dalgalar; UV-ışınlarının bir kısmı, görünür ışık, kızılötesi ışınların bir kısmı ve radyo dalgalarıdır. Sonuç olarak insanlara gama ışınları ve x-ışınları gibi potansiyel ölümcül etkileri olabilen ışınlar insanlara ulaşamazlar. Başka bir deyişle Dünya’ya ulaşabilen ışınlar içerisinde en büyük enerjiye sahip olan UV-ışınlarıdır (Bakı ve Alexander, 2015).

Düzenli olarak güneş ışınlarına maruz kalma ve cilt kanseri arasındaki ilişki ilk kez 19. yüzyılda doktorlar tarafından değerlendirilmiş ve 20. yüzyılın başlarında hayvanlar üzerinde yapılan deneyler ile doğrulanmıştır. UV ışınlarının oldukça zararlı olduğu bulunmuş ve DNA onarımının hücre ölümü ve mutasyon gibi zararlı etkilerin uzaklaştırılmasında önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır (Gruijl, 1999). Bu sebeplerle UV ışınlarından korunmak büyük önem taşımaktadır.

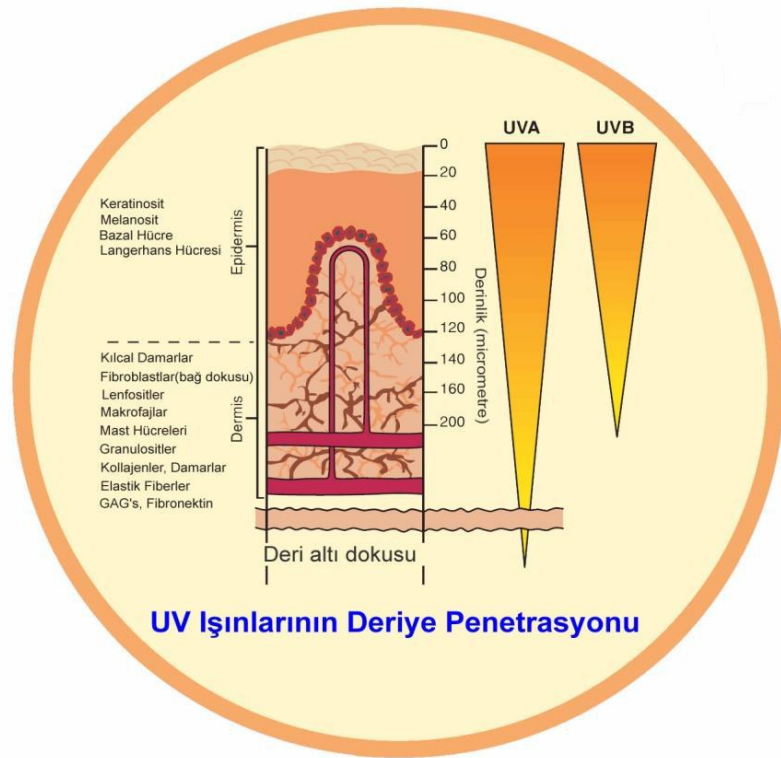


Şekil 2.1. Elektromanyetik Spektrum

Kaynak: <https://www.ccohs.ca>

Güneşten gelen ultraviyole ışınları dalga boylarına göre üçe ayrılır; UVC (dalgaboyu 280 nm ve altı), UVB (dalgaboyu 280-315nm) ve UVA (dalgaboyu 315-400 nm) (Gruijl, 1999).

Dünya'ya ulaşabilen ışınların %50'si 400-700 nm dalgaboyu aralığındaki görünür ışıktır. Ozon tabakası 290 nm dalgaboyu ve altındaki neredeyse bütün UVC ışınlarını ve UVB ışınlarının büyük bir kısmını absorplamaktadır. Dünya'ya ulaşan UV ışınlarının %90'ı UVA iken %10 UVB ışınlarıdır (Nelson, 2005). Kochevar'a göre Dünya'ya ulaşan toplam güneş ışınlarının %50'si kızılötesi ışınlar, %0,5 UVB ve %6'sı ise UVA ışınlarıdır (Kochevar ve ark., 1999). Şekil 2.2'de ise UV ışınları ve deri üzerindeki etkileri verilmiştir. Görüldüğü gibi UVB ışınları deriden çok derin olmayan epidermis tabakasına kadar penetre olabilir ve güneş yanığı ve kızarıklıkların oluşumuna sebep olur. Ek olarak UVB ışınları cilt kanseri oluşumunun önde gelen sebeplerinden birisidir. Kızarıklık ve kısa süreli acı çabuk görülen etkileri olsa da arka planda deriye verdiği zarar zaman içerisinde artmaktadır bu da birçok çeşit cilt kanseri oluşmasına sebep olur (Bakı ve Alexander, 2015).



Şekil 2.2. UVA ve UVB Işınlarının Deriden Penetrasyonları
Kaynak: Yılmazoğlu, 2009

UVA ışınları ise daha derinlerdeki dermis tabakasına kadar ulaşabilir. Kısa vadede bronzlaşmaya sebep olan UVA ışınları bir sağlık belirtisi gibi gözükse de uzun vadede ciddi zararları vardır. 1970'lere kadar UVA ışınları göreceli olarak zararsız kabul edilmiştir.

Cildin daha derin tabakalarına dermise ulaşabilen UVA ışınlarının cilt kanseri oluşumuna daha çok katkıda bulunduğu ise son zamanlarda yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır. UVA ışınları ışık etkisi ile yaşlanmada (fotoyaşlanma) etkili olması ile de bilinir. Ek olarak UVA ışınları bağışıklık sistemini de olumsuz etkilemektedir. Dünya'ya ulaşabilen UV ışınları içerisinde %90 oranında UVA bulunduğu düşünülecek olursa UVA ışınlarından da korunmanın önemi ortaya çıkmaktadır (Bakı ve Alexander, 2015; Shaath, 2005a).

Cilt kanseri ile güneş ışınları arasındaki bağlantı anlaşıldıktan sonra güneşten korunmanın çok önemli olduğu anlaşılmıştır. Güneşin zararlı etkilerinden korunmak için gün ortasında doğrudan güneşe maruz kalmamaya dikkat edilmesi, UV koruyucu kıyafetler tercih edilmesi, şapka takılması önerilmektedir. Kişilerin kendilerini korumak için alabileceği birçok önlem vardır. Kurulduğu 1979 yılından bu yana Skin Cancer Foundation en az SPF-15 içeren bir güneşten koruyucunun kullanımını tavsiye etmektedir.

2.2. Güneşten Koruyucuların Sahip Olması Gereken Özellikler

Güneşten koruyucuların, güneş yanıklarını engellemek ve insanları ciddi cilt hasarlarından korumak için sahip olması gereken bazı özellikler vardır. Öncelikle, bir güneşten koruyucu UV radyasyonunu geniş spektrumda yani UVA ve UVB bölgelerini kapsayacak şekilde absorblamalı ve/veya yansıtmalıdır. Başka bir deyişle ciltte oluşan kızarıklardan ve güneş yanıklarından sorumlu olan UVB radyasyonundan korunmak yeterli değildir. Bronzlaşmadan sorumlu olan UVA radyasyonundan da korunmak oldukça önemlidir çünkü UVA radyasyonunun ciltte ışık etkisiyle yaşlanma (fotoyaşlanma), akut ve kronik fotodermatoz ve bağışıklık sisteminde düşüş gibi etkileri olduğu görülmüştür (Schaefer, 1998). Bu sebeple modern güneşten koruyucular tüm spektrumda korumayı hedefleyen filtreler içermektedirler. Bu ürünler ışık altında kararlı (fotostabil) olmalıdır ve absorbladıkları enerjiyi fotofiziksel ve fotokimyasal olarak yayarken reaktif oksijen türlerini ya da başka reaktif ara ürünleri oluşumuna neden olmamalıdır. Bu ürünler cildi örtmeli ve cildin üzerinde uzun süreyle kalmalıdır. İdeal olarak iyi bir güneşten koruyucu stratum corneum tabakasında kalmalı ancak daha derin cilt tabakalarına penetre olmamalı ve hücreler arasında taşınarak DNA'ya zarar vermemelidirler (Serpone ve ark., 2007; Nohynek ve Schafer, 2001).

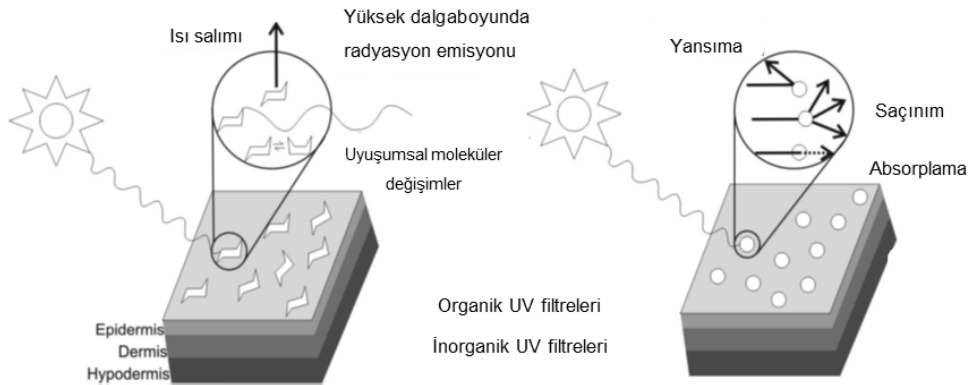
Son olarak modern bir güneşten koruyucu, suya dayanıklı, tatsız, renksiz, kokusuz ve formülasyon hazırlanmasında problem çıkarmayacak şekilde olmalıdır.

2.3. Güneşten Koruyucuların Sınıflandırılması

Güneşten koruyucu ürünler formülasyonlarında kullanılan UV filtrelerinin çeşitlerine göre kimyasal (organik) içerikli ve fiziksel (inorganik) içerikli olmak üzere iki ana başlığa ayrılırlar. UV filtrelerinin sınıflandırılmalarının sebebi ise farklı mekanizmalar ile güneşten koruma sağlamalarıdır.

2.3.1. Kimyasal (organik) filtrelerin kullanıldığı güneşten koruyucular

Şekil 2.3'te görüldüğü gibi kimyasal içerikli güneş kremleri güneş ışınlarına maruz kaldıklarında yapılarında meydana gelen kimyasal reaksiyon ile UV ışınlarını absorplarlar. Organik bileşikler yüksek yoğunluktaki UV ışınlarını daha yüksek enerji durumlarına uyarılarak absorplarlar. Bu fazla enerji, yüksek dalga boylarının emisyonu ile ya da izomerleşme ve ısı salınımı gibi fotokimyasal prosesler ile harcanır (Antoniou ve ark., 2007). Ancak bu reaksiyonlar deri üzerinde bazı problemlere yol açabilmektedir. Absorplama mekanizması kimyasal reaksiyonlar sonucunda olduğu için UV ışınları altında oluşan bu reaksiyonlar deride kızarıklık, kaşıntı, yara gibi problemler doğurabilmektedir. Ayrıca kimyasal içerikli güneşten koruyucular UV ışınlarını absorplarırken serbest radikallerin oluşumuna sebep olabilir ve bu serbest radikaller collagen, elastin ya da deri hücrelerine zarar verebilirler. Bu nedenlerle kimyasal içerikli güneş kremlerinin kullanımı konusunda kaygılar bulunmaktadır (Jain ve Jain, 2010).



Şekil 2.3. Organik ve İnorganik güneşten koruyucu ürünlerin çalışma mekanizmaları

Kaynak: Manaia ve ark., 2013

Organik filtreler UVA, UVB ya da her ikisini de absorblayan filtreler olarak 3 gruba ayrılırlar. Ancak UVA ve UVB bölgelerinin ikisinde de tamamen koruma sağlayabilen bir kimyasal filtre yoktur. Günümüzde birçok güneşten koruyucu geniş spektrumda koruma sağlayabilir bu UVB ve UVA da koruma sağlayan filtrelerin beraber kullanılması ile mümkündür. Organik filtreler 6 ana grupta toplanabilir bunlar; aminobenzoatlar, benzofenonlar, sinnamatlar, dibenzoilmetanlar, salisilatlar ve misellerdir. Bu sınıflandırma ve bu sınıflara ait en sık kullanılan filtrelerin hangi UV bandından etkili olduğunun bulunduğu tablo Tablo 2.1’de verilmiştir (Nash, 2006).

Tablo 2.2. Organik UV filtrelerin sınıflandırılması ve özellikleri

Kimyasal sınıf	UV filtre adı	Absorpsiyon yaptığı UV bandı UVB (290–320 nm) UVA (320–400 nm) UVAII (320–340 nm)
Aminobenzoatlar	Oktil dimetil-p-aminobenzoat	UVB
Benzofenonlar	Benzofenon-3	UVB and UVA II
Sinnamatlar	Oktil metoksisinnamat	UVB
Dibenzoilmetanlar	Avobenzon	UVA
Salisilatlar	Oktil salisilat	UVB
Miseller	2-fenil-benzimidazol-5-sulfonik asit	UVB

Kaynak: Nash, 2006

Aminobenzoatlardan para-aminobenzoik asit (PABA) türevleri ise bütün dünyada 1960 yılından beri kötü bir popülariteye sahiplerdir ve yerlerini PABA içermeyen ürünlere bırakmışlardır. Bunun temel sebebi benzer kimyasal yapılar ile kullanıldıklarında hassasiyet oluşturmaları ile beraber cilt ve kıyafetlerde leke bırakmalarındır bu nedenle pazardan yavaş yavaş çekilmektedirler (Moloneyve ark., 2002).

Benzofenonlar genellikle saklaması zor kimyasallardır. Ayrıca kozmetik formülasyonlarda çözünmeleri de zordur. Benzofenonlarda birçok çeşit bulunmaktadır fakat en çok kullanılanı benzofenon-3 diğer ismi le oksibenzon'dur (Shaath, 2005b ;Nash, 2006). Oksibenzon, Avrupa'da 1980 yılından itibaren UVA filtre olarak kullanılmakta ve genellikle başka UVB filtreleri ile kombinlenerek yüksek güneş koruma faktörleri edilmektedir (Schauder ve Ippen, 1997; Moloney ve ark., 2002).

Sinnamatlar en erken geliştirilen filtrelerdendir ve oktil metoksisinnamat ise hala en çok kullanılan UVB filtrelerinden birisidir (Roelandts, 1998). Yeni sinnamatlardan oktosirilen birçok güneşten koruyucu üründe başka filtreler ile kombine olarak bulunmaktadır ve suya dayanıklılığı ve dibenzoylmetanların fotostabilitesini arttırmaktadır (Schauder ve Ippen, 1997; Moloney ve ark., 2002).

Dibenzoylmetanlar göreceli olarak yeni UV filtrelerdendir. Avobenzon birçok formülasyonda kullanılan UV filtrelerdendir. Ancak fotostabilite ile ilgili problemleri olduğu fark edilmiştir. Aynı zaman UVA bölgesinde koruma sağlayabilen tek organik filtredir (Shaath, 2005b ;Nash, 2006).

Salisilatlar 300-310 nm arasında zayıf UV absorblayıcılar olmalarına rağmen, stabilite, yüksek tolerans profilleri ve su dışında çözünebilirlikleri sayesinde birçok güneşten koruyucuda başka filtreler ile kombinlenerek kullanılmaktadırlar (Moloney ve ark., 2002).

Misellerden ise 2-fenil-benzimidazol-5-sulfonik asit suda çözünürlüğü olan ve yüksek erime noktası olan beyaz bir toz şeklindedir. Ancak pH değişikliklerinde etkilenmesi formülasyonlardaki kullanımını sınırlandırmaktadır (Shaath, 2005b).

Yeni fotostabil kimyasalların geliştirilmesini hala devam etmektedir. Bu yeni filtrelerin başlıca dezavantajları fiyatlarının eski filtrelere göre yüksek olmasıdır (Moloney ve ark., 2002).

Enviromental Working Group (EWG) isimli kar amacı gütmeyen bir kuruluşun insanları bilgilendirmek adına hazırladığı Tablo 2.2'de organik filtrelerin ve inorganik filtrelerin 10-1 arasında EWG risk puanlaması ve görülmüş yan etkileri verilmiştir. Bu tablonun da özetlediği gibi organik filtrelerin deriden penetre olabildikleri, hormon sistemini etkileyebildikleri, anne sütüne karışabildikleri ve deri üzerinde alerjik etkilere sebep olduğu birçok çalışma ile kanıtlanmıştır.

Toksisite endişesi düşük olan filtrelelere bakıldığında ise bu filtrelerin 4 adet olduğu ve ikisinin kimyasal ikisinin fiziksel filtreler olduğu görülmektedir. Hepsi aynı EWG risk puanına sahip olmasına rağmen kimyasal filtreler düşük miktarlarda olsa da deriden penetrasyon ve alerji oluşturma gibi olumsuz etkilere hala sahip oldukları görülmektedir. Fiziksel filtrelerde ise penetrasyon miktarı oldukça azken deride alerji oluşturma hiç görülmemektedir.

Tablo 2.2. *Enviromental Working Group UV filtrelerin EWG risk puanlaması ve tespit edilmiş olumsuz etkileri*

Kimyasal	EWG Risk Puanı	Deriden Penetrasyon	Hormonel Bozulma	Deride Alerji	Referanslar
Toksisite endişesi yüksek olan UV filtreler					
Oksibenzon	8	Nerdeyse bütün Amerikalılarda saptanmış; Anne sütünde tespit edilmiş; laboratuvar çalışmalarında deriden % 1-9 oranında penetrasyon saptanmış	Vücutta östrojen gibi davranır; hayvanlarda sperm üretimini etkiler; kadınlarda endometriozis oluşumu ile ilişkilendirilir.	Göreceli olarak yüksek oranlarda deri alerjisi	Janjua 2004, Janjua 2008, Sarveiya 2004, Gonzalez 2006, Rodriguez 2006, Krause 2012
Octinoxate (Oktil metoksisinnamat)	6	Anne sütünde tespit edilmiş; laboratuvar çalışmalarında deriden %1'den daha az penetrasyon saptanmış	Hormon tipinde aktivite; Üreme sistemi, hayvan çalışmalarında tiroid ve davranışsal değişiklikler	Ortalama oranlarda deri alerjisi	Krause 2012, Sarveiya 2004, Rodriguez 2006, Klinubol 2008

Kaynak: <https://www.ewg.org/sunscreen/report/the-trouble-with-sunscreen-chemicals/>

Tablo 2.2. (Devam) *Enviromental Working Group UV filtrelerin EWG risk puanlaması ve tespit edilmiş olumsuz etkileri*

Kimyasal	EWG Risk Puanı	Deriden Penetrasyon	Hormonel Bozulma	Deride Alerji	Referanslar
Toksosite endişesi ortalama olan UV filtreler					
Homosalat	4	Anne sütünde tespit edilmiş; Laboratuvar ve insan çalışmalarında deriden %1'den daha az penetrasyon saptanmış	Östrojen, androjen ve progesteron bozulması	-	Krause 2012, Sarveiya 2004, SCCNFP 2006
Oktisalot	3	Laboratuvar çalışmalarında deriden penetrasyon saptanmış	-	Nadiren deri alerjisi raporlanmış	Walters 1997, Shaw 2006 Singh 2007
Oktosirilen	3	Anne sütünde tespit edilmiş; laboratuvar çalışmalarında deriden penetrasyon saptanmış		Göreceli olarak yüksek oranlarda deri alerjisi	Krause 2012, Bryden 2006, Hayden 2005
Toksosite endişesi düşük olan UV filtreler					
Titanyum diokisit	2 (topikal), 6 (toz yada sprey)	Deriden penetrasyon ile ilgili bulgu yok	Hormonların bozulması ile ilgili kanıt yok	Deri alerjisi görülmemiş	Gamer 2006, Nohynek 2007, Wu 2009, Sadrieh 2010, Takeda 2009, Shimizu 2009, Park 2009, IARC 2006b

Kaynak: <https://www.ewg.org/sunscreen/report/the-trouble-with-sunscreen-chemicals/>

Tablo 2.2. (Devam) *Enviromental Working Group UV filtrelerin EWG risk puanlaması ve tespit edilmiş olumsuz etkileri*

Kimyasal	EWG Risk Puanı	Deriden Penetrasyon	Hormonel Bozulma	Deride Alerji	Referanslar
Toksisite endişesi düşük olan UV filtreler					
Çinko oksit	2 (topikal), 4 (toz yada sprey)	İnsan gönüllülerde %0,01'den daha az deriden penetreasyon görülmüş.	Hormonların bozulması ile ilgili kanıt yok	Deri alerjisi görülmemiş	Gulson 2012, Sayes 2007, Nohynek 2007, SCCS 2012
Avobenzon	2	Çok az deriden penetrasyon görülmüş	Hormonların bozulması ile ilgili kanıt yok	Göreceli olarak yüksek oranlarda deri alerjisi	Klinubol 2008, Bryden 2006, Hayden 2005, Montenegro 2008
Mexoryl SX	2	İnsan gönüllülerde %0,16'dan daha az deriden penetreasyon görülmüş.	Hormonların bozulması ile ilgili kanıt yok	Çok nadir deri alerjisi	Benech-Kieffer 2003, Fourtanier2008

Kaynak: <https://www.ewg.org/sunscreen/report/the-trouble-with-sunscreen-chemicals/>

Bazı organik filtrelerin alerjik etkilere sebep olduğu, ciltte hassasiyet yarattığı ve dermisten penetre olup kan dolaşımına karıştığı birçok klinik çalışmanın sonucunda görülmüştür. Organik filtrelerin fotostabiliteyi ise enkapsüle edilmemişlerse ya da stabilize edilmemişlerse değişkenlik göstermektedir (Schlossman ve Shao, 2005).

Kimyasal UV filtrelerinin kullanımı günümüzde sorgulanmaya başlandığı için kullanıcılar inorganik içerikli güneşten koruyuculara yönelmiş ve üreticiler bu güneşten koruyucuların üretilmesi ile ilgili ciddi çalışmalar yapmaya başlamışlardır.

2.3.2. Fiziksel (inorganik) Filtrelerin Kullanıldığı Güneşten Koruyucular

Fiziksel güneşten koruyucu ürünler ise kimyasal reaksiyonlar olmadan UV ışınlarını absorplayarak ya da saçarak koruma sağlamaktadırlar. Bu mekanizmalar deride oluşabilecek herhangi bir alerjik reaksiyona neden olmazken fiziksel filtrelerin insan vücudu üzerinde de olumsuz bir etki yarattığına rastlanmamıştır. Fiziksel güneşten koruyucu ürün içeriklerinin en bilinen örnekleri ZnO ve TiO₂' dir. ZnO ve TiO₂ fotostabildirler yani UV ışınlarına maruz kalsalar bile güneşten koruyuculuk kabiliyetlerini tamamen kaybetmezler. Alerji yaratma potansiyelleri ve hassasiyet oluşturma ihtimalleri de düşüktür (Wang ve ark., 2010). Aynı zamanda fiziksel içerikler kimyasal içeriklere göre daha geniş bir spektrumda koruma sağlarlar (Maier ve Korting, 2005).

Bu sebeplerden ötürü güneşten koruyucu ürünlerde, fiziksel filtrelerin kimyasal filtreler yerine daha çok tercih edilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. İnorganik bir güneşten koruyucu ışığı yansıtma konusunda oldukça başarılı da olsa cilde uygulandığında opak ve beyaz bir görüntüye sebep olur ve bu kozmetik açıdan kabul edilebilir bir durum değildir. Metal-oksitlerin kozmetik olarak kabul edilebilir olmaları için TiO₂ and ZnO partiküllerinin tane boyutlarının 20-50 nm civarında olması gereklidir (Serpone ve ark., 2007).

Fiziksel filtrelerinin performanslarını kendi içinde karşılaştırmak istersek TiO₂'ye oranla ZnO'nun geniş spektrumda bir koruma sağlaması ve UVA koruyuculuğunun daha yüksek olması önemli bir avantajdır. Güneş kremi üreticisi Badger tarafından hazırlanan Şekil 2.4'de ZnO'nun TiO₂ ile ve dünyada kullanılan diğer güneşten koruyucu ürün içerikleriyle karşılaştırılması gösterilmektedir. Şekilden anlaşıldığı gibi bu alanda ZnO'nun rakibi yoktur. Öte yandan ZnO TiO₂'den daha düşük bir refraktif indekse (TiO₂=2.6 ve ZnO=1,9) sahip olduğu için mikron boyutlarda TiO₂'den daha az beyaz bir görünüme sebep olacaktır (Wang e ark., 2010). Bunlara ek olarak ZnO tahriş etmeyen yapısından ve de kan durdurucu özelliğinden dolayı UV bloklama özelliklerine ek olarak tedavi edici uygulamalarda da kullanılabilir (Innes ve ark., 2002). Çinko oksit bu sebeplerden dolayı bu alanda kullanılabilir en iyi seçenek olarak öne çıkmaktadır.

Bu problemi çözenin yolu ise yüzeyden saçılan ışık oranının azaltılmasıdır (Innes ve ark., 2002). Güneşten koruyucu tene uygulandıktan sonra beyazlık etkisinin görüntüsü Şekil 2.5’de verilmiştir.



Şekil 2.5. Fiziksel içerikli güneş kremlerindeki beyazlık etkisi

Kaynak: <http://www.nanoandme.org/nano-products/cosmetics-and-sunscreen>

Tek partikülden saçılan ışığın şiddeti, tane boyutunun, kırınım indisinin ve de ortamın kırınım indisinin bir fonksiyonudur. Mie teorisine göre, partiküllerin tane boyutu ışığın dalga boyundan küçük olduğunda, partikülden saçılan ışığın şiddeti aşağıdaki Eşitlik 2.2’deki denklige göre verilmektedir.

$$I_s = \frac{Nd^6}{\lambda^4} \left| \frac{m^2-1}{m^2+2} \right|^2 I_i \quad (2.2)$$

Bu denklikte;

I_s : Bir partikülden saçılan ışığın şiddeti

N: Partiküllerin sayısı

I_i : gelen ışığın şiddeti

d: partikül çapı

λ : gelen ışığın dalga boyu

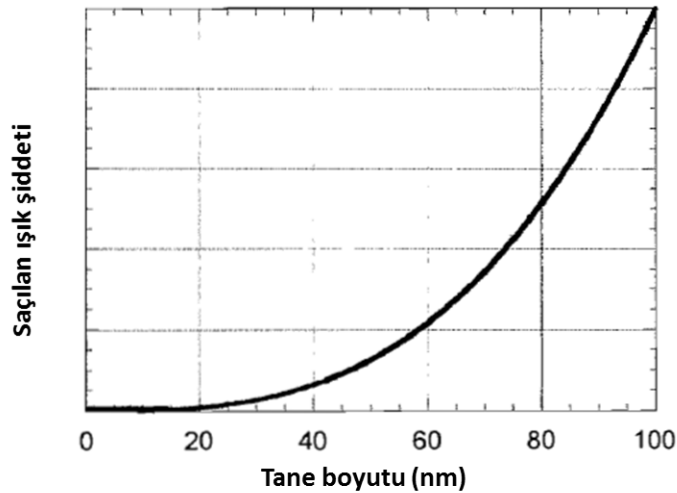
m: göreceli kırınım indisi (partikülün kırınım indisi/matrisin kırınım indisi)

Eşitlikte görüldüğü gibi saçılan ışığın şiddeti partikül çapının 6. kuvvetiyle orantılıdır, bu sebeple partikül boyutunun büyümesiyle ışığın saçınımının arttığı söylenebilmektedir. İçerisinde yüzdece ağırlık olarak sabit miktarda partikül bulunduran solüsyonlarda ise Eşitlik 2.2. Eşitlik 2.3 olarak güncellenmiştir.

Bu durumda saçılan ışığın şiddeti partikül çapının 3. Kuvvetiyle orantılıdır. Saçılan ışığın şiddeti ile partikül boyutu arasındaki bu ilişki Şekil 2.6'da verilmiştir (Innes ve ark., 2002).

$$I_s \propto \frac{Nd^3}{\lambda^4} \left| \frac{m^2-1}{m^2+2} \right|^2 I_i \quad (2.3)$$

Bu durumda beyazlık etkisi probleminin çözümünün saçılmayı azaltmak olduğu bunu sağlamak için de tane boyutu küçültmek gerektiği açıkça görülmektedir. Öte yandan tane boyutu çok küçültülürse saçılmanın dominant etkisi yerini absorpsiyonun korumasına bırakabilir (Schlossman and Shao, 2005).

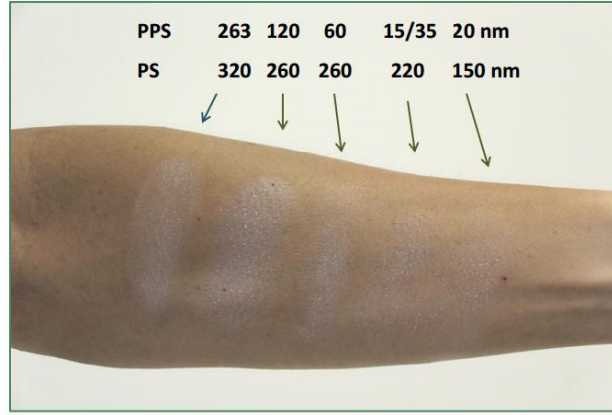


Şekil 2.6. Saçılan ışığın şiddeti ve partikül boyutu ilişkisi

Kaynak: Innes vd., 2002

Şekil 2.7'de tane boyutu ile beyazlık etkisinin değişimini cilt üzerinde uygulama ile gösteren bir çalışma verilmiştir. Bütün tozlar Kaprilik/Kaprilik trigliserit içerisinde %20 olarak dağıtılmış ve ciltte uygulanmıştır. Şekilde pps birincil tane boyutunu, ps ise tane boyutunu ifade etmektedir.

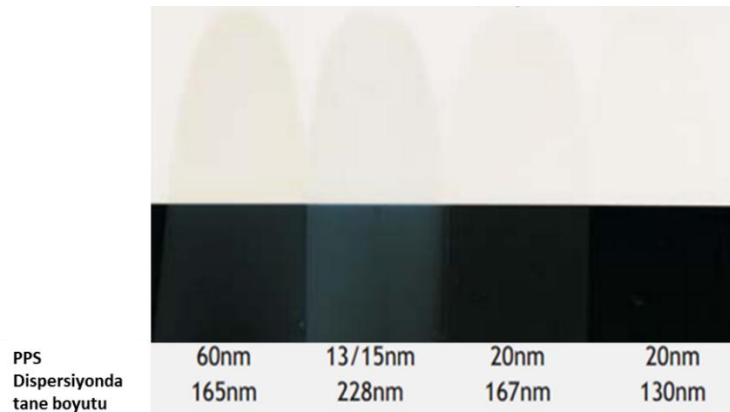
Şekilde görüldüğü gibi birincil tane boyutu 60 nm olan toz ile 120 nm olan toz aynı beyazlık etkisine sebep olmuşlardır. Bunun temel sebebi nano malzemelerin yüksek yüzey enerjileri sebebi ile topraklanmaları ve bu toprakların ışıkla tek bir büyük partikül gibi etkileşime girmesidir.



Şekil 2.7. Beyazlık Etkisinin Tane Boyutu İle Değişiminin Ten Üzerinde Gösterilmesi

Kaynak: <http://www.koboproductsinc.com/>

Şekil 2.8’de ise %15 ZnO tozlarını içerecek şekilde hazırlanan formülasyonların 12 mm kalınlığında filmler halindeki transparanlık karşılaştırmaları verilmiştir. En küçük tane boyutu sahip olan 13/15 nm tozların ikincil tane boyutu olarak adlandırdığı süspansiyon içerisindeki tane boyutları 228 nm ile içlerindeki en büyük tane boyutudur. Görüldüğü gibi 60 nm olan toz en büyük birincil tane boyutuna sahip olan toz olmasına rağmen 13/15 nm tozdan daha az beyazlık etkisine sebep olmuştur bunun sebebi yine aglomerasyon derecesidir.

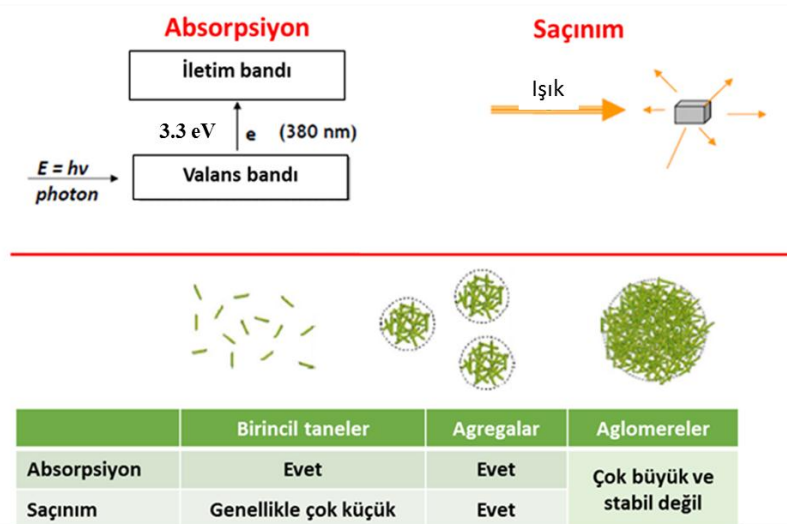


Şekil 2.8. Farklı Boyutlardaki ZnO Tozlarının Film Olarka Transparanlıklarının Karşılaştırılması

Kaynak : <http://www.koboproductsinc.com/>

Bu durum Şekil 2.9'da etkin mekanizmaların aglomerasyon durumundaki değişimleri gösterilmiştir. Nano boyutlara inildiğinde beyazlık etkisi görünmemesinin başka bir deyişle saçılan ışığın azalmasının sebebi ise partiküllerin saçılım yapmak için çok küçük olması yani absorpsiyon mekanizmasının daha baskın bir hale gelmesidir. Aynı şekilde küçük boyutlu partiküller sistem içerisinde topaklanıp aglomereler haline geldiklerinde de absorpsiyon yapmak için çok büyüktür. Şekilde'de görüldüğü gibi agregalar ise hem absorpsiyon hem de saçılım yapabilirler. Bu sebeple güneşten koruyucular içerisinde kullanılan partiküllerin agregalar haline gelmeleri istenen durumdur.

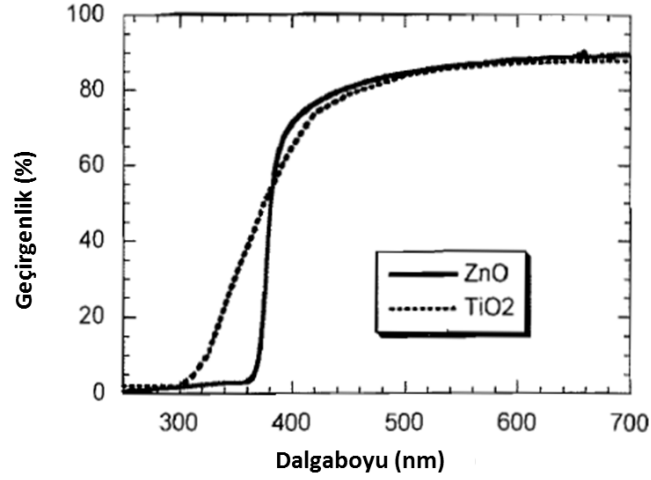
ZnO UV ışınlarını kuvvetli bir şekilde absorblarken görünür ışığı da saçan bir yarıiletkenidir. UV ışınlarını absorblanması Şekil 2.9'da gösterildiği gibi fotonun enerjisini valans bandından iletim bandına elektron atlatmak için kullanılması ile yapılmaktadır. ZnO band genişliği yaklaşık olarak 3,3 eV'dur ve buna karşılık gelen dalga boyu 380 nm'dir. TiO₂'nin ise band genişliği 3,4 eV'dur ve 365 nm'ye karşılık gelmektedir. Bu dalgalıların altındaki tüm ışıklar ZnO ve TiO₂ tarafından absorblanabilmektedir. Öte yandan bu dalgalıların üstündeki ışıklar ise absorblanamaz bu da ZnO'nun geniş spektrumda koruma sağlayan UVA bölgesini de neredeyse tamamen içerisine alan bir yapısı olduğu ve bu konuda TiO₂'den daha başarılı olduğunu göstermektedir (Innes ve ark., 2002).



Şekil 2.9. Partiküllerin ışıkla etkileşim mekanizmalarına tane boyutunun etkisi

Kaynak: <http://www.koboproductsinc.com/>

Ayrıca elektron enerji durumlarındaki farklılıklar (ör. bant yapısı), sebebi ile UV bölgesinde daha keskin bir koruma bitişi ZnO ile elde edilebilmektedir. Bu durum Şekil 2.10'da gösterilmiştir. Şekil'de görüldüğü gibi TiO₂ 300 nm ve üzeri dalgalı boyuna sahip ışıklarda ZnO kadar başarılı bir koruma sağlayamamaktadır (Innes ve ark., 2002).



Şekil 2.10. ZnO ve TiO₂'nin geçirgenlik grafikleri

Kaynak: Innes ve ark., 2002

Kozmetik endişelerin yanı sıra büyük tane boyutu güneş kremi uygulanırken ve uygulandıktan sonra istenemeyen pütürlü bir etki yaratmaktadır (Wang ve ark., 2010). Endüstriyel ve akademik alanda fark edildiği üzere, kullanıcılar daha çok beyazlık etkisinden dolayı organik içerikli UV absorblayıcılara yönelmiştir. Bu yüzden üstün ve güvenli UV koruması sağlamak için inorganik yapıların minimum beyazlık etkisine ve maksimum şeffaflığa sahip olarak üretilmesi hedeflenmektedir (Innes ve ark., 2002). Üretim teknolojilerindeki gelişmeler TiO₂ ve ZnO' in nanopartiküllerin (20-100nm) ulaşılabilirliğini daha kolay kılmıştır. Nano boyutlu tozların kullanıldığı yeni formülasyonlar geleneksel kremlerde göze hoş görünmeyen cilt üzerinde kalan beyaz görüntü problemini çözerken daha az viskoz bir ürün yaratıp deriye daha kolay emilim sağlar (Newman ve ark.,2009). Ancak nanoboyutlu tozların kullanımı beyazlık etkisini çözmek ile beraber başka problemler ortaya çıkmasına da neden olmaktadır.

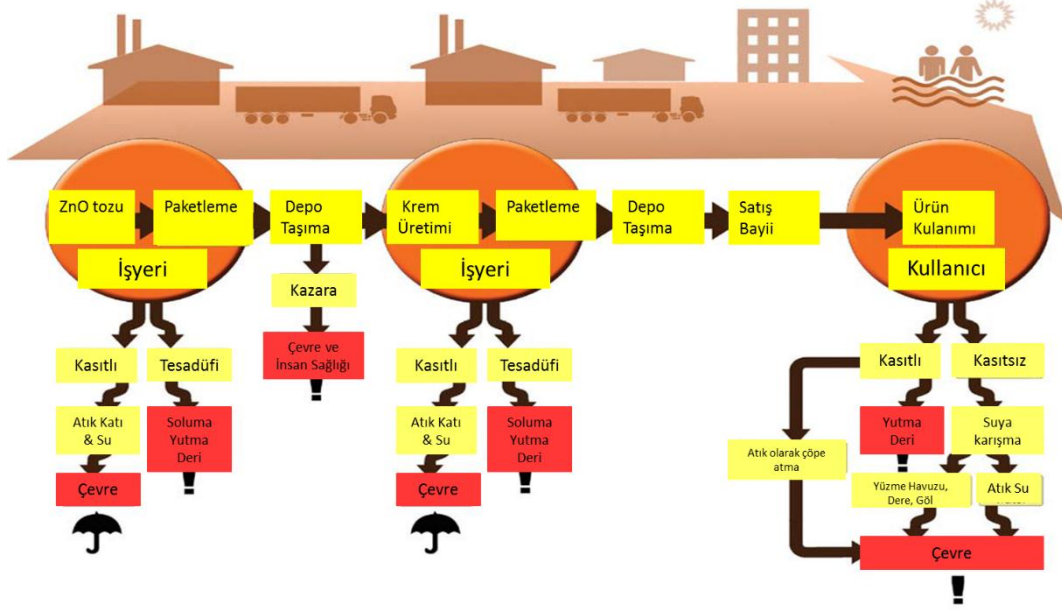
2.4.2. Toksikite problemleri

Nanopartiküller artan yüzey alanı-hacim oranları nedeniyle geleneksel boyuttaki hallerinden farklı özellikler gösterdikleri için deriden penetre olmaları halinde bu yeni özelliklerin beklenmeyen sonuçlar doğurabilme ihtimali üzerinde durulmaktadır (Wang ve ark., 2010).

Ancak bu metal oksit nano tozlar deriden penetre olmazlar ise bu partiküllerin sistemik etkileri ile ilgili endişeye de gerek kalmadığı için kullanımlarında bir sakınca kalmaz. Genel olarak araştırma sonuçları bu metal oksitlerin deriden penetre olmadıklarını derinin üst kısmında (stratum corneum) kaldıklarını göstermektedir (Nash, 2006). Yani bilimsel kanıtların çoğu nanopartiküllerin güneş kremlerinde kullanılmasının insan sağlığı için riskinin olmadığını ya da bu riskin göz ardı edilebileceğini söylemektedir (Nohynek ve Dufour, 2012).

Ancak nanopartiküller ile ilgili tek endişe deriden penetre olmaları ihtimali değildir. Osmond ve Mccall yaptıkları çalışmada nano ZnO tozlarının üretiminden ürünün kullanımına ve son olarak imhasına kadar bütün basamaklardaki riskleri değerlendirmişlerdir. Endişelerden ilki kullanılan nano partiküllerin üretildikleri yerlerde toz ya da aerosol parçacıkları olarak havada asılı kalmaları durumunda zaman içerisinde çalışanlar tarafından solunabilme, yutulabilme ihtimali ve bu tozların deriden penetre olma ihtimalidir. İkinci endişe ise bu tozların üretildikleri yerlerden güneşten koruyucuların üretildikleri yerlere taşınırken çevre ve insan sağlığına zarar verebilecek şekilde doğaya karışmasıdır. Üçüncü endişe yine nano partiküllerin üretimi esnasından olduğu gibi güneşten koruyucular üretilirken işçilerin riskleri ve tozun yanlışlıkla ya da özellikle çevreye salınması riskleridir. Bir başka endişe ise kullanılan güneşten koruyuculardan çevreye kontrolsüz partikül yayımıdır. Örneğin güneşten koruyucu kullanılıp havuz ya da denize girilmesi veya duş alınması ile nano partiküllerin su sistemine karışmasıdır (Osmond ve Mccall, 2010).

Bu çalışmada en dikkat çeken risk belki de budur çünkü bugüne kadar yapılan çalışmalarda çoğunlukla irdelenen problemler insanların doğrudan nano partiküllere maruz kalması ile ilgilidir. Ancak güneşten koruyucuların uygulandıktan sonra çevreye özellikle de suya karışmaları bitkileri ve doğadaki diğer canlıları da tehlikeye sokmaktadır. Dahası bu tozlar bitkilerin kök ve meyvelerinde birikebilmekte ve bu bitkileri tüketmemiz durumunda ise yine vücudumuza girmektedirler (Osmond ve Mccall, 2010).



Şekil 2.11. Nano ZnO'nun yaratabileceği potansiyel riskler

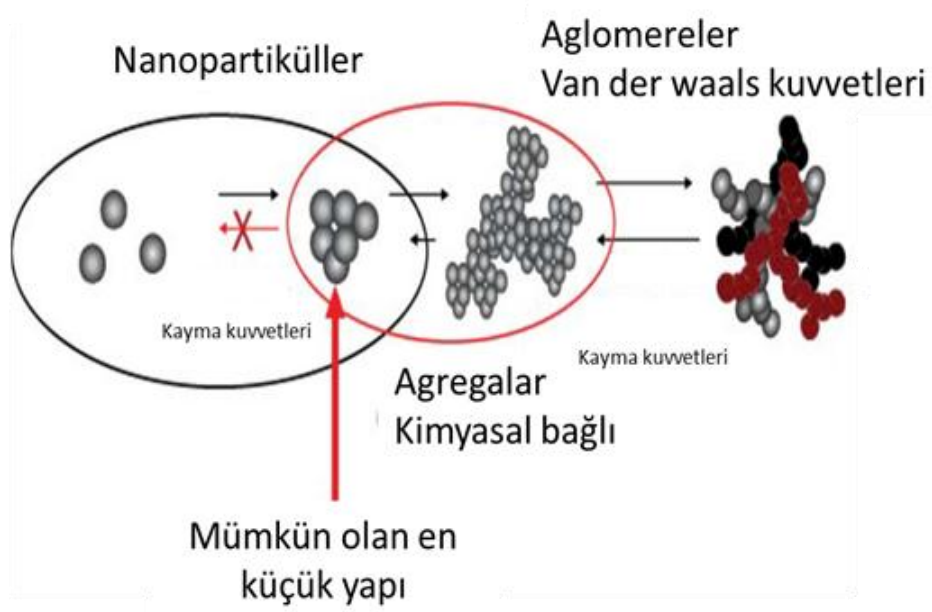
Kaynak: Osmond ve Mccall, 2010

Nano yapıların toksik özelliklerinin yarattığı endişenin önüne geçmek amacıyla düşünülen literatürdeki çözüm ise tozların büyüklüğünü belirli bir seviyenin üzerinde tutmaktır. Böylece nano boyutlu yapılar deriden penetre olamayacak kadar büyük olacak ve toksik özellikleri ortadan kalkacaktır. Ancak belirli büyüklüklerin üzerine çıktığında kullanıcılar tarafından istenmeyen beyazlık etkisi sorunu yine ortaya çıkmakta bununla beraber pütürlü his de geri gelmektedir dolayısı ile bunu bir çözüm olarak kabul etmek mümkün değildir.

2.4.3. Aglomerasyon problemi

Nano boyuttaki tozların kullanıldığı sistemlerdeki başka bir sıkıntı ise kristaller arası yüksek çekim kuvvetleri nedeniyle partiküllerin bir araya gelip kimyasal bağlar ile bağlı tane boyutları daha büyük olan agregalar oluşturmalarıdır. Bu agregalar güneşten koruyucu ürün üretimleri esnasında bir araya gelip birbirlerine daha zayıf bağlar ile bağlı aglomeralar haline gelirler ve bu aglomeralar 1 mikronun üzerinde boyuta sahiptirler. Nanopartiküller, aglomeralar ve agregalar arasındaki ilişki Şekil 2.12'de verilmiştir.

Görüldüğü gibi nano partiküllerin yüksek yüzey enerjileri sebebi ile güneşten koruyucu sitemi içerisinde tek başlarına dağılmaları mümkün değildir ve mümkün olan en küçük yapı şeklinde gösterilmiştir. Ancak bu partiküller de biraraya gelerek agregaları oluştururlar. Bu agregalar 30-150 nm arasında boyutlara sahiptirler ve agregaları dağıtmak için gerekli olan güç kozmetik ürün üretiminde kullanılan mekanik güçlerden oldukça azdır. Ancak agregalar da biraraya gelerek aglomereleri oluşturduğu durumlar da görülür. Artık partiküller aglomereler olarak hareket edecekleri için nano partiküllerin sağladığı UV korumasını sağlayamazlar çünkü boyutları 1 mikrondan büyüktür. Aglomerelerin mekanik olarak dağıtılması daha kolaydır ve istenilen performansın alınması için son ürün içerisinde mutlaka dağılmış olarak bulunmaları gereklidir (Schilling ve ark., 2010).



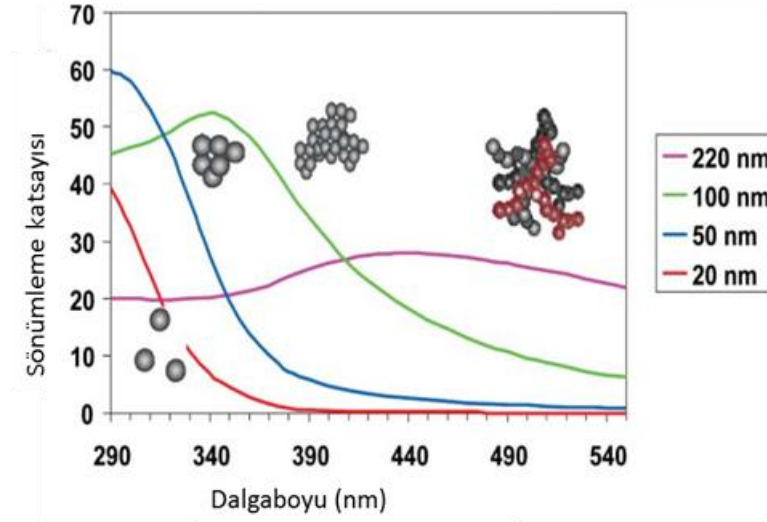
Şekil 2.12. Agrega ve aglomera oluşumu

Kaynak: Schilling ve ark., 2010

Bu durumun basitçe güneşten koruyucu formülasyonu içerisinde istenilen nano partikül boyutuna ulaşamadığımız için Şekil 2.13’de görüldüğü gibi verimli bir UV koruması sağlanamaz ve beyazlık etkisi problemi de çözülmemiş olur (Schilling ve ark., 2010).

Şekilde görüldüğü gibi aglomereler en kötü UV absorplama grafiğini vermişlerdir. Nanopartiküllerin kendisi ksıtlı bir bölgede az koruma sağlarken mümkün olan en küçük yapı olan birlikte hareket için birkaç nanopartikülden oluşan yapı ise benzer davranış sergilemiş ancak nanopartiküllere göre biraz daha fazla koruma sağlayabilmiştir. Ancak agregalar ise geniş spektrumda yüksek koruma sağlayabilmişlerdir.

Güneşten koruyucu sistemler içerisinde partiküllerin agregalar halinde bulunmaları bu sebeple önemlidir. Ayrıca partikül boyutunun belirli bir aralıkta ayarlanıp eşit miktarda dağıtılmasının gerekliliği ortaya çıkmaktadır (More 2007).



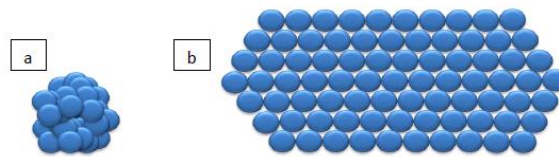
Şekil 2.13. Mie teorisine göre Tane boyutu ve UV koruması ilişkisi

Kaynak: Schilling ve ark., 2010

3. MicNo® PARTİKÜL TEKNOLOJİSİ

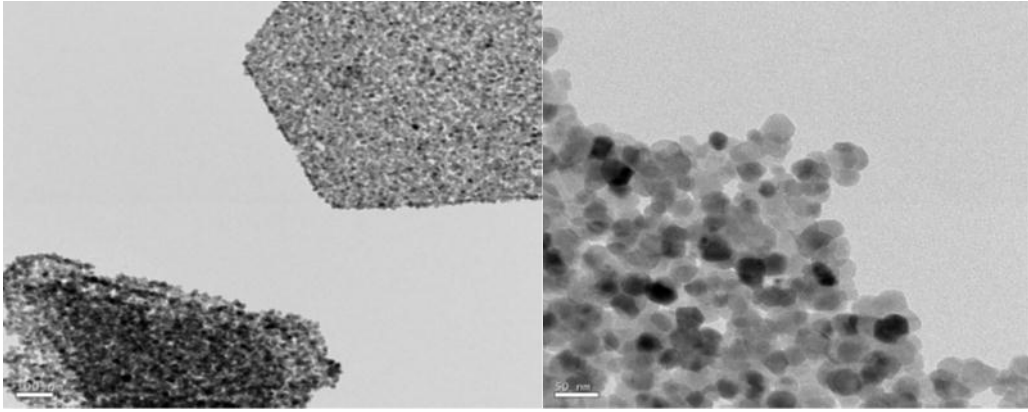
Daha önce verilen bilgiler ışığında güneşten koruyucu ürünlerin üretiminde kullanılacak tozun partikül boyutunun ürünün başarısı üzerindeki etkisi açıkça görülmektedir. Beyazlık etkisinden ve pütürlü histen kullanıcıları korumak için nano boyutlara inilmesi gerekliliği anlaşılmakta ancak nano boyutlara inildikçe endişeye sebep olan tozların deriden penetre olabilme ihtimalini düşürmek için ve aglomerasyonu kontrol etmek için belirli bir tane boyutuna ve tane boyut dağılımına erişmenin zorunluluğu açıkça görülmektedir.

Bu çözümleri ortak olarak tek bir paydada toplamak adına grubumuzda daha önce yapılan çalışmaların önerdiği çözüm MicNo teknolojisidir. MicNo teknolojisi patentli bir çalışma olup ismini Mikron kelimesinin ilk 3 harfi ile ve nano kelimesinin son iki harfinin birleşmesinden almaktadır. MicNo partikülleri nano birincil tanelere sahip mikron boyutlu tasarlanmış nano kalınlıktaki plaka şeklinde bir yapılardır. Bu plakalar için kontrollü agregalar haline gelmiş küresel ZnO taneleri de denebilir. Böylelikle aglomerasyon ihtimalini düşürüp plaka şeklinin avantajından yararlanarak daha iyi bir yüzey örtücülüğüne sahip olunabileceği düşünülmektedir. Başka bir deyişle daha az toz kullanılarak aynı UV korumasını elde edebileceği öngörülmektedir. Bu konuyla ilgili ön çalışma, ilk olarak grubumuzda bir yüksek lisans tezi (Özer, 2006) olarak gerçekleştirilmiştir. Ön çalışmada gliserol ve metanol çözücüleriyle çinko nitrat solvotermal şartlarda reaksiyona sokulmuştur ve bazı durumlarda plaka şekilli metal-organik kompleksleri elde edilebilmiştir. Bu plakaların kalsinasyonu da 20-40 nm boyutunda küresel ZnO tanelerinden oluşan plakalar elde edilmiştir. Bu ön çalışmanın ardından yine bir yüksek lisans tezi (Yılmazoğlu, 2009) olarak gliserin ortamında 2-10 µm boyutlu plaka şekilli ZnO partiküllerinin üretimi mümkün olmuş, plaka şekilli ZnO tozlarının sentez sıcaklığı, süresi ve yıkama koşulları incelenmiştir. Bu çalışmada da ZnO tozuna gliserol ortamında üretilen Çinko gliserolat (ZnGly) ara ürün tozunun yüksek sıcaklıklarda kalsine edilmesi ile geçilmiştir.



Şekil 3.1. (a) Kontrolsüz bir araya gelmiş nano yapıların şematik görüntüsü, (b) kontrollü olarak bir araya getirilmiş nano yapıların şematik görüntüsü

Bu çalışmalara ek olarak yine grubumuzda TÜBİTAK 1001 projesi kapsamında üretilen bu tozların sitotoksikite ve genotoksikite etkileri *in-vitro* olarak test edilmiştir ve bir de yüksek lisans tezi yazılmıştır (Özöğüt, 2013). Plaka şekilli olarak tasarlanmış ZnO ile nano boyutlu ZnO tozlarına karşılaştırılmalı olarak insan deri fibroblast primer kültür hücrelerinde (TIG-114) *in-vitro* sitotoksikite (MTT) ve genotoksikite (KOMET) testleri yapılmış ve plaka şekilli tozların nano boyutlu ticari ZnO tozlarına göre çok daha az toksik olduğu görülmüştür.



Şekil 3.2. Nano birincil tanelere sahip plaka şekilli ZnO tozları

Kaynak: Özöğüt, 2013

TÜBİTAK 1001 proje çıktısı olarak elde edilen sonuçlarda, çalışma grubumuzun yaptığı *in-vitro* toksikoloji testleriyle Z-1 kodlu ZnO nano tozunun plaka şekilli ZnO tozuna göre sitotoksik etkisinin daha fazla olduğu gözlenmektedir. Z-plaka'nın 40 µg/ml'lik konsantrasyona kadar hücre canlılığı üzerinde etkisi olmadığı, 50 µg/ml'lik konsantrasyonda ise hücre canlılığını %60 oranında düşürdüğü gözlenmiştir. Z-plaka'nın 50 µg/ml konsantrasyonunda hücre canlılığındaki bu ani düşüşün Z-plakanın sahip olduğu farklı şekil etkisinden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

Şekil etkisine bağlı olarak hücre yüzeyi ile etkileşime giren ZnO plaka miktarında meydana gelen artış hücrenin ortamla olan metabolik etkileşimini engellemiş, bu da hücre sayısında ani bir düşüşe sebep olmuş diye düşünülmüştür. Z-plaka'nın komet testinde uygulanan dozlarında sitotoksik etki göstermemesine karşın, genotoksik etkiye sahip olduğu fakat ticari ZnO tozuna göre genotoksikitenin oldukça düşük olduğu gözlenmiştir (Özöğüt, 2013). Bu çalışmalar MicNo tozlarının uygun bir kozmetik aktif madde olabileceğini göstermiştir. Güneşten koruyucularda kullanılmaları için özel formülasyonlar çalışılmalıdır.

4. GÜNEŞTEN KORUYUCU ÜRÜNLERİN ÜRETİMİ ve PERFORMANS TESTLERİ

4.1. Güneşten Koruyucu Ürünlerin Üretimi

İdeal bir güneşten koruyucu geniş spektrumda (UVA ve UVB) koruma sağlayabilen, alerjik ve iritan olmayan, suya karşı dayanıklı, fotostabil, uygun kozmetik yapıda ve uygun fiyatlı olmalıdır (Çayırılı ve ark., 2013).

Güneşten koruyucular birçok çeşitte piyasada bulunmaktadır. Bunlar su/yağ (s/y) ya da yağ/su (y/s) emülsiyonları, jeller, ıslak mendiller ve merhemler, stikler, yağlar, silikon bazlı aerosollar gibi susuz sistemlerdir (Bakı ve Alexander, 2015).

Stikler lipstik ya da lip balm olarak bulunduğu gibi bebeklerde kullanım için özel olarak üretilen stikler de vardır. Stikler yüz ve dudak gibi daha küçük bölgelere uygulanmak için uygun ürünlerdir. Çünkü bu tip ürünlerle bacak ya da sırt gibi bölgelere uygulama yapmak oldukça zordur ve zaman kaybına neden olabilir. Susuz yapıları sebebi ile suya oldukça dayanıklıdır ve bu nedenle pahalı ürünlerdir (Bakı ve Alexander, 2015).

Aerosol spreyle en sık kullanılan formülasyonlardan biridir. Spreyleme özelliği sayesinde büyük alanlara hızlı ve kolay bir uygulama yapmak için uygundur. Olumsuz özelliği ise güneşten korunmak için gereken miktarlarda uygulanmasının zor olmasıdır bu nedenle spreylendikten sonra mutlaka el yardımı ile yayılmalıdır. Aerosol spreyle genellikle alkol bazlıdır bu sebeple alkolde çözünebilen organik filtreler içerirler. Fiziksel filtreler alkol içerisinde çözünmediği için bu genellikle şekilde formüle edilmezler eğer gerekli şartlar sağlanmazsa spreyle deliklerini tıkayabilirler (Bakı ve Alexander, 2015).

Merhem ve yağlar yakın zamanda insanlar bronzlaşmak isteyip düşük koruma faktörlü güneşten koruyucular tercih ettiklerinde yaygınlaşmışlardır. Günümüzde ise s/y emülsiyonları y/s emülsiyonlarına göre daha yağlı bir his bırakmaları sebebi ile tüketici tarafından tercih edilmemektedir. Formülasyonlarındaki yağlar sebebi ile fiyatları da oldukça yüksektir.

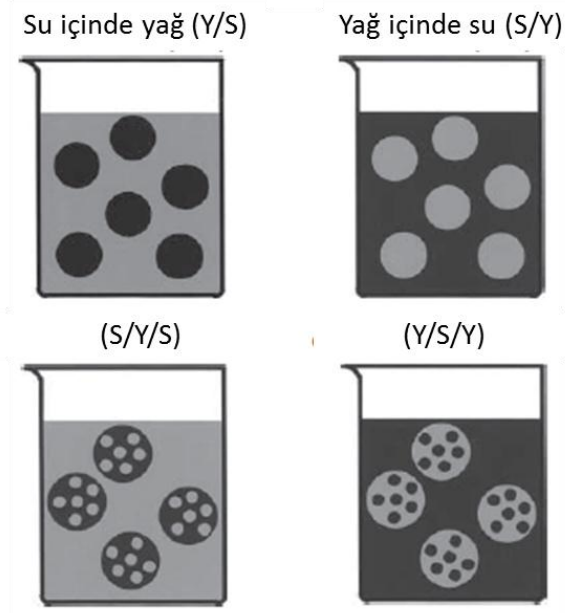
Jeller hızlı absorplanırlar ve cilt üzerinde güzel bir his bırakırlar ancak suya dayanıklı jeller formüle etmek oldukça zordur. Ayrıca jeller için kullanılacak aktif maddeler de sınırlıdır (Bakı ve Alexander, 2015).

Eğer hedef yüksek güneş koruma faktörlü ancak düşük maliyetli ürünler ise emülsiyonlar mutlaka düşünülmelidir. Güneşten koruyucular için kullanılan formülasyonlardan en popüler olanı emülsiyonlardır çünkü formülatöre viskozite (losyon ya da krem), güneş koruma faktörü (SPF), aktif ajanların kullanımı, estetik, yardımcı katkıları ile uyum (yumuşatıcılar, nemlendiriciler, nem tutucular) konularında esneklik sağlar (Lowe ve ark., 1997). Aynı zamanda fazla miktarda su içerecek şekilde formüle edilebildikleri için maliyetleri düşüktür. Estetik açıdan ise emülsiyonlar cilde uygulandıklarında yapışkan olmayan ipek gibi pürüzsüzlük hissi verdikleri için tercih edilirler (Klein ve Palefsky, 2005).

Emülsiyonlar birbiri içerisinde çözünemeyen iki sıvı fazın birinin (dağılan ya da iç faz) diğeri içerisinde (sürekli ya da dış faz) dağılmasından oluşan sistemlerdir. Stabilizasyon, bir emülsiyon formüle etmenin ana hedefidir çünkü bütün emülsiyonlar ayrılmaya yatkındırlar. Emülgatörler emülsiyon fazlarını birleştirir ve bir arada tutar (Iwata ve Shimada, 2013). Sürekli fazın çeşidine göre emülsiyonlar ikiye ayrılır. Bunlar su içinde yağ damlacıklarının dağıldığı durumlarda su içinde yağ (Y/S) ve yağ içinde su damlacıkları dağıldığında yağ içinde su (S/Y) emülsiyonlarıdır. Öte yandan çoklu emülsiyonlar ile karşılaşmak da mümkündür. Bunlar S/Y/S veya Y/S/Y şeklinde formüle edilmiş olabilirler. Bu emülsiyon çeşitlerinin şematik gösterimi Şekil 4.1'de verilmiştir (Schramm, 2014).

Güneş kremleri S/Y ya da Y/S şeklinde formüle edilebilirler. Ancak en sık görülen emülsiyon çeşidi Y/S emülsiyonlarıdır. Kullanıcılar için cilde uygulanma kolaylığı sebebiyle cazip bir seçenekken üreticiler için de üretim basamakları kolay ve düşük maliyetli emülsiyonlar oldukları için tercih edilirler (Bakı ve Alexander, 2015).

Yağlı fazda, yağda çözünen güneş ışınlarını süzücü, yumuşatıcı, antioksidan, suya dayanıklı, primer ve sekonder lipofilik emülsiyon yapıcı, yağda çözünen ve yağ fazını kalınlaştırıcı maddeler, vitaminler, silikon ve polimerler, esterler, mineral ve bitkisel yağlar bulunur. Su fazında ise, suda çözünen güneş ışınlarını süzücü, su fazını kalınlaştırıcı, gliserol, sorbitol gibi nemlendirici, nötralize edici ve primer ve sekonder hidrofilik emülsiyon yapıcı maddeler bulunur. Her iki faz da koruyucu içerebilir (Özer, 2010).



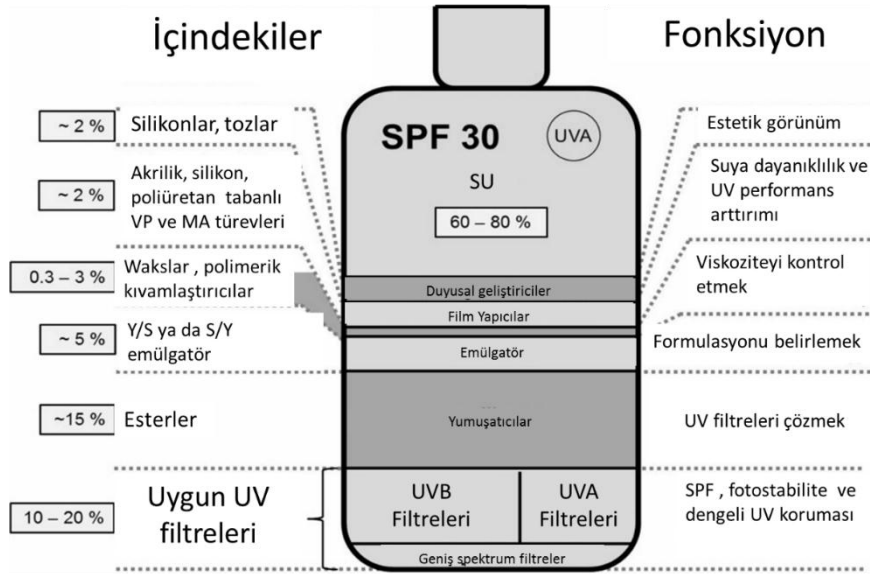
Şekil 4.1. Emülsiyon Çeşitleri

Kaynak: Schramm, 2014.

Güneşten koruyucularda 3 ana bileşen vardır bunlar UV filtreleri, yumuşatıcılar ve emülgatörlerdir. İkincil bileşenler ise fotostabilleştiriciler, film yapıcılar, güçlendiriciler ve uygulama konforu geliştiricilerdir. Bir güneşten koruyucu da temel olarak kullanılan hammaddeler ve fonksiyonları Şekil 4.2’de verilmiştir (Osterwalder ve ark., 2014).

Yumuşatıcıların güneşten koruyucular içerisinde birden çok görevi vardır. Bunlar çözünme için ortamı oluşturma, fotostabilleştirme ve sürüm konforunu geliştirmedir. UV filtrelerin çözünmesini ve sisteme homojen bir şekilde dağılmasını sağlarlar (Osterwalder ve ark., 2014).

Emülgatörler ise emülsiyon tipini belirleyen bileşenlerdir. Hidrofobik faz ve hidrofilik fazı birbirleriyle kombinleyen malzemelerdir. Bir başka deyişle yağ fazını ve su fazını birleştiren malzemelerdir (Wilmott, 2005). Bugün 1000’den fazla emülgatör çeşidi bulunmaktadır. Emülgatörün seçimi yalnızca stabilite üzerinde değil viskozite, renk, koku gibi özellikleri de etkilemektedir. Genellikle formülasyonlarda birden fazla emülgatör kullanılarak birçok özellik bir arada yakalanmaya çalışılır (Bakı ve Alexander, 2015).



Şekil 4.2. Tipik bir güneşten koruyucu içeriği

Kaynak: Osterwalder ve ark., 2014

Su içinde yağ emülsiyonlarının geleneksel olarak üretme yöntemi yağ fazını su fazına eklemek ve 80°C'ye kadar ısıtmaktır. Ardından bu karışım 45°C'ye soğutulur ve ısıya dayanamayacak olan esans gibi hammaddeler eklenir. Su içinde yağ emülsiyonlar formüle edilirken çoğunlukla suda çözünebilen kıvamlaştırıcılar kullanılır. Böyle durumlarda bu kıvamlaştırıcılar oda sıcaklığında diğer hammaddeler eklenmeden suya eklenir (Meadows, 2005).

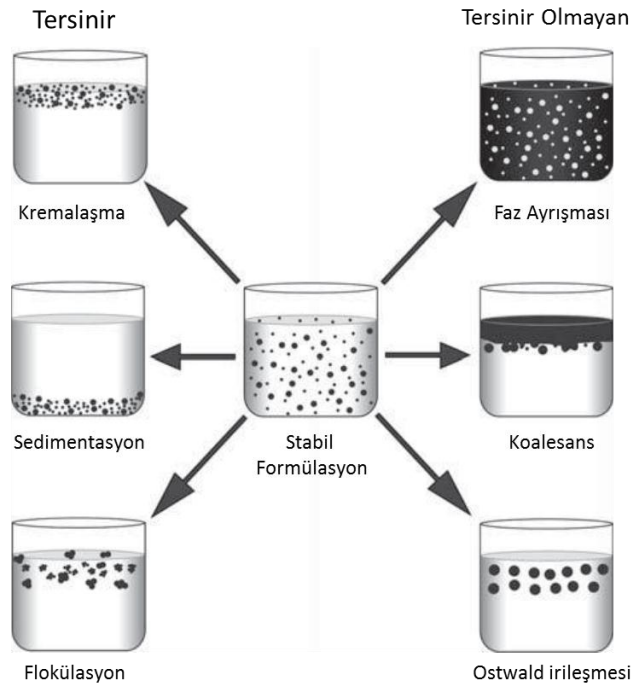
Çok popüler olmalarına rağmen emülsiyonlar özellikle yüksek sıcaklıklarda stabilite ile ilgili problemler çıkarabilmektedirler. Bunun sebebi emülsiyonların termodinamik olarak kararsız olmaları ve zaman içinde fazlara ayrılmalarıdır. Buna ek olarak emülsiyonlar mikrobiyal kontaminasyon için çok uygun bir ortam sunarlar ve ürünün bozulmasına neden olur (Klein ve Palefsky, 2005).

Bir emülsiyon birbirleri ile karışmayan iki sıvının damlacıklar halinde birbirleri içinde dağılması ile oluşur. Bu damlacıklar büyük ve tek bir damlacık oluşturmak için bir araya gelmeye çabalarlar. Bu durumda formülatörlerin ilk hedefi partiküller arası etkileşimi azaltmaktır. Partiküller arasındaki etkileşimi tanımlayan Stoke's eşitliği (Eşitlik 4.1.) vardır.

$$V = \frac{d^2(\rho_1 - \rho_2)g}{18\eta} \quad (4.1)$$

Bu eşitlikte V tamamen dairesel kabul edilen partiküllerin sedimentasyon hızını, d partiküllerin yarıçapını, ρ_1 dağılan fazın özgül ağırlığını ρ_2 sürkeli fazın özgül ağırlığını ve η ise sürekli fazın viskozitesini temsil eder. Sedimentasyon sebebi ile gerçekleşecek stabilite problemlerinden kaçınmanın yolunun partiküllerin sedimentasyon hızını düşürmek olduğu görülmektedir. Sedimentasyon hızını azaltmak için Stoke eşitliğinin payındaki değerleri azaltmak ya da paydasındaki değerleri arttırmak gereklidir. Örneğin bitmiş formülasyonun tane boyutu homojenizatör gibi cihazlar ile mekanik olarak düşürülebilir ancak kullanımları esnasında dikkatli olmak gerekmektedir çünkü emülsiyon bileşenlerine zarar verebilirler. Öte yandan homojenizatör kullanımı daha dar tane boyut dağılımında son ürünler elde etmeyi sağlar. Yakın boyutlarda ve ağırlıklarda partiküllerin çarpışması ile çökme ihtimalleri daha düşük olduğu için ve çarpışma daha elastik gerçekleşeceği için emülsiyonların daha uzun süreler stabil kalması sağlanabilir (Klein ve Palefsky, 2005).

Termodinamik olarak kararsız olan emülsiyonlar zaman içerisinde ayrılmaya oldukça yatkındırlar. Bu ayrılma tersinir ya da tersinir olmayan şekilde gerçekleşebilir. Emülsiyonların fiziksel instabilite mekanizmaları Şekil 4.3'de verilmiştir (Bakı ve Alexander, 2015).



Şekil 4.3. Fiziksel emülsiyon instabilite mekanizmaları

Kaynak: Bakı ve Alexander, 2015

Kremalaşma ve sedimentasyon genellikle iç faz ve dış faz arasındaki yoğunluk uyumsuzluklarından kaynaklanır. Kremalaşma daha çok Y/S emülsiyonlarında karşılaşılırken daha az yoğun olan faz (yağ fazı) emülsiyonun üstünde ince ve süt kıvamında bir tabaka oluşturur. Sedimentasyon ise S/Y emülsiyonlarında daha çok görülür, daha yoğun fazın emülsiyonun altında süt kıvamında bir tabaka oluşturmasıdır. Sedimentasyon da kremalaşma da çalkama gibi etkilerle tersinir olabilir (Bakı ve Alexander, 2015).

Flokülasyon dağılan fazın damlacıklarının aggregalar haline gelmeleri ile oluşur. Flokülasyon genellikle pofuduk bulut tipi bir görüntüye sebep olur. Flokülasyon da yine çalkalama gibi etkilerle tersinir olabilir (Bakı ve Alexander, 2015).

Faz ayrışması esnasında emülsiyonun çeşidi değişir. Örneğin Y/S bir emülsiyon S/Y emülsiyona dönüşür. Bu durum emülgatörün dağılan faz içerisinde sürekli faza göre daha fazla çözünür olması ile gerçekleşir. Faz ayrışması instabilitesi tersinir değildir (Bakı ve Alexander, 2015).

Koalesans ise flokülasyona benzerdir yalnızca damlacıklar toplanıp daha büyük damlacıklar oluştururlar. Tersinir olmayan bir süreçtir ve birbirleriyle karışmayan iki ayrı faz oluşumuyla sonuçlanır (Bakı ve Alexander, 2015).

Ostwald irileşmesi dağılan fazın küçük damlacıklarının büyük damlacıklara difüzyonu ile gerçekleşir. Genellikle Y/S emülsiyonlarında görülür ve tersinir değildir (Bakı ve Alexander, 2015).

4.2. Güneşten Koruyucu Ürünlerin Performans Testleri

Güneşten koruyucu ürünlerin tartışmasız en önemli özelliği güneşten koruma yetenekleridir. Bu ürünler hem UVA hem de UVB ışınlarına karşı koruma sağlamalıdır. Güneşten gelen radyasyon kısa UVB ve uzun UVA dalgalarını içerir. UVB radyasyonu sonucunda cilt yanıkları ve kızarıkları (eritema) meydana gelirken UVA radyasyonu cildin erken yaşlanmasına sebep olur. Kanser oluşumuna temel olarak katkıda bulunan ışınlar UVB ışınlarıdır ancak UVA radyasyonunun da göz ardı edilmesi mümkün değildir. Bunlara ek olarak araştırmalar göstermektedir ki UVB ve UVA radyasyonu fazla maruz kalmak vücudun bağışıklık sistemini de etkilemektedir (European Commission, 2006).

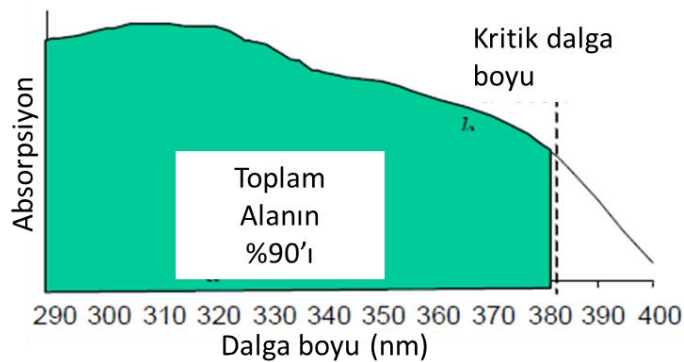
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun yayınladığı güneşten koruyucu ürünlere ilişkin kılavuzu'nda UVB'ye karşı koruma için Uluslararası Güneş Koruma Test Yöntemi ile ya da herhangi bir in vitro yöntem ile elde edilen güneş koruma faktörü değerinin minimum 6 olması gerektiği açıklanmıştır. UV ışınına 16 ila 24 saat maruziyetten sonra insan cildinde eritem etki oluşturan en düşük UV enerjisinin miktarına minimal eritem doz (MED) denir (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 2012).

Güneşten koruyucu tarafından korunan cilt üzerindeki minimal eritem doza "MEDp", korunmayan cilt üzerindeki minimal eritem doza ise "MEDu" denir. Güneş koruma faktörü ise MEDp'nin MEDu'ya oranlanması ile hesaplanır. Bütün örneklerden alınan bu güneş koruma faktörlerinin aritmetik ortalaması ise ürünün güneş koruma faktörünü gösterir. Örnek sayısı belirlenirken minimum 10 geçerli sonuç maksimum 20 geçerli sonuç kullanılır. Bu deneyler yapılırken her bir test için tahmini olarak uygun yüksek veya düşük güneş koruma faktörü olan referans formülasyonlar kullanılır ve hesaplanan güneş koruma faktörünün bu aralıkta olmasına dikkat edilir. Ürün uygulanması, UV ışınına maruz bırakılma ve MED ölçümlerinin her biri stabil koşullarda oda sıcaklığında yapılmalıdır. Ürün uygulanacak alan minimum 30 cm², maksimum 60 cm² olmalıdır. Uygulanan ürün ve referans ürün miktarları ise 2 mg/cm² olmalıdır. Ürün uygulandıktan 15-30 dakika sonra UV ışını uygulanmaya başlanmalıdır (COLIPA, 2006).

Yine Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun yayınladığı güneşten koruyucu ürünlere ilişkin kılavuz'da UVA'ya karşı koruma için kalıcı pigment koyulaştırma yöntemi ya da herhangi bir in vitro yöntem ile ölçülmesi gerektiği açıklanmıştır. UVA koruma faktörü de aynı şekilde güneşten koruyucu ürün tarafında korunan ciltte devamlı bronzluk sağlamak için gerekli minimum UVA dozunun, aynı korumasız cilt üzerinde minimum bronzlaştırıcı etkiyi sağlamak için gerekli minimum UVA dozuna oranını ifade eder (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 2012). Tam koruma sağlanabilmesi için ürünün hem UVA hem de UVB ışınlarına karşı koruma sağlaması gerekmektedir. Bu sebeple UVA ve UVB radyasyonlarına karşı koruma ilişkilendirilmelidir. Bilimsel çalışmaların sonuçlarına göre ciltte hasar oluşmasını önlemek veya azaltmak için kalıcı pigment koyulaştırma yöntemleri ile ölçülen UVA korumasının uluslararası güneş koruma faktörü test yöntemi ile ölçülen UVB korumasına oranı en az 1/3 olmalıdır (European Commission, 2006).

Güneşten koruyucu tarafından korunan cilt üzerindeki minimal kalıcı pigment koyulaşması dozuna “MPDp”, korunmayan cilt üzerindeki minimal kalıcı pigment koyulaşması dozuna ise “MPDu” denir. UVA koruma faktörü ise MPDp’nin MPDu’ya oranlanması ile hesaplanır. Bütün örneklerden alınan bu güneş koruma faktörlerinin aritmetik ortalaması ise ürünün güneş koruma faktörünü gösterir (COLIPA, 2006).

Yine Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’nun yayınladığı güneşten koruyucu ürünlere ilişkin kılavuzu’nda güneşten koruyucu ürünlerin kritik dalga boyu ölçme yönteminin uygulanması ile elde edilen 370 nm’lik kritik dalga boyuna sahip olması gerektiği belirtilmektedir (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 2012). Kritik dalgaboyu güneşten koruyucu ürünlerin ne kadar geniş bir bant aralığında koruma sağladığını gösteren parametredir. Kritik dalga boyu, absorpsiyon grafiğinde (290-400 nm arasında) UV radyasyonunun ürün tarafından absorplandığı veya yansıtıldığı alanın %90’ı olarak tanımlanır. Kritik dalga boyunun şematik olarak gösterildiği Şekil 4.4 aşağıda verilmiştir (COLIPA, 2006). Avrupa Komisyonu’na göre güneşten koruyucuların performansını belirlemede kritik dalga boyu testi ek olarak yapılabilecek yararlı bir test olarak belirtilmektedir. Yapılması oldukça kolay ve ürünün UV spektrumunun ne kadar geniş bir alanından koruma sağlandığının tespit edilmesine yardımcı oluyor. Bu nedenle ek bir test yöntemi olarak öneriliyor (European Commission, 2006). Güneşten koruma özelliklerinin yanı sıra ürünün temel fiziksel özellikleri de performansı ve raf ömrü üzerinden etkilidir ve bu özelliklerin tespit edilmesi gereklidir.



Şekil 4.4. Geniş spektrumda koruma sağlayan bir ürün

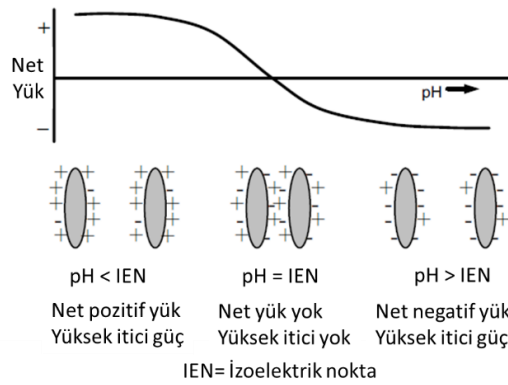
Kaynak: COLIPA, 2006

Fiziksel güneşten koruyucu ürünlerden bir başka önemli performans testi ise görünür ışık dalga boyunda optik şeffaflıktır. Fiziksel filtrelerin kullanımı ile birlikte gelen beyazlık etkisi probleminin çözülüp çözülmediğini bu şekilde tespit etmek mümkündür. Güneş koruma faktörü belirlenirken % geçirgenlik değeri ölçülür.

Görünür ışık dalgaboyuna denk gelen 400-700 nm arasındaki % geçirgenlik değeri ürünün transparanlığının tespit edilmesinde kullanılır. % geçirgenlik değeri yüksek olan ürünün görünür ışığı saçma miktarı düşük olacağından transparan olduğunu söylemek mümkündür.

Formülasyon hazırlandıktan sonra viskozite, pH, özgül ağırlık ve genel görünüm testleri yapılır (Meadows, 2005). Viskozite bir akışkanın akmaya karşı direnci olarak tanımlanabilir. Yüksek viskoziteli olan akışkanları hareket ettirmek için düşük viskoziteli akışkanlara göre daha fazla kuvvet gerekmektedir. Yani bu özelliğin belirlenmesi ile bir ürünün nasıl işlemlerden geçeceği, nasıl paketleneceği ve kullanıcı tarafından kolaylıkla sürülüp sürülemeyeceği tanımlanmış olur. Viskozite viskozimetre cihazı ile ölçülüp kolayca tanımlanabilir (Kalinowski, 2005).

Bir diğer ölçüt formülasyonun pH'ıdır. Bir ürünün pH'ı bize içindeki serbest hidrojen iyon miktarını söylediği için önemli bir karakteristik özelliktir. Ürün içerisinde kullanılan hammaddelere ve etkileşimlerine bağlı olarak pH değişebilir. Öte yandan pH, ürünün kullanım özelliklerini, aktif maddelerin stabilitesi ve tüm ürünün stabilitesini etkileyebilir. pH ölçümlerinin bitmiş üründen belirli bir sıcaklıkta yapılması önemlidir (Kalinowski, 2005).



Şekil 4.5. *pH'in partikül yüzeylerindeki net yüke etkisi*

Kaynak: Hewitt, 2005

Bütün inorganik partiküller sıvı içerisinde belli yüzey yüklerine sahiptirler. Böyle partiküller su içerisinde dağıtıldıklarında yüzey yükleri partiküller arası etkileşimde önemli rol oynar. Ortamda hem pozitif hem negatif yükler bulunur yüksek pH değerlerinde negatif bir net yük varken düşük pH değerlerinde net yük pozitifdir. Negatif ve pozitif yüklerin dengede olduğu pH noktasına ise izoelektrik nokta denir.

Bu durum Şekil 4.5’de şema ile ifade edilmiştir. İzoelektrik nokta formülasyon için kaçınılması gereken bir pH değeridir çünkü ortada hiç etkileşim olmaması hızlı aglomerasyona neden olabilir (Hewitt, 2005) Daha önce bahsedilen partikül etkileşimlerini azaltmanın bir başka yolu ise yüzey yüklerinin kontrolüdür. Yüzey yükleri zeta potansiyel ölçümleri yapılarak tespit edilebilir stabilite ile ilgili testler yapılabilir (Schlossman ve Shao, 2005).

Bu çalışmada MicNo tozlarına uygun formülasyonlar hazırlanması için ön formülasyon çalışmaları yapılmıştır. MicNo tozlarının çökme davranışları ve sistemlerin reolojik davranışları incelenmiştir. Uygun kıvamlaştırıcı belirlendikten sonra MicNo tozları içeren güneşten koruyucular formüle edilmiş ve performans testleri uygulanıp MicNo tozlarının ticari ZnO tozlarına göre üstünlükleri belirlenmiştir.

5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

5.1. Optimizasyon Çalışmaları

MicNo tozları mevcut durumda sentezlenirken solvotermal sentez yöntemi kullanılmaktadır. Bu sentezin akış şeması Şekil 5.1’de gösterilmiştir. Başlangıç tozu olarak çinko oksit (ZnO, Merck) çözücü olarak ise gliserol (C₃H₈O₃, Detsan) kullanılmaktadır.



Şekil 5.1. MicNo tozları üretim akış şeması

Mekanik karıştırıcı ile karıştırılarak 120°C'ye ısıtılan gliserol içerisine molce oran 10:1 olacak şekilde ZnO eklenmektedir. ZnO eklenmesinin ardından sistem karıştırmaya devam edilerek ~5°C/dakika ısıtma hızı ile 260°C'ye ısıtılıp ve burada 1 saat boyunca tutulmaktadır. Sentez işlemi sonrası safsızlıkların ve sistemde kalan gliserolün uzaklaştırılması amacı ile yıkama işlemi yapılmaktadır. Bu işlem çözücü ile 30 dakika karıştırılan çökeltinin ardından santrifüj yönetimi ile çözücünden ayrılmasıdır. Yıkama işlemi 3 kez ultra saf su ile yapıldıktan sonra son basamakta izopropanol (C₃H₈O, Sigma Aldrich) ile yapılarak tamamlanır. Ardından elde edilen çökelti oda sıcaklığında 24-36 saat kurutulur. Kurutma işleminin ardından elde edilen metal-organik toza 350°C'de 1.5 saat ısıtma işlemi uygulanmasının ardından ZnO tozları elde edilir. Bu çalışmada, bu basamakların optimize edilmesine yeni sentez parametreleri denenerek başlanmıştır.

5.1.1. Sentez parametrelerinin optimizasyonu

Üretim basamaklarının optimizasyonlardan biri olan sentez parametrelerinin optimizasyonu için deneyler 3 ana grupta toplanmıştır. Bunlar; Başlangıç malzemesi, sıcaklık ve süredir.

Başlangıç malzemesinin değiştirilmesi ile toz özellikleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi için deneyler yapılmıştır. Bu kapsamda başlangıç tozu olarak kullanılan kaynak A (ZnO)'ya alternatif olarak kaynak B tozu seçilmiştir ve bu tozlar 120°C'ye ısıtılmış gliserole (C₃H₈O₃, Detsan) ilave edilip sentez yapılmıştır. Ardından yıkama ve kurutma basamakları uygulanmış tozların faz analizi x-ışını difraktometresinde 10° ile 70° aralığında ve 4°/dk tarama hızı ile gerçekleştirilmiştir. Tozların morfolojisi ise taramalı elektron mikroskobu kullanılarak analiz edilmiştir.

Kaynak A tozunun başlangıç tozu olarak belirlenmesinden sonra optimum sıcaklığın belirlenmesi için kesikli deney yapılmıştır. Gliserol ısıtıldıktan sonra kaynak A tozu eklenmiş ve her 10°C'de sistemden numune alınmıştır. Bu numuneler yıkanmış kurutulmuş ve tozların faz analizi analizi x-ışını difraktometresinde 10° ile 70° aralığında ve 4°/dk tarama hızı ile gerçekleştirilmiştir. Faz dönüşümlerini karşılaştırmak amacı ile aynı deney kaynak B için de yapılmıştır.

XRD sonuçlarından basit bir iç standart yöntemiyle numunelerdeki metal-organik (ZnGly) dönüşüm miktarları hesaplanmıştır.

Bu yöntem temel olarak oluşan ZnGly fazının en şiddetli pikinin, ZnGly ve kaynak A tozunun fazlarının en şiddetli piklerinin toplamına oranlanmasının 10 ile çarpılmasını içermektedir. Tozların morfolojisi ise taramalı elektron mikroskobu kullanılarak analiz edilmiştir.

Ardından kritik faz dönüşümlerinin ve morfoloji değişikliklerinin olduğu 3 farklı sıcaklık (T_1 , T_2 , T_3) seçilip bu sıcaklıklarda 1'er saat sentez yapılmıştır. Ardından yıkanıp kurutulan tozların faz analizi x-ışını difraktometresinde 10° ile 70° aralığında ve $4^\circ/\text{dk}$ tarama hızı ile gerçekleştirilmiştir. XRD sonuçlarından yine iç standart yöntemiyle numunelerdeki metal-organik (ZnGly) dönüşüm miktarları hesaplanmıştır. Tozların morfolojisi ise taramalı elektron mikroskobu kullanılarak analiz edilmiştir.

Son olarak sentez süresinin optimize edilmesi amacıyla kesikli deney yapılmıştır. Belirlenen sıcaklıklarda 8 saat boyunca deney yapılmış ve her 1 saatte numune alınmıştır. Yıkanıp kurutulan tozların faz analizi x-ışını difraktometresinde 10° ile 70° aralığında ve $4^\circ/\text{dk}$ tarama hızı ile gerçekleştirilmiştir. Tozların morfolojisi ise taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelenmiştir.

5.2. Formülasyon Çalışmaları

5.2.1. Ön formülasyon Çalışmaları

Formülasyonda kullanılacak kıvamlaştırıcının seçimi için ön formülasyon çalışmaları yapılmıştır. Hidroksietil selüloz, poliakrilik asit ve xanthan gum kıvamlaştırıcıları ağırlıkça %0,9 kullanılarak ultra saf su içerisinde dağıtılmış ve ardından yine ağırlıkça %0,3 MicNo tozları eklenmiş ve 1 dakika ultrasonik tip kullanılarak hazırlanmışlardır. Hazırlandıktan hemen sonra tüplere alınan jellerdeki çökme davranışları izlenmiştir.

Bu çalışmalarının ardından jelin hazırlama yönteminin jelleşmeye olan etkilerini tespit etmek için deneyler yapılmıştır. Ağırlıkça % 0,9 olarak mekanik karıştırıcı ile hazırlanan ve ultrasonik tip ile hazırlanan jellerin reolojik ölçümleri reometre (Malvern, Bohlin Gemini) kullanılarak yapılmıştır. Reometrede koni plaka yöntemi kullanılarak G' ve G'' ölçümleri yapılmıştır.

Bu çalışmalarının ardından ultrasonik tipin her 3 kıvamlaştırıcıda da jelleşmeye olan etkisi görüldüğü için kozmetik ürünlerin üretim basamaklarında çok sık kullanılan high shear mixer ile formülasyon hazırlanmıştır ve yine reolojik ölçümleri yapılmıştır.

Çökme çalışmalarının ardından MicNo tozlarının jelleşmeye olan katkıları veya olumsuz etkilerini gözlemek amacı ile reolojik ölçümler yapılmıştır. Ağırlıkça % 0,9 olarak hazırlanan jellere %0,3 MicNo tozları eklenmiş ve high shear mixer kullanılarak dağıtılmıştır. MicNo tozlarının jelleşmeye olan katkıları tespit edilmiştir.

Bu çalışmalar ardından bu aşamaya kadar gelebilen poliakrilik asit ve ksantan gum kıvamlaştırıcıları ile ağırlıkça %0,9 kıvamlaştırıcı içeren formülasyonlar hazırlanmış ve bu formülasyonlara %1 , %2 ve %3 MicNo tozları eklenip çökme davranışları incelenmiştir.

5.2.2. Formülasyonda kullanılacak tozların karakterizasyonları

Üretim basamakları optimize edilen MicNo tozlarının güneş kremi formülasyonu içerisindeki performansını diğer ticari ürünler ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Bu doğrultuda mikron boyutlu ZnO tozu (Sigma aldrich), Nano boyutlu ZnO tozu (Sigma aldrich), Z-Cote HP1(BASF) isimli ticari olarak UV filtre olarak satılan ZnO ve 3 farklı MicNo tozu ile formülasyonlar hazırlanmıştır. Bu aşamada birbirine benzer özelliklerde 3 farklı MicNo tozu kullanılmasının nedeni 3 farklı üretimde elde edilen tozların aynı davranışları sergileyip sergileyemediğini tespit etmektir. Bu tozların faz analizleri x-ışını difraktometresinde 10° ile 70° aralığında ve 4°/dk tarama hızı ile yapılmıştır. Morfolojileri ise taramalı elektron mikroskopu kullanılarak analiz edilmiştir. Bu tozların kristal boyutları XRD sonuçları üzerinden Scherrer eşitliği (Eşitlik 5.1) kullanılarak hesaplanmıştır.

$$D = \frac{0.9 \lambda}{\beta \cos \theta} \quad (5.1)$$

Bu eşitlikte; D birincil tane boyutunu, Cu K α ışınının dalgaboyunu (1.542 Å), β cihazdan kaynaklı genişlik etkisi çıkarıldıktan sonra en yüksek şiddetli pikin yarı yüksekliğindeki tam genişliği (FWHM) ve θ ise yine en şiddetli pikin denk geldiği açığı temsil etmektedir

Bu tozların tane boyut dağılımları ise Z-Cote HP1 tozu hariç su içerisinde tane boyut analiz cihazı (Malvern, Mastersizer 2000 Hydro S) kullanılarak ölçülmüştür. Z-Cote HP1 tozu ise su içerisinde dağılmadığı için izopropanol kullanılarak ölçüm yapılmıştır.

Bu tozların spesifik yüzey alanı, Brunauer-Emmett-Teller (BET, QuantaChrome Instruments, Autosorb-1, A.B.D.) cihazı ile ölçülmüştür. BET analizi öncesinde ise 120°C sıcaklıkta 18 saat süreyle tozların hapsettikleri nemleri vakum altında uzaklaştırılmıştır. Ölçümlerde ise absorbe edici gaz olarak azot (N₂) kullanılmıştır. Bütün tozların küresel şekle ve aynı boyuta sahip oldukları varsayımı ile tozların spesifik yüzey alanlarından eşdeğer küresel çapları Eşitlik 5.2 kullanılarak hesaplanmıştır. Bu eşitlikte; d eşdeğer küresel çapı, S tozun spesifik yüzey alanını ve ρ tozun teorik yoğunluğunu ifade etmektedir

$$d = \frac{6}{S \rho} \quad 5.2.$$

Bu aşamadan sonraki formülasyon çalışmaları Yeditepe Üniversite Kozmetik Araştırma ve Üretim Birimi'nde(YUKOZ) Kozmetik Ar-Ge laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

5.1.2. Formülasyon çalışmaları

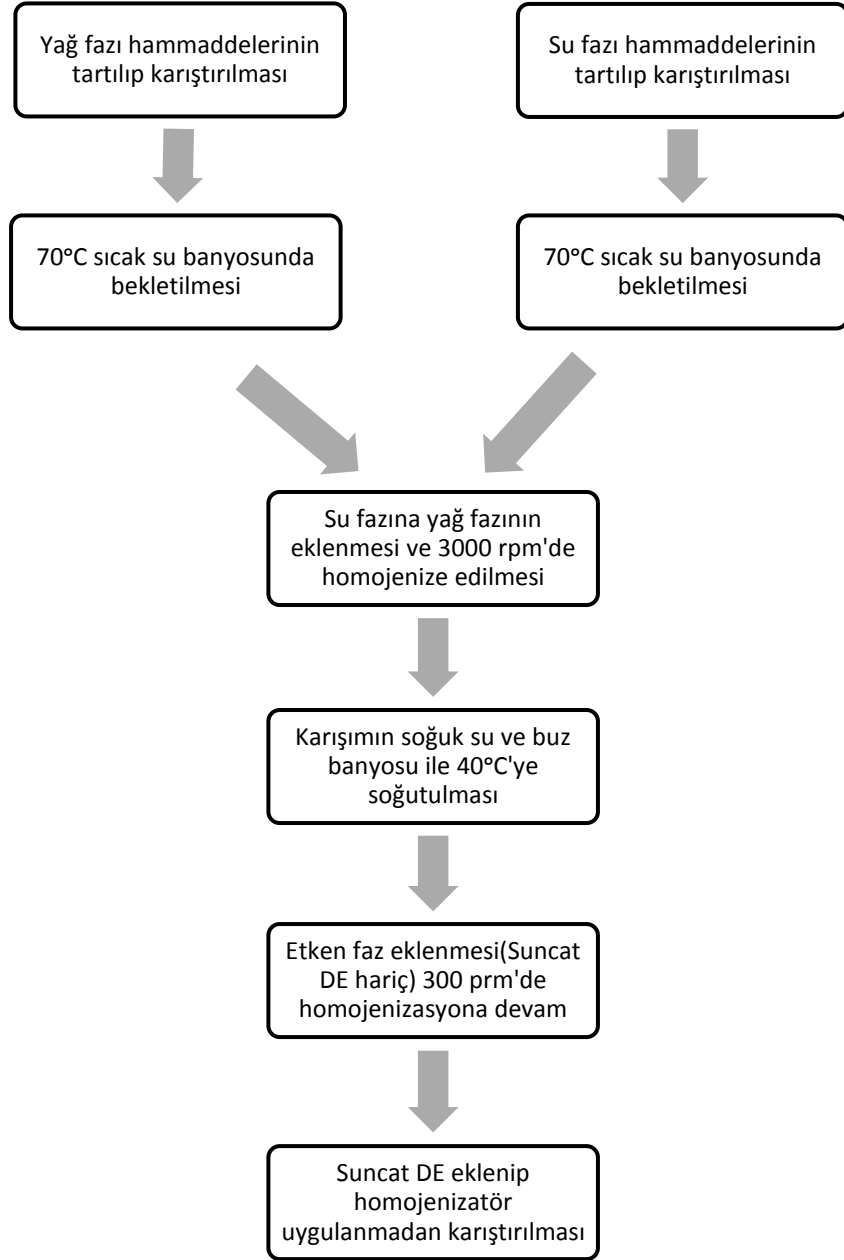
Karakterizasyonları yapılan tozların formülasyonu için 3 farklı miktarda ZnO kullanılacak şekilde formülasyonlar (Tablo 5.1.) belirlenmiştir.

Formülasyonların hazırlanmalarının akış şeması Şekil 5.2'de verilmiştir. Öncelikle yağ fazındaki hammaddeler temiz bir beher içerisinde tartılarak hazırlanmış ve bu karışım 80°C sıcak su banyosunda ısıtılmak için bekletilmiştir.

Ardından su fazındaki hammaddeler temiz bir beherde yine ters tartım yöntemi ile hazırlanmış ve en son ultra saf su eklenmiştir. Su fazı da 70°C sıcak su banyosunda bekletilmiştir. Her iki fazda 70°C'ye ulaştığı zaman su fazı homojenizatör ile (Silverson LM5) 3000 rpm'de kısa bir süre karıştırılmıştır homojen görüntü elde edilince yağ fazı eklenmeye başlanmış ve 20 dakika boyunca homojenize edilmiştir. Ardından karıştırma sürdürülürken Raphitix A 100 eklenmiştir ve beherin altına soğuk su banyosu hazırlanıp ve karışımın sıcaklığı takip edilmiştir.

Tablo 5.1. Formülasyonlar ve Formülasyonda Kullanılan Hammaddeler

Hammadde	Formülasyon 1 Ağırlıkça %	Formülasyon 2 Ağırlıkça %	Formülasyon 3 Ağırlıkça %
YAĞ FAZI			
Emulgade SE PF	6,00	6,00	6,00
Lanette O	2,00	2,00	2,00
Olive Oil	3,00	3,00	3,00
Shea Butter	1,25	1,25	1,25
SF 1256	1,00	1,00	1,00
MIGLIYOL 812	5,00	5,00	5,00
Cetiol AB	5,00	5,00	5,00
CETİOL CC	1,50	1,50	1,50
CERAPHYL 368- PALMESTER 1545	0,30	0,30	0,30
CERAPHYL 847	0,30	0,30	0,30
Dowcorning EL 7040	0,75	0,75	0,75
ZnO	10,00	15,00	30,00
ORCHID COMPLEX	0,20	0,20	0,20
Baysilon M 100- OIL M100	0,60	0,60	0,60
ETKEN FAZ			
RAPHİTİX A 100	0,80	0,80	0,80
ALOE VERA	0,30	0,30	0,30
CHAMOMILLE EXT	0,25	0,25	0,25
VERSATIL SL	2,00	2,00	2,00
Unitrenol T 27	0,60	0,60	0,60
SUNCAT DE	5,00	5,00	5,00
Ess. RED AGE NA HE02913	0,40	0,40	0,40
SU FAZI			
Xanthan gum	0,30	0,30	0,30
Gliserin	5,00	5,00	5,00
E.D.T.A	0,10	0,10	0,10
Dem. Su	48,35	43,35	38,35



Şekil 5.2. Formülasyonların hazırlanma akış şeması

Ardından su fazındaki hammaddeler temiz bir beherde yine ters tartım yöntemi ile hazırlanmış ve en son ultra saf su eklenmiştir. Su fazı da 70°C sıcak su banyosunda bekletilmiştir. Her iki fazda 70°C'ye ulaştığı zaman su fazı homojenizatör ile (Silverson LM5) 3000 rpm'de kısa bir süre karıştırılmıştır homojen görüntü elde edilince yağ fazı eklenmeye başlanmış ve 20 dakika boyunca homojenize edilmiştir. Ardından karıştırma sürdürülürken Raphitix A 100 eklenmiştir ve beherin altına soğuk su banyosu hazırlanıp ve karışımın sıcaklığı takip edilmiştir.

Karışım 40°C'ye düştükten sonra Suncat DE hariç etken faz eklenmiş ve 15 dakika daha homojenizasyona devam edilmiştir. Homojen yapı elde edildikten sonra homojenizatörden ayrılan formülasyona Suncat DE eklenip karıştırılmıştır. 7 farklı toz kullanılarak bu 3 formülasyon tekrar edilmiştir. Hazırlanan formülasyonların örnek numaraları ve UV filtre miktraları göre tablolandırılması yapılmış ve Tablo 5.2'de verilmiştir.

5.2.3. Formülasyonların karakterizasyonları

Formülasyonların tamamlanmasının ardından pH ölçümleri pHmetre'de, viskozite ölçümleri viskozimetre cihazında silindirik numune kabı ve spindle kullanılarak YUKOZ Kalite-Kontrol laboratuvarlarında ölçülmüştür.

Numunelerin zeta potansiyel ölçümleri için ağırlıkça %0.04 gr numune içeren saf su mekanik olarak karıştırılarak hazırlanmış ve Zetasizer cihazı (Malvern, Zetasizer Nano ZS) ile pH'e karşılık ölçülmüştür.

Bitmiş ürün karakterizasyonu olarak değerlendirilecek SPF, UVA/UVB ve Kritik Dalgaboyu ölçümleri PİM Eğitim Danışmanlık Hizmetleri Tic. Ltd.Şti'de yapılmıştır. Bu testler in-vitro olarak UV geçirgenlik analizleyicisi cihazında (Labsphere, UV-2000S) COLİPA yöntemine uygun olarak PMMA HD-6 plakaları ve Xenon flash lambası kullanılarak yapılmıştır. PMMA plakaların görüntüleri Şekil 5.4'de verilmiştir. Bu test sonuçları Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Güneşten Koruyucu Ürünlere İlişkin Kılavuz'da istenilen minimum etkinlik parametrelerinin tamamını içermektedir.



Şekil 5.3. PMMA HD-6 plaka

Tablo 5.2. Hazırlanan Formülasyonların Örnek Numaraları ve UV Filtre Miktarları

Kullanılan ZnO	Örnek numarası	% ZnO	%SUNCAT DE
Mikron Boyutlu ZnO	1	20	5
	2	15	5
	3	10	5
	4	0	5
Nano Boyutlu ZnO	5	20	5
	6	15	5
	7	10	5
Z-Cote HP1	8	20	5
	9	15	5
	10	10	5
MicNo-1	11	20	5
	12	15	5
	13	10	5
MicNo-2	14	20	5
	15	15	5
	16	10	5
MicNo-3	19	10	5

6. SONUÇLAR

6.1. Optimizasyon Çalışmaları

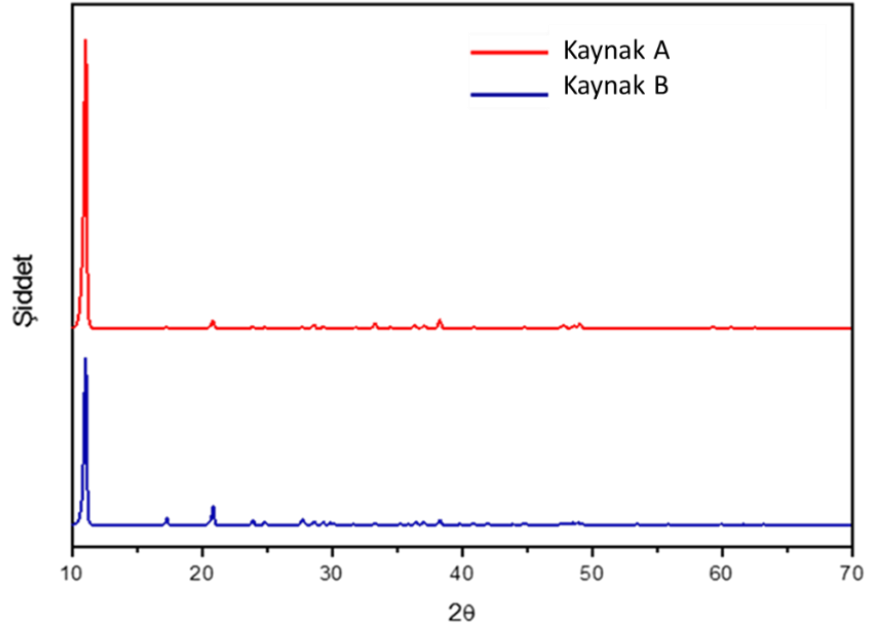
6.1.1. Sentez Parametrelerinin Optimizasyonu

Üretim hedeflerinden bir diğeri olan sentez parametrelerinin optimizasyonu için deneyler 3 ana grupta toplanmıştır. Bunlar; Başlangıç malzemesi, sıcaklık ve süredir.

Başlangıç malzemesinin değiştirilmesi ile toz özellikleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi için deneyler yapılmıştır. MicNo tozlarının oluşum mekanizmalarının belirli bir organik şablon üzerine çökeltme ile partikül oluşumu olduğu düşünülmektedir. Benzer bir çalışma yapan Chen ve ark. başlangıç tozu olarak ticari ZnO tozunu kullanmış ve gliserol ile sıcaklık ve süre değişimindeki etkileşimini incelemişlerdir. Çalışmalarının sonucunda ZnO'nun gliserol içerisinde çözüldükten sonra yeniden çökeltme esnasında inorganik-organik çekirdeklerin oluştuğunu bu çekirdeklerin bir araya gelerek yönlü bağlanma (oriented attachment) ile hegzagonal plakalar oluşturduklarını tespit etmişlerdir (Chen ve ark.,2005). Bu çalışmadan yola çıkarak bizim sistemimizde de öncelikle ZnO'nun gliserol içerisinde çözüldüğünü ve sentez parametrelerinin optimize edilmesi için ZnO'dan daha kolay dekompoze olabilecek bir çinko kaynağının kullanılması ile Zn iyonlarının sisteme daha çabuk dağılmasının mümkün olabileceği düşünülmüştür. Bu sayede ise sentez sıcaklığı ve sentez süresinin düşürülebileceği düşünülmüştür. Bu doğrultuda başlangıç tozu olarak kaynak A ve kaynak B ile deneyler yapılmıştır..

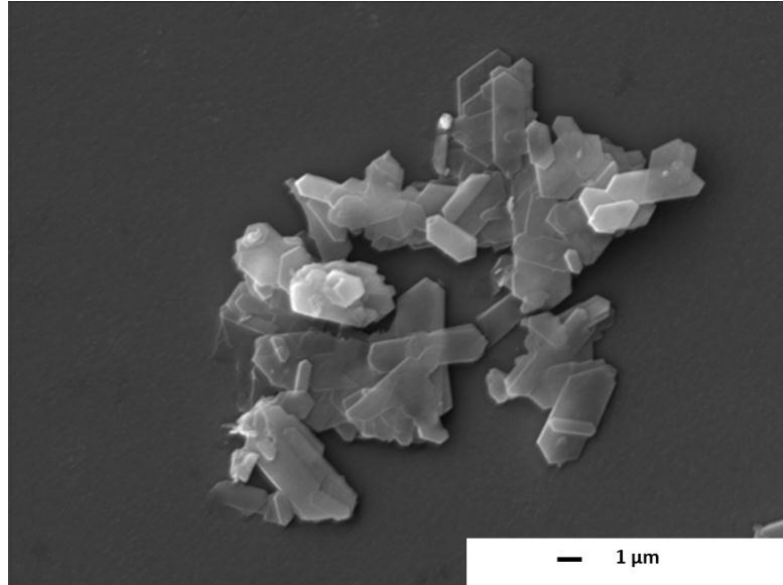
Şekil 6.1'de kaynak A ve kaynak B kullanılarak yapılan sentezlerin yıkama ve kurutma sonrası XRD desenleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen tozların aynı fazda olduğu görülmektedir. Grafikte görülen ana pikler çinko gliserolat (ZnGly) metal-organik kompleksine ait 10.9° , 17.1° , 20.5° , 23.8° , 24.7° , 27.6° , 28.5° , 29.4° , 36.4° , 37.0° , 47.5° , 48.5° (Zn-Gly, JCPDS Kart No. 023-1975) uyumludur. Grafikte görüldüğü gibi ZnGly metal organik kompleksi elde edilebilmiştir. İki sentezde de kalıntı başlangıç malzemesi kalmamıştır.

Şekil 6.2 ve Şekil 6.3'de iki farklı başlangıç tozunun sentezlenip yıkandıktan sonraki görüntüleri verilmiştir. Kaynak B ile yapılan sentezin plaka boyutların kaynak A sentezi ile elde edilenlere göre daha büyük olduğu ve boyut dağılımının homojen olmadığı da tespit edilmiştir.

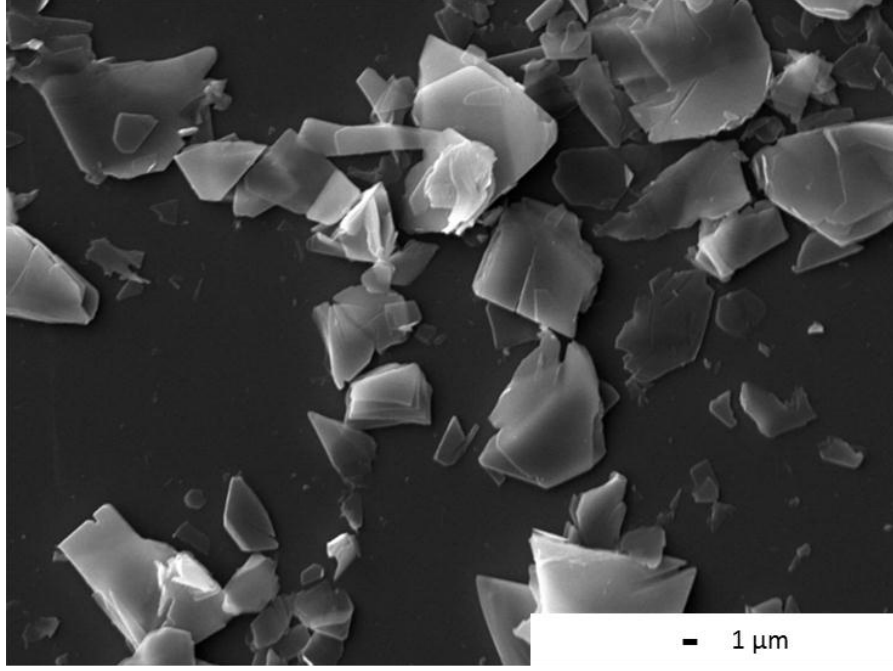


Şekil 6.1. Kaynak A ve Kaynak B başlangıç tozuyla yapılan sentezlerin yıkama ve kurutma sonrası XRD desenleri

Bunlara ek olarak kaynak B başlangıç tozu ile elde edilen ZnGly metal-organik kompleksi şekil olarak MicNo tozlarından farklı olduğu görülmüştür. Kaynak B başlangıç tozu olarak kullanıldığında gliserol içerisinde çözünmesiyle beraber ortama bıraktığı iyonların şekildeki farklılıklara sebep olduğu düşünülmektedir.



Şekil 6.2. Kaynak A başlangıç tozu kullanılarak yapılan sentezin yıkama ve kurutma basamaklarından sonraki SEM görüntüsü

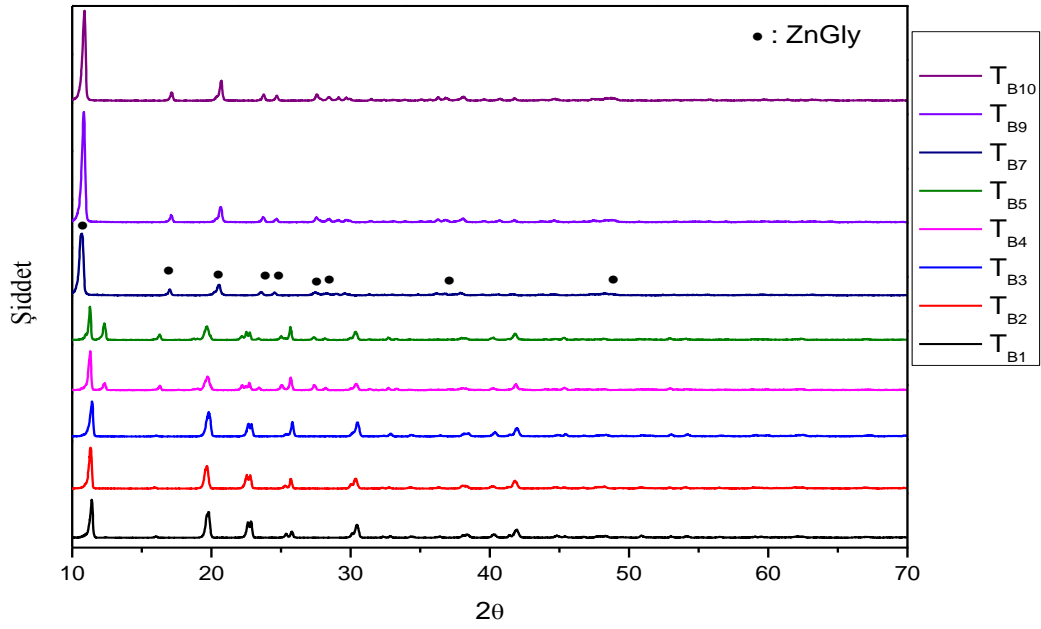
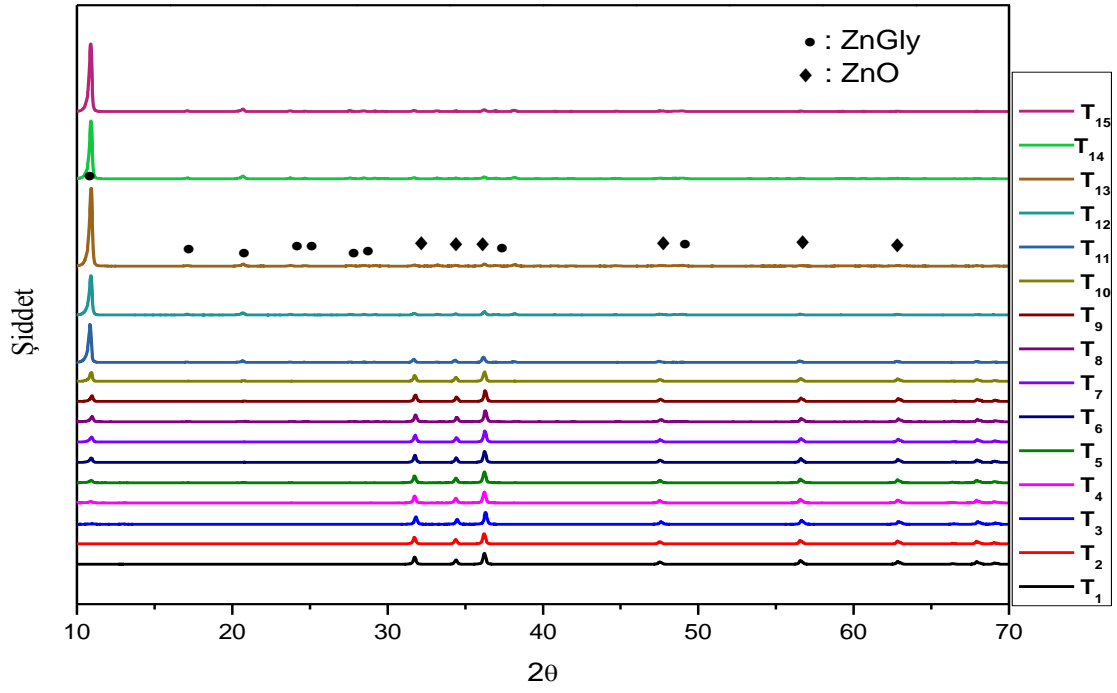


Şekil 6.3. Kaynak B başlangıç tozu kullanılarak yapılan sentezin yıkama ve kurutma basamaklarından sonraki SEM görüntüsü

Kaynak B ile yapılan sentezdeki şekil farklılıkları sebebi ile kaynak A'nın başlangıç malzemesi olarak kullanılabilmesine karar verilmiştir. MicNo tozlarını elde etmek için yapılan sentezin optimum sıcaklık ve sürelerinin tespit edilmesi için kesikli deneyler yapılmıştır. Bu deneylerde kaynak A tozu kullanılmış kaynak B tozu yalnızca faz değişimlerinin karşılaştırılması amacı ile denemeye dahil edilmiştir. Sentezin başlamasını takiben her 10°C'de bir numune alınmış ve yıkanıp kurutulduktan sonra karakterizasyonları yapılmıştır.

Şekil 6.4'te her 10°C'de bir alınan numunelerin XRD desenleri verilmiştir. Bu sonuçlara göre T₃'den sonra Çinko gliserolat (ZnGly) fazının oluşumunun başladığı görülmektedir. Ancak aynı zamanda T₁₀'a kadar bir miktar kalıntı ZnO olduğunu XRD deseninde görebilmekteyiz. Öte yandan kaynak B ile yapılan kesikli deneyde Şekil 6.4'te görüldüğü gibi T_{B4} sıcaklığından itibaren başlangıç kaynağının hidratlı fazı, T_{B7} sıcaklığında itibaren ise ZnGly fazı görülmeye başlanmıştır. Şekil 6.5'te verildiği gibi T_{B7} T₃ sıcaklığına eşittir.

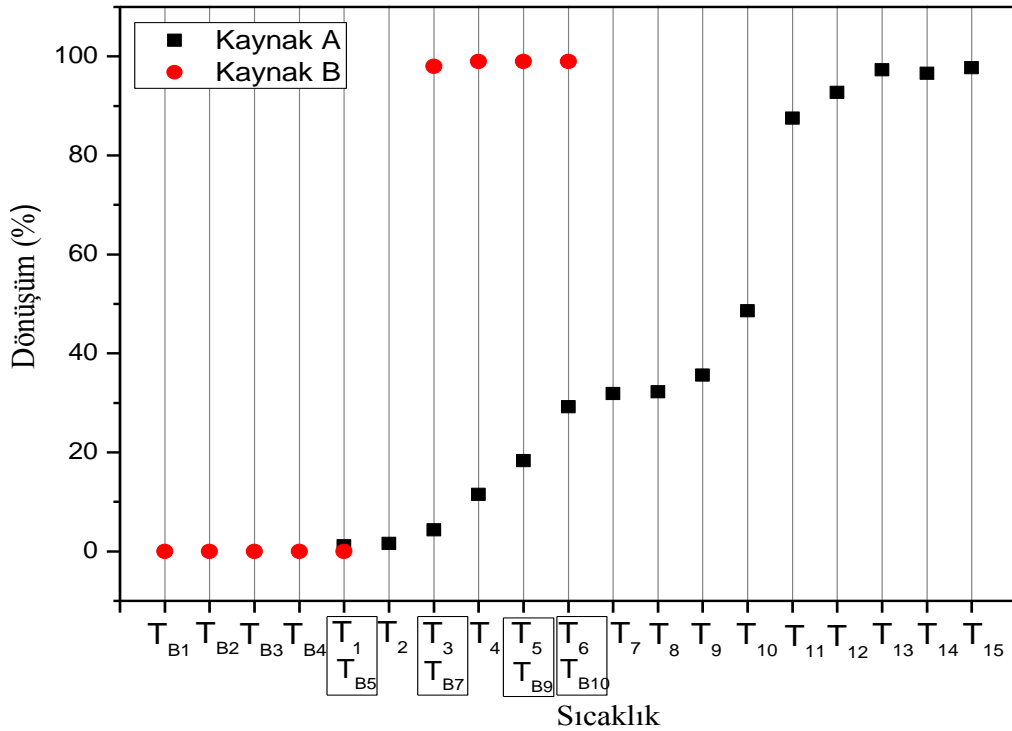
Dönüşümün daha iyi anlaşılabilmesi açısından her bir numune için iç standart yöntemi ile dönüşüm yüzdesi hesaplanmış ve sıcaklıkla beraber değişimi grafike edilmiştir.



Şekil 6.4. Kesikli deney sonrası her 10°C'de bir alınan numunelerin XRD desenleri

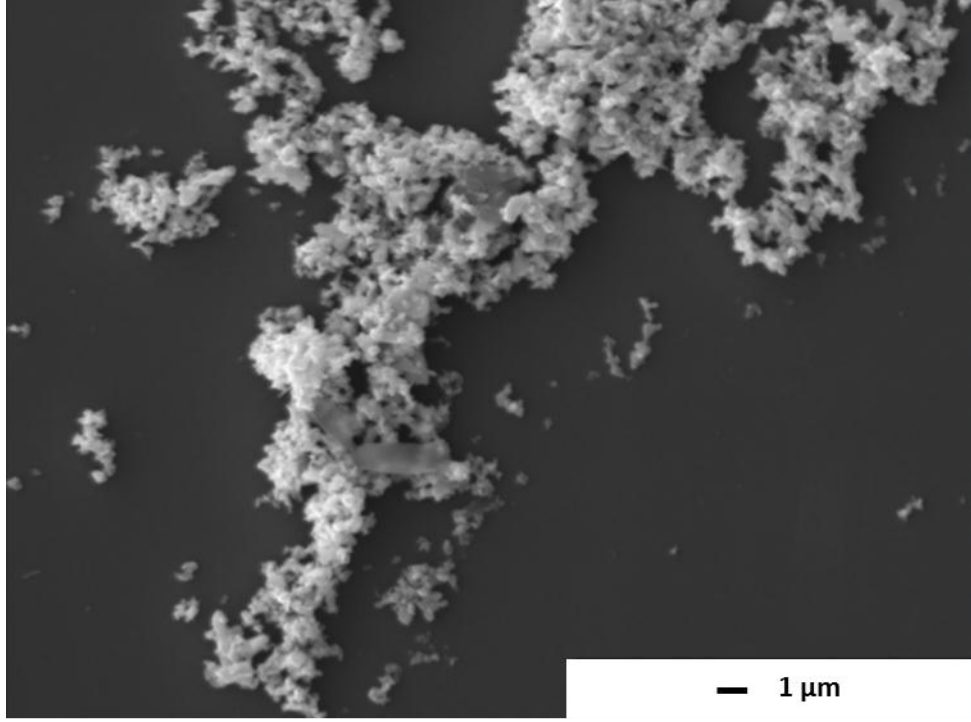
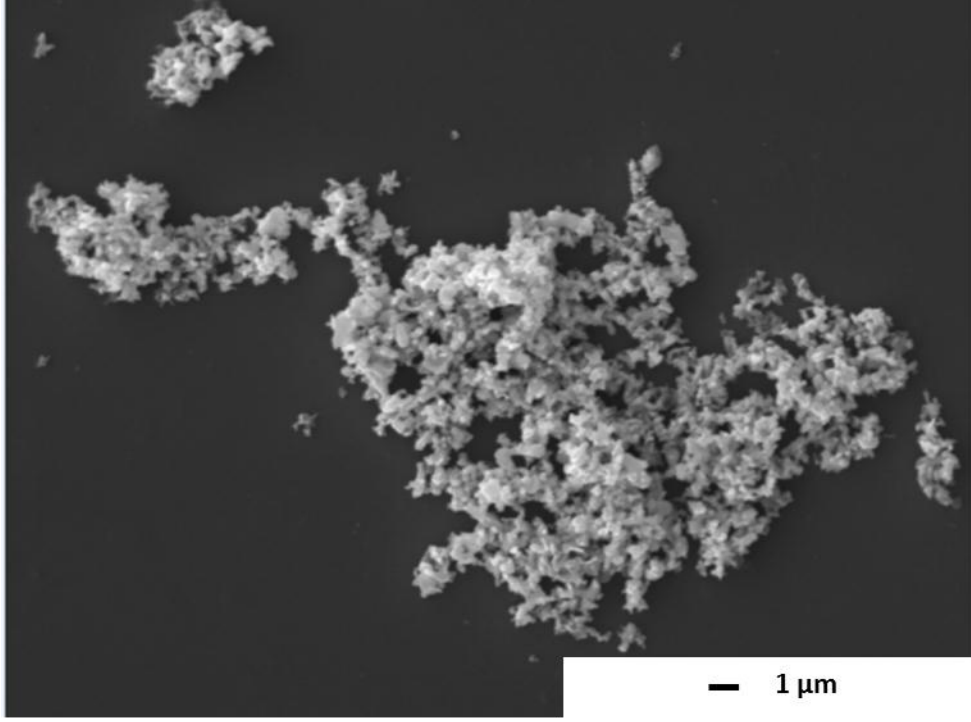
a) Kaynak A b) Kaynak B

Şekil 6.5'te ZnGly dönüşüm yüzdelerinin sıcaklıklara göre değişimleri verilmiştir. Görüldüğü gibi farklı kaynakların kullanımı faz dönüşüm sıcaklıklarını tamamen değiştirmiştir. Kaynak B tek basamakta dönüşümü tamamlarken T_3 'de dönüşümünü tamamlamıştır. Kaynak A ise iki basamaklı bir dönüşüm geçirmektedir. Bu iki basamağın 2 büyük değişim sebebi ile görüldüğü anlaşılrsa da açıklanması için daha ayrıntılı kesikli deneylerin yapılması gereklidir. Ancak kaynak A'nın bir oksit olduğu kaynak B'nin ise bir çinko tuzu olması sebebi ile çinko tuzundan ayrılan çinko iyonlarının sistemde oksit forma göre daha çabuk ayrılması ile oluşum basamağının tek basamağa üdştüğü düşünülmektedir. Ayrıca T_3 'den sonra başlayan ZnGly oluşumunun T_{11} 'de büyük bir kısmının tamamlandığı görülmektedir.

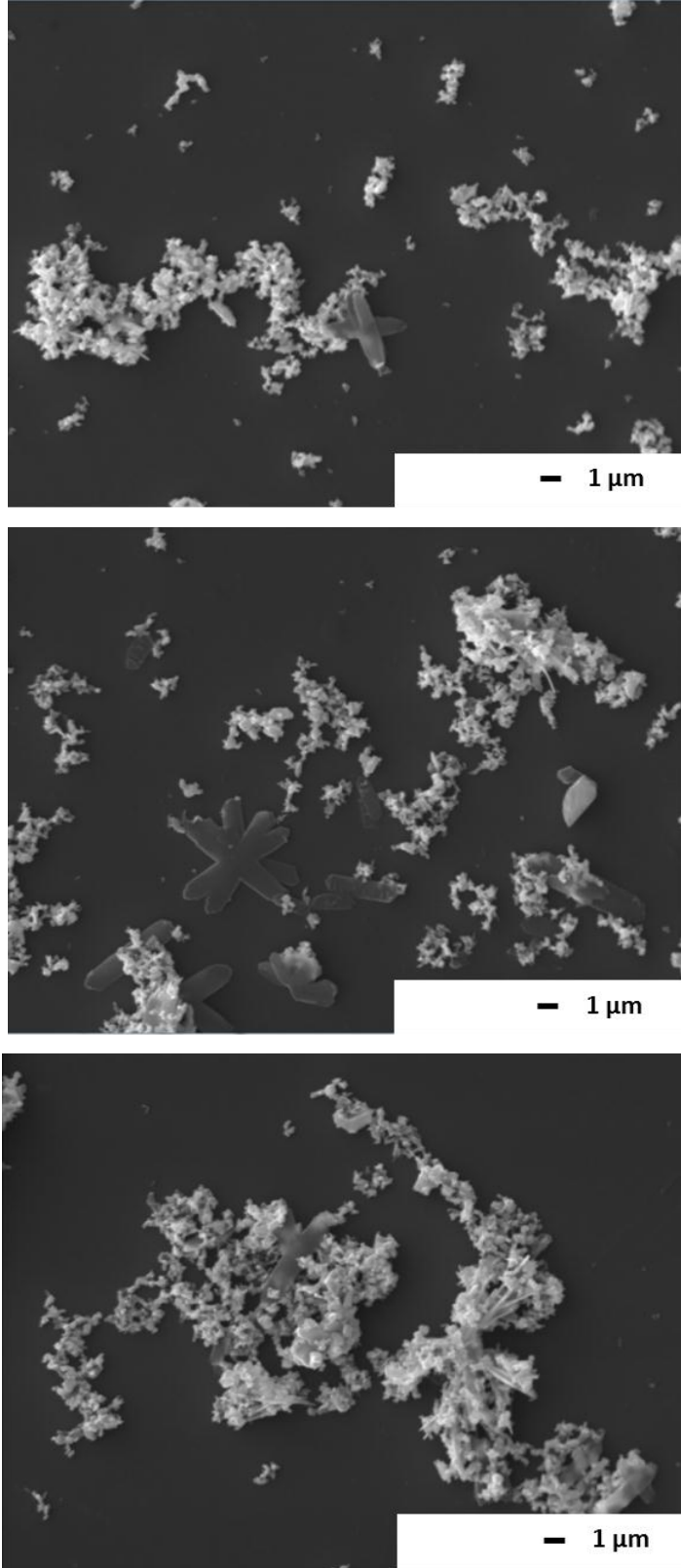


Şekil 6.5. Kesikli deney sonrası her 10°C'de bir alınan numunelerin XRD desenlerinden hesaplanan dönüşüm yüzdeleri

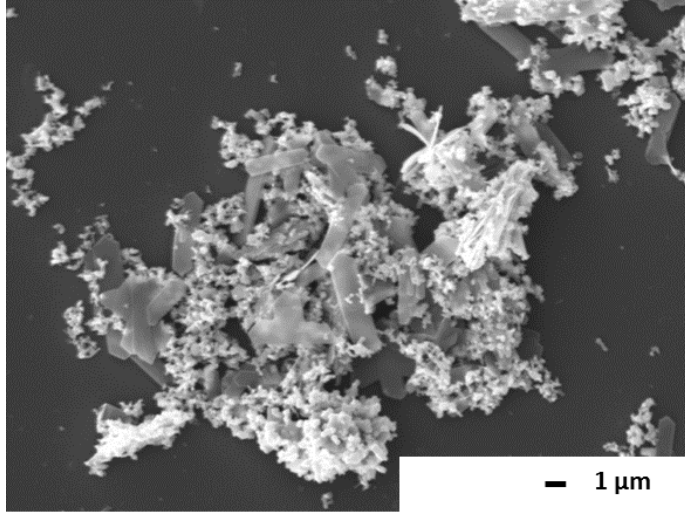
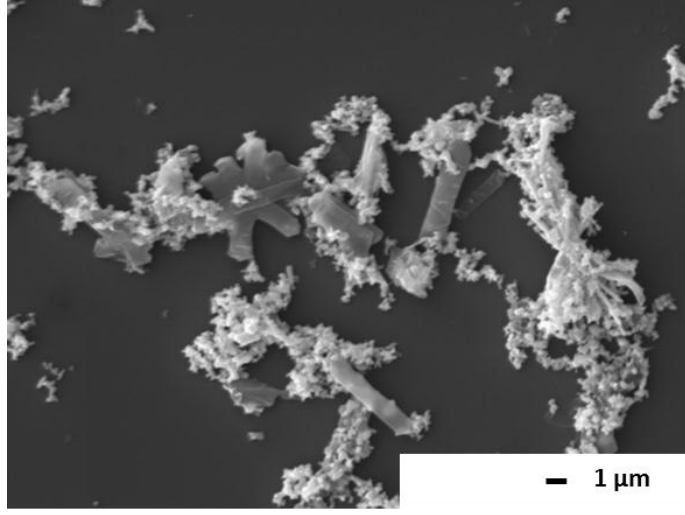
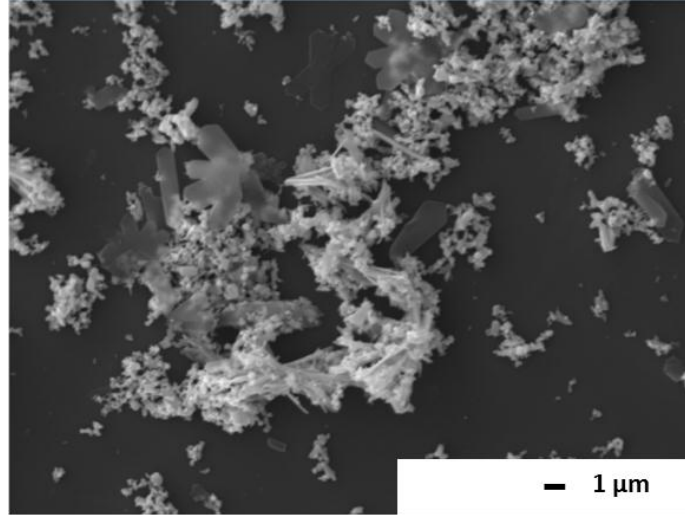
Plaka oluşumunu sıcaklıklara göre takip etmek için SEM görüntülerinin incelenmesi gerekmiş ve bu görüntüler Şekil 6.6 ve 6.11 arasında verilmiştir.



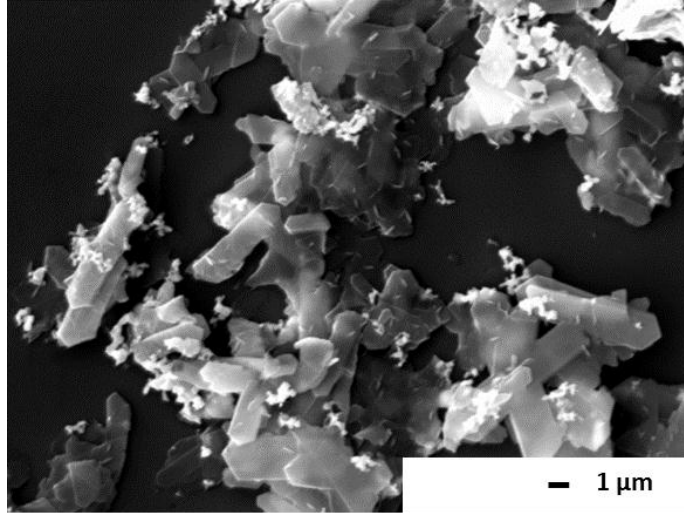
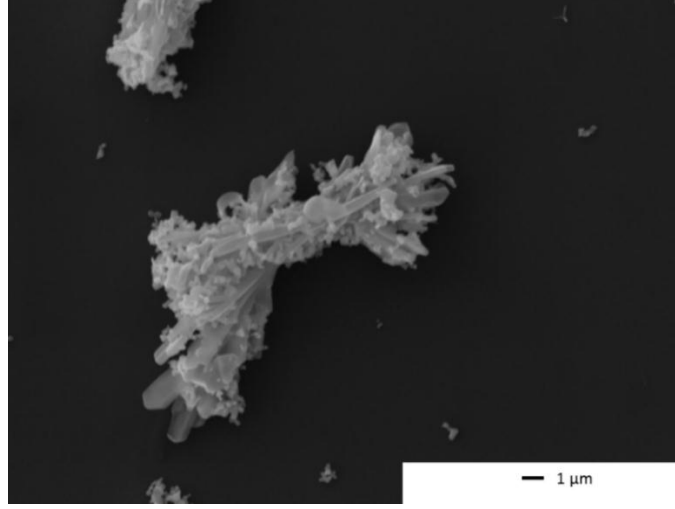
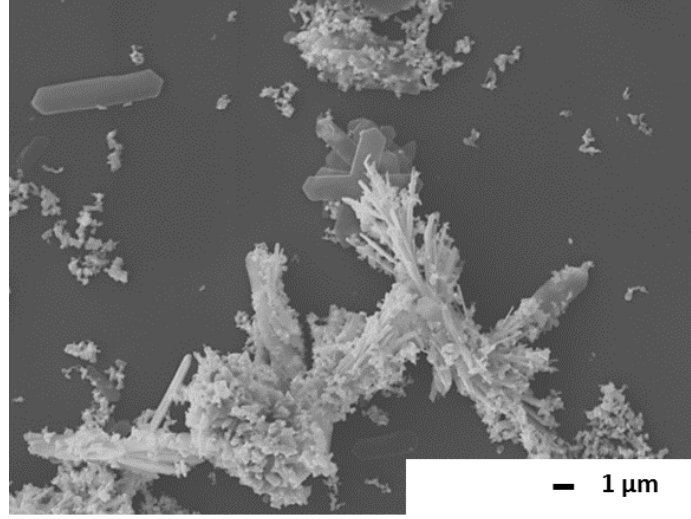
Şekil 6.6. Kesikli deney çalışmasında a) T_1 'de alınan numunenin ve b) T_2 'de alınan numunenin SEM görüntüleri



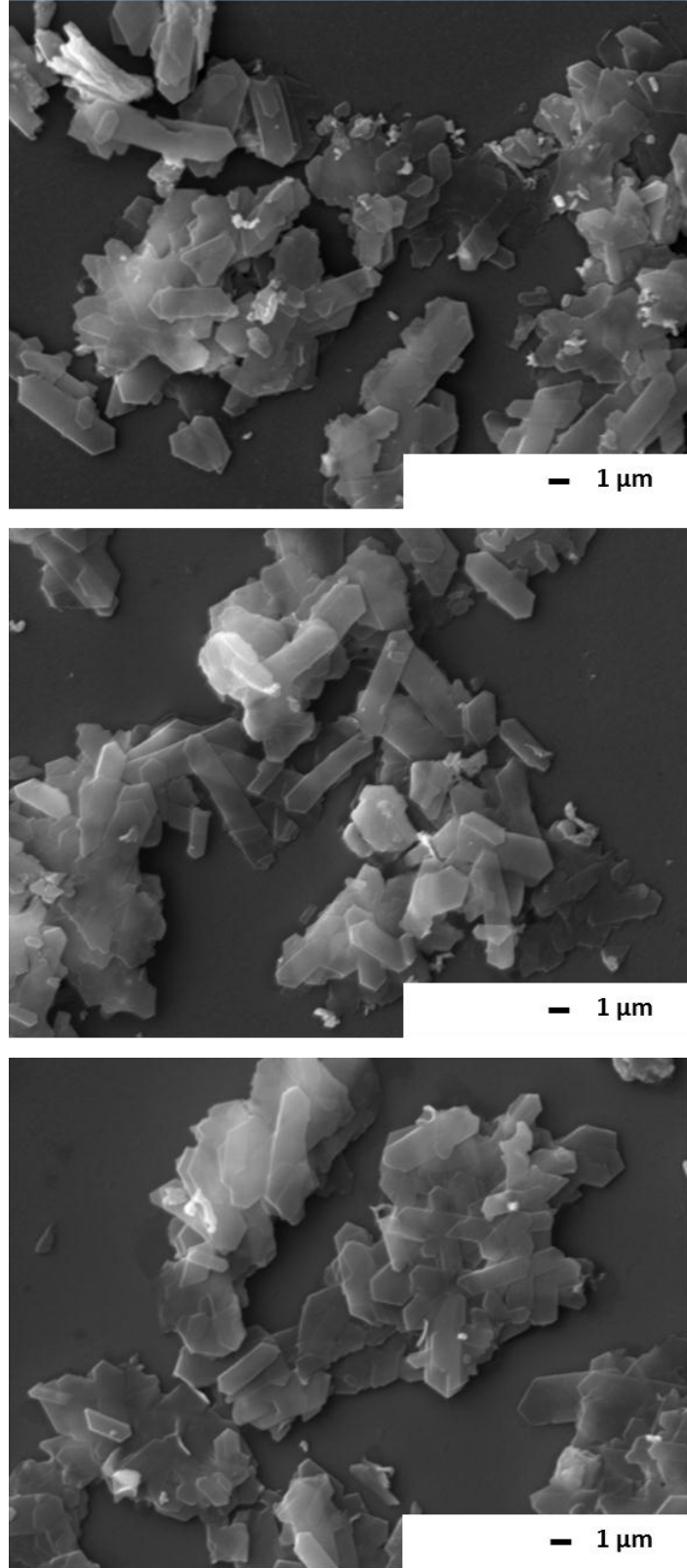
Şekil 6.7. Kesikli deney çalışmasında a) T_3 'de alınan numunenin, b) T_4 'de alınan numunenin ve c) T_5 'de alınan numunenin SEM görüntüleri



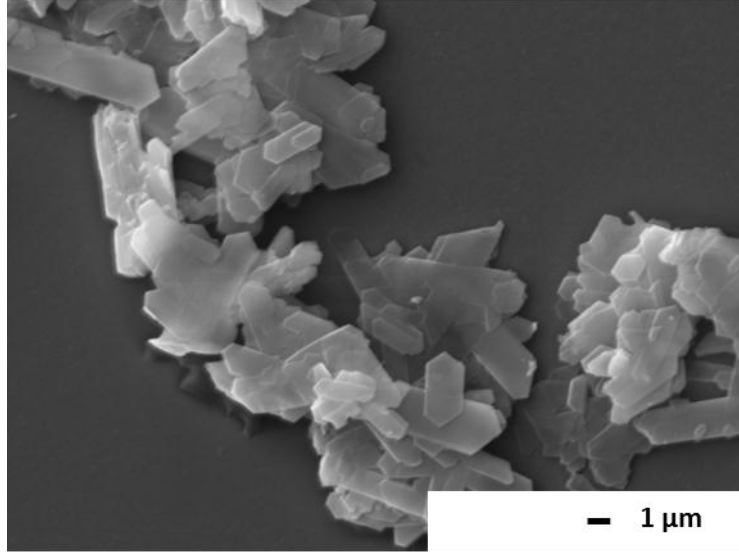
Şekil 6.8. Kesikli deney çalışmasında a) T_6 'da alınan numunenin, b) T_7 'de alınan numunenin ve c) T_8 'de alınan numunenin SEM görüntüleri



Şekil 6.9. Kesikli deney çalışmasında a) T_9 'da alınan numunenin, b) T_{10} 'da alınan numunenini ve c) T_{11} 'de alınan numunenin SEM görüntüleri



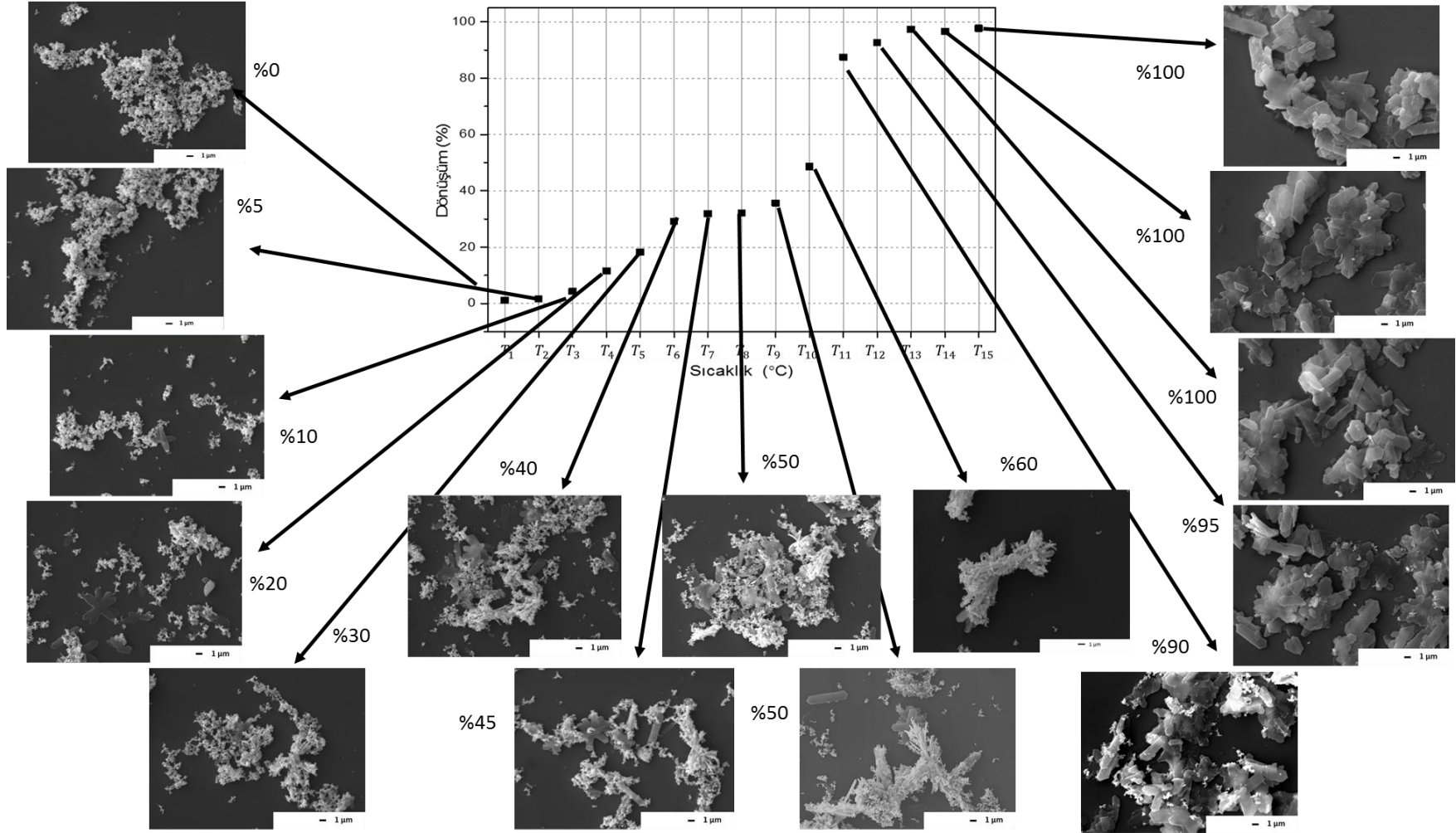
Şekil 6.10. Kesikli deney çalışmasında a) T_{12} 'de alınan numunenin, b) T_{13} 'de alınan numunenin ve c) T_{14} 'de alınan numunenin SEM görüntüleri



Şekil 6.11. Kesikli deney çalışmasında T_{15} 'de alınan numunenin SEM görüntüsü

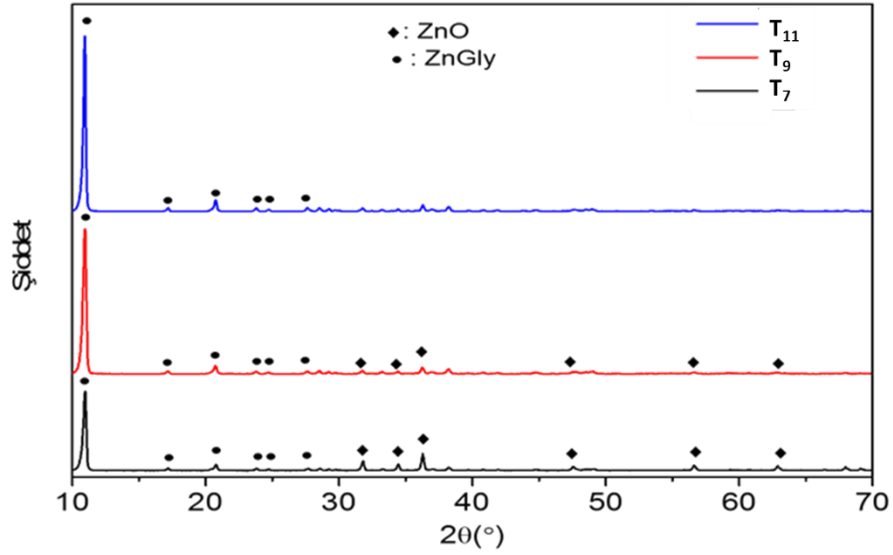
Şekil 6.6 ve 6.11 arasındaki görüntülerde plaka oluşumunun T_2 'de bile görülebildiği ancak miktarca çok az olmasından ötürü XRD yöntemiyle tespit edilemediği anlaşılmıştır. Düşük sıcaklıklarda oluşum mümkün ancak kalıntı ZnO miktarının oldukça fazla olduğu SEM görüntülerinden anlaşılmaktadır.

Kesikli deneylerin analiz sonuçlarının biraraya getirmek amacıyla ile şekil 6.12. hazırlanmıştır. Görüldüğü gibi kaynak A kullanılarak sentez yapıldığında T_7 sıcaklığından itibaren plakalar şekilleri sistemde ağırlık göstermeye başlamaktadır. T_{12} sıcaklığından itibaren ise ZnGly dönüşümü tamamen tamamlanmış ve plaka şekilli tozlar dışında sistemde başka şekillerde toz bulunmamaktadır.



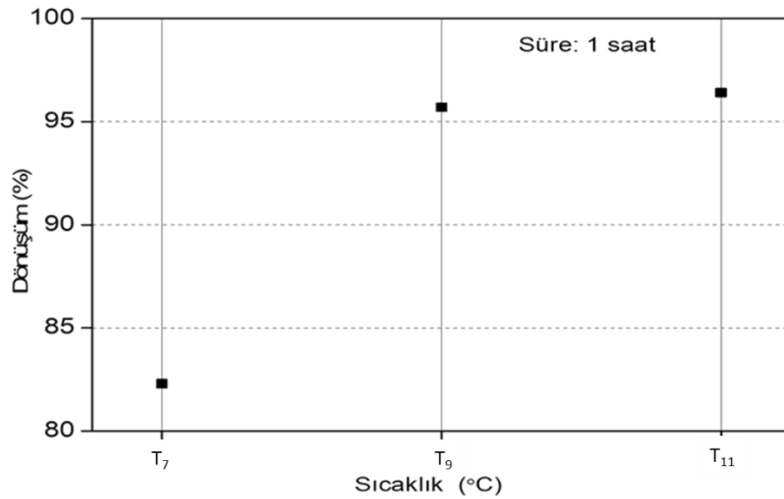
Şekil 6.12. Kesikli deney sonuçlarının toplu şeması

Kritik sıcaklıklardan olan T_7 , T_9 , T_{11} seçilip bu sıcaklıklarda 1'er saat sentez yapılmıştır. Şekil 6.13'de yapılan 1'er saatlik deneylerin XRD desenleri verilmiştir. Bu desenlerde T_2 'de kalıntı ZnO fazının var olduğu ancak T_1 'de kalıntı ZnO fazının daha fazla olduğu görülmektedir.



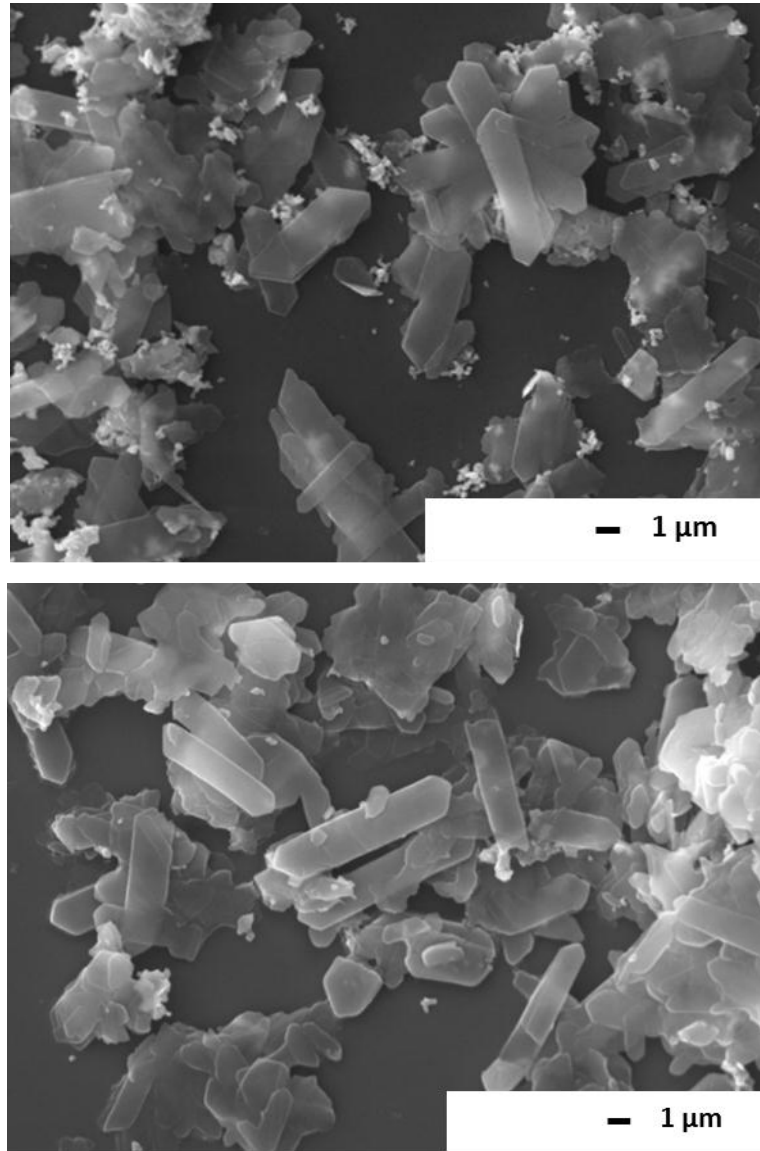
Şekil 6.13. T_7 , T_9 ve T_{11} 'de 1'er saat yapılan sentezlerin yıkama ve kurutma sonrası XRD desenleri

Şekil 6.14'de iç standart yöntemi ile hesaplanan dönüşüm yüzdeleri verilmiştir. Grafikte de görüldüğü gibi T_7 'de % olarak daha az bir dönüşüm olduğu tespit edilmiştir. T_2 ve T_3 'de ise birbirlerine oldukça yakın oranlarda dönüşüm gerçekleşmiştir.

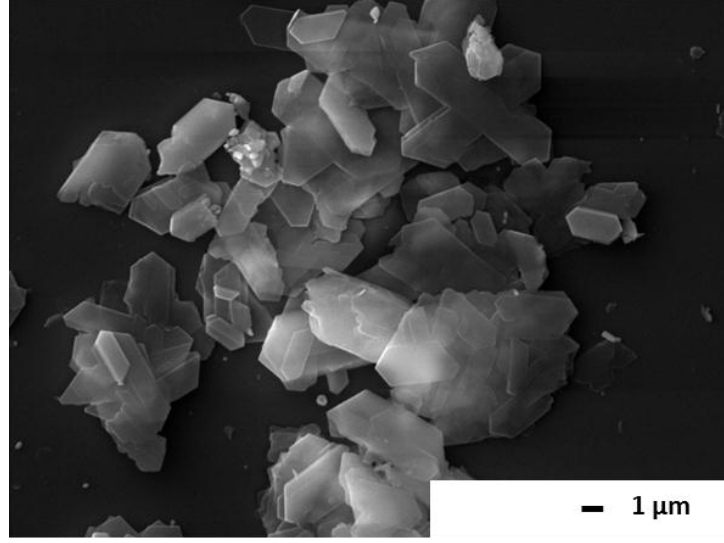


Şekil 6.14. . T_7 , T_9 ve T_{11} 'de 1'er saat yapılan sentezlerin yıkama ve kurutma sonrası XRD desenlerinden yapılan dönüşüm hesaplamaları

Doğru sıcaklığa karar verilmesi için morfoloji kontrolü de oldukça önemlidir. Bu sıcaklıklarda 1 saat sentezlenen numunelerin yıkandıktan sonraki SEM görüntüleri Şekil 6.15 ve 6.16'da verilmiştir. Bu görüntülerden T₇'de dönüŐmeyen ZnO fazının plaka Şekilli ZnGly fazı arasında kaldığı görülmektedir. Ancak T₉'da kalıntı ZnO miktarı azalmıŐ ve genel morfolojiye plakalar hakim olmuştur. T₁₁'de ise kalıntı plaka morfolojisi daha homojen hale gelmiş ve kalıntı ZnO miktarı oldukça azalmıŐtur.



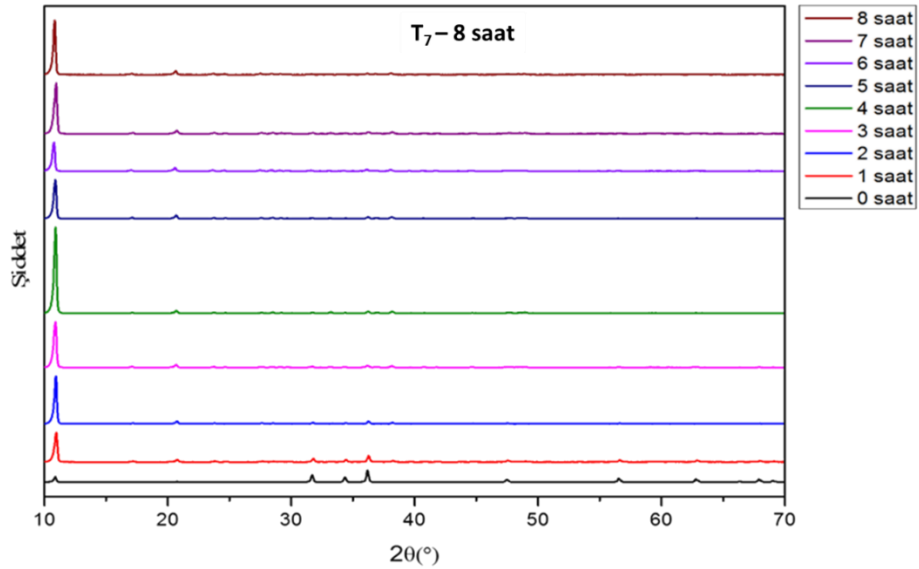
Şekil 6.15. a) T₇'de ve b) T₉'da 1'er saat yapılan sentezin yıkama ve kurutma basamakları sonrası SEM görüntüsü



Şekil 6.16. a) T_9 'da ve b) T_{11} 'de 1'er saat yapılan sentezin yıkama ve kurutma basamakları sonrası

SEM görüntüsü

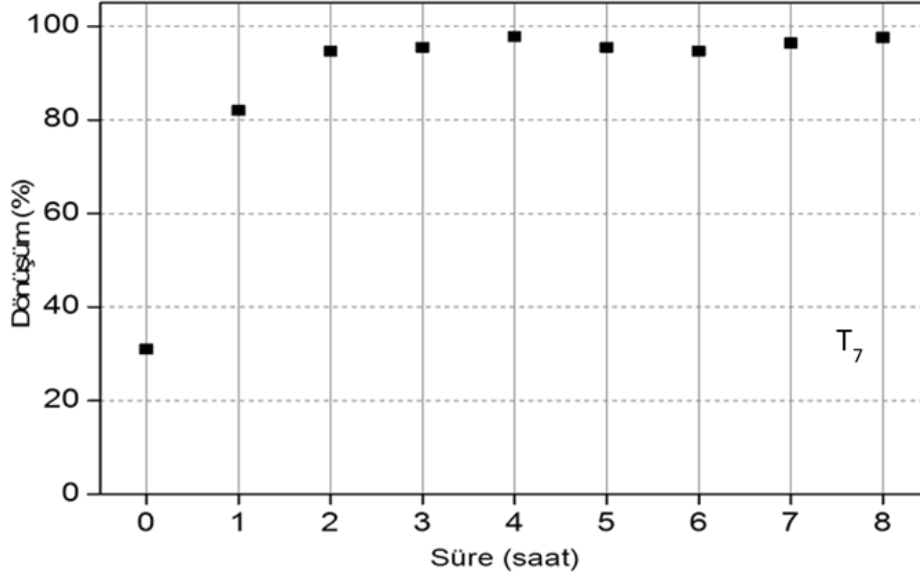
Bu sonuçlara göre sentezin T_{11} 'de 1 saat yapılması uygun görülmüştür. Ancak T_7 'de yapılan sentezin süresi uzatılırsa dönüşüm yüzdesinin ve plaka morfolojisinin artma ihtimali düşünülüp bir kesikli deney daha yapılmıştır. Bu deneyde T_7 'de 8 saat sentez yapılmış ve her bir saatte bir numune alınıp yıkanıp kurutulduktan sonra karakterize edilmiştir. Şekil 6.17'de her bir saatte alınan numunelerin XRD desenleri verilmiştir. 2 saatten itibaren kalıntı ZnO miktarının azaldığı görülmektedir.



Şekil 6.17. T_7 'de yapılan sentezden her saatbaşı alınan numunelerin yıkama ve kurutma sonrası

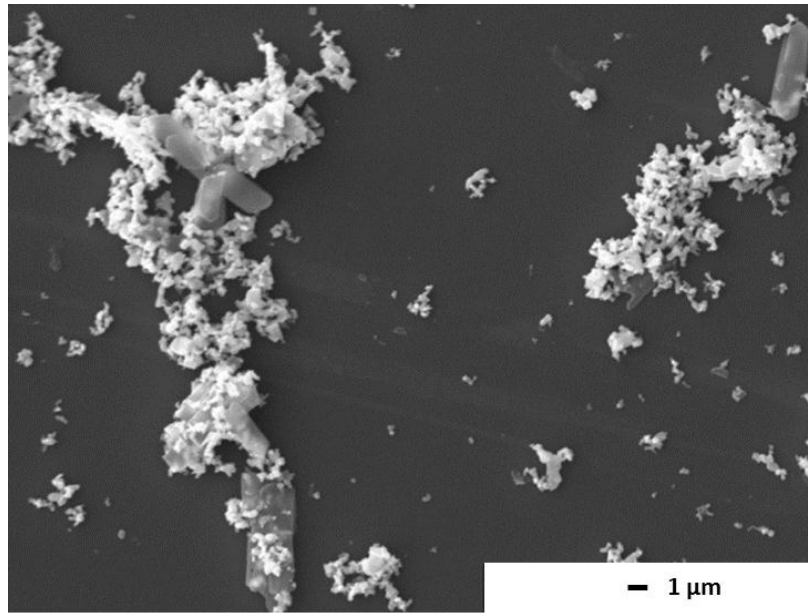
XRD desenleri

Şekil 6.18’de iç standart yöntemi ile hesaplanan dönüşüm yüzdeleri verilmiştir. Dönüşüm yüzdesinin 2 saat sonra T_9 ve T_{11} ’de dönüşüm yüzdelere ulaştığı görülmektedir.

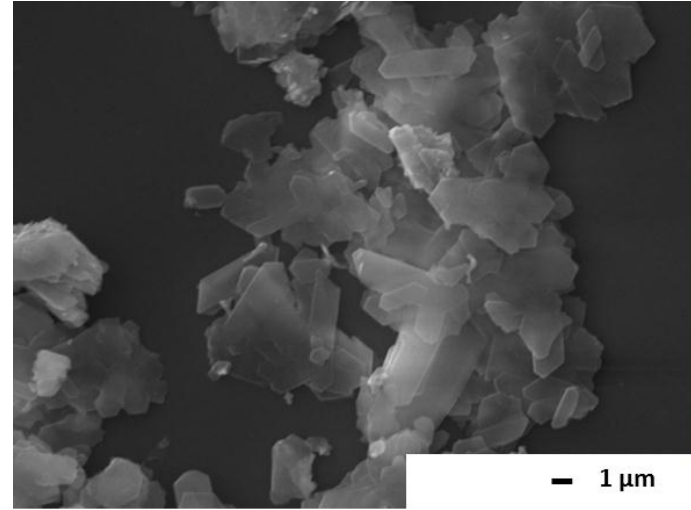
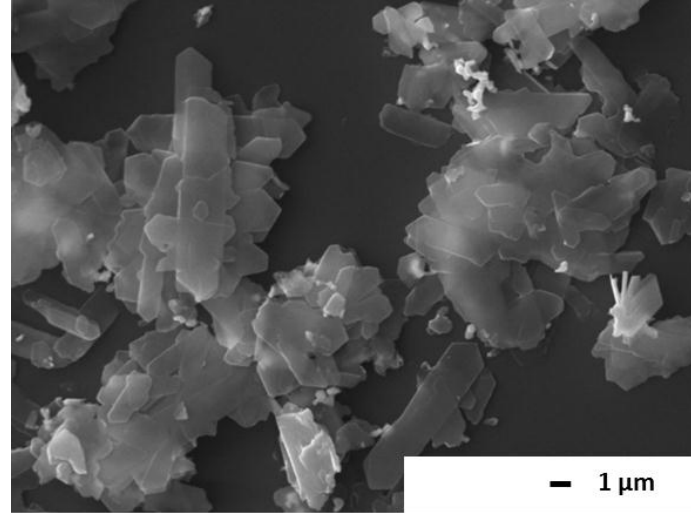
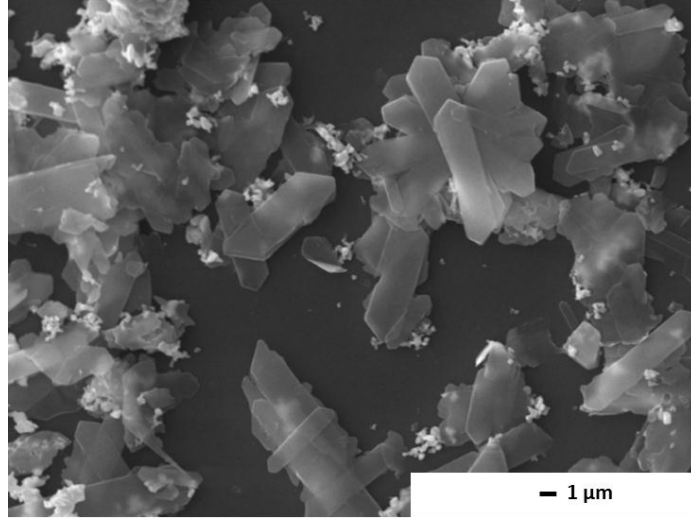


Şekil 6.18. T_7 ’de yapılan sentezden her saatbaşı alınan numunelerin yıkama ve kurutma sonrası XRD desenlerinden hesaplanan dönüşüm yüzdeleri

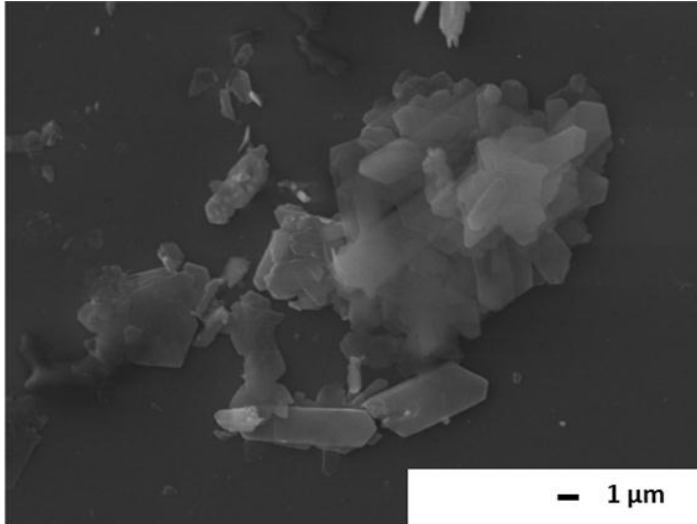
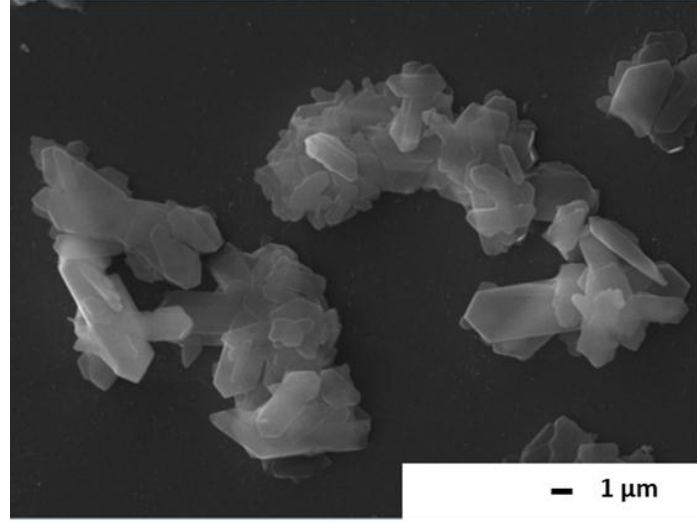
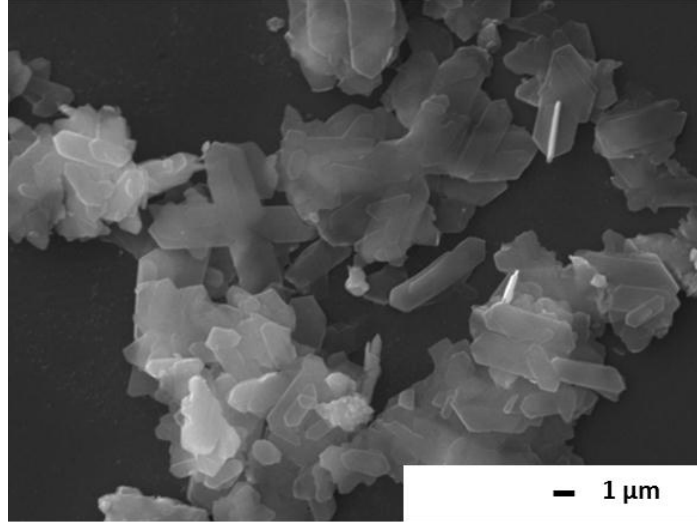
Morfolojideki değişimi gözlemlemek için ise SEM görüntüleri çekilmiş ve Şekil 6.19 ile 6.22 arasında verilmiştir.



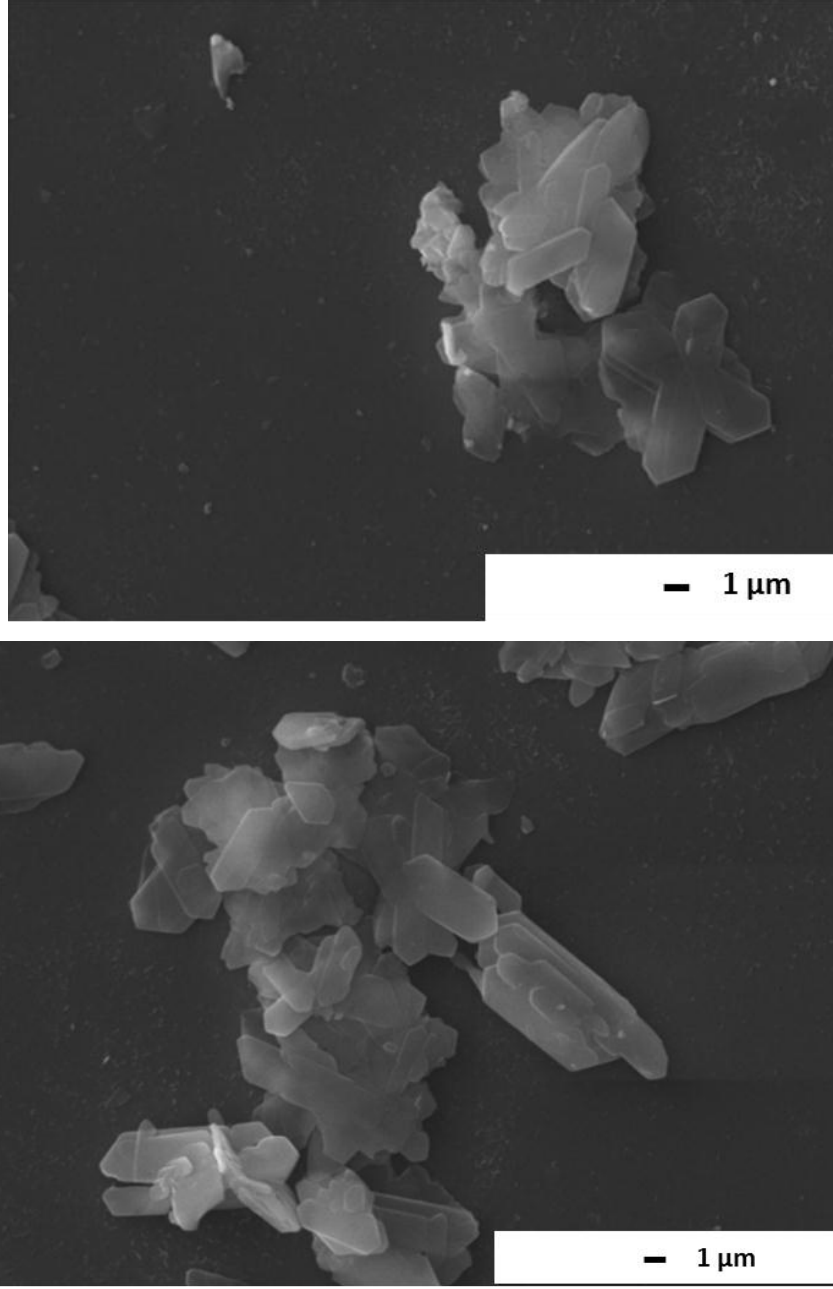
Şekil 6.19. T_7 ’de yapılan kesikli deney çalışmasında 0. saatte alınan numunenin SEM görüntüsü



Şekil 6.20. T₇'de yapılan kesikli deney çalışmasında a) 1. saatte alınan numunenin ve b) 2. saatte alınan numunenin c) 3. Saatte alınan numunenin SEM görüntüleri



Şekil 6.21. *T₇*'de yapılan kesikli deney çalışmasında a) 4. saatte alınan numunenin, b) 5. saatte alınan numunenin c) 6. saatte alınan numunenin SEM görüntüleri



Şekil 6.22. T₇'de yapılan kesikli deney çalışmasında a) 7. saatte alınan numunenin ve b) 8. saatte alınan numunenin SEM görüntüsü

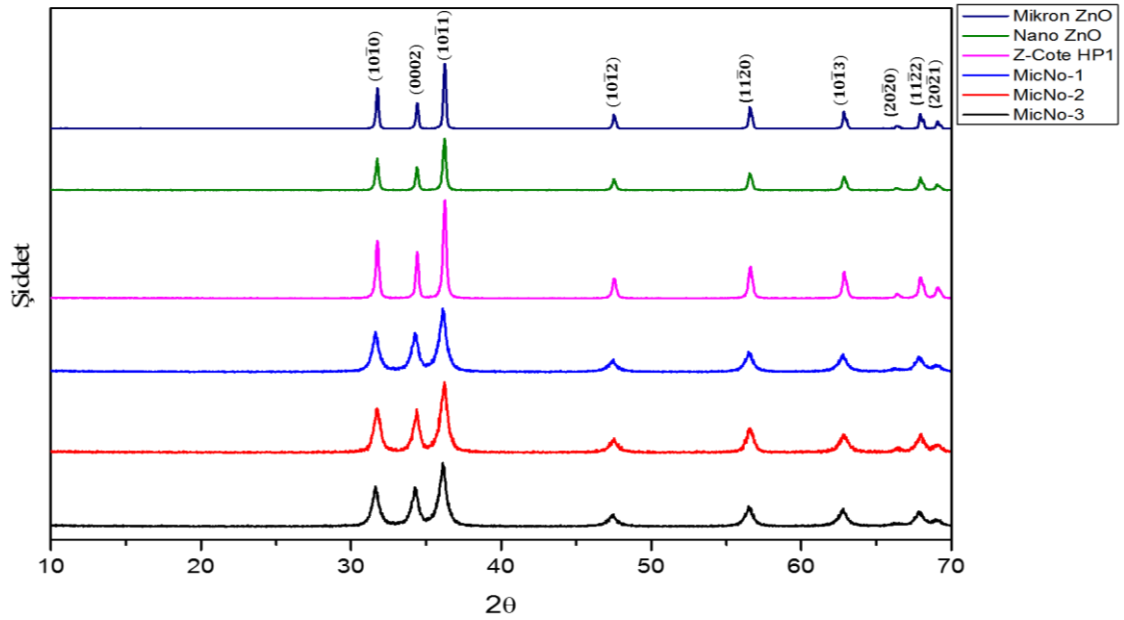
Bu kesikli deney ile elde edilen verilere göre istenilen faz ve morfolojiye 3 saat sonunda ulaşabildiği görülmektedir. 2 saatte faz dönüşümü tamamlanmasına rağmen morfoloji olarak T₇ sıcaklığında 3 saatte istenilen morfolojiye ulaşılabilmiştir. Ancak sentezin 3 saat sürmesi daha çok elektrik tüketimine sebep olacağı için T₁₁ ve 1 saat en uygun sentez parametreleri olarak belirlenmiştir.

6.2. Formülasyon Çalışmaları

6.2.1. Formülasyonda kullanılacak tozların karakterizasyonları

Formülasyonda kullanılan tozların karakterizasyonları performanslarını karşılaştırmak açısından önemlidir. Tozların faz analizleri, tane boyutları, yüzey alanları ve morfolojilerinin birbirleri ile benzerlikleri ve farklılıkları formülasyonların performansı karşılaştırırken önemli olacaktır.

Şekil 6.23’de formülasyonda kullanılan 6 tozun XRD desenlerinin karşılaştırılması verilmiştir. Bütün tozların aynı fazda olduğu görülmektedir. Ek olarak MicNo tozlarının ve ticari nano tozun pik genişlikleri diğerlerine göre fazladır yani tane boyutları düşüktür. Scherrer yöntemi kullanılarak hesaplanan tane boyutları ise Tablo 6.1’de verilmiştir.

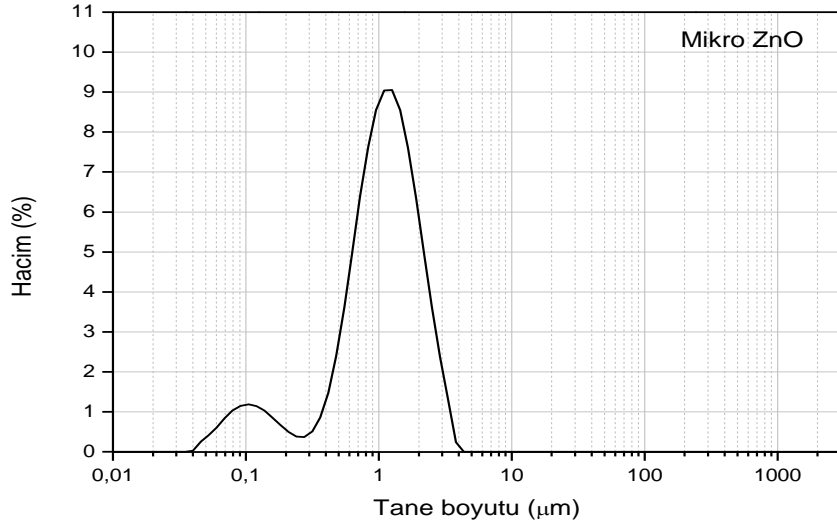


Şekil 6.23. Formülasyon çalışmalarında kullanılan tozların XRD desenleri

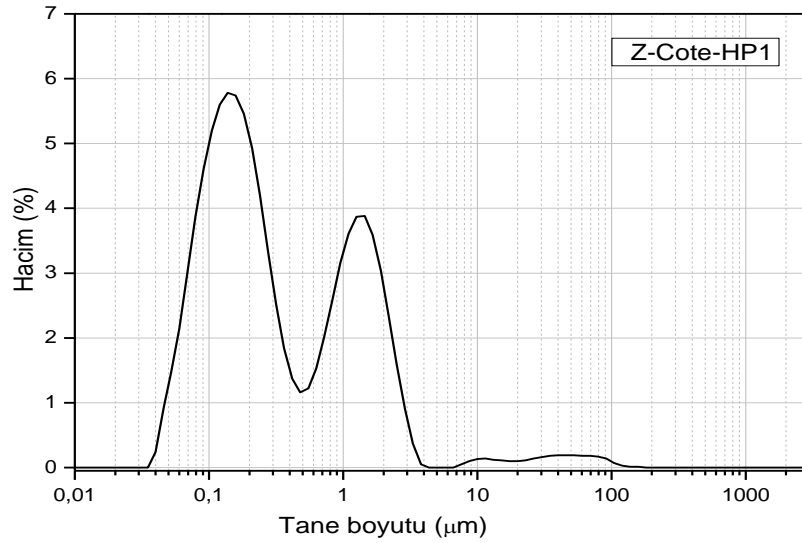
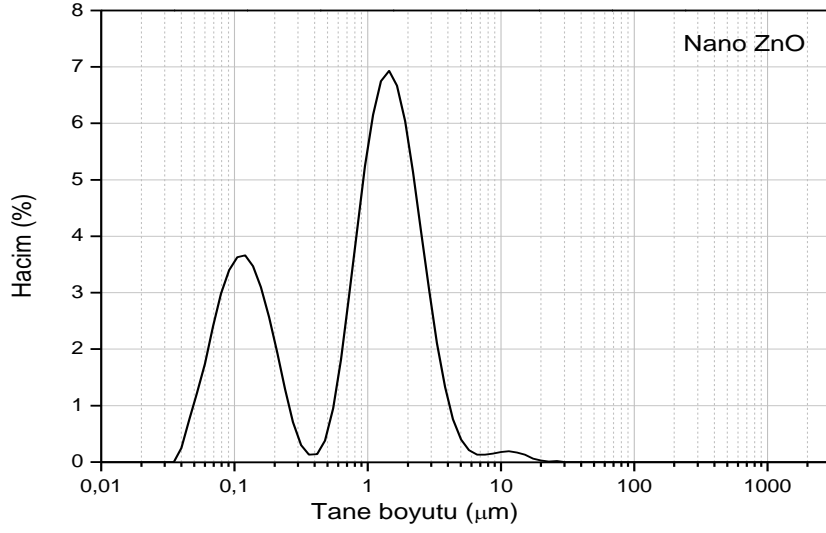
Tablo 6.1. Formülasyonda kullanılan tozların Scherrer denklemi ile hesaplanan kristalit boyutları

Toz	Kristal boyutu (nm)
Mikron Boyutlu ZnO	40,0
Nano Boyutlu ZnO	33,2
Z-Cote HP1	31,4
MicNo-1	20,0
MicNo-2	16,9
MicNo-3	17,2

Bu tozların tane boyut dağılımı ölçümlerinin sonuçları ise grafik olarak Şekil 6.24, 6.25 ve 6.26’da verilmiştir.

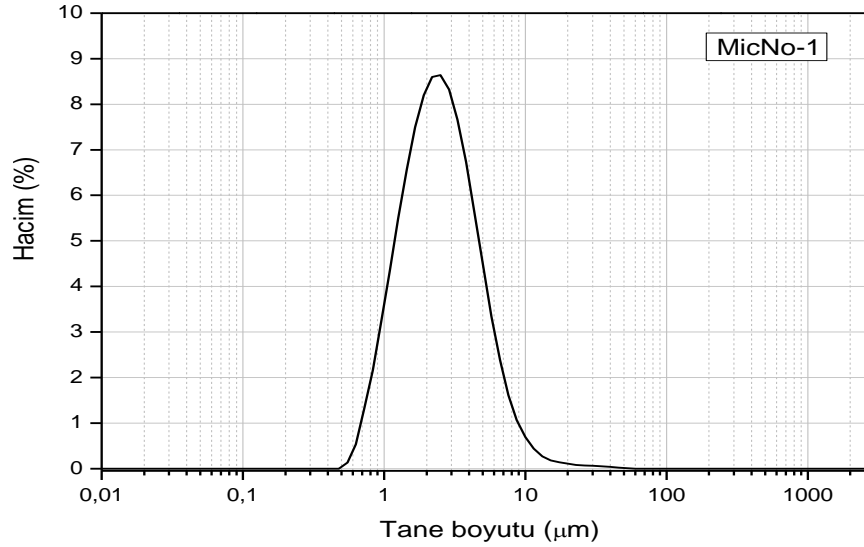


Şekil 6.24. Mikron boyutlu ZnO tozu tane boyut dağılım grafiği



Şekil 6.25. Nano boyutlu ZnO tozu ve Z-Cote-HP1 tozu tane boyut dağılım grafikleri

Görüldüğü gibi nano boyutlu ZnO tozu ve Z-Cote-HP1 tozlarının tane boyut dağılımları benzerdir. Ölçüm esnasında büyük miktarda sıvı içerisinde dağıtılan tozların karıştırmanın etkisiyle topaklandıkları görülmektedir. Bu sebeple çok sayıda boyun görülmesinin sebebinin kontrolsüz aglomerasyon olduğu düşünülmüştür.



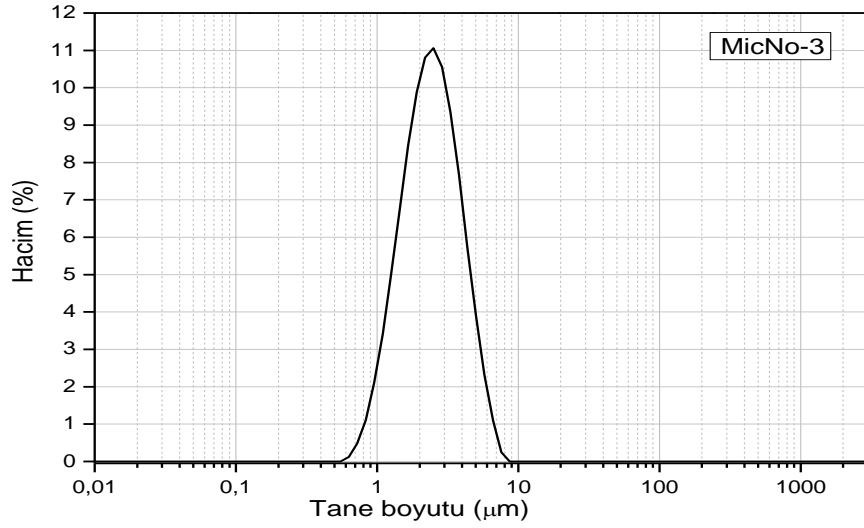
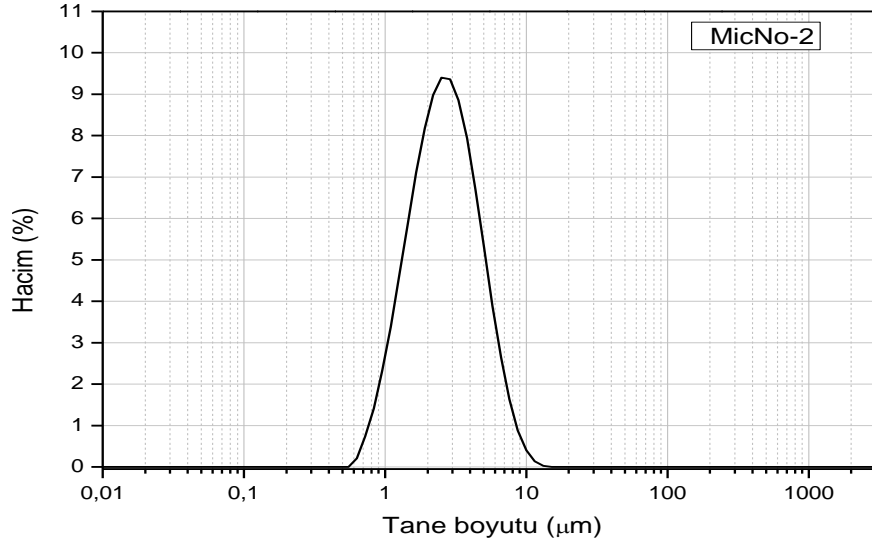
Şekil 6.26. MicNo-1 tozu tane boyut dağılım grafikleri

Şekil 6.26 ve 6.27’de görüldüğü gibi MicNo tozlarının tane boyut dağılımları tek boyunlu ve homojendir. MicNo tozlarından beklenen üstün özelliklerden biri olan kontrolsüz aglomerasyon problemi yaşamaması bu sonuçlar ile kanıtlanmıştır. Diğer ticari ürünler ölçüm esnasında uygulanan karıştırma ve ultrasonik dağıtıcı etkisi ile aglomereler oluşturmuşlardır. Aynı işlemlerin güneş kremi formüle edilirken de yapıldığı düşünülecek olursa MicNo tozları bu açıdan oldukça avantajlı sonuçlar elde edilebilen tozlar olduğu görülmektedir.

Bu tozların tane boyut dağılımı sonuçlarından ulaşılan d10, d50 ve d90 değerleri Tablo 6.2’de verilmiştir.

Tablo 6.2. Mastersizer ölçümü sonuçlarından elde edilen d10, d50 ve d90 değerleri

Toz	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)
Mikron Boyutlu ZnO	0,265	1,151	2,338
Nano Boyutlu ZnO	0,094	1,119	2,787
Z-Cote HP1	0,086	0,248	1,996
MicNo-1	1,198	2,592	5,869
MicNo-2	1,340	2,792	5,691
MicNo-3	1,367	2,572	4,696



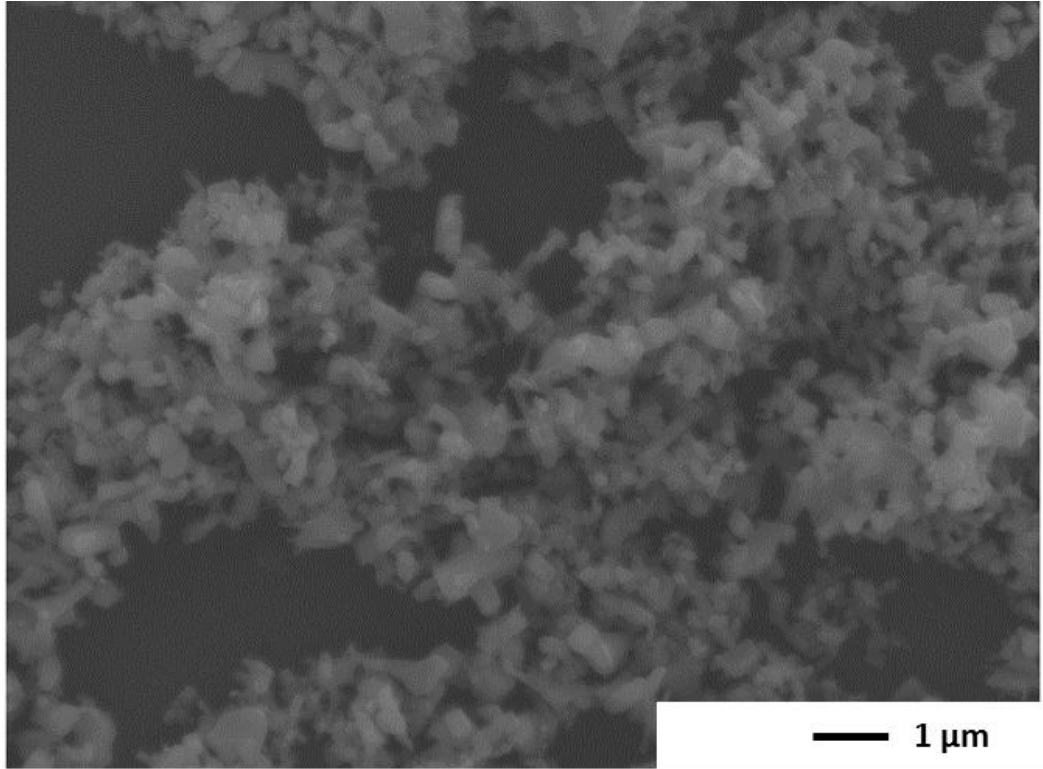
Şekil 6.27. MicNo-2 tozu ve MicNo-3 tozu tane boyut dağılım grafikleri

Bu tozların BET cihazından ölçülen yüzey alanları ve Eşitlik 5.1 kullanılarak hesaplanan tane boyutları Tablo 6.3’de verilmiştir. MicNo tozlarının eşdeğer küresel çapı hesaplanmamıştır çünkü bu eşitlikte bütün partiküllerin küresel varsayıldığı bir durum söz konusudur ve bu durum MicNo tozları için geçerli değildir. Öte yandan görüldüğü gibi MicNo tozları nano tozlara göre yaklaşık olarak 3 kat daha fazla yüzey alanına sahiptir. Yüzey alanı buradaki en kritik karakterizasyon sonucudur çünkü formülasyon içerisine eklenen UV filtrenin yüzey alanının geniş olması daha iyi performans alınması sağlamaktadır. Bir başka deyişle yüzey alanı geniş olan UV filtrenin daha az miktarlarda kullanılması ile bile daha iyi sonuç elde edilebilmektedir.

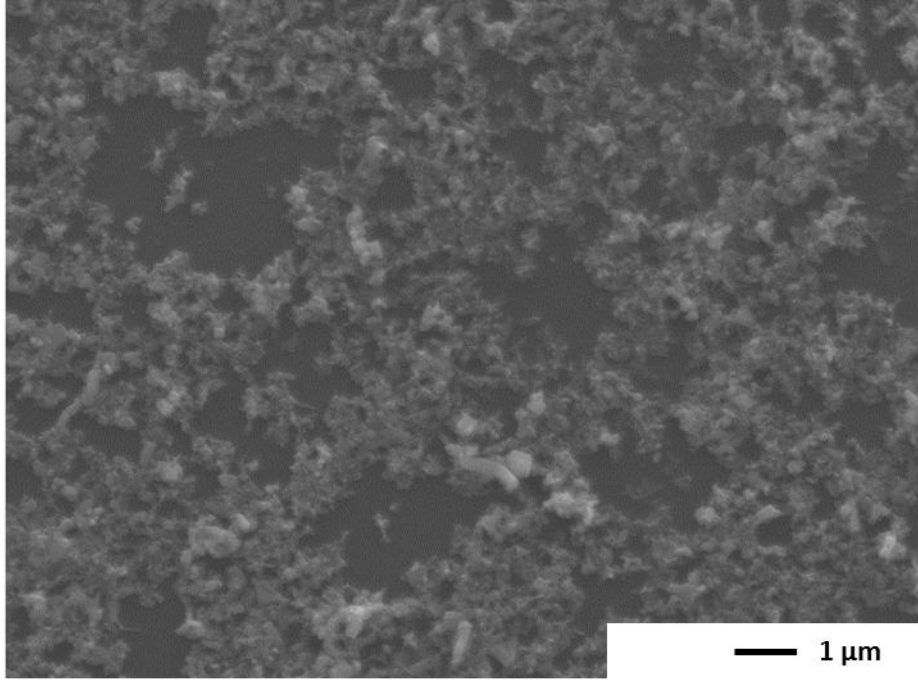
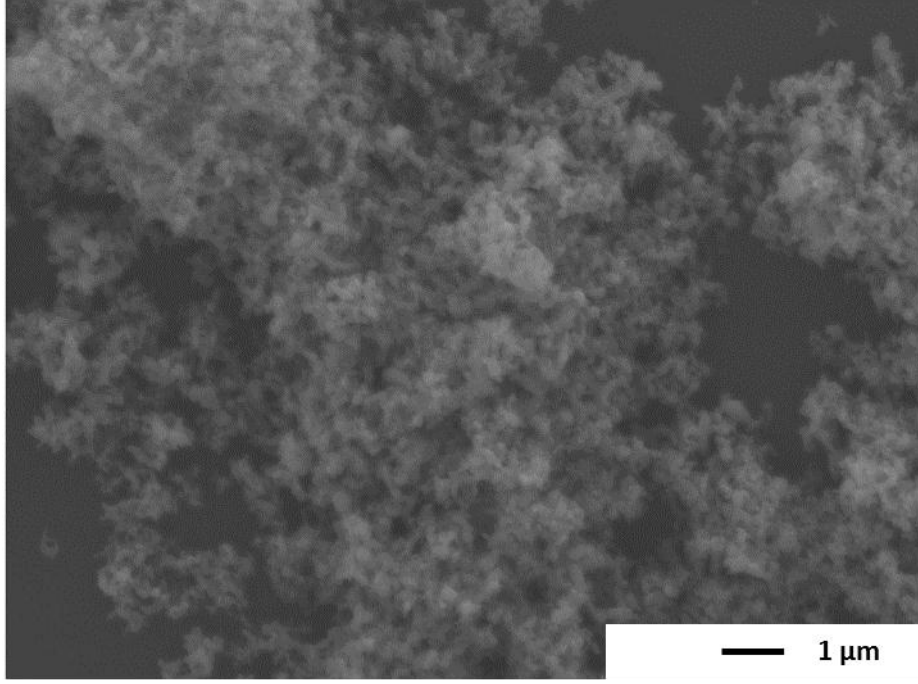
Tablo 6.3. Formülasyonda kullanılan tozların BET yüzey ölçüm cihazı sonuçları ve hesaplanan eşdeğer küresel çapları

Toz	Yüzey Alanı (m ² /gr)	Eşdeğer küresel çapı (nm)
Mikron Boyutlu ZnO	4,7	23
Nano Boyutlu ZnO	11,9	90
Z-Cote HP1	14,6	73
MicNo-1	37,2	-
MicNo-2	34,1	-
MicNo-3	38,6	-

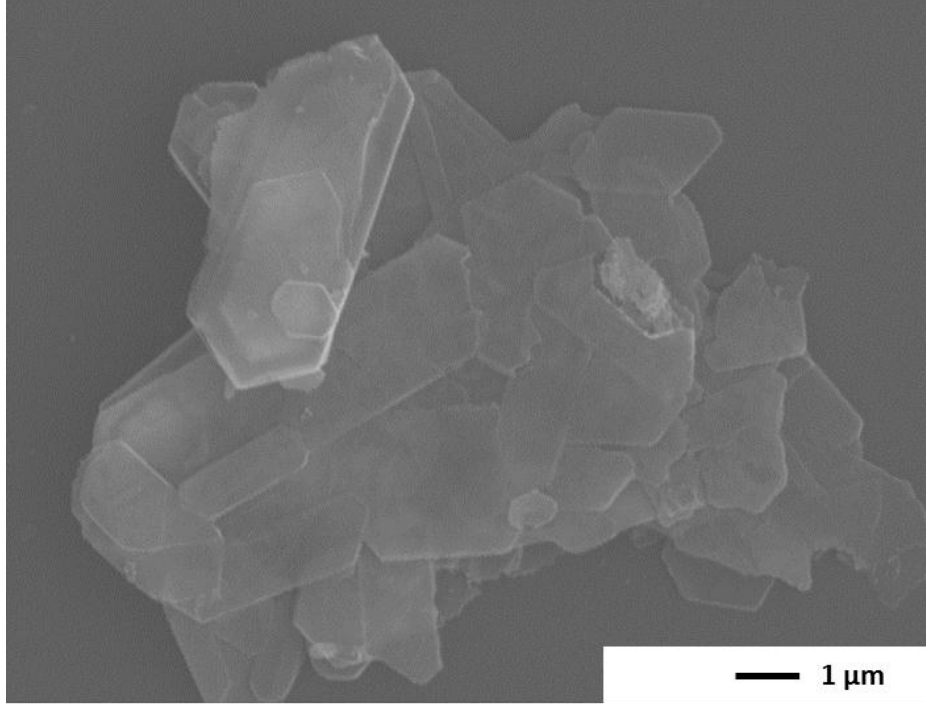
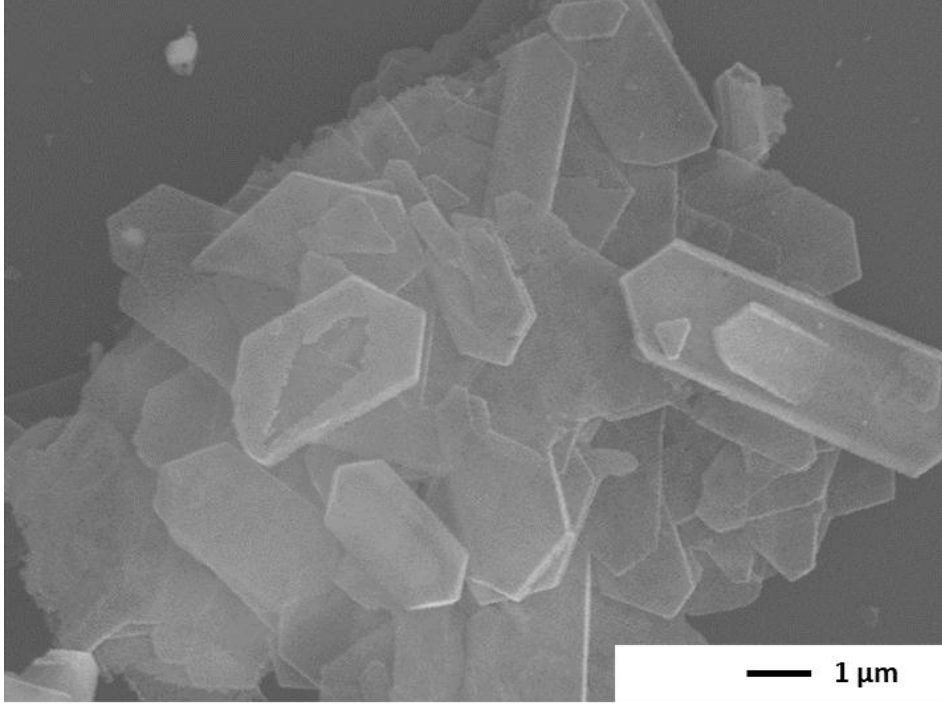
Tozların morfolojileri görmek için çekilen SEM görüntüleri ise Şekil 6.28-31’de verilmiştir. Ticari tozlardaki topaklanmalar SEM görüntülerinde de açıkça görülmektedir. MicNo tozlarının kontrollü aglomere olmuş yapıları ve şeffaf görüntüleri de SEM görüntülerinden anlaşılabilir.



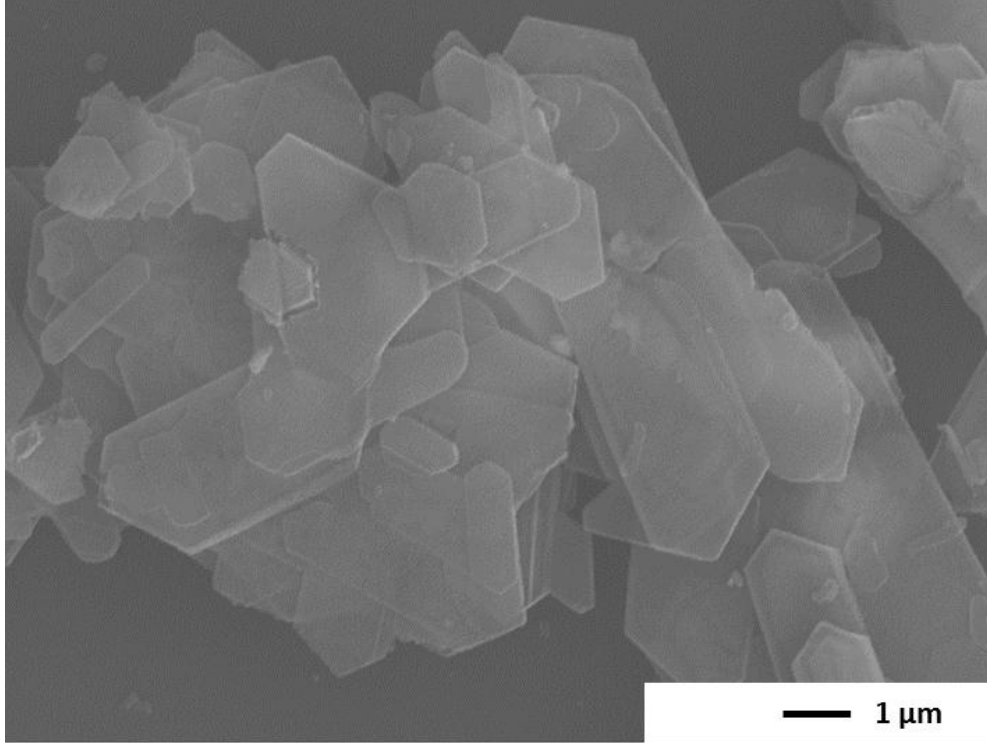
Şekil 6.28. Mikron boyutlu ZnO SEM görüntüsü



Şekil 6.29. a) Nano boyutlu ZnO tozlarının b)Z-Cote HP1 tozlarının SEM görüntüleri



Şekil 6.30. a) *MicNo-1* ve b) *MicNo-2* tozlarının SEM görüntüleri



Şekil 6.31. *MicNo -3* tozunun SEM görüntüsü

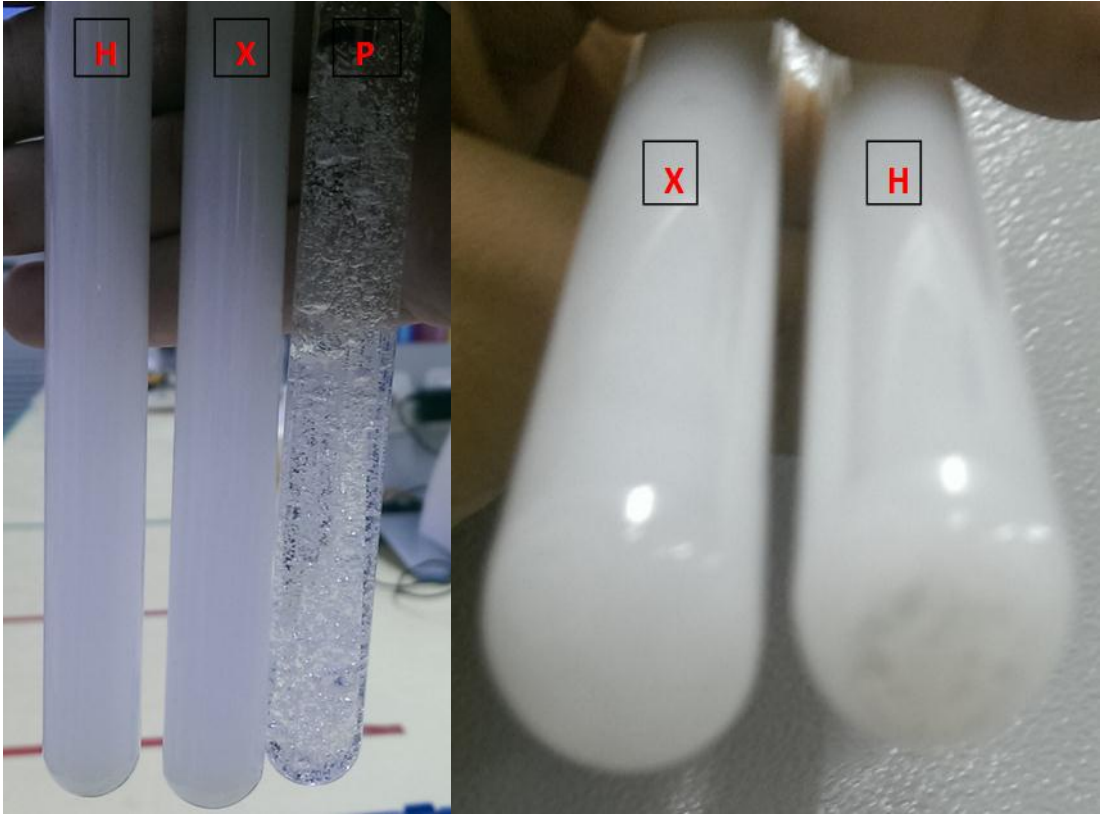
6.2.2. Ön formülasyon çalışmaları

Ağırlıkça %0,9 olarak 3 farklı kıvamlaştırıcı ile hazırlanan jellerde %0,3 *MicNo* tozu ultrasonik tip ile dağıtılıp çökme davranışları incelenmiştir. Şekil 6.32’de jellerin ilk hazırlandığı halleri verilmiştir. Görüldüğü gibi ilk hazırlandıkları anda homojen bir görüntüleri vardır. Şekillerde H:Hidroksietil selüloz, X: xanthan gum, P:Poliakrilik asidi ifade etmektedir.

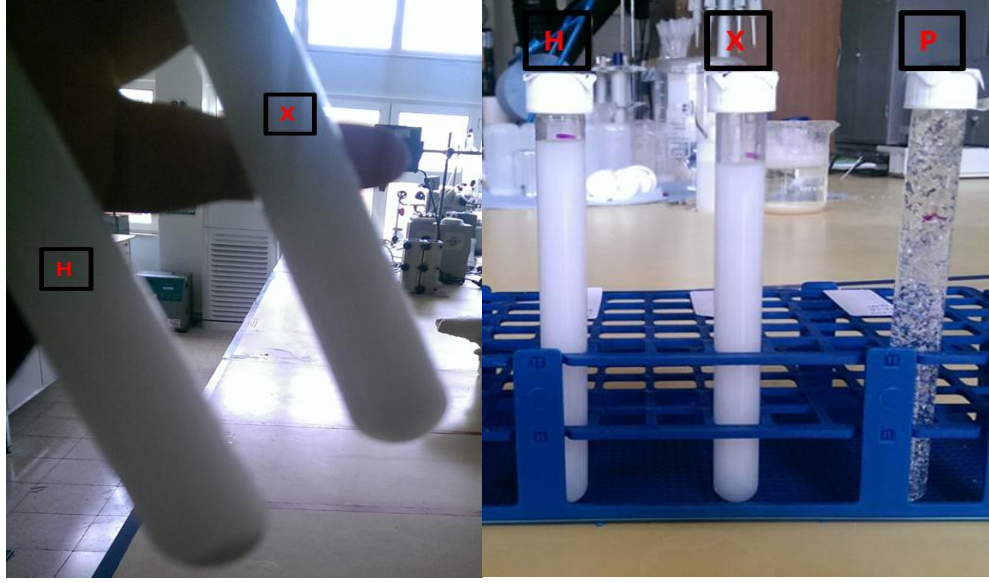
Şekil 6.33’de 5 saat sonra Hidroksietilselüloz içinde partiküllerin bir kısmının tüpün dibinde çökelti oluşturduğu görülmüştür. Poliakrilik asit ve ksantan gum ise hala homojenliklerini korumaktadırlar. Hazırlanan jellerin 24 sonraki görüntüleri ise Şekil 6.34’da verilmiştir. Şekilde de görüldüğü gibi 24 saat sonunda diğer hammaddelerde çökme görülmezken hidroksietilselüloz’da çökme miktarı artmıştır. Bu sonuçlar ile hidroksietilselülozun *MicNo* tozlarını taşımakta yetersiz kaldıkları tespit edilmiştir.



Şekil 6.32. Ağırlıkça %0,9 kıvamlaştırıcı içeren jellerin hazırlandıkları an



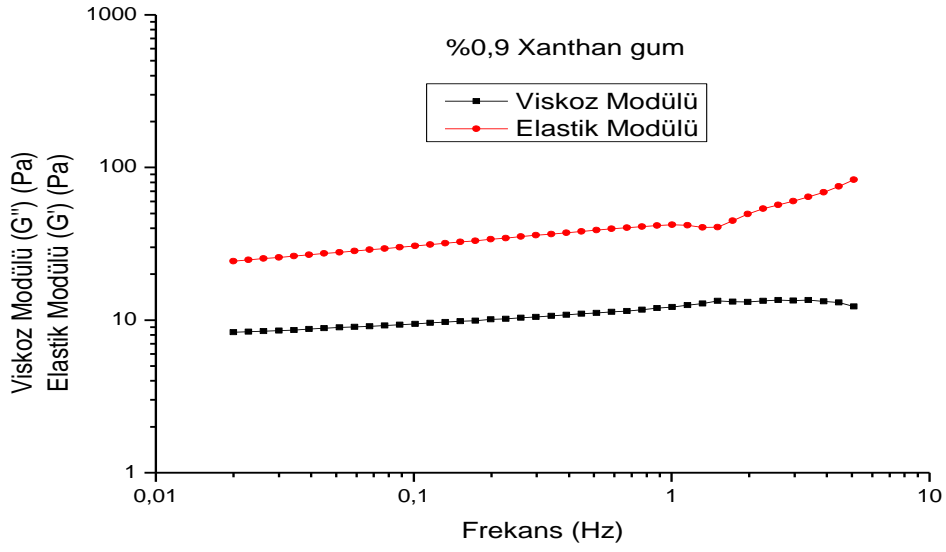
Şekil 6.33. Ağırlıkça %0,9 kıvamlaştırıcı içeren jellerin hazırlandıktan 5 saat sonraki durumları



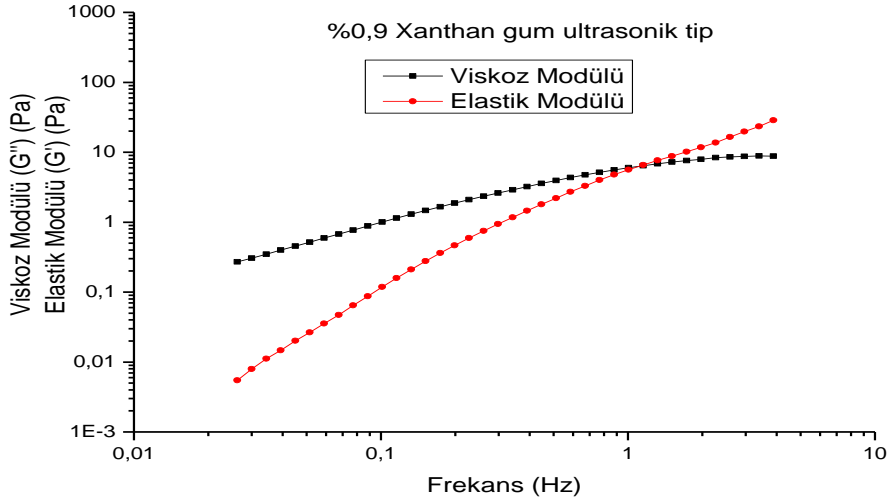
Şekil 6.34. Ağırlıkça %0,9 kıvamlaştırıcı içeren jellerin hazırlandıktan 24 saat sonraki durumları

Çökme çalışmalarının ardından jelin hazırlama yönteminin jelleşmeye olan etkilerini görmek için deneyler yapılmıştır. Mekanik karıştırıcı ile hazırlanan ve ultrasonik tip ile hazırlanan jellerin reolojik ölçümleri yapılmıştır. Bu ölçümlerde elastik modül (G' , depolama modülü) ve viskoz modül (G'' , kayıp modülü) frekansa bağlı olarak tespit edilmiştir. Elastik modül malzemenin uygulanan enerjiyi elastik olarak saklayabilmesini, viskoz modül ise malzemenin enerjiyi dağıtabilmesini ya da harcayabilmesini temsil eder (Mandala, 2012). Ölçümler ardından elde edilen grafiklerde bütün frekanslarda elastik modüllerin viskoz modüllerden yüksek değerlere sahip olmaları bu formülasyonların viskoelastik davranışlarının elastik davranış tarafından domine edildiğine işaret etmektedir. Buda sistemin uygulanan strese katı benzeri yanıt verdiği olarak düşünülebilir. Aynı zamanda elastik ve viskoz modülleri frekansla çok değişmemektedir bu da jel-benzeri bir sistemin oluştuğunu işaret eder (Song ve ark., 2006).

Şekil 6.35 ve 6.36'de xanthan gum ile hazırlanan ağırlıkça %0,9 kıvamlaştırıcı içeren formülasyon mekanik karıştırıcı ile hazırlandığında jelleşme görülmüştür. Ancak ultrasonik tip ile hazırlanan formülasyonda frekans ile beraber modüllerdeki değişiklikler sebebi ile jel davranışı sergilememektedir. Ultrasonik tipin xanthan gum'ın sistemi jelleştirmesine olan olumsuz etkisi görülmektedir.

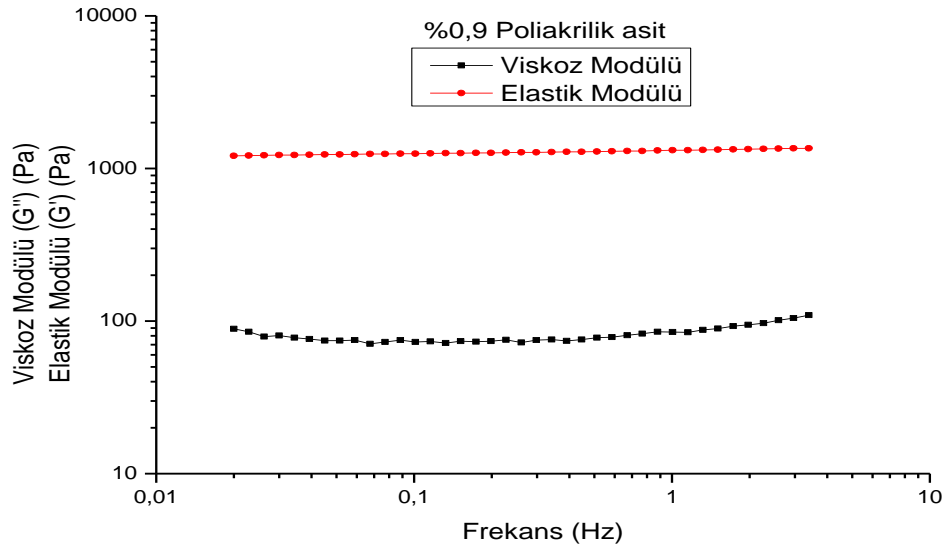


Şekil 6.35. Ağırlıkça %0,9 xanthan gum kullanılarak mekanik karıştırıcı ile hazırlanan jelin modül grafiği

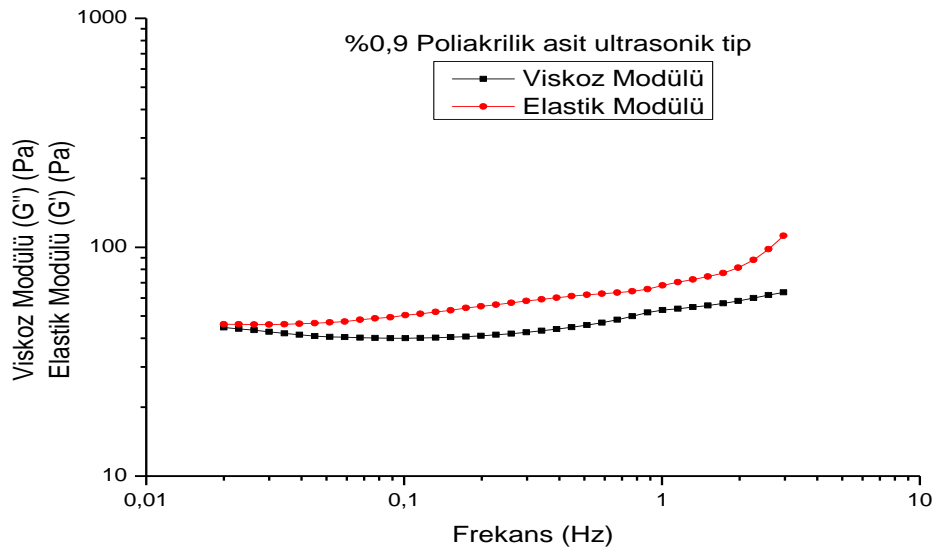


Şekil 6.36. Ağırlıkça %0,9 xanthan gum kullanılarak ultrasonik tip ile hazırlanan jelin modül grafiği

Şekil 6.37 ve 6.38’de poliakrilik asit ile hazırlanan ağırlıkça %0,9 kıvamlaştırıcı içeren formülasyon mekanik karıştırıcı ile hazırlandığında jelleşme görülmüştür ve bu gel sistemini elastik davranış domine etmektedir. Ancak ultrasonik tip ile hazırlanan formülasyonunda ultrasonik tip kullanımının olumsuz etkisi görülmektedir.

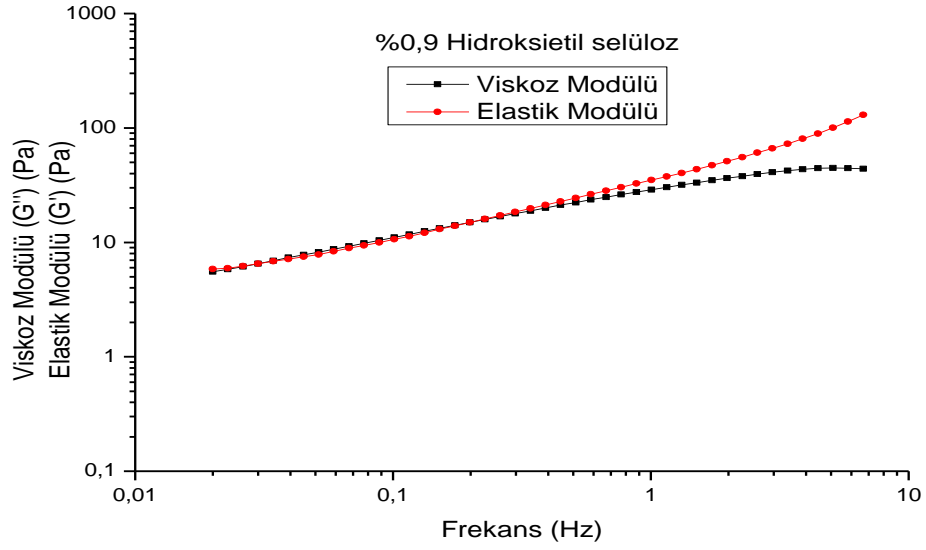


Şekil 6.37. Ağırılıkça %0,9 poliakrilik asit kullanılarak mekanik karıştırıcı ile hazırlanan jelin modül grafiği

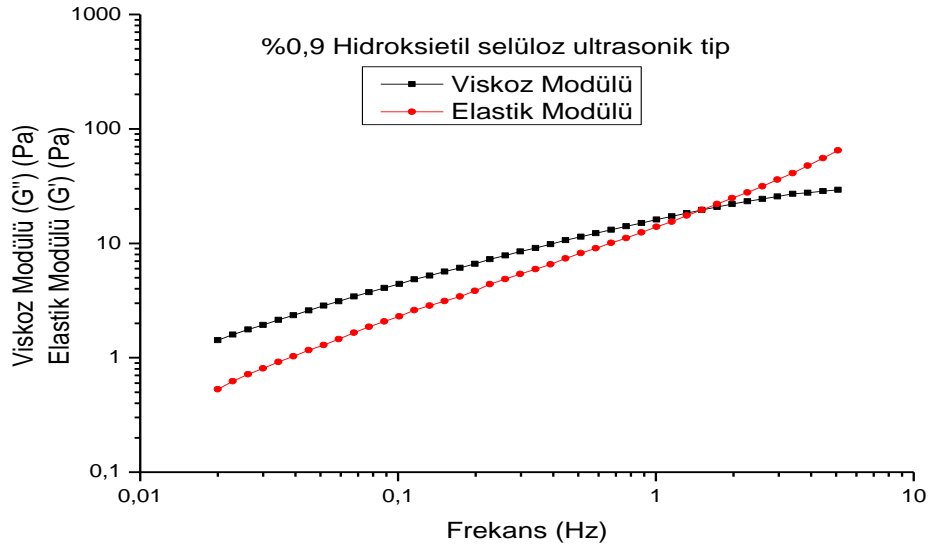


Şekil 6.38. Ağırılıkça %0,9 poliakrilik asit kullanılarak ultrasonik tip ile hazırlanan jelin modül grafiği

Şekil 6.39 ve 6.40'da hidroksietilselüloz ile hazırlanan ağırılıkça %0,9 kıvamlaştırıcı içeren formülasyon mekanik karıştırıcı ile hazırlandığında da ultrasonik tip ile hazırlandığında da jelleşme görülememiştir. İki grafikte de görüldüğü gibi frekans değişimi ile modüllerde yüksek oranlarda değişme olmuştur ve çoğunlukla viskoz davranışın domine ettiği bir sistem vardır. Bu sebeple hidroksietilselüloz kıvamlaştırıcısı bundan sonraki ön formülasyon çalışmalarında kullanılmamıştır.

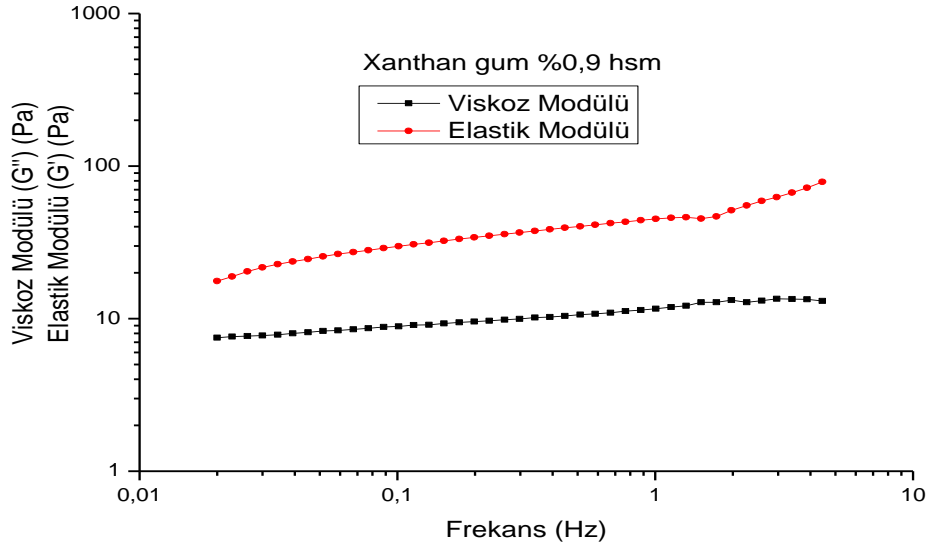


Şekil 6.39 Ağırılıkça %0,9 hidroksietil selüloz kullanılarak mekanik karıştırıcı ile hazırlanan jelin modül grafiği

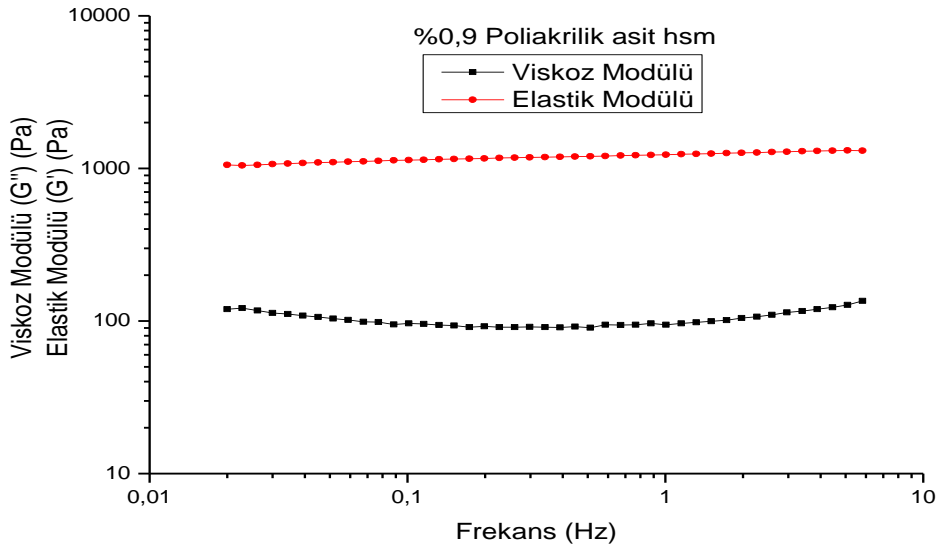


Şekil 6.40. Ağırılıkça %0,9 hidroksietil selüloz kullanılarak ultrasonik tip ile hazırlanan jelin modül grafiği

Bu çalışmalarının ardından ultrasonik tipin her 3 kıvamlaştırıcıda da jelleşmeye olumsuz etkisi görüldüğü içi kozmetik ürünlerin üretim basamaklarında çok sık kullanılan high shear mixer ile formülasyon hazırlanmıştır. Şekil 6.41 ve 6.42'de görüldüğü gibi high shear mixer'ın her iki kıvamlaştırıcı ile de jelleşmeye olumsuz bir katkısı görülmemişken iki sistem de elastik davranış tarafından domine edilmektedir ve mekanik karıştırıcı ile benzer sonuçlar vermiştir.

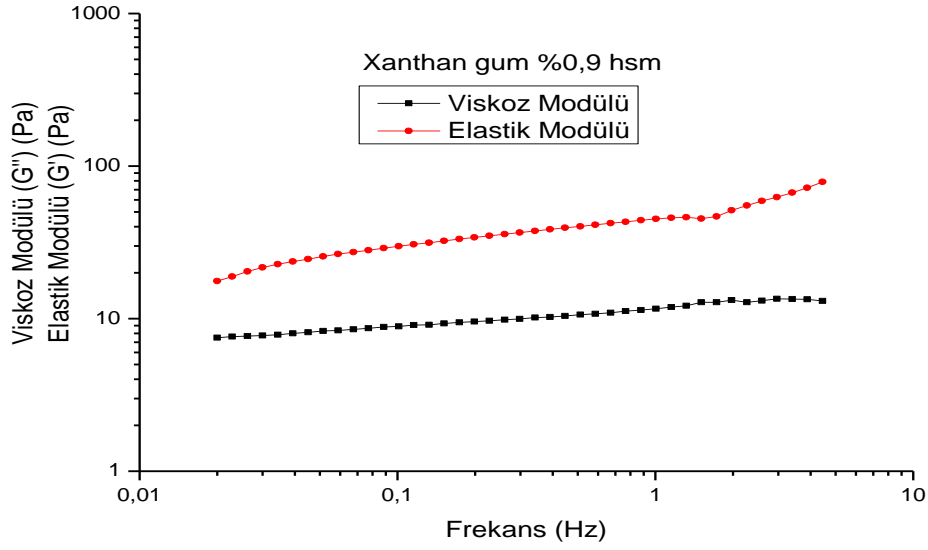


Şekil 6.41. High shear mixer kullanılarak ağırlıkça %0,9 xanthan gum ile hazırlanan jelin modül grafiği

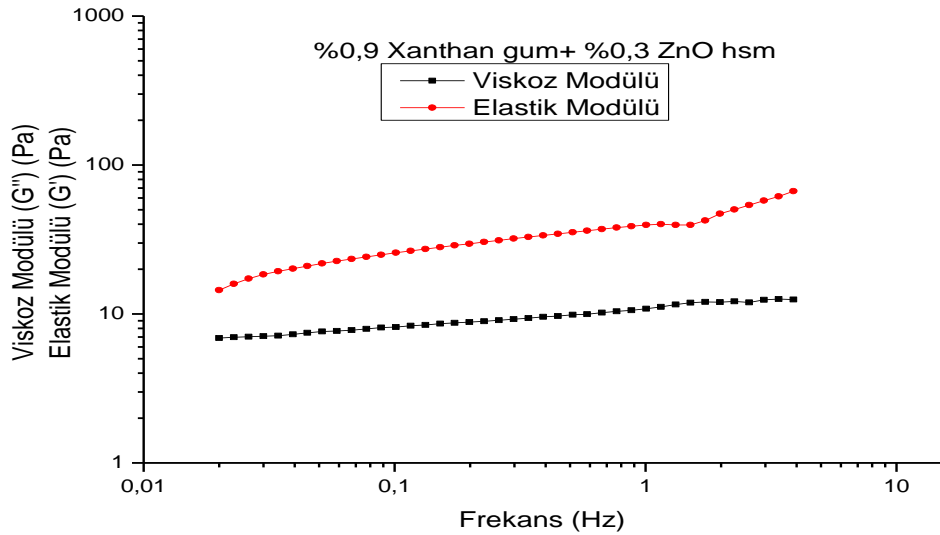


Şekil 6.42. High shear mixer kullanılarak ağırlıkça %0,9 poliakrilik asit içeren formülasyonlar

Bu çalışmaların ardından MicNo tozlarının jelleşmeye olan katkılarını veya olumsuz etkilerini gözlemlemek amacı ile reolojik ölçümler yapılmıştır. High shear mixer kullanılarak hazırlanan jeller ve içerisinde MicNo dağıtılan jellerin reolojik ölçüm sonuçları aşağıda verilmiştir.

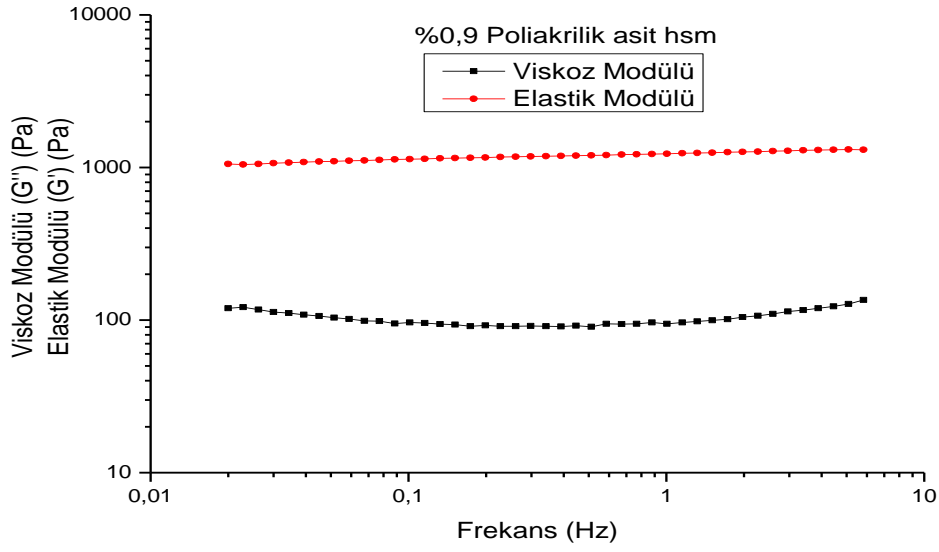


Şekil 6.43. Ağırılıkça %0,9 xanthan gum high shear mixer kullanılarak hazırlanan jelin modül grafiği

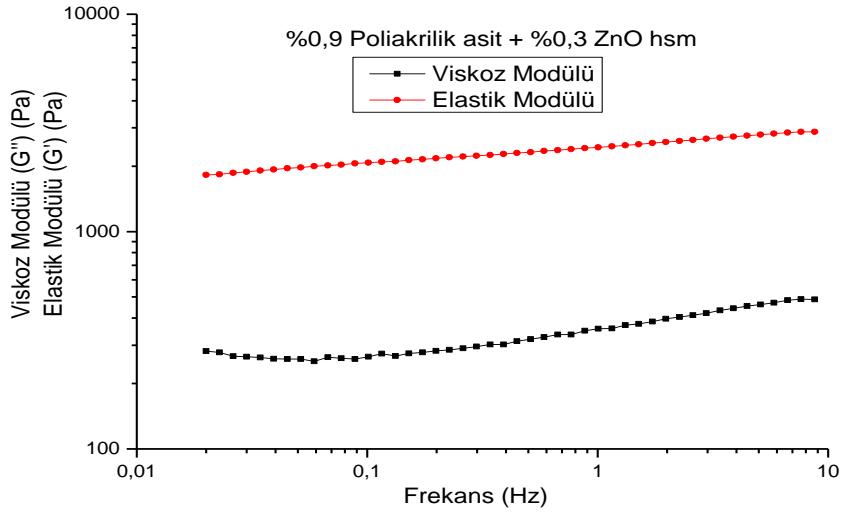


Şekil 6.44. Ağırılıkça %0,9 xanthan gum ve %0,3 ZnO kullanılarak high shear mixer ile hazırlanan jelin modül grafiği

Şekil 6.43 ve 6.44'de xanthan gum kullanılarak hazırlanan formülasyonların reolojik davranışları verilmiştir. Yalnızca kıvamlaştırıcı kullanılarak hazırlanan formülasyonun jel davranışları sergilediği ve elastik davranış tarafından domine edilen bir jel olduğu görülmektedir. MicNo tozları eklenmesinin jelleşmeye olumsuz bir etkisi olmadığı gibi sistemi domine eden elastik davranışa da olumsuz bir etkisi olmadığı şekil 6.44'de görülmektedir.



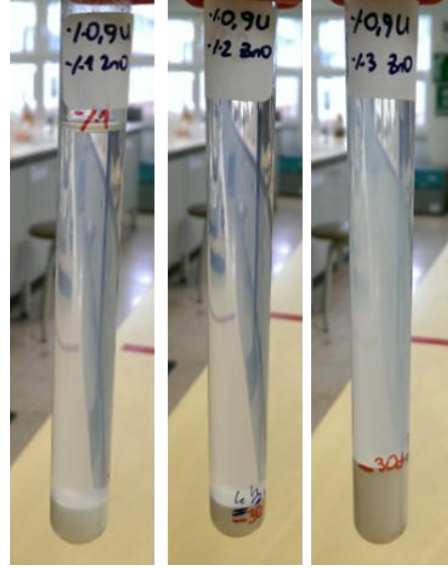
Şekil 6.45. Ağırlıkça %0,9 Poly acrylic acid kullanılarak high shear mixer ile hazırlanan jelin modül grafiği



Şekil 6.46. Ağırlıkça %0,9 Ultrez (Poly acrylic acid) ve %0,3 ZnO kullanılarak high shear mixer ile hazırlanan jelin modül grafiği

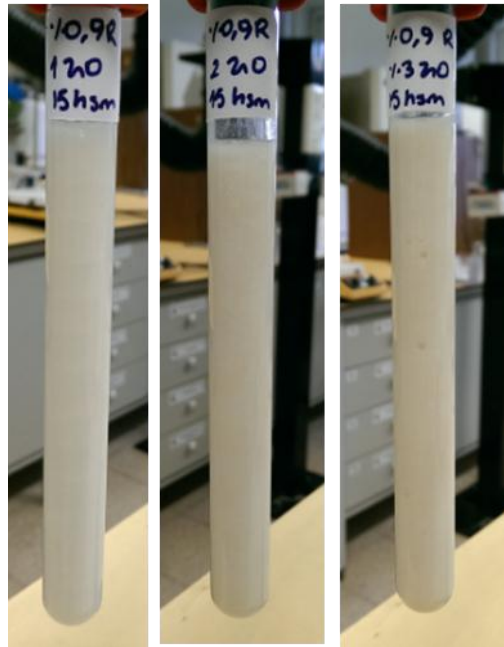
Şekil 6.45 ve 6.46'da poliakrilik asit kullanılarak hazırlanan formülasyonların reolojik davranışları verilmiştir. Yalnızca kıvamlaştırıcı kullanılarak hazırlanan formülasyonun jel benzeri davrandığı ve elastik davranış tarafından domine edildiği görülmektedir. MicNo tozları eklenmesinin ise jelleşmeye ve elastik davranış tarafından domine edilen sisteme olumsuz etkilenmediği görülmektedir.

Bu çalışmalar ardından jelleşmeleri başarılı bulunan kıvamlaştırıcılar ksantam gum ve poliakrilik asit ile ağırlıkça %0,9 kıvamlaştırıcı içeren formülasyonlar hazırlanmış ve ağırlıkça %1, %2 ve %3 MicNo'nun çökme davranışları incelenmiştir.



Şekil 6.47. %0,9 Poliakrilik asit ve %1 %2 %3 MicNo kullanılarak hazırlanan formülasyonlar

Şekil 6.47'de poliakrilik asit kullanılarak hazırlanan formülasyonlar verilmiştir. 30 dakikadan itibaren başlayan çökme 180 dakika son bulmuştur. Görüldüğü gibi aynı zamanda faz ayrışması oluşmuştur.

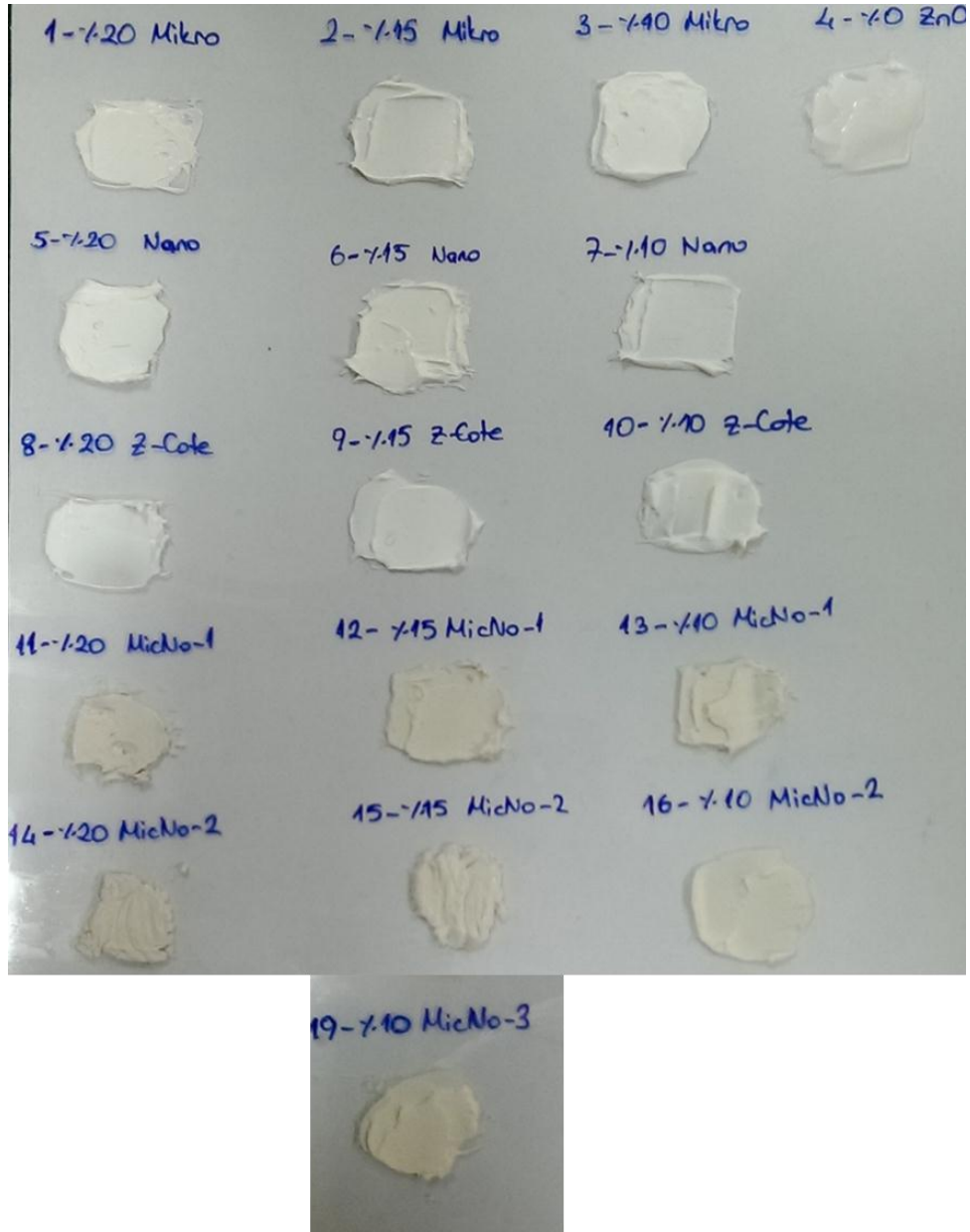


Şekil 6.48. %0,9 xanthan gum ve %1 %2 %3 MicNo kullanılarak hazırlanan formülasyonlar

Şekil 6.48’de görüldüğü gibi ksantan gum kıvamlaştırıcısı MicNo’yu taşıyabilmiş hazırlanmasından günler sonra bile formülasyon içerisinde çökmesine engel olabildiği. Bu önformülasyon çalışmalarının ardından uygun kıvamlaştırıcı olarak xanthan gum kullanılmasına karar verilmiştir.

6.2.3. Formülasyonların karakterizasyonları

Karakterizasyonları yapılan tozlar ile formülasyon çalışmaları yapılmıştır. Bu formülasyonların genel görüntüleri Şekil 6.49’de verilmiştir.



Şekil 6.49. Hazırlanan formülasyonların genel görüntüleri

Bitmiş ürün olan bu formülasyonlara kozmetik sektöründe bitmiş ürüne uygulanan fizikokimyasal testler yapılmış ve bu testlerde pH, viskozite ve zeta potansiyel ölçümü sonuçları Tablo 6.4’de verilmiştir.

Tablo 6.4. Formülasyonların pH, viskozite ve zeta potansiyelleri

Kullanılan ZnO	Örnek numarası	% ZnO	%SUNCAT DE	pH	Viskozite (cP)	pH-Zeta Potansiyeli (mV)
Mikron Boyutlu ZnO	1	20	5	7,8	320.000	6,6 / -30,7
	2	15	5	7,9	310.000	6,9 / -36,9
	3	10	5	7,9	224.000	6,5 / -34,2
	4	0	5	6.1	234.000	6,2 / -33,3
Nano Boyutlu ZnO	5	20	5	7,8	327.000	6,8 / -33,1
	6	15	5	8,0	301.000	7,2 / -33,6
	7	10	5	8,0	192.000	7,1 / -35,1
Z-Cote HP1	8	20	5	7,7	375.000	6,7 / -32,1
	9	15	5	7,6	340.000	6,5 / -28,5
	10	10	5	7,8	222.000	6,35 / -30,7
MicNo-1	11	20	5	8,2	480.000	7,1 / -33,3
	12	15	5	8,2	340.000	6,4 / -31,5
	13	10	5	8,2	230.000	7,0 / 30,9
MicNo-2	14	20	5	8,3	385.000	7,6 / -33,9
	15	15	5	8,2	425.000	7,6 / -33,2
	16	10	5	8,2	218.000	7,4 / -35,4
MicNo-3	19	10	5	8,3	260.500	7,2 / -31,2

Bu ölçümlerde pH sonuçlarına bakıldığında hiç ZnO içermeyen 4 numaralı formülasyona göre daha yüksek pH’lar elde edildiği görülmüştür. Ancak MicNo tozlarını içeren formülasyonların ve nano tozları içeren formülasyonların pH ölçümlerinde bir miktar daha fazla artışa sebep olduğu tabloda görülmektedir.

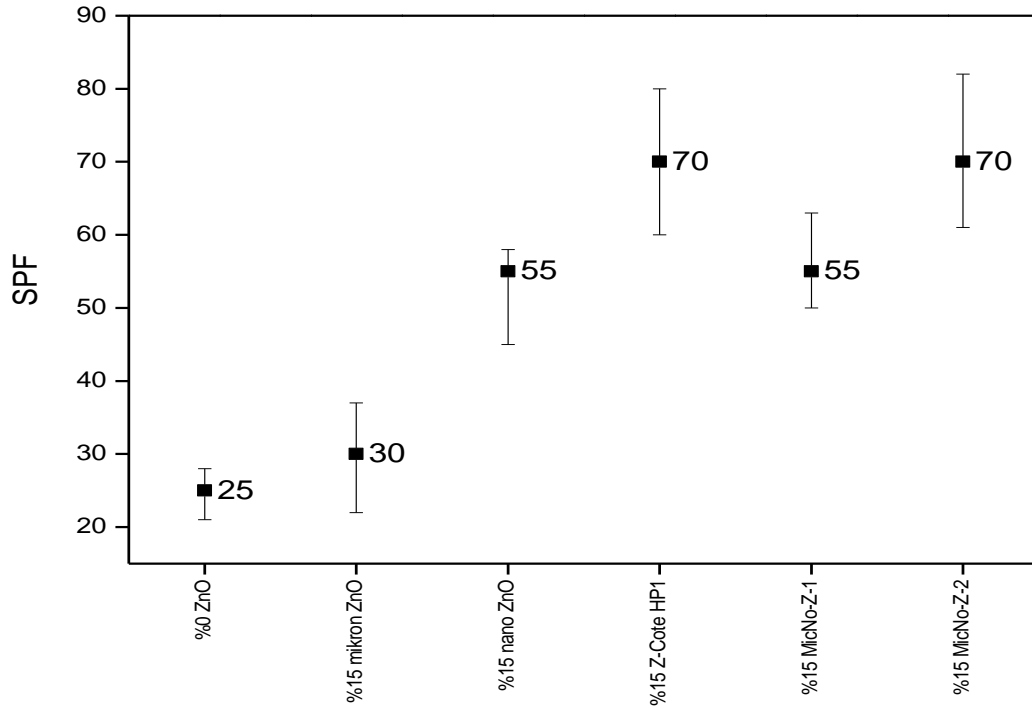
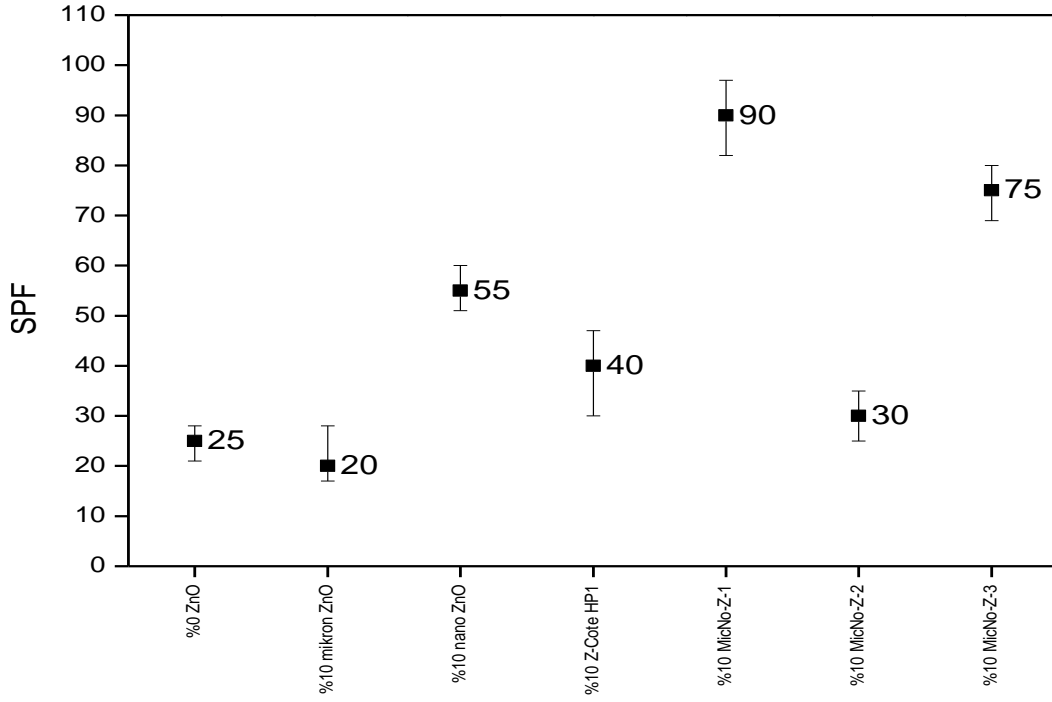
Bunun temel sebebinin artan yüzey alanı sebebi ile ortam ile etkileşime girebilecek yüzey miktarı artması ve daha çok iyon çözülmesine olanak sağlanmasıdır.

Viskozite ölçümlerine bakıldığında ise formülasyonlar içerisinde MicNo tozlarının artışı ile viskozitelerin diğer ticari tozlara göre daha fazla arttığı görülmektedir. Bunun temel sebebinin sistem içerisine topaklanmadan yayılan yüzey alanları geniş MicNo tozlarının aspect oranlarının da diğer tozlara göre büyük olmaları sebebi ile bir network oluşturarak sistemi kitlemesi olduğu düşünülmektedir.

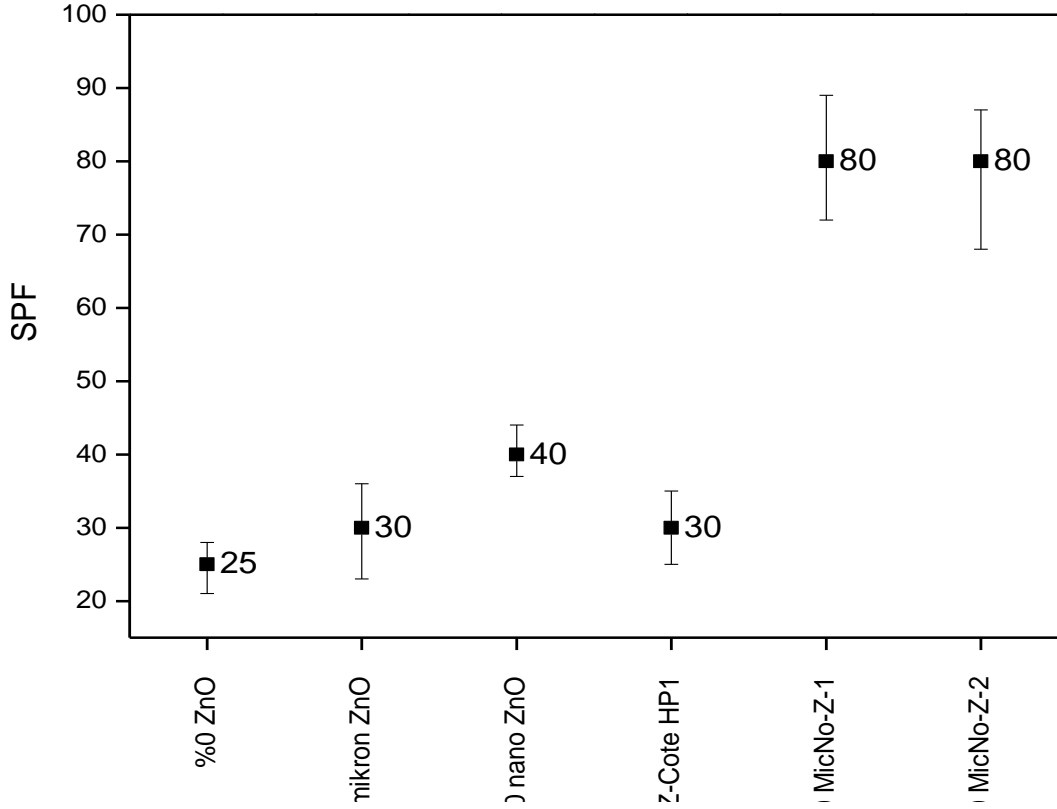
MicNo tozları özel olarak değerlendirildiğinde ise içeriğinde hiç ZnO bulunmayan 4 numaralı formülasyon ile kıyaslandığında %10 ZnO eklenmesi ile viskozitelerde büyük bir değişiklik olmamıştır. Sürüm konforu açısından çok iyi durumda olduğunu değerlendirdiğimiz 4 numaralı numuneye kıyasla %15 ZnO eklenmesi ile viskozite yükselmiş ancak hala sürüş konforu varlığını sürdürmektedir.

%20 ZnO içeren formülasyonlarda ise viskozite yüksek oranda artmış ve ek olarak UV filtrelerin formülasyon içerisinde dağıtılması oldukça zorlaşmıştır. Özellikle yüzey alanı geniş olan MicNo tozlarının homojen bir şekilde dağıtılması çok zor olmuştur. Buradan yola çıkarak ideal formülasyonun en fazla %15 MicNo içermesi gerekliliği belirlenmiştir. Zeta Potansiyeli ölçümlerinin ardından MicNo tozlarının formülasyon içerisinde ticari ZnO tozları ile aynı şekilde yüzey yüklerine sahip olduğu görülmektedir.

PİM Eğitim Danışmanlık Hizmetleri Tic.Ltd.Şti'de yapılan güneşten koruyucu özelliklerin sonuçları ise karşılaştırmalı olarak standart sapmaları ile birlikte grafike edilerek Şekil 6.50 ve 6.51'de verilmiştir. %10 ZnO içeren formülasyonların güneş koruma faktörleri karşılaştırıldığında MicNo tozlarının mikron boyutlu ticari toza göre daha iyi güneşten koruma sağladığı görülebilmektedir. Ticari nano tozlar ile karşılaştırma yapıldığında ise MicNo -2 formülasyonu hariç daha üstün bir güneşten koruma elde edilebildiği görülmektedir. MicNo-2 içeren formülasyondaki bu düşük SPF değeri, ölçüm için hazırlanan numunenin homojen olmama ihtimali ile ilişkilendirilmiştir. Ağırlıkça %15 ZnO içeren formülasyonlar için ise MicNo tozlarının yine ticari mikron boyutlu tozlara göre 1.5-2 kat arasında üstün oldukları görülmektedir. Ticari nano tozlarla karşılaştırma yapıldığında ise MicNo tozlarının bu tozlara eşit ya da üstün geldikleri görülmektedir. Ağırlıkça %20 ZnO içeren formülasyonlar incelendiğinde ise MicNo tozlarının açık bir üstünlüğü söz konusudur. Bu durumun temel sebebinin aktif madde miktarının artması ile ticari ürünlerde topaklanmanın artması ve MicNo tozlarının topaklanmaya olan düşük eğilimleri olduğu düşünülmektedir.



Şekil 6.50. Ağırlıkça %10 UV filtre içeren formülasyonların SPF sonuçları



Şekil 6.51. Ağırlıkça %15 ve %20 UV filtre içeren formülasyonların SPF sonuçları

Sonuçların tablolandırılmış hali Tablo 6.5’de verilmiştir. Görüldüğü gibi formülasyonların kritik dalgaboyu değerleri arasında büyük bir fark yoktur. Bunun temel sebebi bütün formülasyonlarda ZnO ve Suncat DE filtrelerinin kullanılmasıdır. Ayrıca Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’nun yayınladığı güneşten koruyucu ürünlere ilişkin kılavuzunda güneşten koruyucu ürünlerin kritik dalga boyu ölçme yönteminin uygulanması ile elde edilen 370 nm’lik kritik dalga boyuna sahip olması gerektiği belirtilmektedir. Bütün formülasyonlar bu şartı sağlamaktadırlar. Görüldüğü gibi UVA/UVB oranlarının arasında küçük farklar bulunmaktadır ancak daha önce belirtildiği gibi UVA/UVB oranlarının hepsi 1/3 değerinin oldukça üstündedirler. Bu durumlar göz önüne alındığında MicNo tozları ile hazırlanan formülasyonların ticari ürünlerden üstünlükleri olacağı öngörüsünün kanıtlandığı söylenebilmektedir.

Tablo 6.5. Güneşten koruyucu ürünlere uygulanan testlerin sonuçları

Kullanılan ZnO	Örnek numarası	% ZnO	%SUNCAT DE	SPF	Kritik Dalgaboyu	UVA/UVB
Mikron Boyutlu ZnO	1	20	5	30	379	0,705
	2	15	5	30	378	0,623
	3	10	5	20	376	0,651
	4	0	5	25	373	0,654
Nano Boyutlu ZnO	5	20	5	40	376	0,518
	6	15	5	55	378	0,679
	7	10	5	55	377	0,678
Z-Cote HP1	8	20	5	30	379	0,778
	9	15	5	70	377	0,746
	10	10	5	40	376	0,639
MicNo-1	11	20	5	80	375	0,617
	12	15	5	55	375	0,574
	13	10	5	90	375	0,602
MicNo-2	14	20	5	80	375	0,661
	15	15	5	70	375	0,681
	16	10	5	30	375	0,601
MicNo-3	19	10	5	75	375	0,635

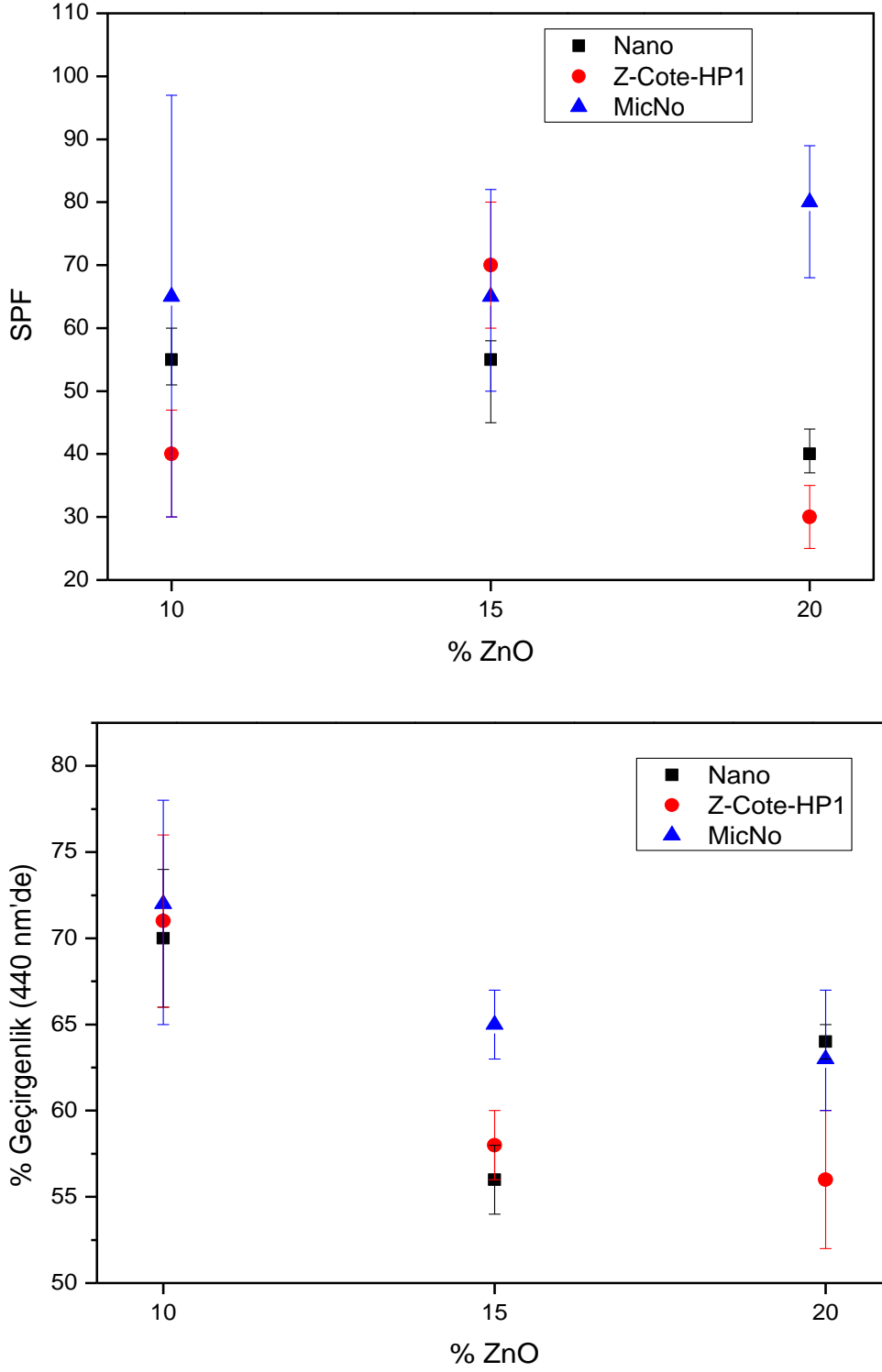
Tablo 6.6’da formülasyonların görünür ışık dalga boyu aralığında bulunan 400 nm, 420 nm ve 440 nm’deki % geçirgenlik değerleri verilmiştir. Bu sonuçlar üzerinden transparanlık ile ilgili fikir yürütebilir. 4 numaralı numunenin içinde hiç ZnO kullanılmaması tamamen organik filtre kullanılması sebebi ile beklendiği gibi %geçirgenliği çok yüksektir. %10 ZnO içeren formülasyonlara bakıldığında ise MicNo tozları ile hazırlanan formülasyonlardan MicNo -1 hariç Z-Cote HP1 ile hazırlanan formülasyona göre daha tansparandır. Ayrıca MicNo-1’in %10 kullanıldığı formülasyonun %geçirgenlik değeri ticari nano tozun %geçirgenlik değeri ile neredeyse aynıdır.

Nano ticari tozlar transparanlık için uygun tozlar olarak kabul edildikleri için MicNo -1 tozu da uygun geçirgenlik değerine sahiptir diyebiliriz. %15 ve %20 ZnO içeren formülasyonlara bakıldığında ise MicNo tozlar ile hazırlanan formülasyonlar bütün diğer formülasyonlardan daha transparandır. Bunun temel sebebi MicNo tozlarının sahip olduğu kontrollü aglomerasyon sebebi ile formülasyon içerisinde topaklanmaya olan eğiliminin az olmasıdır. Ancak diğer tozların formülasyondaki miktarları arttıkça topaklanmış ve mikron boyutlu tozlar gibi davranmaya başlamışlardır.

Tablo 6.6 Formülasyonların % geçirgenlik değerleri

Kullanılan ZnO	Örnek numarası	% ZnO	%SUNCAT DE	% Geçirgenlik Değeri		
				400 nm	420 nm	440 nm
Mikron Boyutlu ZnO	1	20	5	41±2	48±2	50±2
	2	15	5	48±3	57±3	58±2
	3	10	5	64±4	70±4	70±5
	4	0	5	100±1	100±1	100±1
Nano Boyutlu ZnO	5	20	5	51±2	60±2	63±1
	6	15	5	39±3	51±2	56±2
	7	10	5	52±5	66±5	70±4
Z-Cote HP1	8	20	5	41±3	51±3	56±4
	9	15	5	41±2	53±2	58±2
	10	10	5	55±5	67±6	71±5
MicNo-1	11	20	5	45±2	57±1	62±1
	12	15	5	46±3	59±2	65±2
	13	10	5	49±4	64±4	70±4
MicNo-2	14	20	5	48±3	60±2	64±3
	15	15	5	47±3	60±2	65±2
	16	10	5	55±2	68±2	72±2
MicNo-3	19	10	5	57±2	73±1	77±1

Genel olarak sonuçları toparlayacak olursak; Çarpıcı farklılıkların görüldüğü performans ölçütleri SPF ve %geçirgenlik. Yapılan ölçümlerin hata payları da dikkate alınarak Şekil 6.52'deki grafikler çizilmiştir.



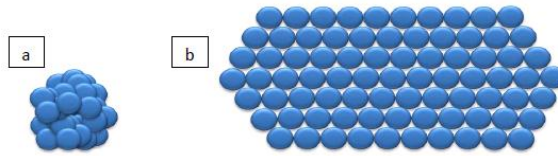
Şekil 6.52. SPF ve %geçirgenlik ölçümlerinin hata payları ile birlikte grafikleri

Şekil 6.52’de görüldüğü gibi MicNo tozları formülasyonlarda kullanıldığında ticari tozlara göre daha yüksek SPF değerleri elde etmek mümkün olmuştur. Bu noktada çok sık kullanılan ve markette şeffaf olması sebebi ile oldukça çok tercih edilen Z-Cote-HP1 UV filtresi ile MicNo tozlarını karşılaştırmak doğru bir yaklaşım olabilir. Tablo 6.7’de bu iki tozun karşılaştırılmaları verilmiştir. Görüldüğü gibi özellikle formülasyon içerisinde kullanılan ZnO miktarı arttıkça (%20 ZnO) MicNo tozları tasarlanmış şekillerinin hakkını vermiş ve 2,5 kat yüksek koruma değerlerini mümkün kılarken transparanlıktan da ödün vermemişlerdir.

Tablo 6.7. Güneşten koruma performansı genel sonuç tablosu

	ZnO	SPF	Kritik Dalgaboyu	UVA/UVB	Transparanlık (440nm)
%20	MicNo	80	375	0,639	63
	Z-Cote-HP1	30	379	0,778	56
%15	MicNo	65	375	0,628	65
	Z-Cote-HP1	70	377	0,746	58
%10	MicNo	65	375	0,613	73
	Z-Cote-HP1	40	376	0,639	71

Kısaca tekrar açıklamak gerekir ise şekil 6.53’de gördüğümüz MicNo tozları şekillerinin verdiği en önemli avantaj olan yüksek yüzey örtücülüğü sağlarken aynı zamanda kalınlıklarının nanometre seviyesin olması ve topaklanmaya yatkın olmamaları sebebi ile yüksek transparanlık sağlarken yüksek koruma faktörü de sağlayabilmişlerdir.



Şekil 6.53. (a) Kontrolsüz bir araya gelmiş nano yapıların şematik görüntüsü, (b) kontrollü olarak bir araya getirilmiş nano yapıların şematik görüntüsü

Tablo 6.8. *MicNo tozlarının üstün özellikleri*

	Mikron	Nano	MicNo
SPF/filtre miktarı	Düşük	Yüksek	Çok yüksek
Transparanlık	Yok	Yüksek	Yüksek
Yüzey örtücülüğü	Düşük	Yüksek	Çok yüksek
KontROLSÜZ agglomerasyon	Düşük	Çok yüksek	Düşük
Toksisite (Özöğüt, 2013)	Düşük	Çok yüksek	Düşük

Tablo 6.8’de MicNo tozlarının mikron boyutlu ve nano boyutlu tozlara göre üstün özellikleri verilmiştir. Daha önce grubumuzda yapılan çalışmalarda MicNo tozlarının düşük toksisiteye sahip oldukları yapılan kapsamlı çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Bu çalışmaların ardından ise MicNo tozları için öngördüğümüz Tablo 6.8’de verilen diğer üstün özellikleri sağlayabildikleri kanıtlanmıştır.

7. GENEL DEĞERLENDİRME ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında daha önce grubumuzda üretimi yapılan MicNo tozlarının üretim mekanizmasının anlaşılmasına yönelik kesikli deneyler yapılmıştır. Bu deneylerde öncelikle iki farklı çinko kaynağı başlangıç malzemesi olarak kullanılmıştır. Kaynak A ve kaynak B tozları ile yapılan sentezlerde aynı fazda ZnGly tozları elde edilebildiği görülmüştür. Ancak morfolojileri farklılık gösteren bu tozlardan kaynak A'nın başlangıç tozu olarak kullanıldığı sentezin uygun morfolojide tozlar eldesini mümkün kıldığı görülmüş ve kaynak A ile kesikli deney çalışmalarına devam edilmiştir.

Kesikli deneylerde ise öncelikle T₁- T₁₅ sıcaklıkları arasında numunelerin faz ve morfoloji gelişimleri incelenmiştir. T₃ sıcaklığı ile başlayan ZnGly fazına dönüşümün T₁₁ sıcaklığında neredeyse tamamlandığı tespit edilmiştir. Morfoloji açısından ise T₇ sıcaklığından itibaren plakalar şekilleri sistemde ağırlık göstermeye başlamaktadır. T₁₂ sıcaklığından itibaren ise plaka şekilli tozlar dışında sistemde başka şekillerde toz bulunmamaktadır.

Morfoloji ve faz dönüşümlerinin ciddi artışlar gösterdiği kritik sıcaklıklardan olan T₇, T₉, T₁₁ seçilip bu sıcaklıklarda 1'er saat sentez yapılmıştır. Faz dönüşüm oranlarına bakıldığında ise T₇'de % olarak daha az bir dönüşüm olduğu tespit edilmiştir. T₂ ve T₃'de ise birbirlerine oldukça yakın oranlarda dönüşüm gerçekleşmiştir. Bu sentezlerin morfolojileri karşılaştırıldığında ise T₇ ve T₉'da plaka şekilleri ile beraber az miktarda da olsa başka şekillerde tozlar da olduğu tespit edilmiştir. T₁₁'de ise plaka morfolojisi tamamen sisteme hakim olmuştur.

Bu deneylerin ardından T₁₁'de 1 saat süre ile yapılan sentezin uygun tozları elde etmek için yeterli olduğu tespit edilmiştir. Ancak T₇'de yapılacak uzun süreli bir sentezin sonuçlarını görmek için 8 saatlik bir kesikli deney yapılmıştır. Bu deney sonucunda ise 2 saat ardında faz dönüşümün tamamlandığı görülmüştür. Ancak 2 saatte plaka morfolojisi yanında başka şekillerde de tozlar bulunduğu görülmüştür. Bu sebeple 3 saat T₇ sıcaklığı için uygun sentez süresi olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmaların ardından 2. Kısım olan formülasyon çalışmalarına ön formülasyon denemeleri ile başlanmıştır. Ön formülasyon çalışmalarında xanthan gum, hidroksietil selüloz ve poliakrilik asit kıvamlaştırıcıları kullanılarak öncelikle jel sistemlerinin MicNo tozları eklenmeden önceki reolojik davranışları tespit edilmiştir. Bu çalışmada mekanik karıştırıcı ile hazırlanan jellerin içerisinde MicNo tozlarının dağıtılması zor olduğu için ultrasonik tip dağıtıcı olarak kullanılmıştır. Ancak yapılan modül ölçümleri sonucunda ultrasonik tip uygulamanın sistemin reolojik davranışlarını değiştirdiği ve jelleşmeye olumsuz katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Öte yandan hidroksietil selüloz kıvamlaştırıcısı her iki durumda da bir jel oluşturamadığı için bu noktadan sonraki çalışmalardan çıkarılmıştır. Bu doğrultuda kozmetik formülasyon hazırlanırken sıkça kullanılan high shear mixer kullanılmıştır. High shear mixer kullanılarak hazırlanan jeller ile mekanik karıştırıcı ile hazırlanan jeller arasında reolojik davranışlarının farkı olmadığı tespit edilmiştir. Bu noktadan sonra çökme çalışmaları için high shear mixer kullanılmıştır.

MicNo tozlarının eklendiği sistemlerin reolojik ölçümleri yapılmış ve tozlar eklenmeden önceki ölçümlerle karşılaştırılmıştır. Bu noktada MicNo tozlarının jelleşmeye olumsuz bir etki etmediği görülmüştür ve bu sebeple çökme çalışmalarına başlanmıştır. Xanthan gum ve poliakrilik asit kıvamlaştırıcı ile çökme çalışmaları yapılmış ve poliakrilik asit ile hazırlanan jellerde MicNo tozları 30 dakikadan itibaren çökmeye başlamış ve 180 dakikada çökme tamamlanmıştır. Xanthan gum ile hazırlanan jeller ise günler sonra bile MicNo tozlarının taşıyabilmiştir. Bu sebeple formülasyon içerisinde Xanthan gum kıvamlaştırıcısı kullanılmasına karar verilmiştir.

Formülasyon çalışmaları Yeditepe Üniversitesi Kozmetik Araştırma ve Üretim Birimi'nde (YUKOZ) Kozmetik Ar-Ge laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan formülasyonlara %10, %15 ve %20 oranlarında ZnO tozları eklenmiştir. Mikron boyutlu ZnO, Nano boyutlu ZnO, Z-Cote-HP1 ve MicNo tozları karşılaştırılmışlardır. Bu tozlar %10 oranında kullanıldıklarında MicNo tozlarının bütün ticari tozlardan daha iyi koruma sağlarken diğer tüm tozlar kadar transparanlık sağlayabildiği görülmüştür. %20 oranında ise aktif maddenin artması ile diğer ticari ürünlere göre 2,5 kat daha fazla koruma sağlayan MicNo tozları nano tozlar kadar transparan olmayı da başarmışlardır.

Bu çalışmanın ardından MicNo tozlarının beklenen üstün UV filtre özelliklerini formülasyon içerisinde de gösterdikleri kanıtlanmıştır. Bu yeni toz teknolojisi tasarlanmış şekli sayesinde daha az madde kullanımı ile daha fazla yüzey örtücülüğü sağlarken nano boyuttaki inceliği ve topaklanmaya olan eğiliminin az olması nedeni ile yüksek transparanlık değerlerinin elde edilmesini de öngörüldüğü gibi mümkün kılmıştır.

MicNo tozları ile yapılacak gelecek çalışmalarda, formülasyon içerisinde ZnO miktarlarının az kullanılması MicNo tozlarının ticari tozlara göre az miktarlarda bile daha başarılı sonuçlar verdiğini kanıtlamayı sağlayabilir. Ayrıca farklı ticari tozlar ile farklı formülasyonlar denenmesi örneğin hiç kimyasal bir filtre içermeyen formülasyon gibi MicNo tozlarının etkisinin daha açık ortaya konulmasını sağlayabilir.

KAYNAKÇA

- Antoniou, C., Kosmadaki M.G., Stratigos A.J., Katsambas A.D. (2008). Sunscreens- what's important to know. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, 22, 1110-1119.
- Bakı, G. ve Alexander K.S. (2015). *Introduction to cosmetic formulation and technology*. USA: John Wiley & Sons.
- Benech-Kieffer, F., Meuling, W.J., Leclerc, C., Roza, L., Leclaire, J., Nohynek, G. (2003). Percutaneous absorption of Mexoryl SX in human volunteers: comparison with in vitro data. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.*, 16 (6), 343-55.
- Bryden, A.M., Moseley, H., Ibbotson, S.H., Chowdhury, M.,M.,U, (2006). Photopatch testing of 1155 patients: results of the U.K. multicentre photopatch study group. *British Journal of Dermatology*, 155 ,737–747.
- Chen, X., Zhang, X., Zhang, Z., Li, J., Qian, Y. (2005). A precursor-growth-pyrolysis approach to two-dimensional ZnO micro-platelets with hexagonal morphologies. *Journal of Crystal Growth*, 280, 244-249.
- COLIPA (The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association), CTFA SA (Cosmetic Toiletry and Fragrance Association of South Africa), JCIA (Japan Cosmetic Industry Association), CTFA(Cosmetic Toiletry and Fragrance Association). (2006). International Sun Protection Factor(SPF) Test Method.
- Çayırılı, M., Tunca, M., Açıkgöz, G., (2013). Güneşten Korunma Ve Güneşten Koruyucular. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 12 (2), 193-198.
- European Commision. (2006). *Commision recommendation on the efficacy of sunscreen products and the claims made relating thereto*. Official Journal of the European Union Document number C(2006) 4089.
- Gamer, A.,O., Leibold, E., van Ravenzwaay, B., (2006). The in vitro absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin. *Toxicol In Vitro* 20 (3): 301-307.
- Gonzalez, H., Farbrot, A., Larko, O., Wennberg, A.M. (2006). Percutaneous absorption of the sunscreen benzophenone-3 after repeated whole-body applications, with and without ultraviolet irradiation. *Br. J. Dermatol.* 154 (2), 337-40.
- Grujil, F.R. (1999). Skin cancer and solar UV radiation. *European Journal of Cancer*, 35 (14), 2003-2009.

- Gulson, B., Wong, H., Korsch, M., Gomez, L. (2012). Comparison of dermal absorption of zinc from different sunscreen formulations and differing UV exposure based on stable isotope tracing. *Sci. Total Environ.*, 420, 313-318.
- Hayden, C.G.J., Cross, S.E., Anderson, C., Saunders, N.,A., Roberts, M.,S. (2005). Sunscreen penetration of human skin and related keratinocyte toxicity after topical application. *Skin Pharmacology and Physiology*. 18 (4), 170-174.
- Hewitt, J.P. (2005). SPF Modulation: Optimizing the Efficacy of Sunscreens. N. Shaath (Ed.), *Sunscreens Regulations and Commercial Development* içinde (s.385-413). USA:Taylor & Francis Group.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2006). Monograph No. 2 Titanium Dioxide (Group 2B): International Agency for Research on Cancer.
- Innes, B., Tsuzuki T., Dawkins, H., Dunlop, J., Trotter, G., Nearn, M., McCormick, P.G. (2002), Nanotechnology and the Cosmetic Chemistry. *Cosmetics, Aerosols & Toiletries in Australia*, 15 (5), 10-24.
- Iwata, H. ve Shimada, K. (2013). *Formulas, Ingredients and Production of Cosmetics: Technology of Skin- and Hair-Care Products in Japan*. Japan: Springer.
- Jain, S.K. ve Jain N.K. (2010). Multiparticulate carriers for sun-screening agents. *International Journal of Cosmetic Science*, 32, 89–98.
- Janjua, N.R., Mogensen, B., Andersson, A.M., Petersen, J.H., Henriksen, M., Skakkebaek, N.E., Wulf, H.C. (2004). Systemic absorption of the sunscreens benzophenone-3, octyl-methoxycinnamate, and 3-(4-methyl-benzylidene) camphor after whole-body topical application and reproductive hormone levels in humans. *Journal of Investigative Dermatology*, 123(1), 57-61.
- Janjua, N.R., Kongshoj, B., Andersson, A.M., Wulf, H.C. (2008). Sunscreens in human plasma and urine after repeated whole-body topical application. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 22 (4), 456-461
- Kalinowski, H.T. (2005). Quality Control of Finished Sunscreen Products. Shaath (Ed.), *Sunscreens Regulations and Commercial Development* içinde (s.719-735). USA:Taylor & Francis Group.
- Klein, K. ve Palefsky, I. (2005). Formulating Sunscreen Products. N. Shaath (Ed.), *Sunscreens Regulations and Commercial Development* içinde (s.353-385). USA:Taylor & Francis Group.

- Klinubol, P., Asawanonda, P. ve Wanichwecharungruang, S.P. (2008). Transdermal penetration of UV filters. *Skin Pharmacol Physiol*. 21(1), 23-29.
- Kochevar, I. E., Pathak, M. A. ve Parrish, J. A. (1999). Photophysics, photochemistry, and photobiology. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, 220-229
- Krause M, Klit A, Blomberg Jensen M, Søbørg T, Frederiksen H, Schlumpf M, Lichtensteiger W, Skakkebaek N.E., Drzewiecki K.T. 2012. Sunscreens: are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters. *International Journal of Andrology*. 35, 424–436.
- Leal-Calderon, F., Schmitt, V., Bibette, J. (2007). *Emulsion Science Basic Principles*. New York: Springer.
- Lowe, N.J., Shaath, N.A., Pathak M.A. (1997). *Sunscreen Development, Evaluation and Regulatory Aspects*. New York: Marcel Dekker.
- Maier, T., ve Korting, H.C. (2005). Sunscreens- Which and What for?. *Skin Pharmacol Physiol*, 18, 253–262.
- Manaia, E.B., Kaminski, R.C.K., Corrêa, M.A., Chiavacci, L.A. (2013). Inorganic UV filters. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49 (2), 201-209.
- Mandala, I.G. (2012). Viscoelastic Properties of Starch and Non-Starch Thickeners in Simple Mixtures or Model Food. J. Vicente (Ed.), *Viscoelasticity – From Theory to Biological Applications* içinde (s. 217-236). InTech.
- Meadows, T., (2005). The Manufacture of Suncare Products. N. Shaath (Ed.), *Sunscreens Regulations and Commercial Development* içinde (s.699-719). USA:Taylor & Francis Group.
- Moloney, F.J., Collins, S., Murphy, G.M. (2002). Sunscreens Safety, Efficacy and Appropriate Use. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 3 (3),185-191.
- Montenegro, L., Carbone, C., Paolino, D., Drago, R., Stancampiano, A.H., Puglisi, G. (2008). In vitro skin permeation of sunscreen agents from O/W emulsions. *Int. J. Cosmet. Sci.*, 30 (1), 57-65.
- More, B.D. (2007). Physical sunscreens: On the comeback trail. *Indian J. Dermatol Venereol Leprol*, 73, 80-85.
- Nash, J.F. (2006). Human Safety and Efficacy of Ultraviolet Filters and Sunscreen Products. *Dermatologic Clinics*, 24, 35–51.

- Nelson, G.C. (2005). Photoprotection. N. Shaath (Ed.), *Sunscreens Regulations and Commercial Development* içinde (s.19-45). USA:Taylor & Francis Group.
- Newman, M.D., Stotland, M. ve Ellis, J.I. (2009). The safety of nanosized particles in titanium dioxide and zinc oxide based sunscreens. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 61(4), 685-692.
- Nohynek, G.J. ve Schaefer, H., (2001). Benefit and Risk of Organic Ultraviolet Filters. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 33, 285–299.
- Nohynek, G.,J., Lademann, J., Ribaud, C., Roberts, M.,S. (2007). Grey goo on the skin? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety. *Crit Rev Toxicol.* 37 (3), 251-277.
- Nohynek, G.J. ve Dufour, E.K. (2012). Nano-sized cosmetic formulations or solid nanoparticles in sunscreens: A risk to human health?. *Arch. Toxicol.*, 86, 1063–1075.
- Osmond, M.D. ve McCall, M.J. (2010). Zinc oxide nanoparticles in modern sunscreens:an analysis of potential exposure and hazard. *Nanotoxicology*, 4 (1), 15-41.
- Osterwalder, U., Sohn, M. Ve Herzog, B. (2014). Global state of sunscreens. *Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine*, 30, 62–80.
- Özer, O. (2006). *Şekil ve Boyut Kontrollü Çinko Oksit Tozunun Solvotermal Yöntemle Sentezlenmesi*. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi.
- Özer, Ö. (2010). Vücut Bakım Ürünleri. Y. Yazan (Ed.), *Kozmetik Bilimi* içinde (s.124-157). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Özöğüt, U. (2013). *Tasarlanmış şekle sahip çinko oksit (ZnO) partiküllerinin üretimi ve in-vitro sitotoksitesinin değerlendirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir:Anadolu Üniversitesi.
- Rodriguez, E., Valbuena, M.C., Rey, M., Porrás de Quintana, L. (2006). Causal agents of photoallergic contact dermatitis diagnosed in the National Institute of Dermatology of Colombia. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 22 (4), 189-92.
- Roelandts, R. (1998). Shedding light on sunscreens. *Clinical and Experimental Dermatology*, 23, 147–157.
- Sadrieh, N., Wokovich, A.M., Gopee, N.V., Zheng, J., Haines, D., Parmiter, D. (2010) Lack of Significant Dermal Penetration of Titanium Dioxide (TiO₂) from Sunscreen Formulations containing Nano- and Sub-Micron-Size TiO₂ Particles. *Toxicol Sci.*, 115, 156 (1)-166.

- Sarveiya, V., Risk, S., Benson, H.A.E. (2004). Liquid chromatographic assay for common sunscreen agents: application to in vivo assessment of skin penetration and systemic absorption in human volunteers. *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 803 (2), 225-231.
- Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers (SCCNFP). (2006). Opinion concerning Homosalate
- Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). (2012). Opinion on ZnO (nano form), 18 September 2012. European Union.
- Schaefer, H., Moyal, D. ve Fourtanier A. (1998). Recent advances in sun protection. Rougier, A. ve Schaefer, H.(Ed), *Protection of The Skin Against Ultraviolet Radiations* içinde (s.119-130). Fransa: John Libbey
- Schilling, K., Bradford, B., Castelli, D., Dufour, E., Nash, F., Pape, W., Schulte, S., Tooley, I., Bosch, J., Schellauf, F. (2010). Human safety review of “nano” titanium dioxide and zinc oxide. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 9, 495–509.
- Schlossman, D. ve Shao, Y. (2005). Inorganic Ultraviolet Filters. N. Shaath (Ed.), *Sunscreens Regulations and Commercial Development* içinde (s.239-281). USA:Taylor & Francis Group.
- Schramm, L.,L. (2014). *Emulsions, Foams, Suspensions, and Aerosols: Microscience and Applications*. Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KGAA.
- Serpone, N., Dondi, D. ve Albini, A. (2007). Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and suncare products. *Inorganica Chimica Acta*, 360, 794–802.
- Shaath N. (2005a). Sunscreen Evolution. N. Shaath (Ed.), *Sunscreens Regulations and Commercial Development* içinde (s.3-19). USA:Taylor & Francis Group.
- Shaath N. (2005b).The chemistry of Ultraviolet Filters. N. Shaath (Ed.), *Sunscreens Regulations and Commercial Development* içinde (s.217-239). USA:Taylor & Francis Group.
- Shaw, D.,W. (2006). Allergic contact dermatitis from octisalate and cis-3-hexenyl salicylate. *Dermatitis* 17 (3), 152-155.
- Singh, M., Beck, M.H. (2007). Octyl salicylate: a new contact sensitivity. *Contact Dermatitis*. 56 (1), 48.
- Song, K.W., Kuk H.Y. ve Chang G.S. (2006). Rheology of concentrated xanthan gum solutions: Oscillatory shear flow behavior. *Korea-Australia Rheol. J.* 18 (2), 67-81

- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2012). Güneşten Koruyucu Ürüne İlişkin Kılavuz. Sürüm : 1.0.
- Walters, K.A., Brain, K.R., Howes, D., James, V.J., Kraus, A.L., Teetsel, N.M., Toulon, M., Watkinson, A.C., Gettings, S.D. (1997). Percutaneous penetration of octyl salicylate from representative sunscreen formulations through human skin in vitro. *Food Chem Toxicol* .35 (12), 1219-1225.
- Wang, S., Balagula, Y. ve Osterwalder, U. (2010). Photoprotection: a review of the current and future technology. *Dermatologic Therapy*, 23, 31–47.
- Wilmott, J.M. (2005). Surfactant-Free Sun Care. N. Shaath (Ed.), *Sunscreens Regulations and Commercial Development* içinde (s.217-239). USA:Taylor & Francis Group.
- Wu, J., Liu, W., Xue, C., Zhou, S., Lan, F., Bi, L., Xu, H., Yang, X., Zeng, F.D. (2009). Toxicity and penetration of TiO₂ nanoparticles in hairless mice and porcine skin after subchronic dermal exposure. *Toxicol. Lett.* 191 (1), 1-8.
- Yılmazoğlu, A.G. (2009). *Süreç parametrelerinin çok kristalli plaka şekilli ZnO tanelerinin oluşumuna etkileri*. Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir: Anadolu Üniversitesi.
- <http://www.euromelanoma.org/turkey/cilt-kanseri-hakk%C4%B1nda/nedenleri>
(Erişim Tarihi: 22.05.2016)
- <https://www.ewg.org/sunscreen/report/the-trouble-with-sunscreen-chemicals/>
(Erişim Tarihi: 25.05.2016)
- <http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html>
(Erişim Tarihi: 22.05.2016)
- <http://www.skincancer.org/skin-cancer-information/skin-cancer-facts>
(Erişim Tarihi: 22.05.2016)
- <http://www.skincancer.org/prevention>
(Erişim Tarihi: 22.05.2016)