

**E VİTAMİNİ'NİN FARKLI TOPIK
FORMÜLASYON SİSTEMLERİNDEN SALIMI
VE *İN VİTRO-İN VİVO* DEĞERLENDİRİLMESİ**
Evrin Yenilmez
Doktora Tezi

**E VİTAMİNİ'NİN FARKLI
FORMÜLASYON SİSTEMLERİNDEN
SALIMI VE *İN VİTRO-İN VİVO*
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Evrin Yenilmez

Doktora Tezi

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

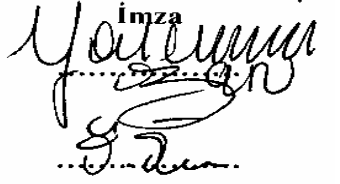




Eskişehir, Mayıs 2007

Tez Danışmanı: Prof. Dr. E.Yasemin YAZAN

Bu tez çalışması, Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 040341)

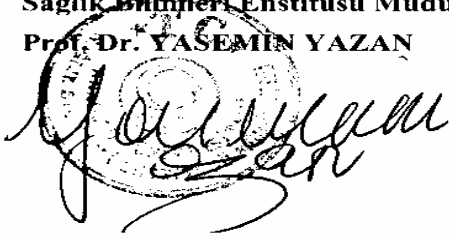
Jüri ve Enstitü Onayı Örneği

EVİRİM YENİLMEZ'İN 'E VİTAMİNİ'NİN FARKLI TOPIK FORMÜLASYON SİSTEMLERİNDEN SALIMI VE *İN VİTRO-İN VİVO* DEĞERLENDİRİLMESİ' başlıklı, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'ndaki Doktora tezi, 29.05.2007 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Prof.Dr. YASEMİN YAZAN Anadolu Üniversitesi	
Üye	Prof.Dr. ÖZGEN ÖZER Ege Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. DİLEK AK Anadolu Üniversitesi	
Üye	Yard. Doç. Dr. LÜTFİ GENÇ Anadolu Üniversitesi	
Üye	Yard. Doç. Dr. MÜZEYYEN DEMİREL Anadolu Üniversitesi	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 08.05.2007 tarih ve 15-1 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü
Prof. Dr. YASEMİN YAZAN



ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı ve Soyadı	: Evrim Yenilmez
Doğum tarihi ve yeri	: 1979, Karaman
Uyruğu	: T.C.
Medeni Durumu	: Evli
İletişim Adresleri	: Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 26470, Eskişehir
Telefon	: 0.222.3350580-3740
E-posta	: evrimakyil@anadolu.edu.tr

Eğitim Durumu

İlköğretim	: Atatürk İlkokulu (1985-1990)
Lise	: Eskişehir Anadolu Lisesi (1990-1997)
Üniversite	: Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (1997-2001)
Yabancı Dil	: İngilizce

Mesleki Deneyim

Üye Olunan Bilimsel Kuruluşlar

- Türkiye Farmasötik Teknoloji Araştırmacıları Derneği, 01.10.2001
- Türkiye Kozmetik Araştırmacıları Derneği, 01.10.2001
- Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mezunlar Derneği, 05.06.2001
- Türkiye Kontrollü Salım Sistemleri Derneği, 01.10.2001
- Uluslararası Kozmetik Araştırmacıları Federasyonu (IFSCC), 01.11.2001

Yayımlar

- E. AKYIL, Y. YAZAN, α -Tocopherol Imprinted Polymeric Systems for Cosmetic Delivery, 13th International Pharmaceutical Technology Symposium, Eylül, 10-13, 2006, Antalya, Türkiye (Poster Bildiri)
- Y. YAZAN, E. AKYIL, M. DEMİREL, S. AVCIER, Solid Lipid Particulate and Molecularly Imprinted Systems for Cosmetic Delivery, International Conference World Wide Wellness (IFSCC), 19-21 Eylül, 2005, Floransa, İtalya (Sözlü Bildiri)
- L. GENÇ, İ. YAŞAR, E. AKYIL, Y. YAZAN, Preparation and *In Vitro* Evaluation of an O/W Ophthalmic Microemulsion Containing Ibuprofen, 12th International Pharmaceutical Technology Symposium, Eylül 12-15, 2004, İstanbul, Türkiye (Poster Bildiri)

- M. DEMİREL, E. CENGİZ, E. AKYIL, M. S. BERKMAN, Preliminary Studies on Stability of Sotalol Hydrochloride in Aqueous Solution', 12th International Pharmaceutical Technology Symposium, Eylül 11–13, 2004, İstanbul, Türkiye (Poster Bildiri)
- E. AKYIL, Y. YAZAN, Preparation and Physicochemical and Cosmetic Comparison of Topical O/W Micro- and Macroemulsions Containing Vitamin E, European Conference on Drug Delivery and Pharmaceutical Technology, Mayıs 10–12, 2004, Sevilla, İspanya (Poster Bildiri)

Bilimsel Etkinlikler

Sözlü Bildiri	: E Vitamini İçeren Makro-Mikro Emülsiyon sistemlerinin Hazırlanması ve Karşılaştırılması' Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nin 34. Kuruluş Yıldönümü Bilimsel Etkinlik Programı (Sözlü Bildiri), 19.11.2003
Organizasyonunda bulunulan toplantılar	: 5. ICOS ve 3. COSMODERM (5. Uluslararası Kozmetik Sempozyumu ve 3. Kozmetik Dermatoloji Toplantısı) İstanbul, Türkiye, 09.06.2003 6. ICOS (6. Uluslararası Kozmetik Sempozyumu), İstanbul, Türkiye, 17.06.2005
Katılınan kurslar ve eğitim programları	: Skin Barrier Function: Pharmaceutic and Cosmetic Applications (Cilt Bariyer Fonksiyonu: Farmasötik ve Kozmetik Uygulamaları), Avrupa Birliği Galenos kursu, University Claude Bernard, Lyon1 & University of Geneva, Eylül 12–23, 2005 Lyon, Fransa. Cilt Vizyometresi Eğitimi, Courage & Khazaka Electronics, Temmuz 5–7, 2006, Köln, Almanya.

ÖNSÖZ

Derinin doğal veya çevresel etkenlere bağlı olarak gelişen yaşlanmaya karşı korunması ve yaşlılık belirtilerinin önlenmesi, yeni kozmetik yapımların ana hedefini oluşturmaktadır. Bu tez çalışmasında, antioksidan özellikteki E vitamininin farklı kozmetik taşıyıcı sistemlere yüklenmesi ve etkinliğinin *in vivo-in vitro* karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Franz difüzyon hücresi ile yapılan çalışmalarda insan derisi kullanılması hedeflenmiş, ancak sağlanamaması nedeni ile polipropilen membran kullanılmıştır.

Çalışmalarım süresince değerli bilgi, yardım ve önerilerini esirgemeyen, yapıcı eleştirileri ile iyi niyet ve hoşgörüsüyle beni destekleyen, sabırla çalışmalarımda yardımcı olan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yasemin YAZAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi, yardım ve önerileriyle beni destekleyen bölüm hocalarım Yard. Doç. Dr. Lütfi GENÇ ve Yard. Doç. Dr. Müzeyyen DEMİREL'e teşekkürlerimi sunarım.

Gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda, istatistiksel analizlerde ve tez çalışmam boyunca gösterdiği manevi desteğinden ve yardımlarından dolayı Uzman Sefa AVCIER'e teşekkür ederim.

Bilgi ve yardımlarıyla, tez çalışmama her aşamada destek veren, her şeyden önemlisi dostluklarıyla devamlı yanımda olan sevgili bölüm arkadaşlarım Öğr. Gör. Dr. Gülay BÜYÜKKÖROĞLU'na, Araş. Gör. Uzm Ecz. Ebru CENGİZ'e, Araş. Gör. Ecz. Murat Sami BERKMAN'a çok teşekkür ederim. Dostluğumuzun uzun yıllar bu birlik ve dayanışma içinde devam etmesi dileği ile...

Tez çalışmam süresince, tüm yaşamımda olduğu gibi, sevgi ve ilgilerini eksik etmeyen ve tüm zorluklarda çıkış yolları bulma desteği veren çok sevgili anne, baba ve kardeşime minnet ve şükranlarımı sunarım.

Gösterdiği anlayış ve varlığından dolayı sevgili eşim Ecz. Yücel Yenilmez'e teşekkür ederim.

ÖZET

‘E Vitamini’nin Farklı Topik Formülasyon Sistemlerinden Salımı ve *In Vitro-In Vivo* Değerlendirilmesi’ başlıklı bu tez çalışmasının amacı, cilde topik olarak uygulanabilir mikroemülsiyon, makroemülsiyon, katı lipit nanopartikül (KLN) ve moleküler baskılanmış polimer (MIP) kozmetik taşıyıcı sistemlerinin hazırlanması, antioksidan özellikli E vitamininin sistemlere eklenmesi ve *in vitro* ve *in vivo* olarak karşılaştırılmalarının yapılmasıdır.

E vitamininin serbest radikalleri yok ederek antioksidan özellik gösterdiği ve yaşlanmayı geciktirici özelliği olduğu bilinmektedir.

Çalışma kapsamında, E vitamini içeren y/s mikroemülsiyonu, y/s makroemülsiyonu, KLN ve moleküler baskılanmış mikroküre sistemleri geliştirilmiştir. Her iki tip emülsiyonda, yağlı faz olarak kaprilik asit esteri; yüzey etkin madde olarak Tween® 80, mikroemülsiyonda yardımcı yüzey etkin madde olarak PEG 400 kullanılmıştır. KLN formülasyonunda, Compritol® ATO 888 katı lipit olarak ve yüzey etkin madde olarak Tween® 80 kullanılmıştır. MIP formülasyonunda templat olarak α -tokoferol, polimer olarak β -siklodekstrin, çapraz bağlayıcı ajan olarak hekzametilen diizosiyanat (HMDI) ve reaksiyon çözücüsü olarak dimetilsülfoksit kullanılmıştır.

Hazırlanan formülasyonların antioksidan özellikleri 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) testi ile incelenmiş ve antioksidan etki açısından karşılaştırılmaları yapılmıştır.

Formülasyonlarda E vitamininin salım özellikleri Franz difüzyon hücreleri ile belirlenmiştir.

Kararlılık çalışmalarında, formülasyonların olası faz ayrışması, pH değişimleri, fiziksel görünüşleri, damlacık boyutu ve iletkenliklerindeki değişim farklı koşullarda bekletilerek izlenmiştir.

E vitamini içeren formülasyonlar 10 gönüllüye 1 ay süreyle uygulanmış ve haftada bir cilt ölçümleri tekrarlanmıştır. Cilt ölçümleri, cilt yağı, nemi, pH, net esneklik ve pürüzlülüğünü kapsamaktadır.

Formülasyonlara etkin madde başarıyla yüklenebilmiştir. Hazırlanan tüm formülasyonlarda antioksidan özellik belirlenmiştir. Hazırlanmış olan y/s mikroemülsiyon formülasyonu, kararlılığı açısından ve gösterdiği fiziksel özelliklerinden dolayı makroemülsiyon, KLN ve MIP formülasyonlarına üstünlük sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: E Vitamini, Mikroemülsiyon, Makroemülsiyon, Katı Lipit Nanopartikül, Moleküler Baskılanmış Polimer, Kozmetik Uygulama

ABSTRACT

The aim of this thesis study entitled 'Release of Vitamin E From Different Topical Formulation Systems and Their *In vitro* - *In Vivo* Evaluation' was to prepare topically applicable microemulsion, macroemulsion, solid lipid nanoparticle (SLN) and molecularly imprinted polymer (MIP) cosmetic delivery systems, to add the antioxidant vitamin E to those systems and *in vitro* and *in vivo* comparison of the systems.

Vitamin E is known to be an antioxidant by scavenging the free radicals and leads to an antiaging effect.

Within the scope of this study, o/w microemulsion, macroemulsion, SLN and MIP systems containing vitamin E were developed. Caprylic acid ester was the oily phase and Tween[®] 80 was the surfactant used in both emulsion systems; in the microemulsion system, PEG 400 was used as the co-surfactant. In the SLN system, Compritol[®] ATO 888 was used as the solid lipid, while Tween[®] 80 was used as the surfactant. In the MIP formulation, α -tocopherol was the template, β -cyclodextrine was the polymer, hexamethylenediisocyanate (HMDI) was the cross-linking agent and the dimethylsulfoxide (DMSO) was the porogen.

Antioxidant effects of formulations prepared were investigated by 2,2-diphenyl-1-picrilhydrazil (DPPH) test and compared.

Quantification of vitamin E and release properties of formulations were determined using Franz diffusion cells.

In the stability tests, possible changes in phase inversion, pH, physical appearance, droplet size and conductivity were followed after storing the formulations at various conditions.

Formulations with vitamin E were applied on ten volunteers for a duration of one month and skin measurements were repeated once a week. Skin measurements included sebum, moisture, pH, net elasticity and roughness parameters.

Vitamin E could be incorporated into all formulations successfully. All formulations showed antioxidant activity. The o/w microemulsion prepared was superior to macroemulsion, SLN and MIP system according to stability and physical properties.

KEY WORDS: Vitamin E, Microemulsion, Macroemulsion, Solid Lipid Nanoparticle, Molecularly Imprinted Polymer, Cosmetic Application

	SAYFA
ÖZGEÇMİŞ	i
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvi
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xix
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	2
Mikroemülsiyonlar	2
<i>Tanımı ve Genel Özellikleri</i>	2
<i>Mikroemülsiyonların Genel Üstünlükleri</i>	2
<i>Mikroemülsiyonların Makroemülsiyonlardan Ayrılan Yönleri</i>	3
<i>Mikroemülsiyon Tipleri</i>	4
<i>Mikroemülsiyon Formülasyonunda Yer Alan Bileşenler</i>	6
<i>Mikroemülsiyonların Hazırlanması</i>	7
<i>Mikroemülsiyon Oluşum Teorileri</i>	8
<i>Çözünürlük Teorisi</i>	8
<i>Termodinamik Teori</i>	8
<i>Yüzeylerarası Karışık Film Teorisi</i>	8
<i>Mikroemülsiyon ve Makroemülsiyonların Karakterizasyon Yöntemleri</i>	8
<i>Optik Özellikler</i>	8
<i>Reolojik Analiz</i>	9
<i>Damlacık Boyutu</i>	9
<i>Elektriksel İletkenlik</i>	9
<i>Mikroemülsiyon Sistemlerinin Kararlılığı ve Kararlılığa Etki Eden Faktörler</i>	9
<i>Mikroemülsiyonların Cilt Üzerindeki Davranışları ve Topik Uygulama</i>	10
Katı Lipit Nanopartiküller	12
<i>Tanımı ve Genel Özellikleri</i>	12
<i>Katı Lipit Nanopartiküllerin Genel Üstünlükleri</i>	12
<i>Katı Lipit Nanopartikül Formülasyonunda Yer Alan Bileşenler</i>	12

<i>Katı Lipit Nanopartiküllerin Hazırlanması</i>	12
<i>Sıcak Homojenizasyon Tekniği</i>	13
<i>Soğuk Homojenizasyon Tekniği</i>	13
<i>Katı Lipit Nanopartiküllerin Karakterizasyonu</i>	13
<i>Katı Lipit Nanopartiküllerin Topik Kullanımı</i>	15
<i>Katı Lipit Nanopartiküllerin Kozmetik Amaçlı Kullanımı</i>	15
Moleküler Baskılı Polimerik Sistemler	19
<i>Tanımı ve Genel Özellikleri</i>	19
<i>Uygulama Alanları</i>	21
<i>Kimyasal ve Farmasötik Çalışmalar</i>	22
<i>Moleküler Baskılı Polimer Hazırlamada Kullanılan Maddeler ve Hazırlama Yöntemleri</i>	22
<i>Moleküler Baskılı Polimerlerin Karakterizasyonu</i>	24
E Vitamini	25
<i>E Vitamininin Tarihçesi</i>	25
<i>E Vitamininin Kimyası</i>	25
<i>Antioksidan Etki ve E Vitamini</i>	26
<i>Antioksidan Etkinin Saptanması</i>	27
<i>E Vitamininin Cilt Üzerine Etkileri</i>	28
<i>E Vitamini'nin kararlılığı</i>	29
Kozmetik Preparatların Etkinliği	30
<i>Cilt Neminin Ölçülmesi</i>	30
<i>Cilt Yağının Ölçülmesi</i>	30
<i>Cilt pH Değerinin Ölçülmesi</i>	30
<i>Cilt Esnekliğinin Ölçülmesi</i>	30
<i>Cilt Vizyometresi</i>	31
<i>Deriden Emilim</i>	31
<i>Franz Difüzyon Hücresi</i>	32
GEREÇLER	33
Kullanılan Maddeler	33
Kullanılan Cihazlar	33
YÖNTEMLER	35
Mikroemülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması	35
<i>Bileşenlerin Seçimi</i>	35

<i>Üçgen Faz Diyagramının Çizimi</i>	35
<i>Formülasyon Çalışmaları</i>	36
<i>E vitamini İçeren Mikroemülsiyon Formülünün Hazırlanması</i>	36
Makroemülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması	36
Katı Lipit Nanopartikül Formülasyonlarının Hazırlanması	37
α-Tokoferol Bellekli Mikroküre Formülasyonlarının Hazırlanması	37
Compritol ve Etkin Madde ile Yapılan Karakterizasyon Çalışmaları	38
<i>IR Spektrumu</i>	38
<i>Erime Derecesi Tayini</i>	38
<i>Termal Analiz</i>	38
<i>X-Işını Kırınımı</i>	38
Mikroemülsiyon ve Makroemülsiyon Formülasyonlarında Yapılan Karakterizasyon ve Kararlılık Çalışmaları	38
<i>Fiziksel Görünüş</i>	38
<i>Tip Tayini</i>	38
<i>Elektriksel İletkenlik</i>	38
<i>pH Ölçümü</i>	38
<i>Damlacık Büyüklüğü ve Dağılımı</i>	39
<i>Santrifüj</i>	39
<i>Reolojik Analiz</i>	39
Katı Lipit Nanopartikül Formülasyonlarında Yapılan Karakterizasyon ve Kararlılık Çalışmaları	39
<i>Fiziksel Görünüş</i>	39
<i>Zeta Potansiyel</i>	39
<i>pH Ölçümü</i>	39
<i>Partikül Büyüklüğü ve Dağılımı</i>	39
<i>Reolojik Analiz</i>	40
<i>Termal Analiz</i>	40
<i>NMR Analizi</i>	40
<i>X-Işını Kırınım Analizi</i>	40
<i>IR Spektrumu</i>	40
<i>Morfolojik İnceleme</i>	40
Moleküler Baskılı Polimerler Üzerinde Yapılan Karakterizasyon Çalışmaları	40

<i>Morfolojik İnceleme</i>	40
<i>Partikül Boyutu Dağılımı</i>	40
<i>Elementel Analiz</i>	40
<i>IR Spektrumu</i>	40
<i>Termal Analiz</i>	41
<i>X-Işını Kırınım Analizi</i>	41
Moleküler Baskılı Polimerde Desorpsiyon Çalışması	41
Formülasyonların Antioksidan Etkisinin DPPH Testi ile Saptanması	41
YBSK İçin Validasyon Çalışmaları	41
<i>Doğrusallık</i>	41
<i>Kesinlik</i>	42
<i>Doğruluk</i>	42
<i>Seçicilik</i>	42
<i>Duyarlılık</i>	42
Franz Difüzyon Hücreleri ile <i>İn Vitro</i> Salım Çalışmaları	42
Formülasyonların <i>İnVivo</i> Cilt Analizi	43
<i>Gönüllüler</i>	43
<i>Analiz Yöntemleri</i>	43
BULGULAR ve TARTIŞMA	44
Mikroemülsiyon Formülasyonu Çalışmalarına Ait Bulgular	44
Makroemülsiyon Formülasyonu Çalışmalarına Ait Bulgular	45
Katı Lipit Nanopartikül Formülasyonu Çalışmalarına Ait Bulgular	48
Moleküler Baskılı Polimer Formülasyonu Çalışmalarına Ait Bulgular	49
Compritol ve Etkin Madde ile Yapılan Analizler	50
<i>IR Spektrumu</i>	50
<i>Erime Derecesi Tayini</i>	51
<i>Termal Analiz</i>	51
<i>X-Işını Kırınımı</i>	51
Mikroemülsiyon ve Makroemülsiyon Formülasyonlarında Yapılan	
Karakterizasyon ve Kararlılık Çalışmalarına Ait Bulgular	52
<i>Fiziksel Görünümleri</i>	52
<i>Tip Tayini</i>	52
<i>Elektriksel İletkenlik</i>	53
<i>pH Değerleri</i>	55

<i>Damlacık Büyüklük Dağılımları</i>	57
<i>Santrifüj</i>	68
<i>Reolojik Analiz</i>	68
Katı Lipit Nanopartikül Formülasyonlarında Yapılan Karakterizasyon ve Kararlılık Çalışmalarına Ait Bulgular	75
<i>Fiziksel Görünümleri</i>	75
<i>Zeta Potansiyel</i>	75
<i>pH Değerleri</i>	76
<i>Damlacık Boyutu Dağılımları</i>	77
<i>Reolojik Ölçüm</i>	79
<i>Termal Analiz</i>	81
<i>NMR Analizi</i>	83
<i>X-Işını Kırınımı Analizi</i>	85
<i>FT-IR Spektrumu</i>	87
<i>Morfolojik İnceleme</i>	88
Moleküler Baskılı Polimer Formülasyonlarında Yapılan Karakterizasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	91
<i>Morfolojik İnceleme</i>	91
<i>Partikül Boyutu ve Dağılım Analizi</i>	93
<i>Elementel Analiz</i>	94
<i>FT-IR Spektrumu</i>	94
<i>Termal Analiz</i>	96
<i>X-Işını Kırınım Analizi</i>	97
Moleküler Baskılı Polimerde Desorpsiyon Çalışması	98
Antioksidan Etkinin DPPH Testi ile Belirlenmesi	98
YBSK İçin Validasyon Çalışmaları	101
<i>Doğrusallık</i>	101
<i>Keskinlik</i>	102
<i>Doğruluk</i>	104
<i>Seçicilik</i>	104
<i>Duyarlılık</i>	107
Franz Difüzyon Hücreleri ile <i>İn Vitro</i> Salım Çalışması	107
Formülasyonların Cilt Üzerinde Analizleri	109
<i>Ön Kol Testi</i>	109

<i>Cilt Nemi Üzerindeki Etki</i>	110
<i>Cilt Yağı Üzerindeki Etki</i>	114
<i>Cilt pH'sı Üzerindeki Etki</i>	118
<i>Cilt Esnekliği Üzerindeki Etki</i>	122
<i>Vizyometre ile Yapılan Ölçümler</i>	126
SONUÇ ve ÖNERİLER	132
KAYNAKLAR	133
EKLER	148
Ek 1	
<i>Etik Kurul İzin Raporu</i>	
Ek 2	
<i>Gönüllü Protokolü</i>	

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ADI	SAYFA
Çizelge 1 Mikroemülsiyon ve Makroemülsiyon Formülasyonlarının Bazı Özelliklerinin Karşılaştırılması	4
Çizelge 2 Baskılanmış Polimerlerin Özellikleri	21
Çizelge 3 Yuva Moleküllere Örnekler	23
Çizelge 4 Mikroemülsiyon Formülasyonu Bileşenleri	44
Çizelge 5 Makroemülsiyon Formülasyonu Bileşenleri	46
Çizelge 6 Katı Lipit Nanopartikül Formülasyonları	48
Çizelge 7 HMDI Çapraz Bağlayıcısı ile Hazırlanan Mikroküre Formülasyonları	49
Çizelge 8 TDI Çapraz Bağlayıcısı ile Hazırlanan Mikroküre	49
Çizelge 9 Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış Etkin Maddesiz (Y ₁) Formülasyonuna Ait Elektriksel İletkenlik Değerleri	53
Çizelge 10 Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış Etkin Maddeli (Y ₂) Formülasyonuna Ait Elektriksel İletkenlik Değerleri	53
Çizelge 11 Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış Etkin Maddesiz (Y ₃) Formülasyonuna Ait Elektriksel İletkenlik Değerleri	54
Çizelge 12 Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış Etkin Maddeli (Y ₄) Formülasyonuna Ait Elektriksel İletkenlik Değerleri	54
Çizelge 13 Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış Etkin Maddesiz (Y ₁) Formülasyonuna Ait pH Değerleri	55
Çizelge 14 Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış Etkin Maddeli (Y ₂) Formülasyonuna Ait pH Değerleri	55
Çizelge 15 Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış Etkin Maddesiz (Y ₃) Formülasyonuna Ait pH Değerleri	56
Çizelge 16 Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış Etkin Maddeli (Y ₄) Formülasyonuna Ait pH Değerleri	56
Çizelge 17 Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış Etkin Maddesiz (Y ₁) Formülasyonuna Ait Ortalama Damlacık Büyüklüğü	66
Çizelge 18 Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış Etkin Maddeli (Y ₂) Formülasyonuna Ait Ortalama Damlacık Büyüklüğü	66

Çizelge 19	Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış Etkin Maddesiz (Y_3) Formülasyonuna Ait Ortalama Damlacık Büyüklüğü	67
Çizelge 20	Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış Etkin Maddesiz (Y_4) Formülasyonuna Ait Ortalama Damlacık Büyüklüğü	67
Çizelge 21	Y_2 Formülasyonuna Ait 0. Zaman ve 6. Ay Reolojik Parametreler	70
Çizelge 22	Y_4 Formülasyonuna Ait 0 Zaman ve 6. Ay Reolojik Parametreler	73
Çizelge 23	Etkin Maddesiz KLN (E_1) Formülasyonuna Ait Zeta Potansiyel Değerleri	75
Çizelge 24	Etkin Maddeli KLN (E_2) Formülasyonuna Ait Zeta Potansiyel Değerleri	76
Çizelge 25	Etkin Maddesiz KLN (E_1) Formülasyonuna Ait pH Değerleri	77
Çizelge 26	Etkin Maddeli KLN (E_2) Formülasyonuna Ait pH Değerleri	77
Çizelge 27	Etkin Maddesiz KLN (E_1) Formülasyonuna Ait Parçacık Boyutu Ölçümleri	78
Çizelge 28	Etkin Maddeli KLN (E_2) Formülasyonuna Ait Parçacık Boyutu Ölçümleri	78
Çizelge 29	KLN Formülasyonlarına Ait 0. Zaman Reolojik Parametreleri	79
Çizelge 30	E_2 Formülasyonuna Ait 25°C Ay Reolojik Parametreleri	80
Çizelge 31	Moleküler Baskılı Polimerlerin Partikül Boyutu Dağılımları	93
Çizelge 32	Moleküler Baskılı Polimerlerin Partikül Boyutunda Sıcaklık Artışına Bağlı Olarak Oluşan Değişim	93
Çizelge 33	Moleküler Baskılı Polimerler Üzerinde Yapılan Elemental Analiz Sonuçları	94
Çizelge 34	DPPH Testine Göre Mikroemülsiyon ve Makroemülsiyon Formülasyonlarının Serbest Radikal Tutucu Etkisi	99
Çizelge 35	DPPH Testine Göre KLN Formülasyonlarının Serbest Radikal Tutucu Etkisi	100

Çizelge 36	DPPH Testine Göre MIP Formülasyonlarının Serbest Radikal Tutucu Etkisi	100
Çizelge 37	Doğrusallık Çalışması Sonuçları	101
Çizelge 38	Kesinlik Çalışmalarının Ait Sonuçlar	103
Çizelge 39	Kesinlik Çalışmalarının Ait Günlerarası Sonuçlar	104
Çizelge 40	Duyarlılık Çalışmalarının Ait Sonuçlar	104
Çizelge 41	YBSK Çalışma Koşulları	104
Çizelge 42	Formülasyonlardan Salınan Etkin Madde Miktarları	108
Çizelge 43	Formülasyonlara Ait log k_p Değerleri	108
Çizelge 44	Formülasyonların Cilt Eritemi % Değişim Değerleri	109
Çizelge 45	Mikroemülsiyon Formülasyonunun Cilt Nemi % Değişim Değerleri	110
Çizelge 46	Makroemülsiyon Formülasyonunun Cilt Nemi % Değişim Değerleri	111
Çizelge 47	KLN Formülasyonunun Cilt Nemi % Değişim Değerleri	111
Çizelge 48	MIP Formülasyonunun Cilt Nemi % Değişim Değerleri	112
Çizelge 49	Formülasyonların Nem Değerlerinin Farklı Haftalarda İstatistiksel Karşılaştırması	113
Çizelge 50	Mikroemülsiyon Formülasyonunun Cilt Yağı % Değişim Değerleri	114
Çizelge 51	Makroemülsiyon Formülasyonunun Cilt Yağı % Değişim Değerleri	114
Çizelge 52	KLN Formülasyonunun Cilt Yağı % Değişim Değerleri	115
Çizelge 53	Makroemülsiyon Formülasyonunun Cilt Yağı % Değişim Değerleri	115
Çizelge 54	Formülasyonların Cilt Yağı Değerlerinin Farklı Haftalarda İstatistiksel Karşılaştırması	117
Çizelge 55	Mikroemülsiyon Formülasyonunun Cilt pH'sı % Değişim Değerleri	118
Çizelge 56	Makroemülsiyon Formülasyonunun Cilt pH'sı % Değişim Değerleri	119
Çizelge 57	KLN Formülasyonunun Cilt pH'sı % Değişim Değerleri	119
Çizelge 58	MIP Formülasyonunun Cilt pH'sı % Değişim Değerleri	120

Çizelge 59	Formülasyonların pH Değerlerinin Farklı Haftalarda İstatistiksel Karşılaştırması	121
Çizelge 60	Mikroemülsiyon Formülasyonunun Cilt Esnekliği % Değişim Değerleri	122
Çizelge 61	Makroemülsiyon Formülasyonunun Cilt Esnekliği % Değişim Değerleri	123
Çizelge 62	KLN Formülasyonunun Cilt Esnekliği % Değişim Değerleri	123
Çizelge 63	MIP Formülasyonunun Cilt Esnekliği % Değişim Değerleri	124
Çizelge 64	Formülasyonların Esneklik Değerlerinin Farklı Haftalarda İstatistiksel Karşılaştırması	125
Çizelge 65	Farklı Formülasyonlara Ait Pürüzlülük % Değişim Değerleri	130
Çizelge 66	Formülasyonların Pürüzlülük Değerlerinin İstatistiksel Karşılaştırması	131
Çizelge 67	Formülasyonların, Kendi İçinde Bazal ve 4. Hafta Ölçüm Değerlerinin İstatistiksel Karşılaştırması	132

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ADI	SAYFA	
Şekil 1	Makroemülsiyon ve Mikroemülsiyon Formülasyonlarının Görünüşlerindeki Fark	4
Şekil 2	Mikroemülsiyon Tipleri	5
Şekil 3	Mikroemülsiyon Tiplerinin Küp Modeli ile Gösterilişi	6
Şekil 4	Mikroemülsiyon Damlacıklarının Cilde Penetrasyonu	10
Şekil 5	Nanopartiküllerin Uygulama Sonucunda Cilt Yüzeyinde Oluşturduğu Tabaka Modeli	15
Şekil 6	Partikül Boyutuna Bağlı Olarak Gelişen Nem Tutma Mekanizması	17
Şekil 7	Moleküler Baskılamada Anahtar Kilit İlişkisi	19
Şekil 8	MIP Sistem Oluşumu	20
Şekil 9	Kovalan ve Kovalan Olmayan Moleküler Baskılama Yönteminin Şematik Görünümü	21
Şekil 10	E Vitamini (α - tokoferol)	25
Şekil 11	Tokoferol İzomerleri	26
Şekil 12	E Vitamininin Serbest Radikallere Etkisi	27
Şekil 13	Serbest Radikallerin Oluşturduğu Zincirleme Reaksiyonlar ve Hasarlar	28
Şekil 14	Deriden Geçiş	31
Şekil 15	Franz Difüzyon Hücresi	32
Şekil 16	Değişen Yüzey Etkin Madde/ Yardımcı Yüzey Etkin Madde Oranına Karşılık Mikroemülsiyon Alanları	44
Şekil 17	YEM/Yard YEM Oranı 1 Olan Mikroemülsiyona Ait Üçgen Faz Diyagramı	45
Şekil 18	IR Spektrumları	51
Şekil 19	Compritol®'e Ait DSC Termogramı	51
Şekil 20	Compritol®'e Ait X-Işını Kırınım Profili	52
Şekil 21	Y ₂ Formülasyonunun 25°C'daki Damlacık Büyüklüğü Dağılımları	58

Şekil 22	Y ₂ Formülasyonunun 4°C'deki Damlacık Büyüklüğü Dağılımları	59
Şekil 23	Y ₂ Formülasyonunun 40°C'deki Damlacık Büyüklüğü Dağılımları	60
Şekil 24	Y ₂ Formülasyonunun 40°C ve % 60 Rölatif nem'deki Damlacık Büyüklüğü Dağılımları	61
Şekil 25	Y ₄ Formülasyonunun 25°C'deki Damlacık Büyüklüğü Dağılımları	62
Şekil 26	Y ₄ Formülasyonunun 4°C'deki Damlacık Büyüklüğü Dağılımları	63
Şekil 27	Y ₄ Formülasyonunun 40°C'deki Damlacık Büyüklüğü Dağılımları	64
Şekil 28	Y ₄ Formülasyonunun 40°C ve % 60 Rölatif nem'deki Damlacık Büyüklüğü Dağılımları	65
Şekil 29	Y ₂ Formülasyonuna Ait 0 Zaman ve 6. Ay Reogramları	69
Şekil 30	Y ₄ Formülasyonuna Ait 0 Zaman ve 6. Ay Reogramları	72
Şekil 31	Katı Lipit Nanopartikül Formülasyonlara Ait 0 Zaman Reogramları	79
Şekil 32	E ₂ Formülasyonuna Ait 25°C Reogramlar	80
Şekil 33	KLN Formülasyonuna Ait 0. Zaman DSC Termogramı	81
Şekil 34	Farklı Koşullarda Saklanan KLN Formülasyonunun 3. Aya Ait DSC Termogramları	81
Şekil 35	Farklı Koşullarda Saklanan KLN Formülasyonunun 6. Aya Ait DSC Termogramları	82
Şekil 36	Etkin Maddesiz KLN Formülasyonlarına Ait NMR Spektrumları	83
Şekil 37	Etkin Maddeli KLN Formülasyonlarına Ait NMR Spektrumları	84
Şekil 38	Etkin Maddesiz KLN Formülasyonuna Ait X-Işını Kırınım Profili	85
Şekil 39	Etkin Maddeli KLN Formülasyonuna Ait X-Işını Kırınım Profili	86
Şekil 40	0. Zaman KLN Formülasyonuna Ait IR Spektrumu	87

Şekil 41	25°C’da Saklanan Etkin Maddeli KLN Formülasyonuna Ait 6. Ay IR Spektrumu	87
Şekil 42	KLN’nin 0. Zaman Morfolojik Görünümleri	89
Şekil 43	KLN 6. Ay 25°C’deki Örneklerin Morfolojik Görünümleri	90
Şekil 44	MIP ve NIP’e Ait SEM Görüntüleri	91
Şekil 45	MIP ve NIP’e Ait SEM Yüzey Görünümleri	92
Şekil 46	MIP ve NIP’e Ait IR Spektrumları	95
Şekil 47	MIP ve NIP’e Ait DSC Termogramları	96
Şekil 48	MIP ve NIP’e Ait X-Işını Kırınım Profilleri	97
Şekil 49	DPPH Çözeltilisine ait Standart Eğri	99
Şekil 50	E Vitamini’nin YBSK’de Standart Eğrisi	102
Şekil 51	Etanole Ait YBSK Piki	105
Şekil 52	E Vitamini’ne Ait YBSK Piki	105
Şekil 53.	Y ₂ Formülasyonuna Ait YBSK Piki	105
Şekil 54.	Y ₄ Formülasyonuna Ait YBSK Piki	106
Şekil 55.	E ₂ Formülasyonuna Ait YBSK Piki	106
Şekil 56.	Y ₁ Formülasyonuna Ait YBSK Piki	106
Şekil 57	E Vitamini’nin Formülasyonlardan Kümülatif Salımları	107
Şekil 58	Formülasyonların % Eritim Değişim Değerleri	110
Şekil 59	Formülasyonların Cilt Nemi % Değişim Değerleri	112
Şekil 60	Formülasyonların Cilt Yağı % Değişim Değerleri	116
Şekil 61	Formülasyonların Cilt pH’sı % Değişim Değerleri	120
Şekil 62	Formülasyonların Ciltte Neden Olduğu % Esneklik Değişimi	124
Şekil 63	Replika Görüntüsü	127
Şekil 64	Kamera Görüntüsü	128
Şekil 65	3 Boyutlu Analiz Görüntüsü	129
Şekil 66	Formülasyonların Cilt Pürüzlülüğünde Yaptığı % Değişim Grafiği	130

SİMGELER ve KISATMALAR DİZİNİ

AHA	Alfa Hidroksi Asit
β -CyD	Betasiklodekstrin
DMSO	Dimetilsülfoksit
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
DSC	Diferansiyel taramalı kalorimetri
E ₁	E vitamini içeren katı lipit nanopartikül formülasyonu
E ₂	E vitamini içermeyen katı lipit nanopartikül formülasyonu
FTIR	Fourier dönüşümlü infrared Spektrofotometresi
HLB	Hidrofilik-Lipofilik balans
HMDI	Hekzametilen diizosiyanat
IR	İnfrared (Kızılötesi)
KLN	Katı lipit nanopartikül
LOD	Saptama sınırı
LOQ	Ölçüm sınırı
M ₁	E vitamini içeren 1:1 oranında bağlanmış moleküler baskılanmış mikroküre formülasyonu
M ₂	E vitamini içeren 1:2 oranında bağlanmış moleküler baskılanmış mikroküre formülasyonu
M ₃	E vitamini içeren 1:3 oranında bağlanmış moleküler baskılanmış mikroküre formülasyonu
MIP	Moleküler baskılanmış polimer
μ m	Mikrometre (10^{-6} m)
μ g	Mikrogram (10^{-6} g)
NIP	Baskılanmamış polimer
nm	Nanometre
NMR	Nükleer manyetik rezonans
PEG 400	Polietilen glikol 400
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
SS	Standart sapma
S/Y	Yağ-içinde-su
TDI	Toluendiizosiyanat
TEWL	Transepidermal su kaybı
UV	Ultraviyole

Y ₁	E Vitamini içermeyen mikroemülsiyon formülasyonu
Y ₂	E Vitamini içeren mikroemülsiyon formülasyonu
Y ₃	E Vitamini içermeyen makroemülsiyon formülasyonu
Y ₄	E Vitamini içeren makroemülsiyon formülasyonu
Yard. YEM	Yardımcı yüzey etkin madde
YEM	Yüzey etkin madde
YBSK	Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
Y/S	Su-içinde-yağ

GİRİŞ ve AMAÇ

Kozmetik ürünler insan vücudunun değişik kısımları veya mukozaya uygulanmak üzere hazırlanmış ve amacı veya yan amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek ve korumak sureti ile iyi durumda muhafaza etmek, görünümünü değiştirmek ve vücut kokularını düzeltmek için kullanılan preparatlar veya maddelerdir (Kozmetik Yönetmeliği, 2005).

Günümüzde, kozmetik preparatlar, insanoğlunun güzel görünme dürtüsünü tatmin edecek şekilde geniş bir yelpaze oluşturmaktadır. Gelişen teknoloji ve tüketime yönelen toplum bireyleri arasındaki arz ve talep dengesi, kozmetik ürünlerin çeşitlenmesine yol açmıştır. Eskiden yalnızca makyaj malzemesi olarak bildiğimiz dudak boyası, rimel, göz-dudak kalemi, allık, pudra, fon-dö-ten, kapatıcı ve farın yanısıra, kozmetik ürünler, bugün şampuan, banyo köpüğü, duş jeli, saç boyası, deodorant, nemlendirici losyonlar, saç jölesi, saç kremi, depilatuarlar, tırnak boyası ve yüzlerce çeşit cilt bakım kremi ile günlük hayatımızda yer almaktadır.

Günümüzün kozmetik ürünleri yıllardır kullandığımız ve alışlageldiğimiz ürünlere göre çok farklıdır. Bu farklılık hem içerdikleri maddelerden, hem de hazırlanma teknolojilerinden ileri gelmektedir. Klasik su-içinde-yağ (Y/S) veya yağ-içinde-su (S/Y) tipi emülsiyonların yanısıra, çoklu emülsiyonlar, mikroemülsiyonlar, lipozom, niozom ve mikropartiküller gibi yeni taşıyıcı sistemler uygulama alanı bulmuştur.

Vitaminler, bütün organların düzenli bir şekilde işlevlerini yerine getirebilmesi için gerekli olan mikro-besin maddeleridir. Vücudumuz için gerekli bir mikro-besin maddesi olan E vitamininin görevi, vücudun en küçük parçası olan hücreleri dış ve iç etkiler sonucu oluşan oksidatif hasarlara karşı koruyarak yaşamlarını sürdürmelerini sağlamaktır. Bu nedenle, E Vitamini antioksidan madde olarak adlandırılmaktadır. Topik uygulamada, E vitamininin cilde çok iyi penetre olarak hücreleri koruduğu görülmüştür (Balcı, 1995).

Derinin doğal veya çevresel etmenlere bağlı olarak gelişen yaşlanmaya karşı korunması, yaşlılık belirtilerinin önlenmesi yeni kozmetik yapımların ana hedefini oluşturmaktadır. Uzun yıllardır kullanılan klasik taşıyıcı sistemler yerine, etkin maddenin etkinliğine daha uygun sistemlerin kullanılması tercih edilmektedir. Bu sistemler sayesinde maddelerin miktarı azaltılıp aynı etki sağlanmakta, uygulama kolaylığı ile birey uyuncu artmakta, toksik etkilerde azalma görülmektedir. Hazırlanan tez çalışmamızda:

- Topik kullanım için uygun mikroemülsiyon, makroemülsiyon, KLN ve MIP formülasyonlarının geliştirilmesi,
- E vitamininin formülasyonlara yüklenmesi; antioksidan özelliğinin araştırılması,
- Formülasyonların *in vitro* ve *in vivo* olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

KAYNAK BİLGİSİ

Mikroemülsiyonlar

Tanımı ve Genel Özellikleri

Mikroemülsiyonlar, yağ, su, yüzey etkin madde (YEM) ve yardımcı yüzey etkin madde (Yard. YEM) karışımından oluşan optik olarak izotropik, termodinamik olarak kararlı, tek faz görünümlü, saydam dispers sistemlerdir. Damlacık büyüklüklerinin çok ufak olması nedeniyle saydam görünüme sahiptirler (Bhargava ve ark., 1987; Rosano ve ark., 1988).

Bir başka tanıma göre, mikroemülsiyonlar, termodinamik olarak dinamiktir ve YEM ve/veya diğer amfifil moleküller, bir veya daha çok nonpolar bileşen (hidrokarbonlar gibi), su ve bazen inorganik tuzlardan oluşur. Kullanılan YEM'ler noniyonik, iyonik veya amfoterik özelliktedir ve aynı zamanda noniyonik Yard. YEM veya amfifil maddeye ihtiyaç duyarlar (Rosano ve ark., 1988). Uygun yağ, su ve YEM, gerekirse Yard. YEM karışımı ile spontan olarak oluşurlar. Dışarıdan enerji verilmesi gerekmez. Bu özellikler mikroemülsiyonları basit emülsiyonlara göre üstün hale getirmiştir.

Tanımları üzerine pek çok çelişki olsa da, kararlılıklarının yüksek olması, saydam görünümleri, hazırlanmalarındaki kolaylık, süzme ile sterilize edilebilmeleri nedenleriyle çok ilgi çekici ilaç taşıyıcı sistemlerdir (Bhargava ve ark., 1987).

Klasik emülsiyonlar, yağ-içinde-su, su-içinde-yağ ve çoklu emülsiyonlar olarak, zengin su ve zengin yağ fazının YEM tabakası ile birleştirilmesiyle oluşur.

Mikroemülsiyonların bir sakıncası, yüksek oranda YEM kullanılması ve bu kullanımın dokularla uyumsuzluğudur. Yard. YEM kullanımı ile YEM oranı düşürülür. Düşük molekül ağırlıklı orta ve kısa zincirli alkoller bu amaçla kullanılabilir (Malcolmson ve ark., 1998; Radomska, 2000).

Mikroemülsiyonlar, kritik çözeltiler olarak tanımlanır. Özellikleri basit emülsiyonlara benzer ancak yüzey gerilimleri emülsiyonlardan düşüktür ve termodinamik açıdan daha kararlıdır. Düşük ya da sıfır yüzey gerilimi ile *Stratum corneum*'a çok iyi penetre olurlar (Binks ve ark., 1997; Alany ve ark., 2000).

Yağ, su ve YEM içeren sistemler ilaç taşıyıcı olarak çekicidirler ve kozmetik preparatlarda iyi bir baz olarak kullanılırlar (Lehmann ve ark., 2001). Biyofarmasötik ürünlerde, etkin maddelerin çözünürlüğünü arttırmak, sistemik ve topik etkiyi yükseltmek için kullanılmaktadırlar (Binks ve ark., 1997; Schmalfuss ve ark., 1997). Mikroemülsiyonların ilginç karakterde olmasının bir nedeni de, damlacık boyutunun 10–100 Å aralığında olmasıdır. Damlacıkların ufak olması suda az çözünen maddelerin taşınmasını kolaylaştırır.

Mikroemülsiyonların Genel Üstünlükleri

Mikroemülsiyonlar optik olarak izotropik oldukları için özellikle kozmetik alanda estetik açıdan ilgi çekicidirler. Suda çözünürlüğü düşük olan maddelerin cilde geçişini arttırmaları. Bu sayede, maddelerin biyoyararlanımı da artar. Kendi kendine yani dışarıdan yüksek enerji vermeden oluşabilmeleri de üstünlükleri arasındadır.

Ayrıca, mikroemülsiyonlar ile kontrollü salım sağlanabilmektedir (Fubini ve ark., 1989; Malcolmson ve ark., 1998; Radomska ve Dobrucki, 2000).

Mikroemülsiyonlar, makroemülsiyonlar ve daha pek çok ilaç taşıyıcı sisteme göre daha kararlıdır. Damlacık büyüklüğünün ufak olması kullanım üstünlüğünü daha da arttırmaktadır. Mikroemülsiyonlarda yüzeysel gerilim, fark edilir oranda düşüktür, dispersiyon entropisini kompanse eder ve sistemler bu nedenle kararlıdır (Amselem ve Friedman, 1998). Yağda çözünen A vitamini, E vitamini, D vitamini ve K vitamini rahatlıkla mikroemülsiyon formülasyonu ile taşınabilir; kararlılıkları tamdır (Attwood, 1992; Alany ve ark., 2000). Basit emülsiyonlar da, farmasötik ve kozmetik ürünlerde geniş bir kullanım alanına sahiptir ancak kararlılıkları mikroemülsiyonlar kadar iyi değildir.

Kişisel bakım ürünleri ve OTC (over-the-counter) preparatlarında, suda çözünmeyen etkin maddelerin, antioksidanların ve vitaminlerin y/s mikroemülsiyonu haline getirilip daha sonra jel veya krem olarak kullanımı tercih edilmektedir (Amselem ve Friedman, 1998).

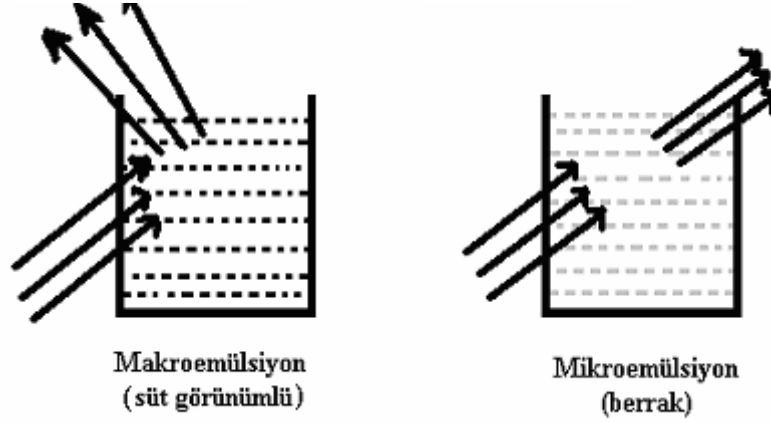
Y/S mikroemülsiyonlarının kozmetik üstünlükleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- Kolay hazırlanır.
- Ufak damlacık boyutundan dolayı ışık geçirgenliği yüksektir (saydamdır).
- Damlacık boyutunun 10–100 nm olması sayesinde *Stratum corneum* 'a etkileri ve lipitlere afiniteleri yüksektir.
- Çözünürlüğü düşük olan maddelerin çözünürlüğünü artırır.
- Cilt tabakaları içinde çok iyi dağılır.
- Düşük viskozite ve ufak damlacık boyutu sayesinde cilde penetrasyon makroemülsiyonlara göre artmıştır.
- Termodinamik açıdan kararlı olması ve düşük yüzey gerilimi nedenleriyle uzun raf ömrüne sahiptir (Halloran ve Hoag, 1998; Schueller ve Romanowski, 1998; Diec ve ark., 2001).

Mikroemülsiyonların Makroemülsiyonlardan Ayrılan Yönleri

Makroemülsiyonlar bir sıvı içinde kendisiyle karışmayan en az bir başka sıvıyı damlacıklar halinde bulunduran heterojen sistemlerdir. Schurman'a göre ise, birbiri ile yarışan iki sürecin sonudur (Isoroft, 1979). Bu süreçler, ana sıvının ufak damlacıklar üretmek üzere parçalanması; damlacıkların yeniden ana sıvıyı oluşturmak üzere birleşmeleridir. Makroemülsiyonlar da mikroemülsiyonlar gibi diğer taşıyıcı sistemlere göre pek çok üstünlük taşır, ancak damlacık boyutunun iriliğinden dolayı ve kararlılığın mikroemülsiyonlara göre düşük olması sakıncalarını da taşır.

Makroemülsiyonlar damlacık büyüklüğünün yüksek olması nedeniyle, bulanık, süt görünümlüken, damlacık boyutu ufak olan mikroemülsiyonlar saydamdır (**Şekil 1**).



Şekil 1. Makroemülsiyon ve Mikroemülsiyon Formülasyonlarının Görünüşlerindeki Fark

Mikroemülsiyonların makroemülsiyonlardan ayrılan yönleri Çizelge 1’de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 1. Mikroemülsiyon ve Makroemülsiyon Sistemlerinin Bazı Özelliklerinin Karşılaştırılması

ÖZELLİK	MİKROEMÜLSİYON	MAKROEMÜLSİYON
Görünüş	Saydam-Yarı saydam	Bulanık, Süt Görünümlü
Damlacık Boyutu	<0.2 µm	0,2–10 µm
Yard. YEM	Kullanılır	Kullanılmaz
Hazırlama tekniği	Kendiliğinden oluşur	Mekanik enerji gerekir
Kararlılık	Termodinamik+ kinetik kararlılık	Kinetik kararlılık

Mikroemülsiyon Tipleri

Mikroemülsiyonlar üç tiptir:

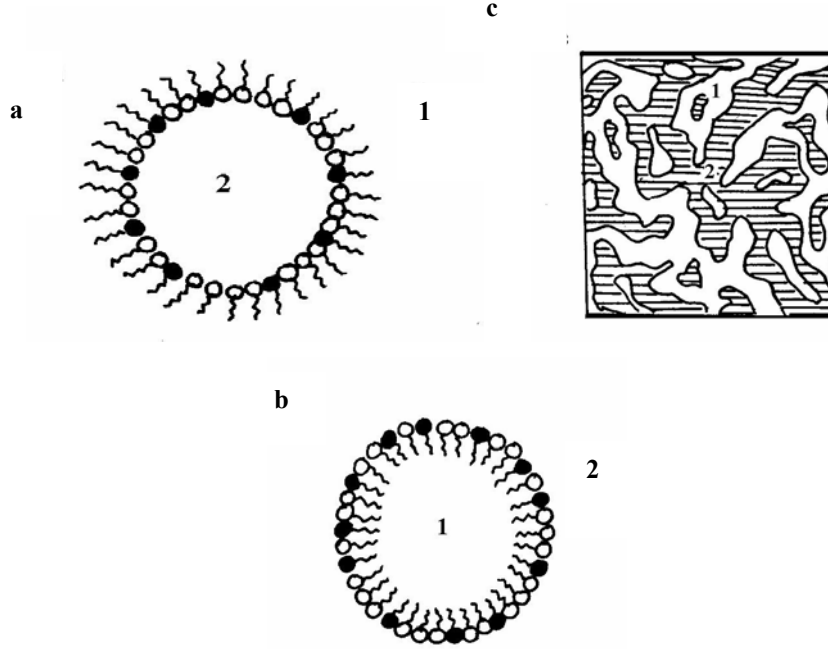
- Y/S (su-içinde-yağ) mikroemülsiyonları,
- S/Y (yağ-içinde-su) mikroemülsiyonları,
- Bikontinyus (yağ ve su fazı birbiri içine geçmiş durumda) mikroemülsiyonlar (Attwood, 1992).

Mikroemülsiyonların yapısı, en basit hali ile, damlacıkların YEM ve Yard. YEM içeren bir ara yüzey maddesi ile kaplanmış halidir. Amfifillerin ara yüzeye yerleşimi y/s veya s/y olmasına göre değişir. Damlacık modeline göre, damlacıklar yüzey gerilimini düşüren maddeler ile kaplıdır.

$$r = 3\Phi/C_s a_0$$

(Eşitlik 1)

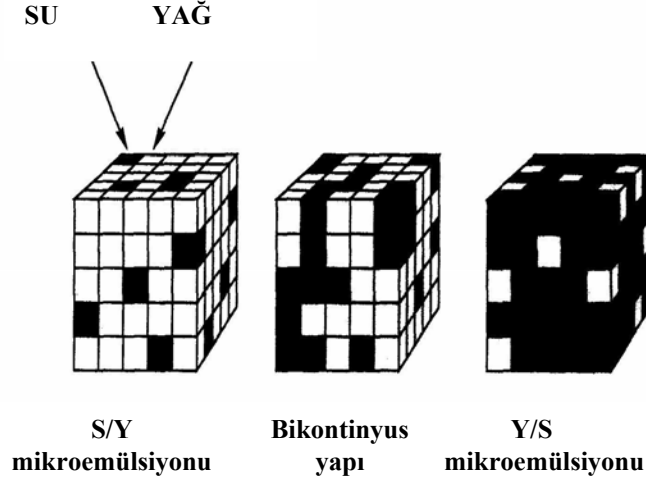
Burada, r : damlacık çapı; Φ : disperse fazın hacmi; C_s : birim hacim başına YEM sayısı, a_0 : ise birim hacim başına düşen YEM'nin yüzey alanı'dır (Isoroft, 1979; Attwood, 1992). Şekil 2'de mikroemülsiyon tipleri görülmektedir.



Şekil 2. Mikroemülsiyon Tipleri: a, s/y Mikroemülsiyonu; b, y/s Mikroemülsiyonu; c, Bikontinyus Yapı (1=yağ, 2=su), (Attwood, 1992).

Mikroemülsiyonların y/s veya s/y olmasındaki en önemli etken YEM'dir. Mitchell ve Ninham mikroemülsiyon tiplerini ifade ederken YEM'lerin geometrisinden yararlanmış ve bu açıklamayı CRC (Cubic Random Cell Theory) olarak adlandırmışlardır (Attwood, 1992). Şekil 3'de mikroemülsiyon tiplerinin küp modeli ile ifadesi gösterilmiştir. Molekülün hacminin V , hidrofilik yapının baş kısımlarının alanının a , uzunluklarının ise l olması durumunda, $V/a \times l$ parametresine göre, bu değer >1 ise S/Y mikroemülsiyonu, $0-1$ arasında ise Y/S mikroemülsiyonu oluşur (Attwood, 1992).

Gennes ve Taupin Talmon-Prager modelini geliştirmişlerdir (Isoroft, 1979; Attwood, 1992). Şekil 3'de görüldüğü gibi, polimerler rasgele kübik yerleşmiş hücrelerle ifade edilmiştir. Küplerin kenarlarında yüzey gerilimi mevcuttur.



Şekil 3. Mikroemülsiyon Tiplerinin Küp Modeli ile Gösterilişi (Pore, 1992).

Mikroemülsiyon Formülasyonunda Yer Alan Bileşenler

Mikroemülsiyon sistemleri, su, yağ, non-iyonik veya iyonik YEM ve kısa/orta zincirli alkol, poliol veya organik asit gibi yardımcı yapıları içerir.

Sulu faz sadece su olmak zorunda değildir; suda çözünen veya su ile karışabilen hidrofilik maddeler kullanılabilir. Gliserin, PG, PEG, suda çözünen polimerler, renk maddeleri, elektrolitler ve hidrolize edilmiş proteinler sulu fazda yer alabilir. Sulu faz yağlı hissi dengeler.

Yağlı faz olarak da, doğal yağlar, hidrokarbonlar, trigliseritler, silikon ve esterler kullanılır. Bu fazda, su ile uyuşmayan non-polar bileşenler vardır. Kozmetik uygulamalarda yağlı faz pek çok üstünlük sağlar. Uygulama sonrasında emoliyon bir his bırakır; geride sulu film tabakası bıraktıkları için ciltte nemlendirici özellikleri vardır.

Yüzey etkin maddeler, non-iyonik maddeler, iyonik maddeler veya iki grubun karışımlarından oluşabilir. İki faz arasındaki yüzey gerilimi düşürürler. Yardımcı yüzey etkin maddelerle birlikte mikroemülsiyonların kararlılığını sağlarlar. Yardımcı yüzey etkin madde olarak, orta zincirli alkoller, glikol türevleri, organik asitler, non-iyonik YEM ve alkil aminler kullanılmaktadır (Bhargava ve ark., 1987; Trotta, 1990; Attwood, 1992; Li ve ark., 2002).

Bileşenlerin seçiminde dikkat edilecek nokta, bileşenlerin birbirleri ile etkileşiminin amaç doğrultusunda olması, toksisitenin engellenmesi, topik uygulamada iritan etkinin olmaması ve cilt duyarlılığının ortaya çıkmamasıdır.

Kullanılması düşünülen YEM/Yard. YEM oranının, yüzey gerilimini istenilen derecede düşürmesi ve sistemin beklenen saydamlığı göstermesi istenir (Diec ve ark., 2001). Non-iyonik YEM'ler topik kullanım için çok uygundur ancak oral ve parenteral uygulamaları sınırlıdır. Kısa ve orta zincirli alkollerin Yard.YEM

olarak kullanılmasında toksik ve iritan etkiye dikkat edilmelidir; ayrıca alkolün uçması da kararlılığı olumsuz etkiler (Attwood, 1992).

Mikroemülsiyonların Hazırlanması

Mikroemülsiyon formülasyonunda sulu faz, yağlı faz, YEM ve Yard. YEM uygun şekilde karıştırılır. Bu karıştırma sonrasında y/s mikroemülsiyonu, s/y mikroemülsiyonu, y/s makroemülsiyonu, s/y makroemülsiyonu, lameller veya hekzagonal kristal yapılı sıvılar gözlenebilir.

Mikroemülsiyon hazırlanmasında kullanılan yöntemlerden birisi yüksek basınçlı homojenizasyondur. Yöntemde, hazırlanan makroemülsiyonlar yüksek basınçlı homojenizatörden geçirilerek, saydam mikroemülsiyonlar elde edilmektedir. Bir diğer yöntemde ise, faz inversiyon sıcaklığı (PIT) kullanılır. Buna göre, y/s mikroemülsiyonu hazırlamak için uygun bileşenlerle 59-80°C'da s/y emülsiyonu hazırlanır; bu emülsiyon oda sıcaklığına soğutulduğunda faz ayrımı oluşur, ayrımın olduğu bu sıcaklığa da faz ayrım sıcaklığı (PIT) denir. Bu aşamadan sonra Yard. YEM eklenmesi ile mikroemülsiyon elde edilebilir. Bir başka çalışmada, Yard. YEM'siz hazırlanan sistem yüksek basınçlı homojenizatör kullanılarak mikroemülsiyon oluşturulmuştur (Cavalli ve ark., 1998; Warisnoicharoen ve ark., 2000; Tadros, 2001).

Titrasyon yöntemi ile mikroemülsiyon hazırlanmasının yanısıra bir diğer yöntem, deneme yanılma ile mikroemülsiyon hazırlanmasıdır. Bu yöntem çok madde kaybına neden olan ampirik bir yöntemdir (Trotta, 1990; Warisnoicharoen ve ark., 2000; Constantinides ve Scalart, 1997; Kohsaku ve ark., 2002; Hellweg, 2002).

Üçgen faz diyagramlarının çizimi için sırasıyla:

- Uygun yağ, su, YEM ve Yard. YEM oranlarında mikroemülsiyonlar hazırlanır.
- Üçgen faz diyagramı çizilir. Eşkenar üçgen oluşturulduktan sonra köşe noktalar % 100 olmak üzere bileşenler yerleştirilir. Sistem tüm kombinasyonları yansıtmalıdır.
- Kenarlardaki her nokta ikili bileşenleri ifade eder. Kenar doğrularının karşı köşeleri bu ikili bileşenlere dahil değildir.
- Bir köşeden karşı kenara çizilen doğru üzerindeki her nokta için ikili bileşenlerin oranı sabittir.
- Çizimden sonra bulunan mikroemülsiyon noktaları diyagrama işaretlenir.
- Farklı oranlarda yapılan çalışmalar için ayrı üçgen faz diyagramları çizilir.
- Mikroemülsiyon alanının hesabı için, değişken olan bileşenin köşesinden, mikroemülsiyon noktaları ile sınırlı olmak koşulu ile, karşı kenara bir doğru çizilir; bu doğrular ve mikroemülsiyon noktalarının sınırladığı alan mikroemülsiyon alanını verir. Çizilen her farklı YEM/ Yard. YEM alanına bakılarak en geniş alan seçilir ve ağırlık merkezi hesabıyla en uygun formülasyon ya da formülasyonlar belirlenir (Solans ve ark., 1987; Attwood ve ark., 1992; Constantinides ve ark., 1996; Çilek, 2001; Deniz, 2001).

Mikroemülsiyon Oluşum Teorileri

Mikroemülsiyon yapısının oluşması üç ana teori ile açıklanmaktadır:

- Çözünürlük teorisi
- Termodinamik teori
- Yüzeyleylerarası karışık film teorisi (Attwood, 1992; Moulik ve Paul, 1998; Tenjarla, 1999).

Çözünürlük Teorisi

Bu teoride, mikroemülsiyon yapısı miseller yapı ile açıklanır. Buna göre, miseller ve ters miseller yapı olarak iki ana yapı söz konusudur. Miseller yapıda yağın, ters miseller yapıda suyun yüzey gerilimi düşmektedir (Attwood, 1992; Bagwe ve ark., 2001).

Termodinamik Teori

Bu teori ile mikroemülsiyon yapısı enerji kinetiği ile açıklanır. Bu teoriye göre sistemin serbest enerjisinin negatif olması gerekir.

$$-\Delta G = V \times \Delta A \quad (\text{Eşitlik 2})$$

Burada, ΔG : sistemin serbest enerjisi; V : Fazlar arasındaki yüzey gerilim; ΔA : yüzey alan'dır.

Serbest enerji yalnızca yüzeyleylerarası gerilimin düşmesi ile azalır. En son yapılan çalışmalarda, yüzey gerilimin (-) değerinde olamayacağı 0'a çok yakın değer alabileceği bildirilmiştir (Attwood, 1992; Bagwe ve ark., 2001).

Yüzeyleylerarası Karışık Film Teorisi

Bu teoriye göre, sulu faz ve yağlı fazın yüzeyleylerarasındaki bölümleri farklı özellikler taşımaktadır. Yüzeyleylerarası gerilim y_t olarak ifade edilirse,

$$y_t = y_{Y/S} - \pi \quad \text{eşitliği kabul edilir.} \quad (\text{Eşitlik 3})$$

Burada, π : karışık filmin yayılma basıncı; $y_{Y/S}$: Y/S yüzey gerilimi'dir.

Bu eşitliğe göre, yüzeyleylerarası alan artış gösterirse y_t düşer ve bunun sonucunda fazlar homojen karışır (Attwood, 1992; Moulik ve Paul, 1998; Tenjarla, 1999).

Mikroemülsiyon ve Makroemülsiyonların Karakterizasyon Yöntemleri

Hazırlanan mikroemülsiyon formülasyonlarının incelenmesinde pek çok yöntem kullanılmaktadır. Sistemin optik özellikleri, reolojik davranışı, damlacık boyutu, elektriksel iletkenliği, optik görünüşü ve santrifüj sonrasındaki durumu incelenebilir.

Optik Özellikler

Mikroemülsiyonlarda damlacık boyutu ufak olduğundan görünür ışığın dalga boyunu geçirirler ve saydamdırlar. Bu durum s/y sistemlerinde az miktar YEM ile sağlanırken, y/s mikroemülsiyonlarında gerekli olan YEM miktarı daha yüksektir. Pek çok çalışmada, sistemin oluşturulmasının ardından optik özellikleri incelenmiştir (Blom ve Mellema, 1998; Corswnt ve ark., 1998; Ayannides ve Ktistis, 1999).

Reolojik Analiz

Mikroemülsiyonların topik olarak kullanılmalarındaki olumsuzluklardan birisi, akıcılıklarından dolayı cilde uygulama zorluğudur. Bir mikroemülsiyon formülasyonunun, özellikle topik uygulamada, belli reolojik özellikleri taşıması gerekmektedir. Jel formülasyonlar, kolay uygulanabilirliklerinden dolayı farmasötik ve kozmetik alanda mikroemülsiyonların tercih edildiği sistemlerdir. Yapılan bir çalışmada, jel formülasyonunun plastik ve psödo-plastik akışı bir arada taşıdığı gözlenmiştir. Makroemülsiyonlar genellikle psödo-plastik akış gösterirken, mikroemülsiyonlar Newtonian akış gösterirler (Ayannides ve Ktistis, 1999).

Yapılan çalışmalarda, formülasyonun topik olarak cilde uygulanmasından sonra ovalama ile yüzey gerilimi düşeceği için, ilk uygulama anında sistemin ciltte bıraktığı his ile uygulama sonrasındaki histe farklılık gözlenmiştir (Blom ve Mellema, 1998; Ayannides ve Ktistis, 1999).

Mikroemülsiyonların kullanım kolaylıkları ve biyoyararlanımının artması açısından sistemin viskozitesi büyük önem taşır. Yapılan pek çok çalışmada, kullanılan maddelere göre değişen viskozite ve sistemin genel viskozitesi mikroemülsiyonların özelliklerini öğrenmek için araştırılmıştır. Viskozitenin ölçümünde tek nokta viskometreleri ve çok nokta viskometreleri kullanılmaktadır (Chiu ve Yang, 1992; Blom ve Mellema, 1998; Yazan, 2002).

Damlacık Boyutu

Mikroemülsiyonların damlacık boyutunu ölçmek için farklı yöntemler kullanılabilir. Bunlar:

- a) Elektron mikroskobu
- b) Işık saçılımı yöntemi
 - Ufak açılı X ışını saçılımı (SAXS)
 - Ufak açılı nötron saçılımı (SANS)
 - Statik ışık saçılımı (SLS)
 - Dinamik ışık saçılımı (DLS) yöntemleridir (Corswnt ve ark., 1998; Blom ve Mellema, 1998; Shukla ve ark., 2002).

Elektriksel İletkenlik

Mikroemülsiyon sistemlerinde elektriksel iletkenlik ölçümleri de yapılır. Y/S tipi ufak damlacıklı emülsiyonlar düşük direnç gösterirken, S/Y tipi emülsiyonlarda ancak damlacık koagülasyonu görüldüğünde iletkenlik gözlenmektedir. Direncin zamanla artması agregasyonun yani dayanıksızlığın belirtisidir (Kaş, 1996).

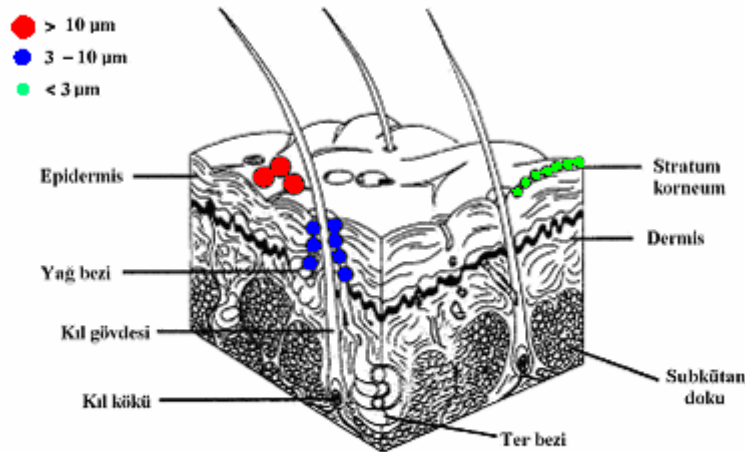
Mikroemülsiyon Sistemlerinin Kararlılığı ve Kararlılığa Etki Eden Faktörler

Mikroemülsiyon sistemlerinin kararlılığını incelemek için, yapı incelemesinde kullanılan yöntemler kullanılır. Damlacık boyutu analizi, pH, iletkenlik, reolojik ve optik ölçümler ve santrifüj etkisini inceleme çalışmaları, sistemler çeşitli kararlılık koşullarında bekletildikten sonra gerçekleştirilir. Kozmetik preparatlarda kararlılık çalışmasının temel amacı, ürünlerde zamanla renk değişimi, çökme,

parçalanma, faz değişimi, kimyasal dekompozisyon, kuruma, pH değişimi, su kaybı, oksidasyon, acıma, parfüm kaybı, istenmeyen koku oluşumu gibi değişimlerin gözlenmesidir. Makroemülsiyonlarda damlacık boyutunun iriliğinden kaynaklanan damlacık agregasyonu veya kremalaşma gözlenebilir; bu istenmeyen durum çalkalama ile düzelir. Kremalaşmanın ileri safhalarında fazlar tamamen ayrılır ve bu durum geri dönüşümsüzdür. Etkin madde ve diğer kullanılan bileşenler arasındaki uyum ve maddelerin tüzel olarak sisteme etkileri da kararlılıkta önemli rol oynar. Mikroemülsiyon kararlılığının bozulması, en iyi, fiziksel görünümde meydana gelen değişiklikten anlaşılır (Pickthall, 1962; Kennedy, 1998; Kutschmann ve ark., 2001).

Mikroemülsiyonların Cilt Üzerindeki Davranışları ve Topik Uygulama

Stratum corneum topik uygulanan ve perkütan emilim gereken sistemler için temel engeldir. Bu engel fiziksel (elektroporasyon, ultrason, iyontoforez) ve kimyasal uygulamalar ile değiştirilebilir. Kimyasal uygulamalarda, penetrasyon arttırıcı olarak alkol, glükol ve pirolidin kullanılabilir. Bu maddelerin uygulamasında da toksisite ve iritan etkiye dikkat etmek gerekir (Attwood, 1992; Amselem ve Friedman, 1998; Gloor ve Gehring, 2003). Parçacık boyutunun ufak olması durumunda cilde penetrasyon yüksektir. **Şekil 4**'de mikroemülsiyon damlacıklarının cilde penetrasyonu gösterilmiştir (Amselem ve Friedman, 1998).



Şekil 4. Mikroemülsiyon Damlacıklarının Cilde Penetrasyonu

Cildin sağlıklı görünümü *Stratum corneum*'un nemli olmasından kaynaklanmaktadır. Atopik dermatit gibi bazı cilt problemlerinde *Stratum corneum* engel fonksiyonunu kaybeder. Bu sırada kullanılan nemlendirici (emoliyan) ürünler *Stratum corneum*'a daha çok zarar verir. Bunun nedeni de, ciltteki lipidlerin geçirgenliğinin çok artmasıdır. Yapılan bir çalışmada, gliserol gibi lipofilik madde içermeyen y/s mikroemülsiyonu kullanılması ile zarar artmıştır (Gloor ve Gehring, 2003). Bu nedenle, zarar verici etkinin azaltılması için y/s mikroemülsiyonlarına gliserol ve üre eklenmesi gerektiği belirlenmiştir (Gloor ve Gehring, 2003).

Kozmetik amaçla uygulanan ürünlerde, ürünün ciltte bıraktığı his de çok önemlidir. Y/S mikroemülsiyonlar dış fazın su olmasından dolayı yağımsı bir his bırakmazlar. Mikroemülsiyon şeklindeki tipik kozmetik ürünler yüz ve vücut kremleri, losyonlar, *roll-on'lar*, bebek bakım sütleri, güneş ürünleri ve güneş kremleridir (Getsmann ve ark., 2002).

Katı Lipit Nanopartiküller

Tanımı ve Genel Özellikleri

Kolloidal ilaç taşıyıcı sistemler, son yıllarda farmasötik ve kozmetik alanda yoğun olarak çalışılan bir konudur. İdeal bir kolloidal sistem, içerdiği etkin maddeyi etki edeceği bölgeye taşınmalı ve orada uygun bir hızda ve sürede kontrollü serbestleştirebilmelidir. Bu amaçla, 1991 yılında, lipozom, yağ emülsiyonları ve katı partiküllerin avantajlarının birleşimi düşünülerek, suda güç çözünen lipofilik etkin maddelerin intravenöz verilışı için alternatif bir sistem olarak KLN geliştirilmiştir (Demirel ve Yazan, 2000; Müller ve ark., 2002; Cengiz, 2003).

Oda sıcaklığında katı olan lipitlerin taşıyıcı matris olarak kullanıldığı sistemde, düşük sistemik toksisite, organik çözücü artıklarından sakınma, büyük ölçekte üretim, otoklav ile sterilizasyon ve kontrollü salım elde edilebilmektedir (Müller ve ark., 1995; Runge ve Müller, 1998).

Foton korelasyon verilerine göre, 50–100 nm aralığında parçacık boyutu dağılımına sahip olan kolloidal yapılı bu sistemler, hidrofilik, hidrofobik veya suda çözünmeyen etkin maddeler ile vücutla uyumlu ve vücutta metabolize olabilen katı lipitlerin sudaki dispersiyonlarından oluşmaktadır (Siekman ve Westesen, 1994; Siekman ve Westesen, 1996).

Katı Lipit Nanopartiküllerin Genel Üstünlükleri

- Kontrollü ilaç salımı ve etkin madde hedeflendirilmesi,
- Yüksek etkin madde konsantrasyonu,
- Yüksek oranda etkin madde yüklenmesi,
- Lipofilik ve hidrofilik etkin madde yüklenmesi,
- Taşıyıcı sistemin toksik olmaması,
- Organik çözücü içermemesi,
- Büyük ölçekte üretim olanağı,
- Sterilizasyonda problem olmamasıdır.

KLN'ler, topik kullanımda cilt üzerinde adhesif tabaka oluşturup su kaybını önleyerek etkin maddenin cilde penetrasyonunu arttırabilmektedir (Lippacher ve ark., 2001; Cengiz, 2003).

Katı Lipit Nanopartikül Formülasyonunda Yer Alan Bileşenler

KLN dispersiyonları % 10–20 lipit, % 1–5 emülsiyon yapıcı ve gerekli ise sulu fazda koruyucu içerir. Lipofilik etkin maddeler ile hapsedilme oranı % 0.8 - % 9.8 arasındadır (Demirel ve Yazan, 2000).

Katı Lipit Nanopartiküllerin Hazırlanması

KLN'ler, başta yüksek basınçlı homojenizasyon olmak üzere mikroemülsiyon tekniği, lipit parçacıkların çöktürülmesi, eriyik haldeki lipitin karıştırma ve çalkalanma ile yüzey etkin madde çözeltisinde dağıtılması, çözücü emülsifikasyonu veya çözücü uçurulması ve eriterek emülsifikasyon gibi çok çeşitli yöntemlerle hazırlanabilmektedir. Liyofilizasyon ve püskürterek kurutma

yöntemi ile KLN süspansiyonları kuru hale getirilebilir (Mehnert ve Mäder, 2001).

İki tip yüksek basınçlı homojenizasyon tekniği vardır:

1. Sıcak homojenizasyon
2. Soğuk homojenizasyon

Sıcak Homojenizasyon Tekniği

Temel olarak, suda çözünmeyen, lipofilik ve sıcaklığa dayanıklı olan maddeler için uygun bir yöntemdir. KLN hazırlanmasında kullanılan lipit, erime derecesinin yaklaşık 5°C–10°C üzerine ısıtılır. Etkin madde bu eriyikte çözündürülür veya dağıtılır. YEM içeren sulu faz da aynı sıcaklığa getirilir ve ultratüraks gibi karıştırıcı ile ön emülsiyon elde edilir. Hazırlanan ön emülsiyon yüksek basınçlı homojenizatörde 1–9 devirde homojenize edilir. Karışım oda sıcaklığına kadar soğutulur, lipit kristallenir ve KLN'ler oluşur. Homojenizasyon tekniğinde, basınç ayarlanarak veya istenilen sayıda homojenizasyon gerçekleştirilerek üretim yapmak mümkündür. Yapılan çalışmalar, 3-5 homojenizasyon sayısı ile 500-1500 bar basınç kullanılması KLN hazırlanmasında etkili olduğunu göstermiştir (Müller ve ark., 1995; Lippacher ve ark., 2001).

Soğuk Homojenizasyon Tekniği

Hidrofilik etkin maddeler için sıcak homojenizasyon tekniği uygun bir yöntem değildir. Lipit eriyiğinin sulu YEM çözeltisinde dağıtılması, hidrofilik etkin madde için, % 90'ından fazlasının su fazında kaybı anlamına gelmektedir. Etkin madde eritilmiş lipitte çözündürülür ve karışım soğutulur. Bu ani soğutma, lipit matriste etkin maddenin homojen dağılmasına ve lipitin kırılabilirliğinin artmasına neden olur. Karışım, sıvı azot altında veya kuru buz ile öğütücü havanda öğütülerek, 50–100 µm arasında toz lipitten oluşan parçacıklar elde edilir. Toz ürün, sulu YEM çözeltisinde dağıtıldıktan sonra, sıcaklık kontrol ünitesi kullanılarak, lipitin erime noktasının 5–10°C altında, oda sıcaklığında veya oda sıcaklığı altında homojenize edilir (Müller ve ark., 1995; Lippacher ve ark., 2001).

Katı Lipit Nanopartiküllerin Karakterizasyonu

İncelenen kaynaklara göre KLN'lerde yapılan karakterizasyon çalışmaları şunlardır:

- İlaç yüklenmesi ve yükleme kapasitesi
- Parçacık boyutu, dağılımı ve şeklinin incelenmesi
- Zeta potansiyel ölçümü
- Termal analiz
- X-ışını kırınımı
- Nükleer manyetik rezonans
- Infrared (IR) analiz
- Reolojik özelliklerin incelenmesi
- Etkin madde salımı

KLN'ler üzerinde yapılan zeta potansiyel ölçümleri hazırlanan formülasyonların kararlılığı ile ilgili bilgi vermektedir. Zeta potansiyeli yüksek olan parçacıkların agregasyonu engellenmektedir. Parçacıklar arası elektriksel yükler flokülasyon hızını etkilemektedir. Zeta potansiyel ne kadar yüksek olursa kolloidal dağılımların kararlılığı da o kadar yüksek olur. 1968 yılında Riddick'in yaptığı çalışmalara göre, -60mV üzerindeki zeta potansiyel değerleri mükemmel, -30mV ve üzeri değerler ise çok iyi kararlılığa sahip KLN'ler olarak nitelendirilmektedir (Venkateswarlu ve Manjunath, 2004). Farklı koşullarda bekletilen formülasyonların zeta potansiyel değerlerinin incelendiği bir çalışmada, ışığa maruz kalan formülasyonların zeta potansiyel değerlerinde düşme gözlenmiş ve buna bağlı olarak jelleşme meydana gelmiştir (Chrysanta ve Müller, 1998). Koyu renk şişelerde bekletilen formülasyonların zeta potansiyellerinin diğerlerine nazaran daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Bir parçacığın büyüklüğü ve yüzey alanı, o parçacığın fiziksel, kimyasal ve farmakolojik özellikleri ile ilgilidir. Parçacık büyüklüğü, etkin maddenin salımında ve hedeflendirilmesinde önemli bir etkidir. Lazer kırınım yöntemi ya da foton korelasyon spektroskopisi yöntemi ile parçacık boyutu ölçümü yapılabilir. Lazer ışık saçılım yönteminde, lazer ışının saçılım açısı ile parçacık boyutu ters orantılıdır ve bu orana bağlı olarak ölçümler yapılmaktadır (Schwarz ve Mehnert, 1997). Foton korelasyon spektroskopisinde ise ölçümler, *Brown* hareketlerinden yararlanılarak yapılmaktadır. Çok hızlı ve kullanışlı bir yöntemdir. İncelenen kaynaklarda, kararlılık çalışmaları boyunca parçacık boyutlarının ölçüldüğü ve zamanla boyutlarda değişim izlendiği görülmüştür (Chrysanta ve Müller, 1998). Volkhard ve arkadaşlarının (2000a) yaptığı bir başka çalışmada, formülasyonların yüksek sıcaklık, karıştırma hızı ve homojenizasyon döngüsüne bağlı olarak parçacık boyutlarında azalma olduğu gözlenmiştir.

Termal analiz ile, kararlılık testleri boyunca formülasyonlarda meydana gelebilecek bozunmalar gözlenebilir. Demirel ve arkadaşlarının (2000) yaptığı piribedil içeren KLN çalışmasında, lipitin yapısı termal analiz ile incelenmiştir. Compritol® ile hazırlanan KLN formülasyonlarının karakterizasyon çalışmalarında, erime dereceleri ve kristalizasyon noktaları termal analiz ile belirlenmiştir (Volkhard ve ark., 2000b).

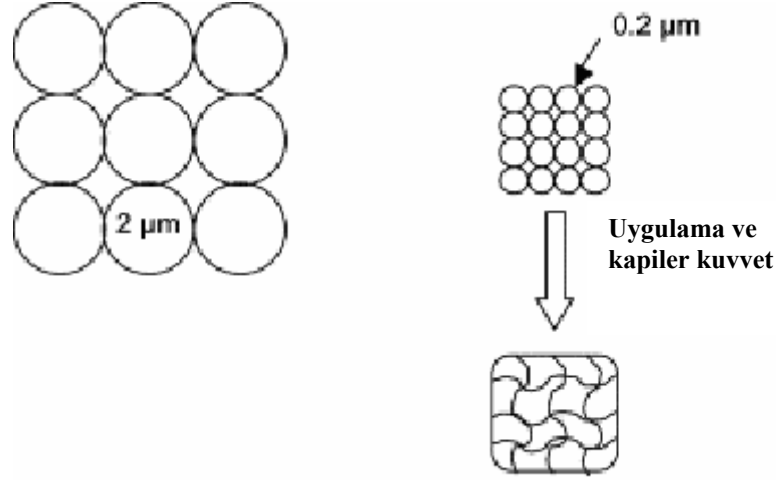
İncelenen kaynaklarda, KLN'ler üzerinde kristalizasyon ve lipit modifikasyon özelliğini ölçmek amacı ile X-ışını kırınım analizinin yapıldığı görülmüştür. Venkateswarlu ve Manjunath'ın (2004) yaptığı çalışmada, hazırlanan KLN'lerde kristallenme gözlenmemiş ve bu da sistemin kararlı olduğunu işaret etmiştir. Westesen ve arkadaşları (1996), KLN'ler üzerinde yaptıkları çalışmada, kristalizasyonu X-ışını kırınımı yöntemi ve NMR ile incelemiştir.

KLN üzerinde yapılan reolojik ölçümler, zamana ve sıcaklığa bağlı olarak, sistemlerde olan değişiklikler hakkında bilgi vermektedir. Triglicerit nanopartiküller ile yapılan çalışmada, KLN'lerin non-Newtonian akışa sahip olduğu görülmüştür (Illing ve Unruh, 2004).

Hazırlanan KLN formülasyonlarında etkin maddenin salımı ve salım hızı çalışmaları yapılmıştır. Yapılan çalışmalara göre, sıcak homojenizasyon yöntemi ile hazırlanan formülasyonlarda patlama etkisi görülmüştür. Soğuk

homojenizasyon yönteminde ise, bu patlama etkisi gözlenmemiştir (Müller ve ark., 2000).

Katı Lipit Nanopartiküllerin Topik Kullanımı



Şekil 5. Nanopartiküllerin Uygulama Sonucunda Cilt Yüzeyinde Oluşturduğu Tabaka Modeli (Siekman ve Westesen, 1994)

KLN'ler, parenteral, topik ve oral olmak üzere geniş kullanım alanına sahiptir. KLN'ler küçük parçacık boyutları sayesinde cilt yüzeyinde ince tabaka oluştururlar ve cilt yüzeyindeki nem miktarını arttırmaya yardımcı olurlar (Şekil 5). Böylece, etkin madde penetrasyonu ve etkinliği de artar. KLN'ler, katı lipit yapıları sayesinde, kimyasal kararlılık problemi olan maddelerin formülasyonuna olanak sağlar (Siekman ve Westesen, 1994). Cilt yüzeyinde oluşan tabakaya bağlı olarak, KLN formülasyonları uzatılmış etkili etkin madde salımı gerçekleştirir (Müller ve ark., 2002). KLN'ler, ayrıca, yüksek konsantrasyonda iritan olan maddeler ve güneş ışını filtre edici maddeler için kontrollü salım sağlayan etkin taşıyıcı sistem olarak da birçok üstünlük sunmaktadır (Dingler ve ark., 1997; Wissing ve Müller, 2001; Cengiz, 2003).

Katı Lipit Nanopartiküllerin Kozmetik Amaçlı Kullanımı

Günümüzde, incelenen kozmetik formülasyonlarda cilt nem ve esnekliği önemli kriterler olarak kabul edilmektedir. Wissing ve Müller'in (2003) yaptığı çalışmada, konvensiyonel y/s krem formülasyonu ile aynı kremin KLN formülasyonunun etkilerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Cilt nem ve esnekliği, sırasıyla, korneometre ve kütometre ile ölçülmüştür.

4 haftalık uygulamadan sonra, her iki formülasyonun uygulama yerinde de belirli değişiklikler gözlenmiştir. Bu aşamada, KLN'in iyi bir nemlendirici formülasyon olduğu belirtilmiştir. KLN'ler, ayrıca, parçacık boyutu ve kristal yapıları nedeni ile, içerdikleri lipit sayesinde nem tutucu etkiye sahiptir. Yapılan bu çalışmada, katı lipit nanopartiküller sıcak homojenizasyon tekniği ile hazırlanmıştır. Ön kolda yapılan uygulamaların sonuçları korneometre ve kütometre ile ölçülmüştür; bulunan değerler Wilcoxon testi ile değerlendirilmiştir. Her iki formülasyon da

cilt nemini arttırmıştır. KLN, kozmetik y/s kremde fiziksel kararlılığını korumuştur.

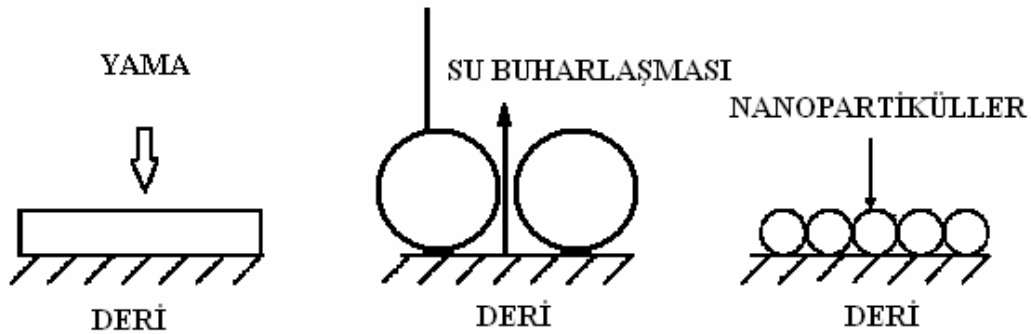
KLN süspansiyonlarında, kontrollü salımın yanısıra ani salım da görülmektedir. Jenning ve ark.'ın (2000a) yaptığı çalışmada, vitamin A ile hazırlanan katı lipit nanopartiküllerin topik uygulama sonrasında ilaç salım özellikleri incelenmiştir. Dermal kullanımda her iki salım şekli de önemlidir. Ani salım etkin maddenin cilde penetrasyonunda önemlidir. Kontrollü salım ise, yüksek konsantrasyonda iritasyon yapan ve uzun süreli salım gerektiren etkin maddeler için tercih edilir. Gliseril behenat içeren KLN formülasyonuna A vitamini yüklenmiş ve salım profili incelenmiştir. Franz difüzyon hücreleri kullanılarak 24 saatlik etkin madde salımı incelenmiştir. Retinol KLN'den ilk 6 saatte kontrollü olarak salınmıştır. 12-24 saat içinde salım hızı artmaktadır. Nanoemülsiyonlar ile karşılaştırıldığında, KLN'lerin salım hızı daha yüksektir.

Saf KLN dispersiyonları düşük viskozitelidir. KLN, hidrojel ve kremlere eklenebilir. Yukarıda bahsedilen çalışmada, küçük parçacık boyutu ile *Stratum corneum*'a yüksek penetrasyon olduğu gözlenmiştir (Jenning ve ark., 2000a). KLN dispersiyonları düşük (100 mPa.s) viskoziteleri nedeniyle cilde uygulanabilmektedir (Jenning ve ark., 2000a). Ancak, uygulama rahatlığı nedeniyle yarı-katı ürünler daha çok tercih edilmektedir. KLN dispersiyonlarını yarı-katı hale getirmek için, KLN'in yanısıra, su, gliserol ve jel yapıcı ajan kullanılmıştır (Jenning ve ark., 2000a). Vitamin A suda çözünmeyen madde olduğu için, hem nanoemülsiyonda, hem de katı lipit nanopartiküllerde yağlı faza eklenmiştir. KLN dispersiyonlarında Fick yasalarına uymayan farklı bir salım kinetiği gözlenmiştir. Jel oluşturucu polimer eklenmesinden sonra parçacık boyutunda meydana gelebilecek olası değişiklikler PCS ile ölçülmüştür. Hazırlanan KLN formülasyonunun cilde uygulanmasından sonra, formülasyondaki su buharlaşır, $\beta' \Rightarrow \beta$ dönüşümü gerçekleşir. Bu çalışmada, meydana gelen dönüşüm ile kontrollü salım arasında önemli ilişki olduğu gözlenmiştir. Dermatolojik uygulamalarda, inceltici ajanların, hümektanların ve yüzey etkin maddelerin y/s krem veya hidrojellerde kullanılması ile, KLN formülasyonlarında kontrollü salım özelliği daha kararlı hale getirilebilmektedir.

Yukarıda bahsedilen çalışmaya katkı olarak, hazırlanmış olan formülasyon üzerinde nem tutucu etki ve cildin üst tabakalarına hedeflendirme bir başka çalışmada incelenmiştir (Jenning ve ark., 2000b). Karşılaştırma amacı ile konvensiyonel formülasyonlar da hazırlanmıştır. Yapılan bu çalışmada, hazırlanan hidrojel, y/s krem ve KLN dispersiyonlarından A vitamini salımı ve cilde penetrasyonu domuz derisi kullanılarak incelenmiştir. KLN'in ufak parçacık boyutunun membranlar üzerinde geniş bir alana yayıldığı ve adhezif özellikte olduğu saptanmıştır. Çalışmada, KLN formülasyonlarının teknolojik açıdan geliştirilmesi ile salım özelliklerinin ve cilde penetrasyon özelliklerinin iyileştirilebileceği gözlenmiştir. KLN formülasyonları iritan ve toksik olmayan yağlar içerdiği için, yaralı veya problemlili cilde yapılacak uygulamalarda tercih edilmektedir. Kontrollü salım özelliğinin de olması dermal formülasyonlarda üstünlük sağlar. KLN formülasyonları, cilt yüzeyinde film tabakası oluşturarak transepidermal yol ile su kaybını da engeller.

1987 yılında, ilk olarak, Avrupa’da, Dior firması lipozomu piyasaya sürmüştür (Dingler ve ark., 1998). Bu ürün, cilt yaşlanmasına karşı kullanılan Capture™ adlı preparattır. Lipozomlarla ilgili problem, özellikle y/s emülsiyonlardaki sınırlı fiziksel kararlılığıdır. Lipit matrizen gelen katı yapısı nedeniyle, KLN fiziksel olarak daha kararlı bir yapıdır. İçeriğindeki etkin maddeleri degradasyon ve oksidasyondan koruyabilmektedir. Lipozomlarla karşılaştırıldığında, KLN’lerin fiziksel kararlılığı DSC ile kolayca ölçülebilmektedir. Yapılan çalışmada, kozmetik amaçlı, yaşlanmaya karşı etkili, E vitamini yüklenmiş KLN formülasyonunun hazırlanışı ve etkisi incelenmiştir (Dingler ve ark., 1998). Pek çok kozmetik formülasyonda artan kimyasal kararlılığı nedeni ile tokoferol asetat kullanılmaktadır; ancak tokoferol asetatın mı tokoferolün mü kozmetik ve farmasötik alanda daha etkili olduğuna hala karar verilememiştir. KLN’in yapısındaki katı matrizen dolayı, tokoferolün kararlılığını koruyucu etki göstereceği düşünülmüştür. Cilt yüzeyinden kaynaklanan hidrasyon, etkin maddenin penetrasyonunu ve dolayısı ile etkinliğini azaltmaktadır, ancak KLN sayesinde cilt üzerinde oluşan tabaka bu hidrasyonu engellemektedir. Çalışmada, KLN’nin nem tutucu etkisi ve tokoferolün katı lipit nanopartiküllerdeki kararlılığı gösterilmiştir (Dingler ve ark., 1998).

Yapılan bir başka çalışmada, emülsiyonlar ve lipozomlar ile karşılaştırıldığında, KLN’lerin etkin maddeyi katı matris aracılığı ile fiziksel olarak koruduğu ve bu katı matrisin kontrollü salım sağladığı saptanmıştır (Dingler ve ark., 1999). Yapılan bu çalışmada, E vitamini yüklenmiş dermal bir ürün olan KLN’in (Lipopearl™) hazırlanışı ve etkinliği incelenmiştir. KLN’ler ve nanopartiküller yüksek basınç altında hazırlanmıştır. KLN, fiziksel olarak sulu çözelti halindeyken de kararlıdır. Dermal krem haline getirilen formülasyon cilt nemini kaybetmeyi engeller özelliindedir. Formülasyonların etkinliği ve nem tutucu etkisi gönüllüler üzerinde incelenmiştir.



Şekil 6. Parçacık Boyutuna Bağlı Olarak Gelişen Nem Tutma Mekanizması (Dingler ve Ark., 1999)

Nem tutucu özellik kozmetik ve bazen topik uygulanan farmasötik ürünlerde arzu edilen bir özelliktir. Nem tutulması cilt nemini artırır (Şekil 6). Nem tutucu etki sayesinde etkin maddenin cilde penetrasyonu artmaktadır (Dingler ve ark., 1999). Bu özellik cildin kırışıklıklarını düzeltici ve gerginleştirici etki gösterir. KLN’in y/s kremdeki 6 aylık kararlılığı DSC ile gösterilmiştir (Dingler ve ark., 1999). Geleneksel formülasyonlarla karşılaştırıldığında, KLN’ler pek çok üstünlüğe

sahiptir. Bu üstünlükler nedeniyle kararlılığında problem olan etkin maddeler KLN formülasyonlarına yüklenebilir.

Song ve Liu'nun (2005) yaptıkları çalışmada, güneşten koruyucu KLN formülasyonu hazırlanmış ve formülasyona E vitamini eklenmiştir. Formülasyondaki reaksiyon sonucu, kimyasal ultraviyole ışın blokörünün toksik etkisi yok edilmiş ve koruyucu etkisi artırılmıştır. Formülasyona E vitamini eklenmesi ile ultraviyole B ışın emiliminde artış gözlenmiştir.

Cengiz ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada, TiO₂ yüklenmiş, güneşten koruyucu etkiye sahip KLN formülasyonları hazırlamışlardır. Formülasyonların etkinliği *in vitro* olarak Transpore™ ve Sun To See™ yöntemleri ile gösterilmiştir. Yüksek güneşten koruyucu etkiye sahip kararlı sistem elde edilmiştir.

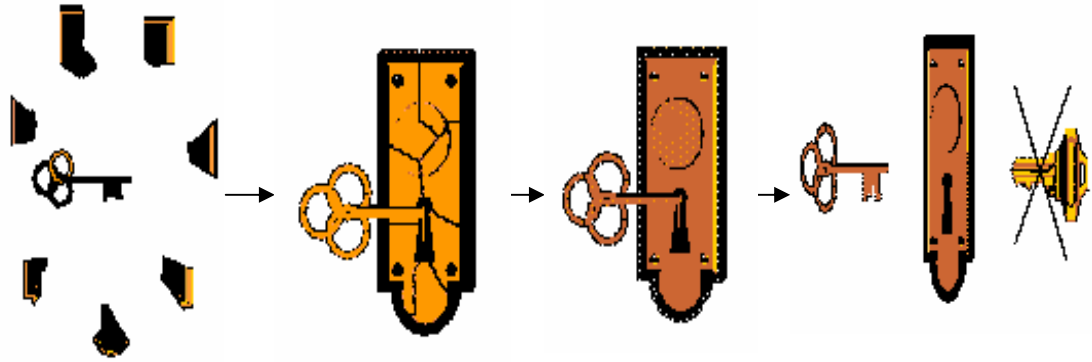
Son yıllarda yapılan bir çalışmada, membran kondüktörü kullanılarak KLN hazırlanmıştır (Charcosset ve ark., 2005). Sıvı faz membranın içinde döngü halindeyken, lipid faz erime derecesinin üstündeki sıcaklıkta membrandan küçük damlacıklar oluşturacak şekilde basınçla geçirilmiştir. Damlacıklar oda sıcaklığına soğutulularak KLN'ler hazırlanmıştır. Sisteme E vitamini eklenmiş ve etkin madde yükleme kapasitesi % 100 olarak bulunmuştur. Bu yüksek yükleme oranının E vitamini'nin yağda çözünür bir madde olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yeni sistem, KLN boyutunu kontrol ettiği ve geniş ölçekte üretime olanak sağladığı için üstün bir yöntemdir (Charcosset ve ark., 2005).

Moleküler Baskılı Polimerik Sistemler

Tanımı ve Genel Özellikleri

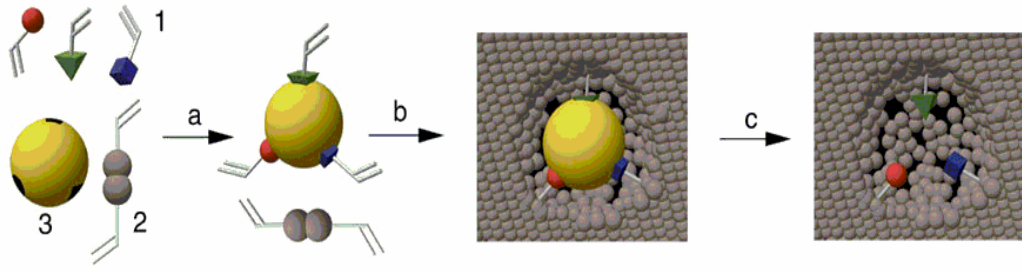
Moleküler baskılama, yüksek seçiciliğe sahip sentetik polimerlerin oluşturulmasında kullanılan bir tekniktir. Kimyasal bir maddenin kapalı yapısına benzer olarak bir reseptöre yüksek seçicilikte bağlanması olarak tanımlanmaktadır (Allender ve ark., 2000; Alvarez-Lorenzo ve Concheiro, 2004). Moleküler baskılama (bellekleme) yöntemi, farklı matrislerden iyonlar, organik moleküller ve biyomoleküllerin seçiciliği yüksek olarak ayrılması için akıllı polimer elde edilmesi ve bunun farklı uygulamalarda kullanılmasını yaygınlaştıran yeni bir malzeme geliştirme yöntemidir (Diltemiz ve Say, 2006). Moleküler baskılama, yapıca küçük olan moleküllere yüksek seçiciliği olan moleküllerin sentetik polimer oluşturulmasında kullanılan bir tekniktir (Bures ve ark., 2001; Alvarez-Lorenzo ve Concheiro, 2004).

Moleküler baskılamada, yuva molekül (templat) çevresi ile etkileşen bir kalıp olarak davranır; çapraz bağlı monomerler yuva molekül çevresinde düzenlenir ve kalıp benzeri bir tabaka oluşturmak üzere birlikte polimerleşir. Polimerizasyondan sonra, yuva molekül uzaklaştırılır ve bağlanma bölgeleri yuva molekülü büyüklük, şekil ve fonksiyonel grupların yerleşimi olarak tekrar bağlayabilen polimer üzerine moleküler bellek baskılanmıştır. Biyolojik sistemlerde, moleküler kompleksler, genel olarak, hidrojen bağları veya iyon paylaşımı gibi kovalan olmayan etkileşimler ile oluşmaktadır. İlk aşamada, seçilen anahtar molekül birçok madde ile karıştırılır. Kilit oluşturucu madde ile ortamdaki anahtar sağlam veya gevşek olarak birbirine kenetlenir. Bu şekilde ilk anahtar ile uyumlu, başka hiçbir anahtar ile uyuşmayan bir yapı elde edilir (**Şekil 7**).



Şekil 7. Moleküler Baskılamada Anahtar Kilit İlişkisi (<http>-1)

Seçilen yuva molekül ortamda bulunan fonksiyonel monomerler ile çapraz bağlayıcı ajan yardımı ile birleşir. Yuva molekül yardımcı çözücüler ile oluşan polimer matristen uzaklaştırılarak baskılanmış polimer (MIP) hazırlanır (Allender ve ark., 2000) (**Şekil 8**).

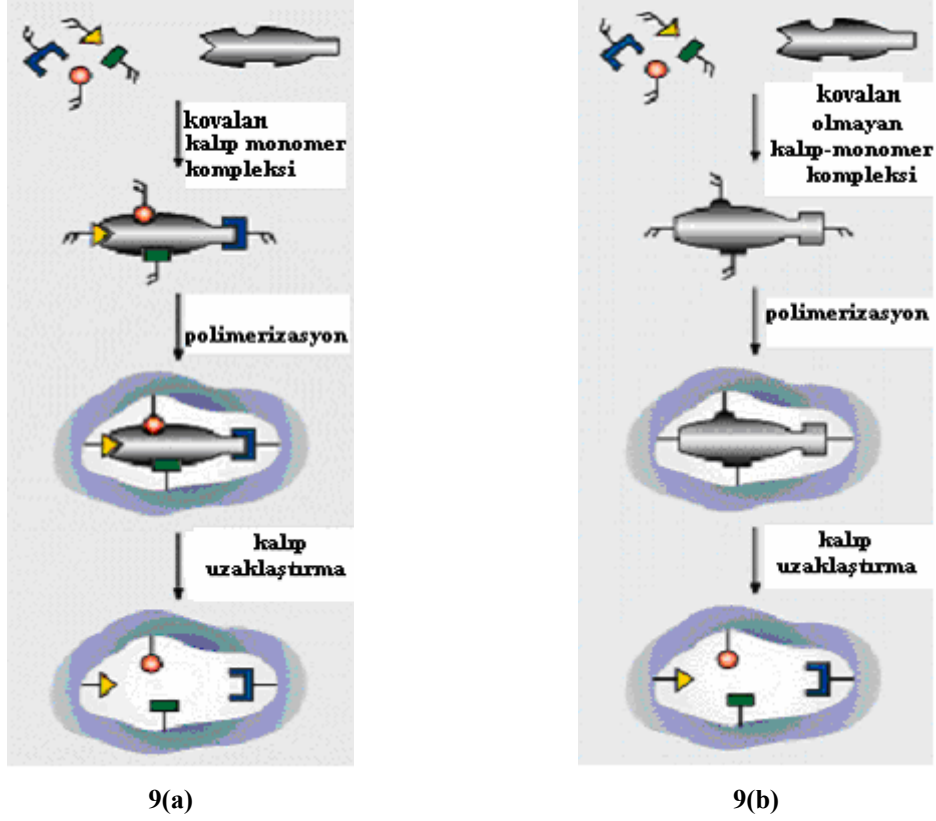


Şekil 8. MIP Sistem Oluşumu: 1. Fonksiyonel Monomerler; 2. Çapraz Bağlayıcı; 3. Template Molekül; a: Ön-polimerizasyon Kompleksi Oluşumu, b: Polimerizasyon, c: Ekstraksiyon (http-2)

Hazırlanan polimer etkin maddeyi bir kere tanıdıktan ve madde polimerden uzaklaştırıldıktan sonra, etkin maddenin polimerden salımı bundan sonraki aşamalarda kontrol edilebilir. Yapay olarak yaratılmış reseptör yapılı maddelerin yeni bir sınıfı olarak gösterilen molekül baskılanmış polimerler, 1972'deki bulunuşundan bu yana, kromatografik adsorbanların, membranların, sensörlerin, enzim ve reseptör taklitçilerinin gelişimi ile ilgilenen mühendis ve bilim adamlarının ilgisini önemli ölçüde çekmektedir (Bures ve ark., 2001; Piletsky ve ark., 2001; Whitcombe ve Vulfson, 2001). MIP hazırlamak için kalıp, molekül ve fonksiyonel monomerler arasındaki etkileşime göre iki farklı yaklaşım kullanılır: Bu yaklaşımlardan ilki ön-organizasyon yöntemidir. Bu yöntemde kalıp molekül ve fonksiyonel monomerler birbirlerine kovalan bağlar ile bağlanırlar ve polimerizasyon boyunca bu karmaşık yapı kararlılığını korur (Komiyama ve ark. 2002).

Mosbach ve Arshady (1981) tarafından yapılan çalışmalarda gösterilen, kovalan bağlanma yerine, kalıp molekül ve fonksiyonel monomerler arasında hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler, Van der Waals etkileşimleri ve iyonik gruplar arasında gerçekleşen Coulomb etkileşimleri gibi etkileşimleri içeren kovalan olmayan yaklaşım da ikincisidir (**Şekil 9**).

Serbest radikal polimerizasyonu, çok yönlü uygulamaları ve deneysel kolaylığının yanında ekonomik bir yöntem olduğundan MIP'lerin hazırlanmasında en çok kullanılan tekniktir (Komiyama ve ark., 2002).



Şekil 9. Kovalan (a) ve Kovalan (b) Olmayan Moleküler Baskılama Yönteminin Şematik Görünümü (Vlatakis ve ark., 1993).

Uygulama Alanları

MIP ilaç taşıyıcı sistem teknolojisinde umut verici geleceğe sahiptir. Bu sistemlerin hedeflendirmede, salımın kontrolünde ve aktivasyon geliştirilmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Alvarez-Lorenzo ve Concheiro, 2004). Moleküler baskılı polimerlerin 3 temel özelliği öne çıkmaktadır. Bu özellikler Çizelge 2’de verilmiştir.

Çizelge 2. Baskılanmış Polimerlerin Özellikleri

ÖZELLİK	DAVRANIŞ
FİZİKSEL KARARLILIK	Mekanik kuvvet, yüksek basınç ve farklı sıcaklıklara dayanıklıdır
KİMYASAL KARARLILIK	Asit, baz ve farklı organik çözücüler ve metal iyonlarına karşı dayanıklıdır
KARARLILIK	Etkisini kaybetmeden yıllarca kararlı kalır.

Terapötik alanda sentetik reseptörler son derece umut vericidir. Biyolojik reseptörlerin taklidi ile tedaviler hedeflenmektedir (Selligren ve Allender, 2005). Polimerlerin tanıma mekanizmalarının açıklanması ile uygulama alanları da artmaktadır.

Bununla birlikte, baskılama teknolojisinin şimdiye kadar ticarileşmiş hiçbir uygulaması yoktur. Moleküler baskılı polimerlerin başlıca uygulama alanları, ayırma, kimyasal, farmasötik ve biyoteknolojik endüstriler, çevre, askeri ve uzay, sensörler; kataliz ve özel fonksiyonlu maddelerdir. Moleküler baskılı polimerlerin hem analizlerde, hem de endüstriyel üretimde kullanımları, yüksek kararlılıkları ve düşük maliyetleri ile büyük üstünlük sağlamaktadır (Mosbach ve Haupt, 1998; Piletsky ve ark., 2001; Byrne ve ark., 2002).

Kimyasal ve Farmasötik Çalışmalar

MIP'ler üzerinde günümüzde kimyasal alan başta olmak üzere farmasötik ve biyoteknolojik alanda çalışmalar yapılmaktadır. Seçici moleküllerin tanınması alanında sıklıkla kullanılmaktadır (Zhong ve ark., 2001).

İlaç teknolojisinde son yıllarda yapılan çalışmalarda MIP kaynaklı araştırmalar da sürmektedir. İlaç taşıyıcı sistemlerin güvenli kullanımını arttırmak, hedeflendirme yapmak ve kontrollü salım elde etmek için polimer baskılı sistemler denenmektedir. Çalışılan sistemler arasında modifiye şişme davranışı gösteren hidrojel formülasyonları geliştirilmiştir (Byrne ve ark., 2002); farmasötik separasyon amaçlı sol-jel formülasyonu geliştirilmiştir (Olwill ve ark., 2004); hipertansiyonun uzun süreli tedavisinde kullanılan propranolol HCl içeren mikroküre hazırlanmıştır (Haginaka ve Sakai, 2000; Sevin, 2004); moleküler baskılı ibuprofen çalışması yapılmıştır ve yüksek seçiciliğe sahip baskılanmış polimer elde edilmiştir (Haginaka ve ark., 1999).

MIP'ler ile hidrojel hazırlama çalışmaları bulunmaktadır (Hiratani ve Alvarez-Lorenzo, 2002). Bu çalışmanın kontakt lens üretiminde kullanılabilir bir yöntem haline getirilmesi için çalışılmaktadır. Propranolol HCl ile yapılan bir çalışmada, maddenin transdermal salım hızı incelenmiştir. Bu çalışmada, kontrollü ve uzatılmış salım sağlanabilmiştir (Allender ve ark., 2000).

Moleküler Baskılı Polimer Hazırlamada Kullanılan Maddeler ve Hazırlama Yöntemleri

MIP hazırlayabilmek için, çözücü, monomer veya polimer ve çapraz bağlayıcı ajana ihtiyaç vardır. Çapraz bağlayıcı ajan sayesinde templat ve fonksiyonel monomer arasında kovalan olmayan, kovalan veya metal etkileşimleri meydana gelir. Bu etkileşimlerin meydana gelmesini tetikleyen belli faktörler vardır. Bu faktörler, sıcaklık, maddelerin konsantrasyonu, kullanılan maddelerin oranları ve porojendir (<http>-1).

MIP hazırlamak için kullanılan yöntemlerin başlıcaları (Diltemiz ve Say, 2006):

- Yığın polimerizasyonu,
- Süspansiyon polimerizasyonu,
- Kimyasal yamalama,
- Yumuşak litografi,
- Moleküllerin kendilerini yönlendirmesi yaklaşımı,
- Elektropolimerizasyon'dur.

İncelenen kaynaklara göre, porojenin yani ortamdaki çözücünün viskozitesi sistemin parçacık boyutunu ve dağılımını etkilemektedir. Ayrıca, porojen, sistemin porozitesini ve bağlanma bölgesine ulaşabilirliğini de belirlemektedir. Templat ve monomer oranı moleküler baskılı polimerin seçiciliğini etkilemektedir. Sıcaklığa bağlı olarak parçacık boyutu değişmekte, faz ayrımının süresi ve MIP'in seçicilik kapasitesi etkilenmektedir (Ye ve ark., 2001; Egawa ve ark., 2005).

MIP oluşumunda, bağların tipi, çapraz bağlayıcı ajanın yüksek veya düşük bağlayıcı özellikte olması, ortamın organik ya da inorganik olması da önemli etkidir (Alvarez-Lorenzo ve Concheiro, 2004).

Yapılan çalışmalarda, pekçok baskılama yöntemine göre farklı yuva moleküller seçilmiştir. Bu maddelere bazı örnekler **Çizelge 3**'de verilmiştir.

Çizelge 3. Yuva Moleküllere Örnekler (http-1)

SINIF	ÖRNEK	SINIF	ÖRNEK
ilaçlar	timolol	aminoasitler	fenilalanin
	teofilin		triptofan
	diazepam		tirozin
hormonlar	kortizon		glukoz
pestisitler	atrazin	karbonhidratlar	piridoksal
proteinler	RNaz A	nükleotit bazları	adenin

Kullanılan baskılama yöntemleri karşılaştırıldığında, kovalan olmayan etkileşimin MIP oluşumuna daha yatkın olduğu görülmüştür. Kovalan olmayan bağlanmada, doğru bağlar oluşana kadar çok sayıda etkileşim görülmektedir. Doğada bu tip bağların pek çok örneği görülmektedir (http-2).

MIP hazırlamada çok çeşitli polimerler kullanılabilir. Genel olarak kullanılan polimerler; poliakrilat yapılı veya poliakrilamid kaynaklı polimerlerdir. Tipik fonksiyonel monomerler ise, akrilik asitler, karboksilik asit türevleri, sülfonik asitler ve heteroaromatik bazlı yapılarıdır. Yapılan çalışmalarda, akrilik ve metakrilik asit türevleri ile yapı özgünlüğünün arttığı saptanmıştır (http-1, Sevin, 2004; Diltemiz ve Say, 2006).

Özgün bir yapı için, % 70-90 oranında çapraz bağlayıcı ajan kullanılması gerekmektedir. Çapraz bağlayıcının kendi çözünürlüğü ve monomerize templatın çözünürlüğü çok sayıda alternatif oluşum sağlar. Çapraz bağlayıcı, kalıbın polimerden uzaklaştırılmasından sonra kararlı ve analiti hafızasında tutan polimer örgüsü oluşturmak için kullanılmaktadır (Idziak ve ark., 2001). Barbitüratlar ile yapılan çalışmalarda, amin fonksiyonel grubu içeren çapraz bağlayıcılar kullanılmıştır (http-1).

MIP hazırlamada kullanılan çözücüler, polimerizasyon bileşenlerini çözen ve bu bileşenlerin monofazik ortamda bulunmasını sağlayan, sıcaklık dağılımı oluşturan bileşenlerdir (Yu ve Mosbach, 2000).

MIP'ler, kullanılacakları amaca göre, farklı bileşenlerin bir araya gelip farklı bağlar ile bağlanması ile oluşturulmaktadır. Önceki bölümlerde de bahsedildiği üzere, moleküler baskılı polimer oluşumunda 3 farklı bağ tipi kullanılmıştır. Bunlar kovalan, kovalan olmayan ve yarı-kovalan bağlardır.

MIP çalışmaları ilk olarak kovalan bağlar ile başlamıştır. Kovalan yaklaşımda, baskılama işlemi öncesinde kararlı kalıp-monomer kompleksi oluşturulduğu için, bağlanma bölgelerinin homojen dağılımı sağlanır (Ikegami ve ark, 2004). Kovalan yaklaşımda, polimer ağ örgüsü içindeki monomer-kalıp arasındaki kovalan bağı kırıp kalıbın polimerden uzaklaştırılması işlemi zordur (Kriz ve ark, 1997).

Mosbach ve Arshady (1981), kovalan olmayan etkileşimler ile MIP sistemleri üzerinde çalışmışlardır. Günümüzde de en sık kullanılan MIP hazırlama yöntemlerindedir. Hidrofobik etkileşimler, iyon paylaşımları ve hidrojen bağlar etkindir. Polimerizasyonda su ile geçimsizlik görülmektedir. Kovalan olmayan polimerlerde bağlanma bölgelerinin dağılımı heterojendir ve bu durum spesifik olmayan bağlanmalara ve kalıp molekülün tanınmasının zayıf olmasına neden olur (Katz ve Davis, 1999).

Yarı-kovalan bağlanma üzerine ilk olarak Whitcombe ve Vulfson (2001) çalışmıştır. Bu yöntemde, aromatik iyon etkileşmesi görülmektedir. Suyla geçimsizlik bu yöntemde yoktur.

Moleküler Baskılı Polimerlerin Karakterizasyonu

İncelenen kaynaklarda, moleküler baskılı polimerlerde aşağıdaki karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır:

Morfolojik inceleme

Parçacık boyutu analizi

IR analizi

Elementel analiz

Bazı kaynaklarda, X-ışını kırınımı ve katı NMR analizleri de yapılmıştır (Cormack ve Elorza, 2004; Egawa ve ark., 2005).

E Vitamini

Besinlerle aldığımız E Vitamini önemli bir doğal antioksidandır. Çeşitli nedenlerle oluşan ve son derece zararlı olan serbest radikal ürünlerini tutarak zararsız hale getirir (Papasa, 1999; Rangarajan ve Zatz, 2003).

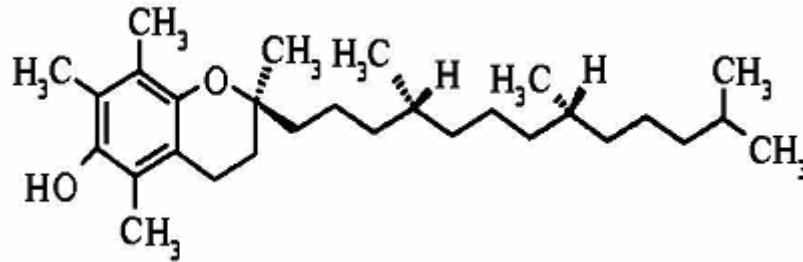
Yapılan çalışmalarda, E vitamininin basit çözelti, jel, emülsiyon ve mikroemülsiyon formülasyonu hazırlanmış ve en iyi salımın mikroemülsiyon sisteminde gerçekleştiği görülmüştür (Rangarajan ve Zatz, 2003). E vitamini pek çok kozmetik ve farmasötik üründe antioksidan olarak kullanılmaktadır. Ancak, ısı, ışık ve oksijene duyarlılığından dolayı, kullanılacağı taşıyıcı sistemler üzerinde araştırmalar devam etmektedir. Bu etkilerden korumak için E vitamininin nanopartikül haline getirildiği çalışma yapılmıştır (Duclairoir ve ark., 2002). A ve E vitaminleri ile yapılan bir y/s mikroemülsiyon formülasyonunun *Stratum corneum*'un su tutma kapasitesini arttırdığı ve nemlendirici özelliğe olduğu belirlenmiştir (Leonardi ve ark., 2002).

E Vitamininin Tarihi

1925 yılında, Evans ve Bishop isimli bilim adamları farelerin üremeleri için gerekli bir maddeden bahsetmişlerdir (Lupo, 2001). Bu mikrobeyin maddesi, D vitamininden sonra alfabetik sıraya göre E vitamini olarak adlandırılmıştır. 1936 yılında, Evans ve arkadaşları bu maddeye tokoferol ismini vermişlerdir. Laboratuvar denemelerinde, E vitamini ile beslenemeyen farelerin canlı yavru dünyaya getiremediklerinden dolayı, tokoferol kelimesi Yunanca'da *tocos* (doğum) ve *pherin* (ortaya çıkmak) sözcüklerinden türetilmiştir.

E vitamini, yağda çözünen en etkili antioksidan maddedir. Serbest radikallerin dokuları tahrip etmesini önler ve bu özelliği ile, damar sertliği, kalp hastalıkları, hipertansiyon, eklem iltihabı, yaşlanma sorunları üzerine olumlu etkileri olmaktadır (http-3). E vitamini cildin en alt hücrelerine kadar nüfuz ederek erken yaşlanmayı önleyici, cildi parlaklaştırıcı ve canlandırıcı etki yapmaktadır (Papasa, 1999; Lupo, 2001).

E Vitamininin Kimyası



Şekil 10. E Vitamini (α -tokoferol) (Dietz, 2002).

Tokoferoller veya bilinen ismiyle E vitamini (Şekil 10) bir grup maddenin ismidir. Kroman halkasına bağlı hidrokarbon zincirinden oluşur. Biyolojik etkinlikleri kroman halkasındaki metil gruplarının sayısına göre değişir. En yüksek biyolojik etkinliğe sahip d-alfa-tokoferol, vücut tarafından yüksek

miktarda emildiğinden, piyasaya kapsül şeklinde sunulan doğal E vitamini preparatları yalnızca d-alfa-tokoferol içerir. Tokoferollerin en büyük özelliği, optikçe aktif olduklarından polarize ışığın düzlemini çevirmeleridir. E vitamini, tüm sebzelerde, yağlarda, tahıllarda, sütte, ette ve mayada bulunan bir vitamindir.

E vitamini, yan zincirinde 15 karbon taşıyan metillenmiş bir hidrokinon türevidir. Taşıdığı yan zincire göre sekiz çeşit tokoferol bulunur (**Şekil 11**). Mevcut bilgilere göre sadece bitkilerde sentezlenmektedir. En etkili türev α -tokoferol'dür. E vitamininin biyokimyasal reaksiyonları tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, vücutta oksidasyon-redüksiyon olaylarında önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bir radikal gibi davranır. Membranlarda bulunan lipitlerdeki doymamış yağ asitlerini peroksit şekline dönüştürür (Akgün, 2000).

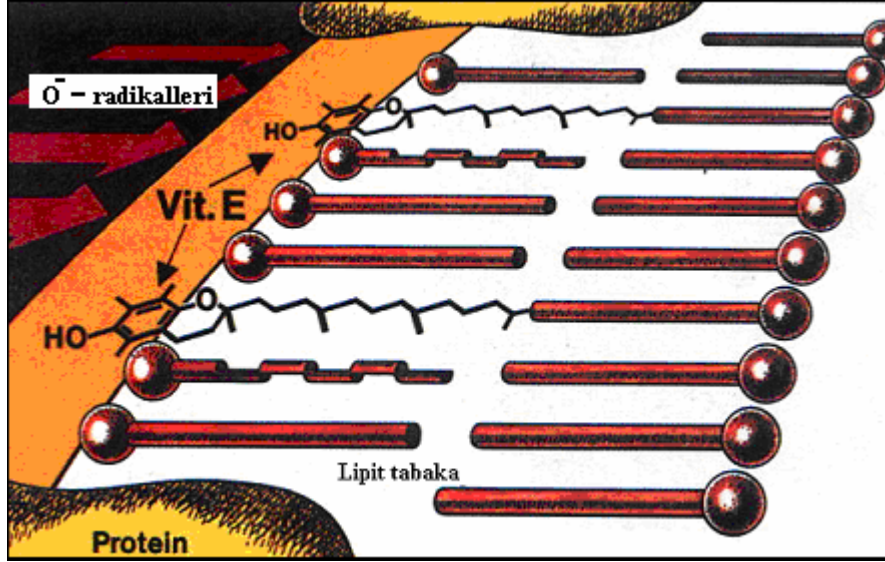
İsim	Yapı	Biyolojik Etkinlik (IU/mg d-alfa'ya göre)	
d- α -tokoferol (2R 4'R 8' R)		1.49	% 100
l- α -tokoferol (2S 4'R 8' R)		0.46	% 31
2R 4'R 8'S- α -tokoferol		1.34	% 90
2S 4'R 8'S- α -tokoferol		0.55	% 37
2R 4'S 8'S- α -tokoferol		1.09	% 73
2S 4'S 8'R- α -tokoferol		0.31	% 21
2R 4'S 8'R- α -tokoferol		0.85	% 57
2S 4'S 8'S- α -tokoferol		1.10	% 60

Şekil 11. Tokoferol İzomerleri (Akgün, 2000).

Antioksidan Etki ve E Vitamini

Bütün tokoferoller antioksidan etki gösterir. Genellikle, serbest radikallerin fonksiyonlarını önlerler. Yağda çözünen, kroman yapısındaki tokoferol, fitol radikal zincirine sahiptir. Alkaliler, asitler, okside edici ajanlar, peroksitler ve ransitleşmiş yağlar yapısını bozabilir. Işık ve ısıya karşı bilinen en dayanıklı vitamindir (Akgün, 2000). Lipit peroksitleri yakalayarak, lipit peroksidasyon zincir reaksiyonunu engeller (**Şekil 12**) (Hekimoğlu, 1997). Böylece, lipit peroksit

oluşumunu engeller. Singlet oksijen gidericidir. Hücre membranındaki lipitleri ve lipoproteinleri otooksidasyona karşı korur. En yaygın ticari şekli tokoferol asetatıdır. Bu ester karardır ancak antioksidan etkisi düşüktür (Nowak, 1985; Tarımcı, 1997).



Şekil 12. E Vitamininin Serbest Radikallere Etkisi (Balcı, 1995).

Günümüzde, ozon tabakasının delinmesi ile artan ultraviyole ışınları ve çevreden gelen zararlı maddeler cilt ile direkt temas ederek, serbest radikaller oluştururlar. Oluşan serbest radikallerin ilk saldırıları hücre zarıdır. Bu hasarlar sonucunda cildin yaşlanması hızlanır. Antioksidan özelliğe sahip, radikal tutucu olan E vitamini, radikallerin oluşturduğu zincirleme reaksiyonları durdurarak, bunları zararsız hale getirir ve cildin yaşlanmasını geciktirir (Şekil 13). İnsan cildi her gün en başta hava kirliliği ve UVB olmak üzere yüzlerce zararlı etkene maruz kalmaktadır. Ciltteki keratinositler bu etkilere direkt olarak maruz kalır. Dış etkenler (UV radyasyon) ile oluşan serbest lipit radikalleri, çevrede bulunan oksijen ile reaksiyona girerek hızlı bir şekilde lipit peroksit radikalini oluşturur. Reaktivitesi fazla olan lipit peroksit radikalleri diğer lipit molekülleri ile reaksiyona girerek zincirleme reaksiyona neden olur. Bu zincirleme reaksiyonlar sonucunda lipitler ve lipoproteinler hasara uğrarlar.

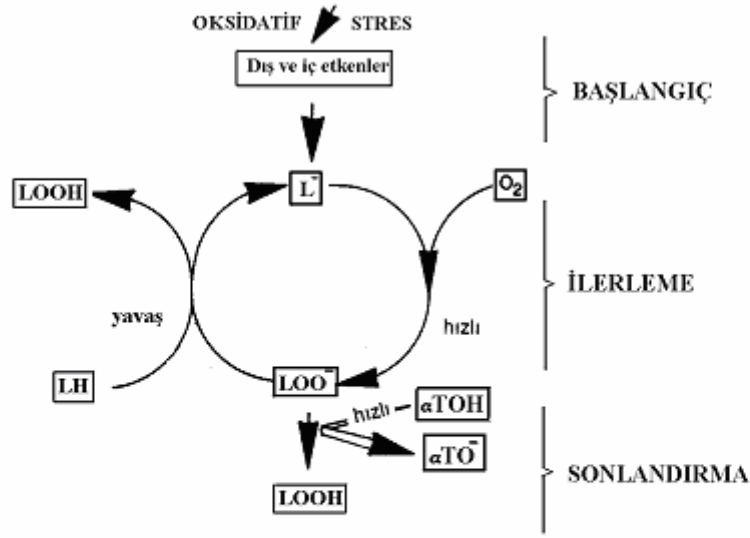
Antioksidan Etkinin Saptanması

Serbest radikal tutucu etki 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikal testi kullanılarak yapılabilir. Bu yöntemle hazırlanan formülasyonların antioksidan etkileri araştırılmıştır. Bunun için Sanchez-Moreno yöntemi kullanılmıştır (Bozan ve ark., 2003). Bu yöntemde, konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans değerlerinden, spektrofotometrik olarak ölçümler yapıp formülasyonların antioksidan değerleri belirlenmektedir (Wojtaszek ve ark., 2003; Lee ve ark., 2000). Tüm örneklerin DPPH'ya karşı % bozulan miktarı aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmaktadır.

$$(\%) \text{ Bozulan} = \frac{(\text{Kontrol Absorbansı} - \text{Örnek Absorbansı})}{\text{Kontrol Absorbansı}} \times 100$$

(Eşitlik 4)

Ayrıca, tüm örneklerin % kalan miktarı eğri denklemi kullanılarak bulunmuştur (Bozan ve ark., 2003).



LH	Lipit molekülü	L [•]	Lipit radikali
LOO [•]	Lipit peroksit radikali	LOOH	Lipit hidroperoksit radikali
alfa-TOH	alfa-tokoferol	alfa-TO [•]	d-alfa-tokoferol radikali

Şekil 13. Serbest Radikallerin Oluşturduğu Zincirleme Reaksiyonlar ve Hasarlar (Balci, 1995).

E Vitamininin Cilt Üzerine Etkileri

Topik uygulamalarda, E vitamininin cilde çok iyi nüfuz ederek, hücreleri çok iyi koruduğu görülmüştür. Cilt yaşlanmasındaki en önemli konulardan birisi derinin kuruması ve nemini kaybetmesidir. Yapılan bir çalışmada, E vitamininin UV ışınının kanser yapıcı etkisine karşı cildi koruduğu gözlenmiştir. Yaralardaki iyileştirici özelliği ile ilgili olarak E vitamini denenmiş ve yaraların daha kötü duruma geldiği, bazı hastalarda ise temas dermatiti ortaya çıktığı saptanmıştır (Baumann ve Spencer, 1999). Nemini kaybeden cilt kuru ve gevrek hale gelir. Yapılan çalışmalarda, %5 oranında E vitamini içeren losyonlar, günde iki kez uygulandığında, TEWL'un azaldığı gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunda, E vitamininin tekrarlanan kullanımlarda kuru cilt için uygun bir nemlendirici olabileceği sonucuna varılmıştır (Tarımcı, 1997). E vitamini aynı zamanda güneşten koruyucu bir maddedir. UVB ışınlarını kuvvetli şekilde absorbe eder; cildin immün sistemini korur; cilt yaşlanmasını geciktirir ve cildi kanserden korur (Papas, 1999).

E vitamininin cilt üzerindeki kozmetik etkileri şu şekilde özetlenebilir:

- Nemlendirici
- UV ışınlarına karşı koruyucu

- Lipit peroksidasyonu azaltıcı
- Kırışıklıkları önleyici

1981 yılından itibaren, E vitamini plastik cerrahların ilgisini çekmeye başlamış ve ameliyatlardan sonra yaraların daha hızlı bir şekilde kapanması için hastalara ameliyat öncesi çeşitli dozlarda E vitamini verilmeye başlanmıştır. Dokulardaki oksijen kullanımı kapiler dolaşımı artırarak geliştirmektedir. Idson'a göre (1990) E vitamini esnekliğini kaybetmiş, sebum aktivitesi ve su tutma kapasitesi düşük ciltlerde kullanılır. Aynı yazara göre, kırışıklıklarda ve cildi nemlendirmede de kullanılır. Yağda çözünen plasenta ekstresinin de etkisi E vitamini sayesinde. Idson'a göre, E vitamininin uygulamasından sonra ciltteki su tutma kapasitesinin artmasının nedeni, E vitamininin lipitleri ve hücre membranındaki lipoproteinleri oksidasyondan korumasıdır (Dietz, 2002).

E Vitamini'nin Kararlılığı

Yapısal özellikleri gereği okside olabilirler. □Tokoferol en yüksek fizyolojik potansiyele sahip vitamin E formudur. α-Tokoferol diğer formlara karşın ısıya ve asitlere oldukça dayanıklıdır (Baskın ve ark., 2005). Yapılan bir çalışmada tokoferol türlerinin farklı ısı ve oksijen koşulları altında kararlılıkları incelenmiştir. α-tokotrienol formunun ısı ve ışığa en hassas form olduğu gözlenmiştir (Park ve ark., 2004). Vitamin E'nin dayanıklılığının ve etkinliğinin artırılması için yeni taşıyıcı sistemler ile çalışmalar yapılmaktadır (Natsuki ve ark., 1996; Dingler ve ark., 1999)

Kozmetik Preparatların Etkinliği

Selülit preparatları dışında kozmetik ürünlerin sistemik dolaşıma geçişi istenmez. Güneş ürünleri ve nemlendiricilerin epidermiste uzun süre kalmaları, yaşlanmaya karşı kullanılan ürünlerin ise dermise etki etmeleri istenir. Kozmetik ürünlerin cilde etkilerini test etmek için bazı ölçümler yapılır. Bunlar arasında, cilt neminin, yağının, pH'sının ve esnekliğinin ölçülmesi bulunur (Akgün, 2000; Dobrev, 2002, Yazan, 2006).

Cilt Neminin Ölçülmesi

Cilt, çeşitli organeller ve hücrelerden oluşan, her biri farklı göreve sahip karmaşık bir yapıdır. İç organları çevreden gelebilecek zararlı etkilerinden koruyacak engel özelliğindedir. Epidermis, dermis ve hipodermis tabakalarından oluşur. Bir görevi su ve pek çok maddenin taşınmasını sağlamaktır. *Stratum corneum*'un sağlıklı olabilmesi için en az %10 neme ihtiyacı vardır (Haftak, 2002). Y/S mikroemülsiyonlarının *Stratum corneum*'u nemlendirici özelliği olduğu bilinmektedir (Flynn ve ark., 2001; Yazan, 2006).

Cildin nemini kaybetmesinin nedenleri arasında, soğuk hava, UV ışınları ve kuru iklim vardır. Nemlendirici maddeler epitel lipitlerin yapısını iyileştirir ve TEWL'yi engellerler. AHA, üre ve vitaminler nemlendirici preparatların yapısına girer. Sadece normal su miktarına sahip cilt optimum esnekliğe sahiptir. Yaşlanan cilt ise zamanla sertleşir, kurur ve kırışır (Flynn ve ark., 2001).

Psikolojik, patolojik ve deneysel koşullarda *Stratum corneum*'un su içeriğini ölçmek için korneometre (corneometer) kullanılabilir. Cilt nemi elektriksel ölçümler ile de tespit edilebilir. Kuru ciltteki akım düşükken nemli ciltteki akım yüksektir (Dobrev, 2002).

Cilt Yağının Ölçülmesi

Cilt yağı, deri yüzeyindeki lipit boynuzsu tabakadaki yağ bezlerinin ve ter bezlerinin salgılarından oluşur. Sebum tekdüze içeriğe sahip değildir. Kullanılan kozmetik ve farmasötik ürünler cilt yağının azalmasına ya da artmasına yol açabilir. Yapılan formülasyon çalışmalarında, cilt yağının ölçümü ile formülasyon etkinlik çalışması yapılmaktadır (Büyükköroğlu, 1998; Haftak, 2002). Sebumetre (sebumeter) ile cilt yağı ölçülebilmektedir. Bu cihazda plastik bir banda sahip uç ile cilt yağı toplanır ve elektronik ölçüm yapılır.

Cilt pH Değerinin Ölçülmesi

Cilt pH'sı normal koşullarda 5–6 arasındadır. pH değerlerinin farklı olması, ırk, renk, çevresel faktörler, güneşe maruz kalma ve hastalıklara bağlıdır. Cilt kalitesi ve durumunu belirlemek için pH ölçümü yapılmalıdır. Cildin pH değeri sebum, nem, laktik asit ve yağ asitlerine bağlıdır. İndikatör veya cam prob aracılığıyla elektronik ölçüm yapılabilir (Flynn ve ark., 2001; Haftak, 2002).

Cilt Esnekliğinin Ölçülmesi

Cilt esnekliğinin ölçümü, gerilim/deformasyon ilişkisine bağlı olarak yapılabilir. Bu durumda, cilt kuvvete maruz bırakılır ve oluşan deformasyon ölçümü yapılır. Gerilim bırakılınca cilt tekrar eski durumuna döner veya hafif deformasyona uğrar. Yapılan ölçümde negatif basınç uygulanmaktadır. Kutometre (cutometer)

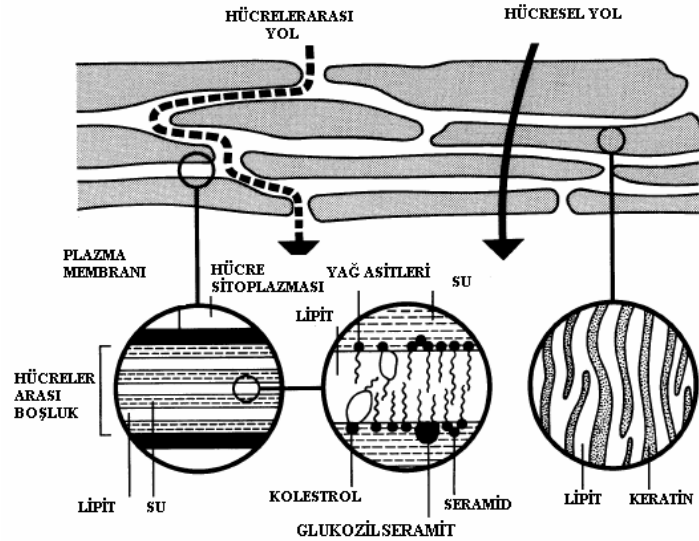
ile yapılan ölçüm sonucu elde edilen R5 değeri, uygulanan negatif basıncın kesildiği andaki esneklik oranına bağlıdır. R5 değeri 1'e ne kadar yakın ise esneklik o kadar iyidir (Dobrev, 2002; Yazan, 2006).

Cilt Vizyometresi

Bu cihaz ile yüzeysel cilt parametrelerinin ölçümü yapılmaktadır. Silikon replika uygulaması ve cilt kamerası ile yapılan ölçümlerde, ışık transmisyonu prensibine dayalı olarak çalışan bir cihazdır. Silikanın ölçümünde, meydana gelen maksimum ışık absorpsiyonu ölçülür. Absorplanan ışık miktarı Lambert&Beer yasasına göre hesaplanır. 3 boyutlu renkli yüzeysel cilt görüntü analizi yapılabilmektedir. Cilt kırışıklıklarının derinlikleri ölçülebilmekte, yağ ve nem ölçümü yapılabilmektedir (Fischer ve ark., 1999; De Paepe ve ark., 2003, Yazan, 2006).

Deriden Emilim

Kozmetik preparatların deriden emilerek sistemik dolaşıma geçmesi söz konusu olmamasına karşın, son yıllarda derinin farklı katmanlarının hedeflendiği biyolojik olarak etkili pekçok preparat cildin özelliklerinin iyileştirilmesine yönelik olarak piyasada yüksek kullanım alanı bulmuştur. Deri bütün organları kaplayan çok iyi bir engeldir. Uygun formülasyon ile bu engel aşılabilir ve molekül ağırlığına bağlı olarak etkin maddeler bu yolla verilebilir. Formülasyonun yapısına ve etkin maddenin özelliklerine bağlı olarak, formülasyonun cilt üzerinde koruyucu tabaka oluşturması da istenebilir. Deri engelini geçmek durumunda olan maddeler başlıca üç temel yol izlerler. Bu yollar, *Stratum corneumu* delerek, hücrelerarası geçiş ve yangeçit yoludur (Şekil 14) (Hadgraft ve Lane, 2006).



Şekil 14. Deriden Geçiş (http-4).

Bir etkin maddenin deriden geçmesi için öncelikle fizikokimyasal özelliklerinin *Stratum corneum'dan* geçmeye uygun olması gerekmektedir. *Stratum corneum'dan* penetrasyon esas olarak iki yolla oluşur. Foliküler veya polar yollar gibi başka yollar da vardır.

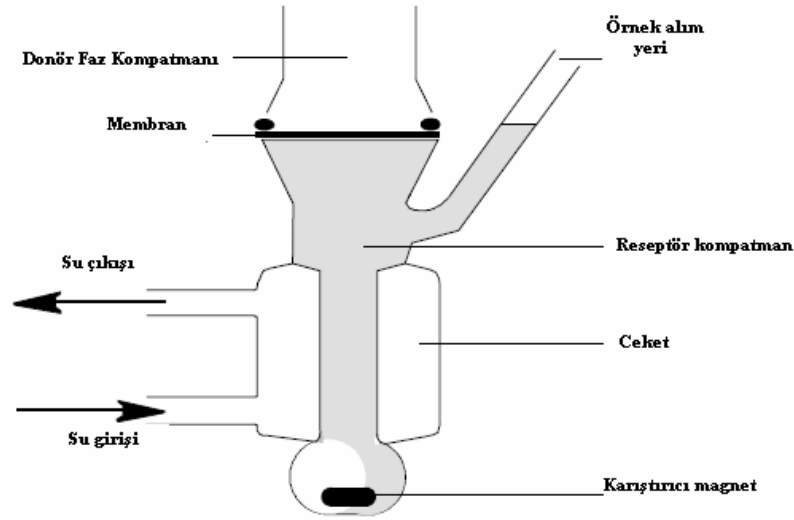
Deriden geçiş hızı (birim yüzeyden) = $dQ / dt = P_s (C_d - C_r)$ (Eşitlik 5)

$P_s = K_s * D_{ss} / h_s$ (Eşitlik 6)

Burada, P_s : geçirgenlik katsayısı; C_d : etkin maddenin deri üzerindeki derişimi; C_r : etkin maddenin, alıcı kompartmandaki derişimi; $C_d - C_r$: derişim gradyanı; K_s : partiyon katsayısı; D_{ss} : etkin maddenin denge halindeki difüzyon katsayısı; h_s : ise derinin kalınlığı olarak belirtilmiştir (Ağabeyoğlu, 2002; Hadgraft ve Lane, 2006)

Franz Difüzyon Hücresi

Hazırlanan formülasyonların deriden geçiş hız ve oranları *in vitro* olarak Franz difüzyon hücresi ile llmektedir. Çalışma etkin maddeye uygun reseptör faz, donör faz ve membran seçimi ile yapılmaktadır.



şekil 15. Franz Difüzyon Hücresi (http-4).

Difüzyon hücresi temel olarak iki kompartmandan oluşmaktadır (şekil 15). Bunlar, donör ve reseptör kompartman ve aradaki membran ya da deri tabakasıdır. Sıcaklığın sabit olması için de termal bir ceket bulunabilir. Çalışmalarda en çok kullanılan membran insan derisidir. Ancak insan derisi ile çalışmak zor ve masraflıdır. Derinin çalışmaya hazırlanması ve saklanması güçlük oluşturur. Bu nedenle, çalışmalarda hayvan derisi veya yapay membranlar kullanılmaktadır. Tüysüz fare, tavşan, yılan ve domuz derisi kullanılmıştır (Casagrande ve ark., 2006). Selüloz asetat, siloksan ve polipropilen membranlar da kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, insan derisinde alınan sonuçların diğer membranlardaki sonuçlara göre daha doğru olduğu gözlenmiştir. Donör kompartman, formülasyon ya da etkin maddenin içinde çözündüğü penetrasyon arttırıcılardan oluşan bir çözelti olmalıdır. Reseptör zelti ise, deriden penetre olan maddenin kolayca alınabileceği, su, iyonlar ve biyokimyasal maddelerden oluşan bir karışım olmalıdır. Reseptör faz çoğunlukla tampon çözeltiler ve etkin maddenin çözündüğü çözeltilerdir. Reseptör fazın sıcaklığı kontrol altında tutulmalıdır (Yourick ve ark., 2003; Netzlaff ve ark., 2005).

GEREÇLER VE YÖNTEMLER

GEREÇLER

Kullanılan Maddeler

Aseton	Sigma	ABD
Asetonitril	Merck	Almanya
β -Siklodekstrin	Fluka	ABD
Compritol [®] ATO 888 (Gliseril Behenat)	Gattefosse	Fransa
Dimetilsülfoksit	E. Merck	Almanya
2,2-difenil-1-pikrilhidrazil	Merck	Almanya
E vitamini	Roche	Türkiye
Etanol	E. Merck	Almanya
Hekzametilendiizosiyanat	Sigma	ABD
Miglyol [®] 812 (Kaprilik/kaprik trigliserit)	Croda	Almanya
Membran 3400 [®]	Celgard	ABD
Metanol	Merck	Almanya
Mutlak Alkol	Merck	Almanya
Polietilenglikol	Merck	Almanya
Polisorbat [®] 80 (Polioksietilen sorbitan monooleat)	Seppic	Almanya
Tetrahidrofuran	Sigma	ABD
Toluendiizosiyanat	Sigma	ABD
Tween [®] 80 (Polioksietilen sorbitan monooleat)	Sigma	ABD

Kullanılan Cihazlar

Damlacık Boyutu Dağılım Cihazı Hydro 2000-S	Malvern Mastersizer	İngiltere
Derin Dondurucu	Arçelik	Türkiye
Deri pH Metresi	Courage&Khazaka	Almanya
Deri Sebumetresi	Courage&Khazaka	Almanya
Deri Vizyometresi	Courage&Khazaka	Almanya
Diferansiyel Taramalı Kalorimetri	Shimadzu-DSC 60	Japonya

Elementel Analiz Cihazı Analyzer EA 11008 CHNS-O	Carlo Erba Elementel	İtalya
Etüv	Elektromag	Türkiye
Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrofotometresi (FTIR)	Perkin Elmer	İngiltere
Hassas Terazı	Libror	Japonya
İletkenlik Ölçer	Hanna Instruments	Almanya
Kararlılık kabini	Aymes	Türkiye
Kutometre	Courage&Khazaka	Almanya
Korneometre	Courage&Khazaka	Almanya
Mekanik Karıştırıcı	Heidolph RZR2051	Almanya
Nükleer Manyetik Rezonans Spektrofotometresi	Ultra Shield CP-MasNMR	Almanya
pH Metre	Profi-Lab WTW 597	Almanya
Reometre	Brookfield	ABD
Santrifüj	Hettich D-78532	Almanya
Su Banyosu	GFL T-251425	Almanya
Taramalı Elektronik Mikroskobu	Zeiss Supra 50VP	Almanya
Ultrasonik Banyo	Elma Transsonic	Almanya
Ultraturraks	Janke&Kunkel IKA Labor Technik	Almanya
UV Spektrofotometre	Shimadzu-160 A	Japonya
Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi	Shimadzu 20A	Japonya
Vakumlu Etüv	Dedeoğlu	Türkiye
X-Işını Kırınım Cihazı	Rikagu	Japonya

YÖNTEMLER

Bu bölümde, mikroemülsiyon, makroemülsiyon, katı lipit nanopartikül ve moleküler baskılanmış E vitamini bellekli mikroküre formülasyonlarının geliştirilmesi, hazırlanışı ve bu hazırlanan formülasyonların *in vitro* ve *in vivo* olarak değerlendirilmesi anlatılacaktır.

Mikroemülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması

Bileşenlerin Seçimi

Mikroemülsiyon formülasyonunda, yağlı faz olarak kaprilik asit esteri, YEM olarak Tween® 80, Yard.YEM olarak polietilen glikol (PEG 400) ve sulu faz olarak distile su kullanılmıştır. Ön formülasyon çalışmalarında, YEM olarak Synperonic® 127 ve Tween® 80 denenmiş ve Tween® 80 kullanılmasına karar verilmiştir. Yard.YEM olarak mutlak alkol ve PEG 400 denenmiş ve PEG 400 kullanımına karar verilmiştir.

Etkin madde içermeyen mikroemülsiyon formülasyonu hazırlandıktan sonra etkin madde olarak E vitamini kullanılmıştır. Formülasyonlar toplam 10 gram olarak hazırlanmıştır.

Üçgen Faz Diyagramının Çizimi

YEM, Yard. YEM ve yağlı faz seçildikten sonra, mikroemülsiyon meydana getirdikleri bölge ve bu bölgedeki bileşenlerin oranını gösteren faz diyagramı çizilmelidir.

Mikroemülsiyonlar titrasyon yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır. Bunun için sırası ile:

- 1- YEM ve Yard. YEM'nin çeşitli oranlardaki (0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 0.66, 0.4) karışımları hazırlanmıştır.
- 2- YEM/ Yard. YEM karışımları çeşitli yüzde oranlarında yağlı faz ile birleştirilmiştir.
- 3- Karışım, su banyosunda sabit sıcaklığa getirilirken, aynı zamanda mekanik karıştırıcı ile karıştırılmış, bu karışım üzerine büretten damla damla su eklenmiştir. Sistemin saydam olduğu noktadaki su miktarı ile bulanık olduğu noktadaki su miktarı kaydedilmiştir. Su eklenmesine bulanıklık görülen noktaya kadar devam edilerek, çalışılan sistemlerin bozulmadan iç faza alabildiği distile suyun mililitre cinsinden miktarı kaydedilmiştir.
- 4- Tüm oranlar grafiğe geçirilmiştir. En yüksek mikroemülsiyon alanını veren YEM/Yard. YEM oranı belirlenerek formülasyon bu orana göre seçilmiştir.

Seçilen bu alanın ağırlık merkezindeki bileşenlerin (yağ, YEM/Yard. YEM, su) oranında mikroemülsiyon formülasyonu hazırlanmıştır. Hazırlanan bu emülsiyonun kararlılığı iki hafta süreyle gözlenmiştir. Kararlılığı iki hafta ile sınırlı olduğu için, mikroemülsiyon alanı içinde ağırlık merkezine yakın bir başka noktadaki oranda çalışılmış ve kararlılığının iyi olması nedeniyle bu formülasyon üzerinde çalışmalara devam edilmiştir.

Formülasyon Çalışmaları

Çalışmalar 9 ana formülasyon üzerinde yapılmıştır. Toplam formülasyon 10 gram olmak üzere çeşitli oranlarda (0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 0.66, 0.4) YEM/Yard. YEM karışımları hazırlanmıştır. Bu karışım yine belirlenen oranda yağ ile aynı beherde 70°C'a ısıtılmıştır. Bu formülasyona, bir büret vasıtasıyla damla damla su eklenerek emülsiyon sistemleri meydana getirilmiştir. Sisteme su eklenmesinden önce hafif bulanıklık gözlenirken, su eklenmesi ile gözlenen ilk saydamlaşma noktası ve tekrar bulanmanın gözlendiği nokta kaydedilmiş, su ekleme işlemi kesilmiştir. Mikroemülsiyon ana formülasyonu için, YEM/Yard. YEM, yağ ve su oranları üçgen faz diyagramına geçirilmiştir. Her bir YEM/Yard. YEM oranı için ayrı üçgen faz diyagramları çizilmiş, çizilen bu diyagramlardan en geniş mikroemülsiyon alanına sahip olan oran (YEM/Yard.YEM - 1:1) uygun formülasyon olarak seçilmiştir.

8 farklı YEM/Yard. YEM oranında diyagram çizilmiştir. Bu diyagramlardan en büyük mikroemülsiyon alanına sahip olanı seçilmiştir ve ağırlık merkezi hesaplanmıştır. Hesaplanan ağırlık merkezindeki bileşenler kullanılarak formülasyon hazırlanmıştır; ancak kararlılığı 25°C'a 2 hafta ile sınırlı olduğu için, yine mikroemülsiyon alanında ve ağırlık merkezine yakın olan ikinci bir formülasyon hazırlanmıştır. Kararlılığı iyi olduğundan, ileri çalışmalar bu formülasyon ile sürdürülmüştür.

Hazırlanan formülasyonlarda % 10 yağ oranından başlanarak, YEM/Yard. YEM oranı sabit tutularak, % 90'a kadar arttırılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda, yağ oranı % 55'i aştığında sistem kararlılığının düştüğü gözlenmiştir. Bu nedenle yağ oranı % 10 ile % 50 arasında 9 ayrı formülasyonla denenmiştir. Bu çalışılan oranlar, faz diyagramına yüzde oranları hesaplanarak işlenmiştir.

E vitamini İçeren Mikroemülsiyon Formülasyonunun Hazırlanması

Y₂ formülasyonunun hazırlanmasında, E vitamini, Tween[®] 80, PEG 400, kaprilik asit esteri ve distile su kullanılmıştır. E vitamini yağda çözüldüğü için, yağlı faza eklenmiştir. YEM ve Yard. YEM de yağlı faza eklenerek karışım 70°C'a 1500 rpm sabit karıştırma hızında, 15 dakika ısıtılmıştır. Hazırlanan bu karışıma, hesaplanan miktardaki su damla damla eklenmiştir. Oluşan hafif bulanık mikroemülsiyon, 8000 rpm hızla çalışan ultratüraksle 2 dakika karıştırılmış ve saydam mikroemülsiyon elde edilmiştir.

Makroemülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması

Makroemülsiyon formülasyonu hazırlamada yağlı faz olarak kaprilik asit esteri, YEM olarak Tween[®] 80 ve sulu faz olarak distile su kullanılmıştır. Y₃ formülasyonunun hazırlanmasında, E vitamini, Tween[®] 80, kaprilik asit esteri ve distile su kullanılmıştır. E vitamini yağda çözüldüğü için, yağlı faza eklenmiştir. YEM, yağlı faza eklenerek, karışım 70°C'a 1500 rpm sabit karıştırma hızında, 10 dakika ısıtılmıştır. Hazırlanan bu karışıma, hesaplanan miktardaki su damla damla eklenmiştir. Bulanık, süt görünümlü makroemülsiyon elde edilmiştir.

Katı Lipit Nanopartikül Formülasyonlarının Hazırlanması

Katı lipit nanopartikül sistem formülasyonu için sıcak homojenizasyon tekniği kullanılmıştır. Suda çözünmeyen, lipofilik maddeler için uygun bir yöntem olduğu için KLN hazırlamada kullanılan katı lipit, erime derecesinin yaklaşık 5°C-10°C üzerine ısıtılmıştır. Etkin madde bu eriyikte çözündürülmüştür. YEM içeren sulu faz da aynı sıcaklığa getirilmiş ve ultratüraks ile ön emülsiyon elde edilmiştir. Hazırlanan ön emülsiyon, yüksek basınçlı homojenizatörde 3 döngüde homojenize edilmiştir. Karışım oda sıcaklığına kadar soğutulmuş, lipit kristalleşmesinin ardından katı lipit nanopartiküller oluşmuştur. Ön formülasyon çalışmaları, Dynasan® 116, Compritol® ATO 888 ve stearik asit lipitleri kullanılarak yapılmıştır. YEM olarak Tyloxopol®, Tween® 80, Tego Care® ve Tween® 20 kullanılmıştır. Dynasan® 116 ile, sırası ile, tüm YEM'lerle farklı lipit-YEM karışımları hazırlanmıştır. Dynasan® 116 ile istenilen partikül boyutuna inilememiştir; nanometre boyutunda partiküller elde edilememiştir. Stearik asit içeren formülasyonlarda, sırası ile, tüm YEM'ler ile farklı YEM oranlarında karışımlar hazırlanmıştır. Nanometre boyutuna inilememiş ve formülasyonlarda kremalaşma gözlenmiştir. Compritol® ATO 888 içeren formülasyonlarda en uygun partikül boyutu Tween® 80 ile elde edilmiştir. Uygun partikül boyutu elde edilen sisteme etkin madde eklenmiştir. Etkin madde, katı lipit eridikten sonra yağlı faza eklenmiştir.

α -Tokoferol Bellekli Mikroküre Formülasyonlarının Hazırlanması

Kaynaklar taramasına göre, laboratuvar koşullarımıza en uygun olarak dimetilsülfoksit ortamında mikroküreler hazırlanmıştır. Templat (α -tokoferol), CyD ve çapraz bağlayıcı ajan ile mikroküre haline getirilmeye çalışılmıştır. Templat: CyD oranı 1:1, 1:2 ve 1:3'tür. Toluendiizosiyanat (TDI) ve heksametilen diizosiyanat (HMDI), çapraz bağlayıcı ajan, dimetilsülfoksit (DMSO) reaksiyon çözücüsü olarak kullanılmıştır. Polimerizasyondan sonra, serbest CyD, diizosiyanat ve templat, yıkamalar ile polimer kompleksten uzaklaştırılmaya çalışılmıştır. Baskılanmış mikroküreler beyaz toz olarak elde edilmiştir. NIP formülasyonları da templat olmayan ortamda aynı şekilde iki farklı çapraz bağlayıcı ajan ile hazırlanmıştır.

DMSO içerisinde β -CyD ve α -tokoferol çözülmüş, TDI (ya da HMDI) ortama eklenmiştir. 65°C'da manyetik karıştırıcıda, 90 dakika karıştırmanın ardından oluşan jel kaba parçalara ayrılarak, sırasıyla sıcak su, tetrahidrofuran, aseton ve sıcak etanolle yıkanmıştır. Yıkamanın ardından, 40°C'da vakumlu etüvde polimer 24 saat boyunca kurutulmuştur.

F₁, F₂, F₃ formülasyonlarında, polimerizasyon sonucundaki jel, sıcakken oluşmamış, soğumanın ardından jel oluşumu gözlenmiştir. Bu formülasyonlar üzerindeki incelemeler sonucunda, baskılanmanın sağlanamadığı gözlenmiştir. M₁, M₂, M₃ formülasyonlarında polimerizasyon ardından jel oluşumu gözlenmiştir; yapılan analizler sonucunda da baskılanmış mikrokürelerin elde edildiği görülmüştür. Formülasyonlar, *in vivo* uygulamalar için 'Cold' kreme eklenerek kullanılmıştır. Beyaz balmumu (0.7 g), balık nefsi (0.8 g) ve badem yağı (6 g) eritilmiş, aynı sıcaklığa getirilen distile su (2.5 g) ile karıştırılmıştır. Karışım sıcakken, MIP formülasyonu karışıma eklenmiş ve soğuyana dek karıştırılmıştır.

Compritol® ve Etkin Madde ile Yapılan Karakterizasyon Çalışmaları

IR Spektrumu

Compritol®'ün ve E vitamini'nin IR spektrumu, 400-4000 cm⁻¹ aralığında, potasyum bromür ile hazırlanan diskler kullanılarak belirlenmiştir.

Erime Derecesi Tayini

Compritol®'ün erime derecesi kılcal boru kullanarak, erime derecesi tayin cihazı ile yapılmıştır. Tayin 3 defa tekrarlanmıştır.

Termal Analiz

Compritol®'ün termal analizi 200 mL.dk⁻¹ azot gazı akış hızı, 5K.dk⁻¹ ısı artışında, 30-100°C ısı aralığında DSC ile gerçekleştirilmiştir.

X-Işını Kırınımı

Compritol®'ün analizi, 2-40°C aralığında, 40 kV voltaj ve 20 mA akım şiddetinde jeneratör yardımı ile yapılmıştır.

Mikroemülsiyon ve Makroemülsiyon Formülasyonlarında Yapılan Karakterizasyon ve Kararlılık Çalışmaları

Formülasyonun fiziksel kalitesinin incelenmesi amacıyla, hazırlanan formülasyonlar 4°C, 25°C, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilmiştir. Formülasyonlarda 0. zaman, 15., 30., 60. gün ve 3. ve 6. ayda fiziksel testler yapılmıştır.

Bu testler ile, formülasyonların fiziksel görünüşü, tipi, elektriksel iletkenliği, pH'sı, viskozitesi, damlacık büyüklüğü ve faz ayrışması özellikleri belirli zaman aralıklarında incelenmiştir.

Fiziksel Görünüş

4°C, 25°C 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen tüm formülasyonların görünüşleri incelenmiştir. Formülasyonlarda, 0. zaman, 15., 30., 60. gün ve 3. ve 6. ayda ölçümler yapılmıştır.

Tip Tayini

4°C, 25°C 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen formülasyonların, 0. zaman, 15., 30., 60. gün, 3. ay ve 6. ayda dış fazları su ile seyreltilerek tip tayinleri yapılmış ve y/s tipinde bir değişim olmadığı izlenmiştir.

Elektriksel İletkenlik

4°C, 25°C, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen formülasyonların, 0. zaman, 15., 30., 60. gün, 3. ve 6. ayda iletkenlik ölçer kullanılarak, iletkenlik değerleri bulunmuştur.

pH Ölçümü

4°C, 25°C, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen. Formülasyonların, 0. zaman, 15., 30., 60. gün, 3. ve 6. ayda aynı pH ölçer kullanılarak pH değerleri ölçülmüştür.

Damlacık Büyüklüğü ve Dağılımı

4°C, 25°C, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen formülasyonların, 0. zaman, 15., 30., 60. gün, 3. ve 6. ayda damlacık dağılımı ölçen cihaz kullanılarak damlacık büyüklük ve dağılımları belirlenmiştir.

Santrifüj

4°C, 25°C, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen formülasyonlarda, 0. zaman, 15., 30., 60. gün, 3. ve 6. ayda santrifüj ile faz ayrımı incelenmiştir.

Reolojik Analiz

4°C, 25°C, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen formülasyonlarda, 0. zaman, 15., 30., 60. gün, 3. ve 6. ayda koni-tabla viskozimetresi kullanılarak reolojik analiz yapılmıştır.

Katı Lipit Nanopartikül Formülasyonlarında Yapılan Karakterizasyon ve Kararlılık Çalışmaları

Formülasyonun fiziksel kalitesinin incelenmesi amacıyla, hazırlanan formülasyonlar 4°C, 25°C 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilmiştir. Formülasyonlarda 0. zaman, 15., 30., 60. gün ve 3. ve 6. ayda kararlılık testleri yapılmıştır.

Bu ölçümlerde, formülasyonların fiziksel görünüşü, zeta potansiyeli, pH'sı, viskozitesi, parçacık büyüklüğü ve termal analizi belirli zaman aralıklarında incelenmiştir. X-ışını kırınımı, IR, NMR ve morfolojik görünümü 0. zaman ve 6. ayda ölçülmüştür.

Fiziksel Görünüş

4°C, 25°C 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen tüm formülasyonların görünüşleri incelenmiştir. Formülasyonlarda, 0. zaman, 15., 30., 60. gün ve 3. ve 6. ayda ölçümler yapılmıştır.

Zeta Potansiyel

4°C, 25°C, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen formülasyonlarda 0. zaman, 15., 30., 60. gün, 3. ve 6. ayda zeta-metre kullanılarak zeta potansiyel değerleri ve değişimleri belirlenmiştir.

pH Ölçümü

4°C, 25°C, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen. formülasyonlarda, 0. zaman, 15., 30., 60. gün, 3. ve 6. ayda aynı pH ölçer kullanılarak pH değerleri ölçülmüştür.

Partikül Büyüklüğü ve Dağılımı

4°C, 25°C, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen formülasyonlarda, 0. zaman, 15., 30., 60. gün, 3. ve 6. ayda partikül dağılımı ölçen cihaz kullanılarak partikül büyüklük ve dağılımları belirlenmiştir.

Reolojik Analiz

4°C, 25°C, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen formülasyonlarda, 0. zaman ve 6. ayda koni-tabla viskozimetresi kullanılarak reolojik analiz yapılmıştır.

Termal Analiz

KLN formülasyonlarında, termal analiz, DSC ile, 0. zaman 3. ay ve 6. ayda, alüminyum örnek kabında, 10°C.dk⁻¹ sıcaklık artışı, 50 mL.dk⁻¹ azot gazı akışında, 30-100°C sıcaklıklar arasında ısıtma basamağı uygulanarak gerçekleştirilmiştir.

NMR Analizi

0. zaman ve 6. ayda, formülasyonlar üzerinde, analizler yapılmıştır.

X-Işını Kırınım Analizi

0. zaman ve 6. ayda, formülasyonlar üzerinde, 4-40°C aralığında, 40 kV voltaj ve 20 mA akım şiddetinde jeneratör yardımı ile yapılmıştır.

IR Spektrumu

0. zaman ve 6. ayda, formülasyonlar üzerinde, 400-4000 cm⁻¹ arasında, potasyum bromür ile hazırlanan diskler kullanılarak IR spektrumlar alınmıştır.

Morfolojik İnceleme

0. zaman ve 6. ayda, formülasyonların morfolojik incelemesi taramalı elektron mikroskobu ile yapılmıştır.

Üzerinde Yapılan Karakterizasyon Çalışmaları

MIP formülasyonları üzerinde, 0. zamanda karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır.

Morfolojik İnceleme

Hazırlanan α - tokoferol bellekli polimerler karbon bantı üzerine yayılıp, altın ile kaplandıktan sonra yüzey özellikleri ve şekilleri taramalı elektron mikroskobu kullanılarak yapılmıştır.

Partikül Boyutu Dağılımı

MIP formülasyonları üzerinde partikül boyutu dağılımı analizi lazer tarama cihazı ile yapılmıştır.

Elementel Analiz

Sadece TDI ve HMDI nitrojen içerdiği için bağlanma durumları elementel analiz cihazı ile 1020°C'da incelenmiştir.

IR Spektrumu

KBr metodu kullanarak Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrofotometresi (FTIR) ile IR spektrumları alınmıştır.

Termal Analiz

MIP formülasyonlarında termal analizi DSC ile alüminyum örnek kabında, 10°C. dak⁻¹ sıcaklık artışı, 50 mL.dk⁻¹ azot gazı akışında, 30-300°C sıcaklıklar arasında ısıtma basamağı uygulanarak gerçekleştirilmiştir.

X-Işını Kırınım Analizi

MIP, NIP ve desorpsiyon sonrası MIP formülasyonlarında, X-ışını kırınım analizi, 5-40°C aralığında, 40kV voltaj ve 30 mA akım şiddeti ve 2°C dk⁻¹ ilerleme hızında jeneratör yardımıyla yapılmıştır.

Moleküler Baskılı Polimerde Desorpsiyon ve Absorpsiyon Çalışması

Baskılı polimerdeki etkin madde % 40'lık metanollü potasyum hidroksit çözeltisinde desorbe edilerek etkin maddenin serbestleşmesi ölçülmüştür. Alınan örnekler ve süzüntü etanol ile ekstre edilerek YBSK'da ölçülmüş ve miktarı hesaplanmıştır. Absorpsiyon çalışmasında, 1 mmol E vitamini 50 mL etanolde çözülmüş ve desorpsiyon sonrası MIP formülasyonu ile oda sıcaklığında 90 dakika karıştırılmıştır. Karışım süzgeç kağıdından süzülüş ve geride kalan çözelti YBSK'da ölçülmüştür.

Formülasyonların Antioksidan Etkisinin DPPH Testi ile Saptanması

Serbest radikal tutucu etkinin, DPPH testi kullanılarak, araştırılması yapılmıştır. Böylece, hazırlanan formülasyonların antioksidan etkileri incelenmiştir.

Hazırlanan E vitaminli mikroemülsiyon, E vitaminli makroemülsiyon, E vitaminli KLN, E vitaminli MIP, etkin maddesiz mikroemülsiyon, etkin maddesiz makroemülsiyon, etkin maddesiz MIP, etkin maddesiz KLN formülasyonları ile saf α -tokoferol üzerinde çalışılmıştır. Hazırlanan mikroemülsiyon, makroemülsiyon, MIP içeren krem ve KLN formülasyonlarından 5'er mL alınıp, 25 mL'ye su ile tamamlanmıştır. α -Tokoferol'ün de 5 mL'si 25 mL'ye metanol ile tamamlanmıştır. 5 mg 2,2-diphenyl-1-pikrilhidrazil radikali (DPPH) 250 mL'ye tamamlanarak, günlük olarak DPPH çözeltisi hazırlanmıştır. Deney tüplerine farklı oranlarda hazırlanan (0.5:5, 1:5, 2:5, 3:5, 4:5) DPPH çözeltileri konulmuş ve 517 nm'de spektrofotometrik ölçümleri yapılmıştır. Konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans değerlerinden, doğrusal regresyon programı yardımı ile doğru denklemi ve korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Her konsantrasyon değeri için deney üç kez tekrarlanmıştır. Hazırlanmış olan seyreltilmiş formülasyon örneklerinden, sırasıyla, 50 μ L, 100 μ L, 250 μ L örnekler alınıp üzerlerine 3'er mL DPPH çözeltisi eklenmiş ve iyice çalkalandıktan sonra karanlıkta, oda sıcaklığında, 30 dakika beklemeye bırakılmıştır. Tüm deneyler 3 paralel üzerinden yapılmıştır. Bekleme sonucundaki absorbanslar 517 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Tüm örneklerin DPPH'ya karşı % bozulan miktarı Eşitlik-4 kullanılarak hesaplanmıştır. Ayrıca, tüm örneklerin % kalan miktarı eğri denklemi kullanılarak bulunmuştur.

YBSK İçin Validasyon Çalışmaları

Doğrusallık

Standart eğrinin belirlenmesi için, E vitamini etanolde çözülerek stok çözelti hazırlanmıştır. 30 mg E vitamini 100 mL etanolde çözülmüş ve 300 μ g.mL⁻¹ stok

elde edilmiştir. Bu stok çözeltilerden hareketle, 30-150 µg.mL⁻¹ konsantrasyonlarında 9 adet çözelti hazırlanmıştır. Bu çözeltiler YBSK'ya enjekte edilerek pik alanları bulunmuştur. Doğrusal regresyon yöntemi ile doğru denklemi elde edilmiştir. İşlemler 3 tekrar ardından ortalama değerler üzerinden yapılmıştır. YBSK çalışmalarında, hareketli faz metanol:asetonitril (95:5), akış hızı 1 mL.dk⁻¹, sıcaklık 30°C ve enjeksiyon hacmi 20 µL'dir. Kullanılan kolon 4.6 x 250 mm, 5 µm C₁₈'dir. Gün-içi ve günler-arası doğruluk sonuçları hesaplanmıştır.

Kesinlik

Etanol ortamında etkin maddenin üç farklı konsantrasyonda (45 µL, 75 µL, 90 µL) çözeltileri hazırlanmıştır. Çözeltilerin pik alanlarına göre konsantrasyonları YBSK enjeksiyonu sonrasında belirlenmiştir. Her konsantrasyon için deney 6 kez tekrarlanmış ve 1. gün yapılan çalışmalar 2. ve 3. günde tekrar edilmiştir (k=3). Kesinlik ile ilgili gün-içi kesinlik ve günler-arası tekraredilebilirlik değerleri kullanılarak yöntemin kesinliği hesaplanmıştır.

Doğruluk

Doğruluk çalışması için, etkin maddenin üç farklı konsantrasyonda çözeltisi hazırlanmış ve örneklerin geri kazanım değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlardan, doğru denklemi yardımı ile konsantrasyonlar hesaplanmış, eklenen konsantrasyonlar ile karşılaştırılarak yöntemin doğruluğu yüzde değer olarak bulunmuştur.

Seçicilik

Etkin maddesiz formülasyonların etanol ile ekstraksiyonun ardından YBSK enjeksiyonu yapılmış ve kromatogramlar elde edilmiştir. Elde edilen kromatogramlara dayanarak etkin maddenin seçiciliği değerlendirilmiştir.

Duyarlılık

Kullanılan yöntemin, derişimdeki küçük değişimleri saptama kapasitesi ve düşük konsantrasyonları saptama yeteneğini belirlemek için, saptama sınırı ve tayin sınırı değerleri hesaplanmıştır.

Franz Difüzyon Hücresi ile *In Vitro* Salım Çalışmaları

Tüm formülasyonların salım profilleri, laboratuvarımızda kurulan Franz hücreleri düzeneği ile incelenmiştir. Bu hücrelerde, donör faz ile reseptör faz arasına 0.117 x 0.042 µm por büyüklüğüne sahip polipropilen membranlar yerleştirilmiştir. Reseptör faz olarak etanol kullanılmıştır. Ortama eklenen vücut sıvılarına eşdeğer kimyasal Bovine serum albumini çözünürlük problemi yaratmış ve ortamdan çıkartılmasına karar verilmiştir. Donör faz olarak formülasyonlar (1000 µg) kullanılmıştır. Membranların, deney öncesi, 1 saat boyunca reseptör fazla ıslanması sağlanmıştır. Franz hücrelerin reseptör kompartmanı cilt sıcaklığı olan 32°C'ye ayarlanarak ve bir termostat ile sıcaklıklar sabit tutularak deneyler yapılmıştır. Franz hücrelerin reseptör kısmı 2.5 mL faz hacmine sahip olup, yüzey alanı 1.75 cm²'dir. Hücrenin reseptör fazı içine alacak alt bölümü bir manyetik karıştırıcıya oturtulmuştur. Hücre, magnetle birlikte sıcaklık sabitlenmesi için belli bir süre su banyosunda bekletilmiştir. 5., 15., 30., 45., 60. dakikalarda ve 1. saatten itibaren otuz dakika ara ile örnekler reseptör fazdan pipet yardımı ile çekilip viallere doldurulmuştur. Alınan örnek miktarı kadar (500 µL) aynı

sıcaklıktaki taze reseptör faz ortama eklenmiştir. Alınan bu örnekler, YBSK ile miktar tayini yapılmak üzere -18°C’da buzdolabında vialler içinde saklanmıştır. Örneklerin miktarları ve salım profilleri YBSK ile incelenmiştir.

Formülasyonların *In Vivo* Cilt Analizi

Gönüllüler

10 adet insan gönüllü ile çalışma yapılmıştır. Gönüllülerin hepsi kadın olup, yaşları 22 ile 47 (37.36 ± 1.91) arasındadır. Çalışmadan önce, tüm gönüllülerin çalışma alanı olan kaz ayağı bölgesi (göz kenarı) deri bütünlüğü açısından incelenmiştir. Her gönüllüye ait birer ‘Gönüllü Protokolü’ hazırlanmış ve çalışma öncesi okutularak imzalatılmıştır. Bu belgede, çalışmaya dahil olma, devam etme ve çıkarılma kriterleri açıkça belirtilmiştir. Çalışmada, formülasyonların içeriği hakkında gönüllülere bilgi verilmemiştir.

Analiz Yöntemleri

Hazırlanan emülsiyon formülasyonlarının ciltte irritasyon potansiyellerini belirlemek amacı ile, gönüllülerin ön kollarına 5×5 cm büyüklüğündeki alanlara formülasyonlar uygulanmış ve 24 saat sonucunda mekzametre ile eritem ölçülerek irritasyon etkisi incelenmiştir.

Formülasyonların uygulanmasından önce gönüllülerin, cilt pH’sı, nemi, sebumu ve esnekliği ölçülmüş ve bazal değerler olarak belirlenmiştir. Gönüllüler verilen formülasyonları sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez uygulamışlar ve 4 hafta boyunca haftada bir kez olmak üzere ölçümler tekrarlanmıştır. Formülasyonların cilt üzerindeki % yağ değişimi, % nem değişimi, % pH değişimi, R_s (net esneklik değeri) ve pürüzlülük ölçüm değerleri hesaplanmıştır. İstatistiksel değerlendirme (SPSS) ile uygulama öncesi ve sonrası cilt ölçüm değerleri arasında fark olup olmadığı araştırılmıştır. İstatistiksel analizlerde ‘Bağımsız T-Test ile Çift-Yönlü ANOVA’ kullanılmıştır.

BULGULAR ve TARTIŞMA

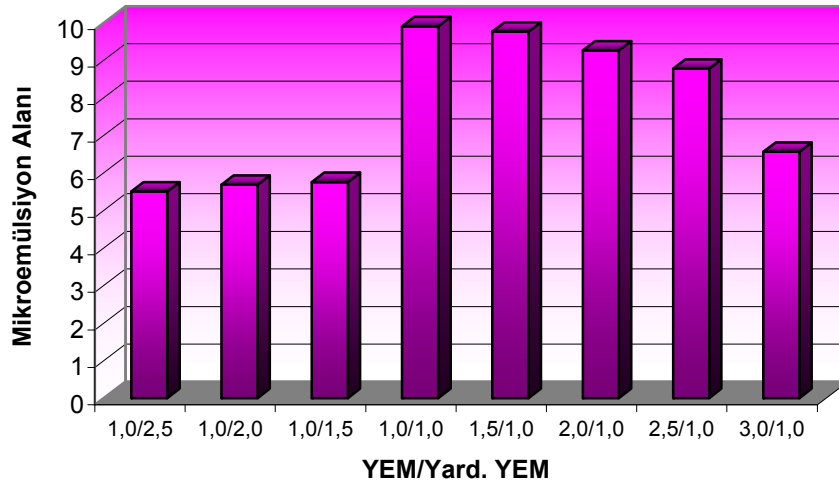
Bu bölümde, bir önceki Bölüm’de anlatılan deneylerin sonuçları, tablolar ve grafikler halinde gösterilmiştir ve kaynaklar ile ilişkilendirilerek tartışılmıştır.

Mikroemülsiyon Formülasyonu Çalışmalarına Ait Bulgular

Mikroemülsiyon formülasyonları önceki Bölüm’de anlatıldığı şekilde hazırlanmıştır. Ön formülasyon çalışmalarının ardından, farklı YEM/Yard. YEM, yağ ve su oranlarına göre üçgen faz diyagramları çizilmiş ve en büyük alanı veren oran seçilmiştir. Mikroemülsiyon formülasyonlarının oranları **Çizelge 4**’de ve üçgen faz diyagramlarında bulunan alanlar **Şekil 16**’da verilmiştir. En büyük mikroemülsiyon alanını veren YEM/Yard. YEM oranı **Şekil 17**’de gösterilmiştir.

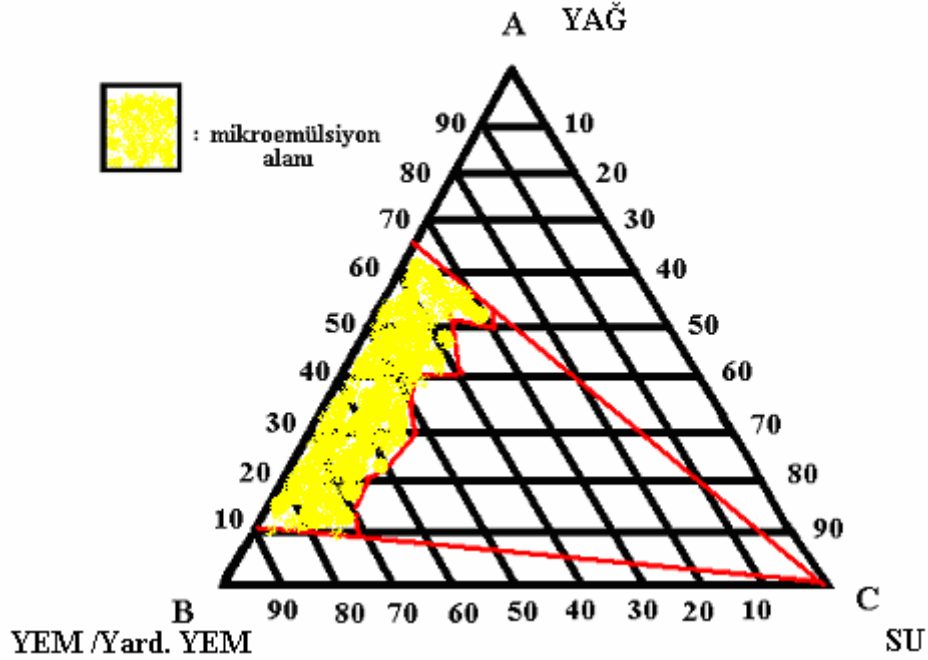
Çizelge 4. Mikroemülsiyon Formülasyonu Bileşenleri

Maddeler	Miktar % (a/a)	
	Etkin Maddesiz Mikroemülsiyon Formülasyonu (Y ₁)	Etkin Maddeli Mikroemülsiyon Formülasyonu (Y ₂)
E vitamini	-	8
Kaprilik asit esteri	18	16.56
Tween® 80	36.75	33.81
PEG 400	36.75	33.81
Distile su	8.5	7.82



Şekil 16. Değişen YEM/Yard. YEM Oranına Karşılık Mikroemülsiyon Alanları

Bu çalışmada, 8 ayrı YEM/ Yard. YEM oranı ile çalışılmış ve 8 ayrı üçgen faz diyagramı çizilmiştir. Bu diyagramlardan, en uygun olan formülasyonun üçgen faz diyagramı **Şekil 17**'de verilmiştir.



Şekil 17. YEM/Yard. YEM Oranı 1 Olan Mikroemülsiyona Ait Üçgen Faz Diyagramı

Mikroemülsiyon sistemlerinin hazırlanması için gerekli bileşen miktarlarının belirlenebilmesi amacıyla, öncelikle, üçgen faz diyagramının çizilmesi gerekmektedir (Frieberg ve Gan-Zuo, 1983; Solans ve ark., 1987; Hellweg, 2002). Bu çalışmada, diyagrama geçirilecek değerleri bulmak için, ampirik yöntem yerine, çok madde kaybı olmaması hedeflenerek, titrasyon yöntemi kullanılmıştır. Buna göre, yağ, YEM ve yard. YEM karışımı, suyla titre edilmiştir. Çalışmalar 9 ana formülasyon üzerinde yapılmıştır. Toplam formülasyon 10 gram olmak üzere, çeşitli oranlarda (0.4, 0.5, 0.66, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5) YEM/Yard. YEM karışımları hazırlanmıştır. Bu karışım, yine belirlenen oranda yağ ile aynı beherde 70°C'a ısıtılmıştır. Bu formüle, bir büret vasıtasıyla damla damla su eklenerek emülsiyon sistemleri meydana getirilmiştir. Saydam noktanın elde edildiği su oranına karşı üçgen faz diyagramları çizilmiştir. En geniş mikroemülsiyon alanını veren YEM/Yard. YEM oranı, optimum formülasyonu belirlemek için seçilmiştir. Mikroemülsiyon bölgesinin ağırlık merkezindeki formülasyonun kararlılığı 15 gün ile sınırlı olduğundan, mikroemülsiyon ağırlık merkezine yakın, yine mikroemülsiyon bölgesinde bir başka oran seçilerek optimum bileşenler saptanmıştır. Aynı şekilde, bu formülasyona % 8 oranında etkin madde eklenmiştir.

Makroemülsiyon Formülasyonu Çalışmalarına Ait Bulgular

Makroemülsiyon formülasyonları, yöntemler Bölümü'nde anlatıldığı şekilde hazırlanmıştır. **Çizelge 5**'de formülasyon içerikleri verilmiştir.

Çizelge 5. Makroemülsiyon Formülasyonu Bileşenleri

Maddeler	Etkin Maddesiz Makroemülsiyon Formülasyonu (Y₃)	Etkin Maddeli Makroemülsiyon Formülasyonu (Y₄)
E vitamini	-	8
Kaprilik asit esteri	40	32
Tween[®] 80	8	16
PEG 400	8	-
Distile su	44	44

İncelenen kaynaklardan da yararlanılarak, makroemülsiyon formülasyonu ampirik olarak hazırlanmıştır (Trotta, 1990; Trotta ve ark., 1998; Bagwe ve ark., 2001).

Son yıllarda gelişen teknolojiler ile birlikte, mikroemülsiyon sistemleri başta farmasötik ve kozmetik alan olmak üzere biyoteknolojik alanda ve gıda endüstrisinde kullanım yeri bulmaktadır. Mikroemülsiyonlar, damlacık büyüklüklerinin ufaklığı nedeniyle saydam sistemlerdir. Bu saydamlık özellikle kozmetik sistemler için son derece çekici bir özelliktir. Mikroemülsiyonların, etkin maddenin terapötik etkisini arttırdığı ve daha kolay salım sağladığı bilinmektedir. Mikroemülsiyonlar ile kontrollü ve uzatılmış salım da sağlanabilmektedir (Bagwe ve ark., 2001).

Mikroemülsiyon sisteminin hazırlanmasındaki kolaylık ve termodinamik kararlılığı nedeniyle çalışmamızın etkin maddesi olan E vitamininin taşınması için bu sistem tercih edilmiştir (Jayakrishnan ve ark., 1983; Balcı, 1995). Yapılan kaynak incelemelerinde de, mikroemülsiyon sistemi ile E vitamininin taşınabildiği ve cilde uyumlu olduğu saptanmıştır (Duclairioir ve ark., 2002; Leonardi ve ark., 2002; Rangarajan ve Zatz, 2003). Y/S mikroemülsiyon sistemleri, özellikle topik kullanıma uygun sistemlerdir. Cilt tabakaları içinde modifiye dağılımları, yağda çözünen maddeler için kontrollü salım sağlamaları, düşük viskoziteleri ve ufak damlacık boyutlarından dolayı makroemülsiyonlara göre artan penetrasyon güçleri vardır. Çok düşük yüzey gerilim ve termodinamik kararlılıklarından dolayı mikroemülsiyonların kullanım süreleri uzundur (Diec ve ark., 2001).

Mikroemülsiyonların sınırlı çözünürlüğe sahip maddelerin çözünürlüğünü arttırdığı bilinmektedir (Constantinides ve ark., 1996). E vitamini yağda çözünen bir madde olduğu için, kararlılığını yağlı fazda koruyacağı düşünüldüğünden, sulu faz yerine yağlı faza eklenmiştir. Y/S mikroemülsiyon sistemlerinin cildin nemlenmesinde de etkisi vardır. Sistem cilde uygulandıktan sonra suyun buharlaşması ile geride kalan yağlı kısım ciltten transepidermal yolla su kaybını

engeller. E vitamininin nemlendirici etkisi nedeniyle de cilt neminde artış meydana gelir (Getsmann ve ark., 2002; Serup ve ark., 1998; Flynn ve ark., 2001).

Makroemülsiyon sistemleri, damlacık büyüklüklerinin yüksek olması nedeniyle fiziksel açıdan kararlı olmalarına rağmen termodinamik olarak kararsız sistemlerdir. Süt görünümlü olmaları saydam olmalarını da kozmetik amaçlı kullanımda sakınca oluşturur (Bagwe ve ark., 2001).

İnsanoğlu yaklaşık 85 yıldır vitaminlerle ilgili bilgi sahibidir. Organizmanın ana besin kaynaklarından biri olarak kabul edilirler. E vitamininin sadece koruyucu etkisinin değil, aynı zamanda tedavi edici etkisinin de olduğu belirlenmiştir. 8 farklı izomere sahiptir ve en etkili izomer α -tokoferol'dür. E vitamini, etkili bir antioksidan olarak serbest radikalleri tutucu etkiye sahiptir (Balcı, 1995; Papas, 1999; Lupo, 2001).

Ciltte oksidatif hasarların oluşumunu engellemek için antioksidan maddeler kullanılır. Dış etkenler ile oluşan serbest lipit radikalleri çevredeki oksijen ile reaksiyona girer ve lipit peroksit radikalini oluşturur. E vitamini, bu zincirleme reaksiyonu serbest radikalleri tutarak kırar. Ciltteki bağ dokusunu kuvvetlendirir ve esnekliğin artmasını sağlar (Balcı, 1995; Papas, 1999; Lupo, 2001).

Topik olarak uygulanan E vitamini cilde çok iyi nüfuz etmektedir. Yapılan çalışmalarda, E vitamininin, % 2-20 arasında kullanımlarının uygun olduğu bildirilmiştir (Balcı, 1995; Rangarajan ve Zatz, 2003). Genel cilt bakım ürünlerinde ise % 5-10, yara tedavisinde % 20'ye kadar çıkılmaktadır (Duclairoir ve ark., 2002; Leonardi ve ark., 2002). Tez çalışmamızda, nemlendirici ve antioksidan etkili formülasyon sistemleri için % 8 oranında E vitamini kullanılmıştır. E vitamini yağda çözünen bir vitamin olduğundan y/s sistemi tercih edilmiştir. Böylece, E vitamininin çevresel etmenlerden etkilenme olasılığı en aza indirileceği düşünülmüştür.

Cildin bağ dokusu %95 oranında kolajene sahiptir. Eğer yeterli miktarda E vitamini ile cilt korunmazsa serbest radikallerin meydana getirdiği hasarlar sonucunda kolajen sertleşir, cilt gevşer, kırışır ve esnekliğini kaybeder (Büyükköroğlu, 1998).

Tez çalışmamızda, yağlı faz olarak kaprilik asit esteri, sulu faz olarak distile su, YEM olarak Tween[®] 80 (polioksietilen sorbitan monooleat) ve yardımcı YEM olarak da PEG 400 kullanılmıştır. Bu dört bileşen de birbirleri ile ve cilt ile uyumlu maddelerdir; daha önce yapılan çalışmalar bunu göstermektedir (Jayakrishnan ve ark., 1983; Diec ve ark., 2001; Li ve ark., 2002). Topik sistemlerde, kullanılacak olan maddelerin iritan özellikte olmaması istenir.

Mikroemülsiyonlar en yaygın tanımıyla su, yağ, YEM ve yard. YEM karışımından oluşan sistemleridir. Bu iki fazlı sistemlerde sulu fazın yanında yağlı faz da bulunmaktadır. Yağlı faz olarak bitkisel yağlar veya yağimsı maddeler kullanılmaktadır. Tez çalışmamızda yağlı faz olarak trigliserit esteri olan kaprik/kaprilik asit esteri kullanılmıştır. Yapılan kaynak incelemelerinde, kaprilik asit esterinin bazı formülasyonlarda, emoliyan olarak kullanıldığı ve cilt ile uyumlu bir madde olduğu, iritan etkisinin bulunmadığı belirlenmiştir (Trotta ve ark., 1997; Diec ve ark., 2001; Getsmann ve ark., 2002). E vitamini, seçtiğimiz yağlı fazda kolaylıkla çözülmüştür.

Tween® 80'in (polioksietilen sorbitan monooleat), yani YEM'nin, incelenen kaynaklarda, topik kullanım için uygun olduğuna karar verilmiştir (Jayakrishnan ve ark., 1983; Li ve ark., 2002). Bu YEM, yüksek HLB değerine sahiptir (Lehmann ve ark., 2001). Dolayısıyla, y/s mikroemülsiyonu oluşturmak için çok uygundur. Sistemlerde kullanılan YEM, sistemin y/s veya s/y olmasını belirler (Attwood, 1992; Schueller ve Ramonowski, 1998). En uygun YEM pratik deneme ile bulunmuştur. YEM seçiminde, molekülün HLB değeri de göz önünde bulundurulmuştur. Basit emülsiyon sistemlerinde, YEM kullanımı yüzey gerilimi düşürmek için yeterliyken, mikroemülsiyon sistemlerinde Yard.YEM'ye ihtiyaç duyulmaktadır.

İki fazlı sistemlerde, yüzey gerilimini düşürmek amacıyla YEM'nin yanısıra Yard.YEM de kullanılmaktadır. Böylece, YEM'nin iritan özelliği de engellenmektedir. Yard.YEM olarak, genellikle, kısa ve orta zincirli alkoller kullanılır. İncelenen kaynaklarda, PEG 400'ün cilt ile uyumlu bir madde olduğu saptanmış ve çalışmamız için seçilmiştir (Jayakrishnan ve ark., 1983; Diec ve ark., 2001).

Katı Lipit Nanopartikül Formülasyonu Çalışmalarına Ait Bulgular

Yöntemler bölümünde anlatıldığı şekilde hazırlanan etkin maddeli ve etkin maddesiz formülasyonların içeriği Çizelge 6'da verilmiştir.

Çizelge 6. Katı Lipit Nanopartikül Formülasyonları

Maddeler	Etkin Maddesiz KLN (E₁)	Etkin Maddeli KLN (E₂)
Compritol® ATO 888	10 g	9.2 g
Tween® 80	6 g	6 g
Distile Su	84 g	84 g
E vitamini	-	0.8 g

Ön formülasyon çalışmaları Dynasan® 116, Compritol® ATO 888 ve stearik asit lipitleri kullanılarak yapılmıştır. YEM olarak Tyloxopol®, Tween® 80, Tego Care® ve Tween® 20 kullanılmıştır. Dynasan® 116 ile sırası ile tüm YEM'lerle farklı lipit-YEM karışımları hazırlanmıştır. Dynasan® 116 ile istenen parçacık boyutuna inilememiştir. Nanometre boyutunda parçacık elde edilememiştir. Stearik asit içeren formülasyonlarda, sırası ile, tüm YEM'ler ile farklı YEM oranlarında karışımlar hazırlanmıştır. Bu durumda, nanometre boyutuna inilememiş ve formülasyonlarda kremalaşma gözlenmiştir. Compritol® ATO 888 içeren formülasyonlarda en uygun parçacık boyutu Tween® 80 ile elde edilmiştir. Uygun parçacık boyutu elde edilen sisteme, etkin madde, katı lipit eridikten sonra yağlı faza eklenmiştir.

Kolloidal ilaç taşıyıcı sistemler, son yıllarda farmasötik ve kozmetik alanda yoğun olarak çalışılan bir konudur. İyi ilaç yüklenme kapasiteleri, kontrollü salım

olanakları, hedeflenebilmeleri, lipofilik ve hidrofilik etkin maddelerle çalışabilme, akut ve kronik toksisiteye neden olmamaları sebebi ile KLN'ler ilgi çeken ve çok çalışılan ilaç taşıyıcı sistemlerdir (Mehnert ve Mäder, 2001). Aynı zamanda, KLN sistemleri, kozmetik etkili maddelerin taşınmasında da umut vaat etmektedir, KLN'lerin etkin maddenin kimyasal bozunmadan korunması, kontrollü salım sağlanması, nem tutucu etkisi ve UV ışınlarını süzücü etkisi bulunmaktadır (Wissing ve Müller, 2002). Bu çalışmada, KLN sisteminin seçilmesinin nedeni, lipofilik karakterli E vitamini için iyi bir taşıyıcı sistem olduğunun düşünülmesi, nem tutucu etkisi ve kontrollü salım yeteneğidir.

Moleküler Baskılı Polimer Formülasyonu Çalışmalarına Ait Bulgular

Yöntemler Bölümü'nde anlatıldığı şekilde hazırlanan etkin maddeli ve etkin maddesiz formülasyonların içeriği **Çizelge 7** ve **Çizelge 8**'de verilmiştir.

Çizelge 7. HMDI Çapraz Bağlayıcısı ile Hazırlanan Mikroküre Formülasyonları

Maddeler	NIP _(HMDI)	M ₁	M ₂	M ₃
β-CyD	1 mmol	1 mmol	1 mmol	1 mmol
E vitamini	-	1 mmol	2 mmol	3 mmol
HMDI	28 mmol	28 mmol	28 mmol	28 mmol
DMSO	50 mL	50 mL	50 mL	50 mL

Çizelge 8. TDI Çapraz Bağlayıcısı ile Hazırlanan Mikroküre Formülasyonları

Maddeler	NIP _(TDI)	F ₁	F ₂	F ₃
β-CyD	1 mmol	1 mmol	1 mmol	1 mmol
E vitamini	-	1 mmol	2 mmol	3 mmol
TDI	28 mmol	28 mmol	28 mmol	28 mmol
DMSO	50 mL	50 mL	50 mL	50 mL

İlaç taşıyıcı sistemler arasında MIP'ler yeni fakat son derece ilgi çeken sistemlerdir. Polimerik maddeler genel olarak ilaç taşıyıcı sistemlerde implant şeklinde sunulmuştur, etkin madde, sistemlerde polimer matriste dağıtılmış, uzatılmış etki ve kontrollü salım hedeflenmiştir. Halen, polimer kaynaklı ilaç taşıyıcı sistemlerde pratik uygulama problemleri bulunmaktadır. Polimer baskılı mikroküre formülasyonları da uzatılmış etki ve kontrollü salım amaçlı olarak hazırlanmaktadır (Cunliffe ve ark., 2005; Sellergren ve Allender, 2005).

MIP'ler, ilaç taşıyıcı sistem teknolojisinde umut verici geleceğe sahiptir (Alvarez-Lorenzo ve Concheiro, 2004). Kozmetik alanda MIP sistemler ile ilgili hiçbir çalışma olmaması ve E vitamininin cilt yüzeyinde kontrollü salımı ve etkin

maddenin kararlılığını koruyacak yeni taşıyıcı sistem uygulaması için MIP formülasyonu seçilmiştir.

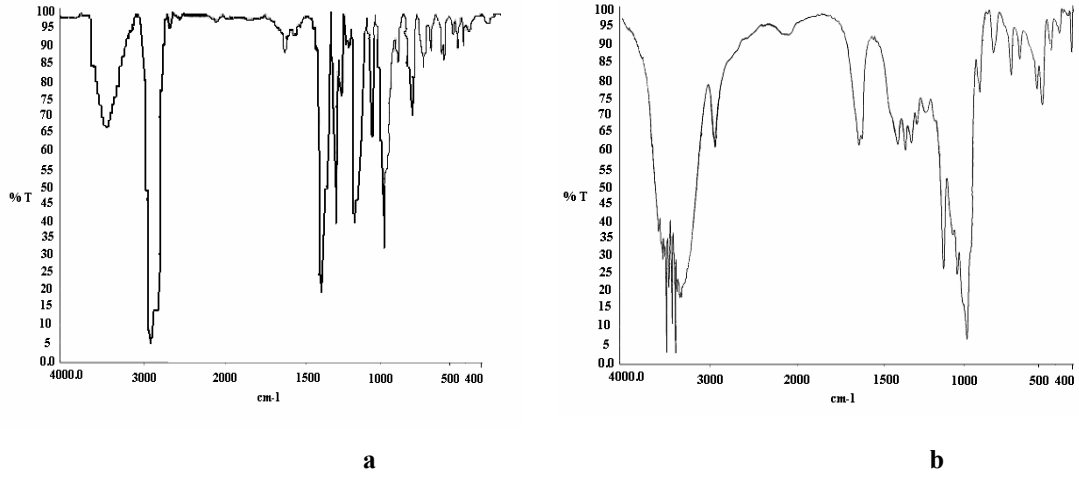
İncelenen kaynaklar sonucunda, E vitamini bellekli polimer, β -CyD ile vitamin E'nin DMSO ortamında HMDI ile çapraz bağ kurması ile oluşturulmuştur (Asanuma ve ark., 1988). Etkin madde ve polimer, porojen ortamda dağıtıldıktan sonra ortama çapraz bağlayıcı ajan eklenmesi ve uygun karıştırma koşulları ve sıcaklık sayesinde polimerik parçacıklar elde edilmiştir. Sıcaklık artışına bağlı olarak parçacık boyutunda da artış gözlenmiştir. İncelenen bir kaynakta farklı yöntemlerle hazırlanan mikrokürelerin bağlama kapasiteleri incelenmiş ve süspansiyon polimerizasyonunun diğer yöntemlere göre bağlama kapasitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Perez-Moral ve Mayes, 2004). Ancak, laboratuvar koşullarımızda monomerden hareketle süspansiyon polimerizasyonu yapmak mümkün olmadığı için, çapraz bağlama ile MIP hazırlama yöntemi kullanılmıştır. β -CyD:Vitamin E, 1:1, 1:2 ve 1:3 oranında çalışılmıştır. Desorpsiyon işlemi sonunda, en ideal bağlamanın 1:1 oranında % 84 olduğu gözlenmiştir. TDI ile hazırlanan formülasyonlarda polimerizasyon sonucunda jel sıcakken oluşmamış, soğumanın ardından jel oluşumu gözlenmiştir. Baskılamanın sağlanamadığı düşünülmüştür. M₁, M₂, M₃ formülasyonlarında, polimerizasyonun ardından jel oluşumu gözlenmiştir; yapılan analizler sonucunda da baskılanmış mikrokürelerin elde edildiği görülmüştür.

Bu çalışmada, β -CyD ile yapılan MIP sistemi başarılı olarak elde edilmiştir (Schneiderman ve Stalcup, 2000; Egawa ve ark., 2005). Kaynaklara göre, DMSO, diizosiyanat grubuna inerttir. Çözücü olarak su kullanılmamıştır, çünkü su diizosiyanat grubunun çapraz bağlayıcılığını engellemektedir. DMSO'nun porojen olarak moleküler baskılama teknolojisinde tercih edildiği bir çok çalışmada görülmüştür (Spizzirri ve Peppas, 2005; Donga ve ark., 2007).

Compritol ve Etkin Madde ile Yapılan Analizler

IR Spektrumu

Compritol[®]'ün ve E vitamininin IR spektrumları 400-4000 cm⁻¹ aralığında potasyum bromür ile hazırlanan diskler kullanılarak çekilmiştir. Bu incelemeye ait spektrumlar **Şekil 18**'de verilmiştir.



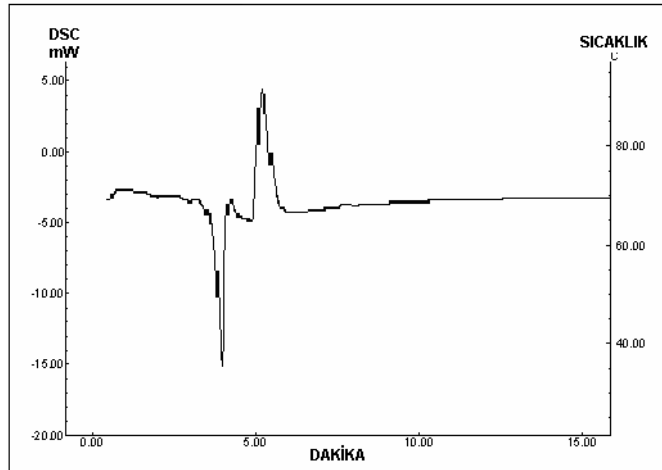
Şekil 18. IR Spektrumlar
a: Compritol; b: E Vitamini

Erime Derecesi Tayini

Compritol[®]'ün erime derecesi, 69°C olarak bulunmuştur.

Termal Analiz

Compritol[®]'ün termal analizi, 200 mL.dk⁻¹ azot gazı akış hızı, 5K.dk⁻¹ ısı artışında, DSC ile gerçekleştirilmiştir. Termal analiz profili Şekil 19'da verilmiştir.

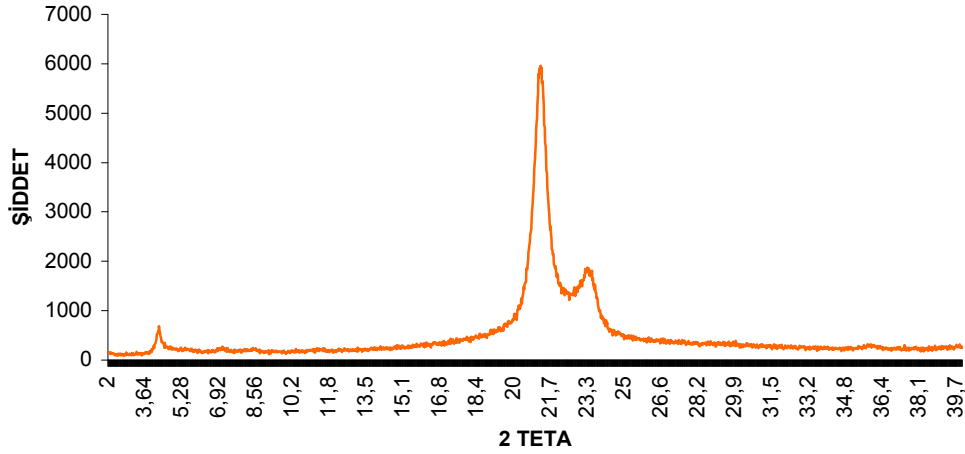


Şekil 19. Compritol[®]'e Ait DSC Termogramı

Compritol[®]'ün termal analizi sonucu erime derecesinin 72°C olduğu görülmüştür.

X-Işını Kırınımı

Compritol[®]'ün X-ışını kırınım profili Şekil 20'de verilmiştir.



Şekil 20. Compritol®'e Ait X-Işını Kırınım Profili

Mikroemülsiyon ve Makroemülsiyon Formülasyonlarında Yapılan Karakterizasyon ve Kararlılık Çalışmalarına Ait Bulgular

Fiziksel Görünümleri

Taze hazırlanmış mikroemülsiyon ve makroemülsiyon formülasyonlarında fiziksel görünümeler incelenmiş, mikroemülsiyonlar saydam ve tekdüze, makroemülsiyon homojen ve tekdüze olarak kaydedilmiştir.

Hazırlanan formülasyonların 0. zamanı takiben, 15., 30., 60. gün, 3. ve 6. ayda, 4°C, 25°C, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen örneklerinin de fiziksel görünümleri incelenmiştir.

Buna göre 6. aya kadar etkin maddesiz mikroemülsiyon, E vitaminli mikroemülsiyon, E vitaminli makroemülsiyon ve boş makroemülsiyon formülasyonlarının görünümünde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Mikroemülsiyon formülasyonunun fiziksel kararlılığının makroemülsiyon formülasyonuna göre yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tip Tayini

Taze hazırlanmış mikroemülsiyon ve makroemülsiyon formülasyonlarında emülsiyon tipi su-içinde-yağ (y/s) olarak belirlenmiştir.

Formülasyonların 0. zamanı takiben, 15., 30., 60. gün, 3. ve 6. ayda, 4°C, 25°C, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen örneklerinde formülasyon tipine bakılmış; formülasyonların tipinin değişmediği ve su-içinde-yağ (y/s) olduğu belirlenmiştir.

Tez çalışmasında kararlı y/s mikroemülsiyon ve makroemülsiyon sistemlerinin hazırlanması amaçlanmıştır. Buna göre, YEM ve Yard.YEM seçilmiş ve hazırlama bu doğrultuda yapılmıştır. 0. zamandaki formülasyonların dış fazı seyreltilmiş ve süt görümlü homojen sistem elde edilmiştir. Aynı çalışma, 15. gün, 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ayda da yapılmış ve sistemlerin y/s olduğu, zamanla tipinin değişime uğramadığı görülmüştür.

Elektriksel İletkenlik

0. zamanı takiben, 15., 30., 60. gün ve 3. ve 6. ayda, 4°C, 25°C, 40°C ve 40°C +% 60 bağıl nemde bekletilen örneklerin oda sıcaklığındaki elektriksel iletkenlikleri, iletkenlik ölçer ile ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar, **Çizelge 9**, **Çizelge 10**, **Çizelge 11** ve **Çizelge 12**'de gösterilmiştir.

Çizelge 9. Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış Etkin Maddesiz Mikroemülsiyon Formülasyonuna (Y₁) Ait Elektriksel İletkenlik Değerleri (n=3)

İletkenlik ($\mu\text{S.cm}^{-1}$) \pm Standart Hata				
Zaman	Saklama Koşulları			
	25°C	4°C	40°C	40°C +% 60 nem
0. Zaman	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000
15. gün	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000
1. Ay	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000
2. Ay	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000
3. Ay	3.000 \pm 0.000	2.333 \pm 0.333	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000
6. Ay	3.000 \pm 0.000	2.182 \pm 0.000	2.842 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000

Çizelge 10. Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış E Vitaminli Mikroemülsiyon Formülasyonuna (Y₂) Ait Elektriksel İletkenlik Değerleri (n=3)

İletkenlik ($\mu\text{S.cm}^{-1}$) \pm Standart Hata				
Zaman	Saklama Koşulları			
	25°C	4°C	40°C	40°C +% 60 nem
0. Zaman	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000
15. gün	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000
1. Ay	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000	3.000 \pm 0.000
2. Ay	2.000 \pm 0.000	2.000 \pm 0.000	2.000 \pm 0.000	2.000 \pm 0.000
3. Ay	2.000 \pm 0.000	2.000 \pm 0.000	2.000 \pm 0.000	2.000 \pm 0.000
6. Ay	2.000 \pm 0.000	1.982 \pm 0.000	2.000 \pm 0.000	2.000 \pm 0.000

Çizelge 11. Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış Etkin Maddesiz Makroemülsiyon Formülasyonuna (Y₃) Ait Elektriksel İletkenlik Değerleri (n=3)

İletkenlik ($\mu\text{S.cm}^{-1}$) \pm Standart Hata				
Zaman	Saklama Koşulları			
	25°C	4°C	40°C	40°C +% 60 nem
0. Zaman	79.000 \pm 0.333	79.000 \pm 0.333	79.000 \pm 0.333	79.000 \pm 0.333
15. gün	80.000 \pm 0.000	80.000 \pm 0.000	78.333 \pm 0.577	80.000 \pm 0.000
1. Ay	79.333 \pm 0.577	80.000 \pm 0.000	77.500 \pm 1.378	80.000 \pm 0.000
2. Ay	80.000 \pm 0.000	82.333 \pm 0.000	76.666 \pm 0.333	80.333 \pm 0.333
3. Ay	79.666 \pm 0.577	80.666 \pm 0.333	76.888 \pm 1.537	80.666 \pm 1.154
6. Ay	80.333 \pm 0.000	80.666 \pm 0.333	76.000 \pm 0.000	80.666 \pm 1.154

Çizelge 12. Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış E Vitaminli Makroemülsiyon Formülasyonuna (Y₄) Ait Elektriksel İletkenlik Değerleri (n=3)

İletkenlik ($\mu\text{S.cm}^{-1}$) \pm Standart Hata				
Zaman	Saklama Koşulları			
	25°C	4°C	40°C	40°C +% 60 nem
0. Zaman	80.000 \pm 0.333	80.000 \pm 0.333	80.000 \pm 0.333	80.000 \pm 0.333
15. gün	80.000 \pm 0.000	81.666 \pm 0.333	78.666 \pm 1.856	80.000 \pm 0.000
1. Ay	79.333 \pm 0.333	82.000 \pm 0.577	76.333 \pm 0.333	80.666 \pm 0.666
2. Ay	81.000 \pm 0.000	83.333 \pm 0.333	76.666 \pm 0.333	80.333 \pm 0.333
3. Ay	80.333 \pm 0.333	80.666 \pm 0.333	76.666 \pm 0.333	80.333 \pm 0.333
6. Ay	80.333 \pm 0.333	80.100 \pm 0.333	76.666 \pm 0.333	80.122 \pm 0.333

İncelen kaynaklarda, tip tayini için iletkenlik ölçümünün önemli bir parametre olduğu görülmüştür. Y/S emülsiyon sistemlerinin elektriksel iletkenliği s/y sistemlerine göre daha yüksektir. Zamanla su fazında meydana gelen artış ve koagülasyonla, iletkenlik artar ya da azalır (http-5). Yaptığımız çalışmada, mikroemülsiyon ve makroemülsiyon sistemlerinin elektriksel iletkenliği

incelenmiş ve meydana gelen değişim anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Sistemlerin tiplerinde bir değişim olmadığı gözlenmiştir.

pH Değerleri

Taze hazırlanmış mikroemülsiyon ve makroemülsiyon formülasyonlarında pH ölçer ile pH ölçümü yapılmıştır. 0. zamanı takiben, 15., 30., 60. gün, 3. ve 6. ayda, 4°C, 25°C, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen örneklerin pH değerleri pH-metre kullanılarak ölçülmüştür. Sonuçlar, **Çizelge 13**, **Çizelge 14**, **Çizelge 15** ve **Çizelge 16**'da verilmiştir.

Çizelge 13. Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış Etkin Maddesiz Mikroemülsiyon Formülasyonuna (Y₁) Ait pH Değerleri (n=3)

pH ± Standart Hata				
Zaman	Saklama Koşulları			
	25°C	4°C	40°C	40°C +% 60 nem
0. Zaman	7.08±0.00	7.08±0.00	7.08±0.00	7.08±0.00
15. gün	7.82±0.00	7.43±0.03	7.75±0.00	7.41±0.00
1. Ay	7.50±0.00	7.32±0.00	7.51±0.00	7.40±0.00
2. Ay	7.11±0.00	7.11±0.00	7.10±0.00	7.16±0.00
3. Ay	7.12±0.00	7.12±0.00	7.14±0.00	7.17±0.00
6. Ay	7.12±0.00	7.10±0.00	7.14±0.00	7.15±0.00

Çizelge 14. Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış E Vitaminli Mikroemülsiyon Formülasyonuna (Y₂) Ait pH Değerleri (n=3)

pH ± Standart Hata				
Zaman	Saklama Koşulları			
	25°C	4°C	40°C	40°C +% 60 nem
0. Zaman	7.08±0.00	7.08±0.00	7.08±0.00	7.08±0.00
15. gün	7.14±0.00	7.13±0.00	7.12±0.00	7.13±0.00
1. Ay	7.13±0.00	7.12±0.00	7.08±0.03	7.17±0.00
2. Ay	7.17±0.00	7.18±0.00	7.10±0.00	7.20±0.00
3. Ay	7.18±0.00	7.17±0.00	7.14±0.00	7.20±0.00
6. Ay	7.13±0.00	6.94±0.00	7.10±0.00	7.17±0.00

Çizelge 15. Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış Etkin Maddesiz Makroemülsiyon Formülasyonuna (Y₃) Ait pH Değerleri (n=3)

pH ± Standart Hata				
Zaman	Saklama Koşulları			
	25°C	4°C	40°C	40°C +% 60 nem
0. Zaman	7.08±0.00	7.08±0.00	7.08±0.00	7.08±0.00
15. gün	6.83±0.00	6.75±0.00	6.48±0.00	6.56±0.00
1. Ay	6.82±0.00	6.69±0.00	6.41±0.00	6.51±0.00
2. Ay	7.85±0.00	6.67±0.00	7.40±0.00	7.20±0.00
3. Ay	6.89±0.00	6.61±0.00	7.11±0.00	6.88±0.00
6. Ay	6.89±0.00	6.60±0.00	7.11±0.00	6.81±0.00

Çizelge 16. Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış E Vitaminli Makroemülsiyon Formülasyonuna (Y₄) Ait pH Değerleri (n=3)

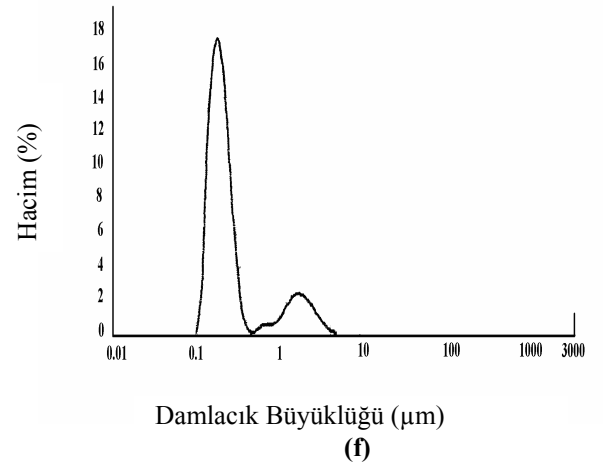
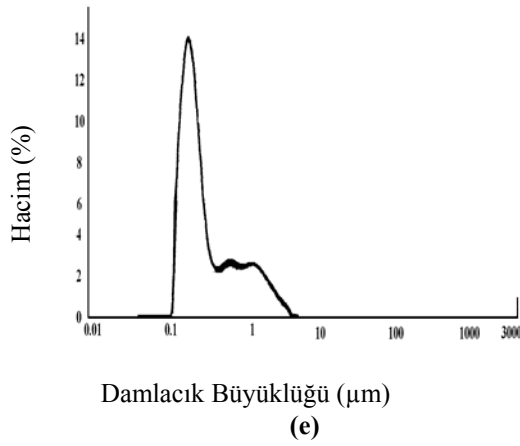
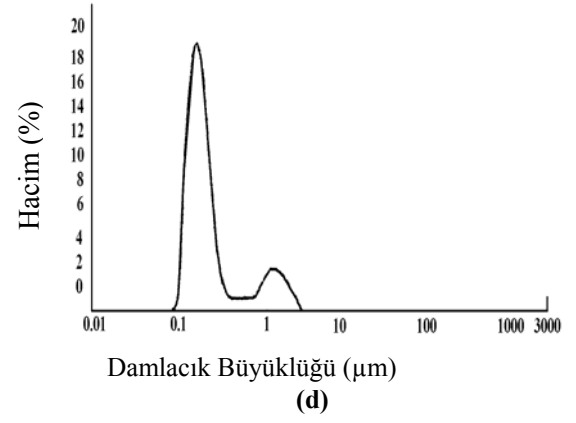
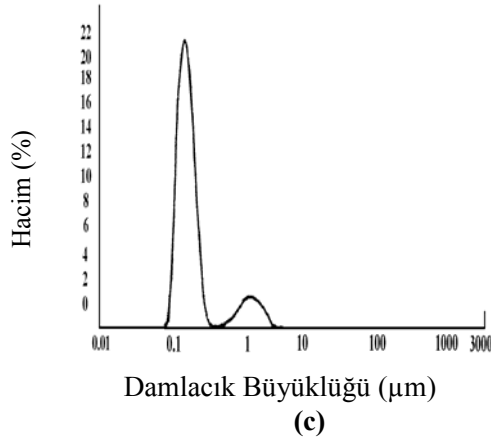
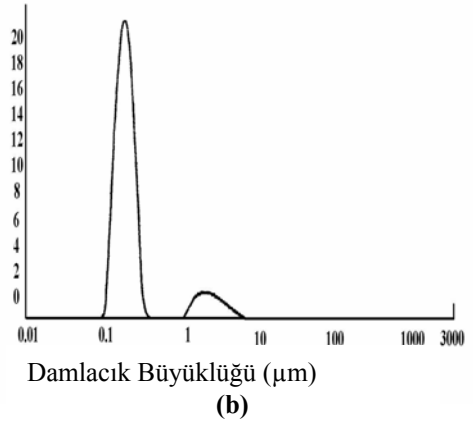
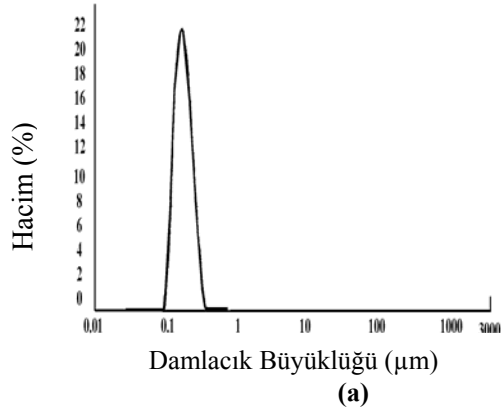
pH ± Standart Hata				
Zaman	Saklama Koşulları			
	25°C	4°C	40°C	40°C +% 60 nem
0. Zaman	7.08±0.00	7.08±0.00	7.08±0.00	7.08±0.00
15. gün	6.80±0.00	6.71±0.00	6.43±0.00	6.73±0.00
1. Ay	6.92±0.00	6.99±0.00	6.50±0.00	6.81±0.00
2. Ay	7.17±0.00	6.977±0.00	7.10±0.00	7.20±0.00
3. Ay	6.99±0.00	6.91±0.00	7.01±0.00	6.83±0.01
6. Ay	6.78±0.00	6.82±0.00	6.91±0.00	6.73±0.01

Hazırlanan formülasyonlarda 15. gün, 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ayda pH metre ile pH ölçümleri yapılmıştır. pH ölçümleri ile emülsiyon formülasyonlarının kararlılıkları hakkında bilgi edinilir. Hazırlanan formülasyonların pH'sı 6.41–7.86 arasında değişim göstermiştir. Bu oran cilt tarafından tamponlanabilecek düzeydedir. pH'lar arasındaki fark istatistiksel analizde anlamlı bulunmamıştır

($p>0.05$). Dolayısıyla, formülasyonların kararlılığında bir değişme olmadığı anlaşılmıştır.

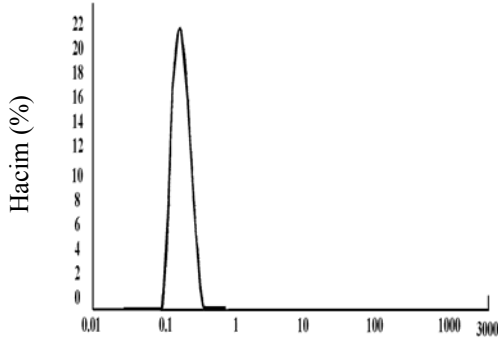
Damlacık Büyüklük Dağılımları

0. zamanı takiben, 15., 30., 60. gün, 3. ve 6. ayda, 4°C, 25°C, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen örneklerin damlacık büyüklüğü dağılımı, damlacık boyutu ölçer ile belirlenmiştir. Formülasyon Y₁, Y₂, Y₃ ve Y₄'e ait ölçüm sonuçları, sırasıyla, **Çizelge 17**, **Çizelge 18**, **Çizelge 19** ve **Çizelge 20**'de gösterilmiştir. Y₂ ve Y₄ formülasyonlarının farklı koşullarda saklanmalarının ardından, damlacık boyut dağılımları **Şekil 21-Şekil 28**'de sunulmuştur.



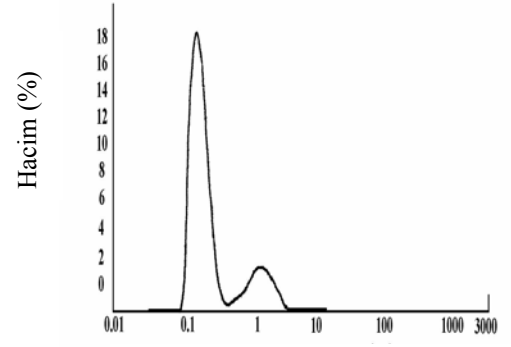
Şekil 21. Y₂ Formülasyonunun 25°C'daki Damlacık Büyüklüğü Dağılımları

a: 0. Zaman; b: 15. Gün; c: 1. Ay ; d: 2. Ay; e: 3. Ay; f: 6.Ay



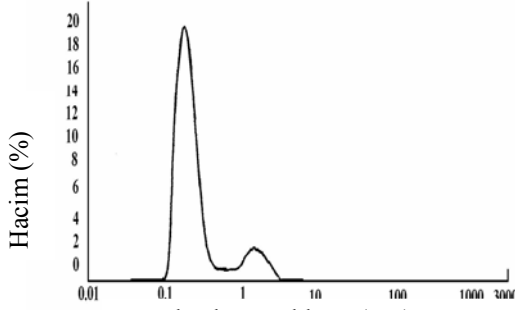
Damlacık Büyüklüğü (μm)

(a)



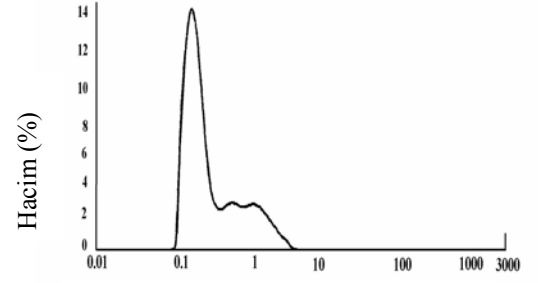
Damlacık Büyüklüğü (μm)

(b)



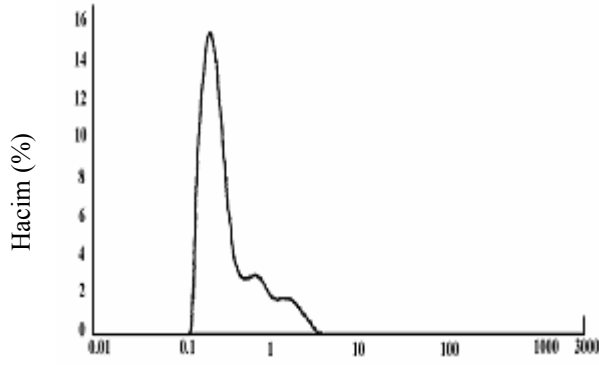
Damlacık Büyüklüğü (μm)

(c)



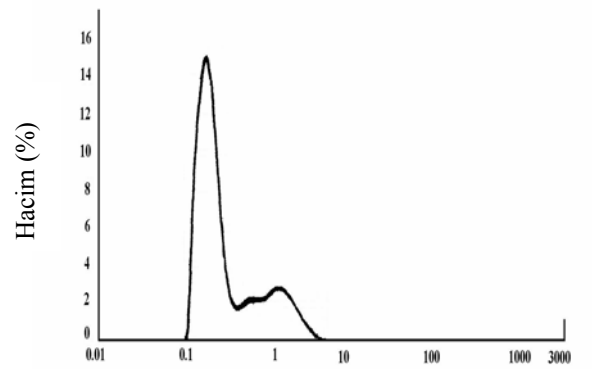
Damlacık Büyüklüğü (μm)

(d)



Damlacık Büyüklüğü (μm)

(e)

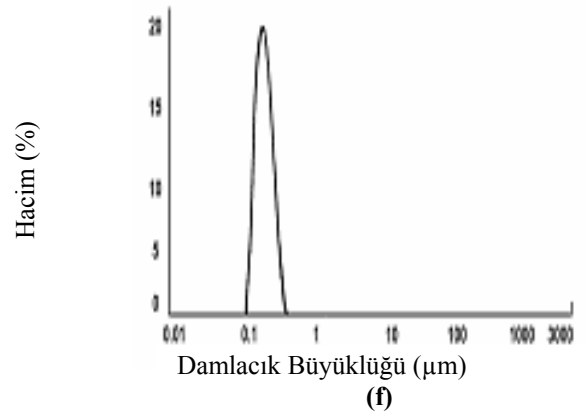
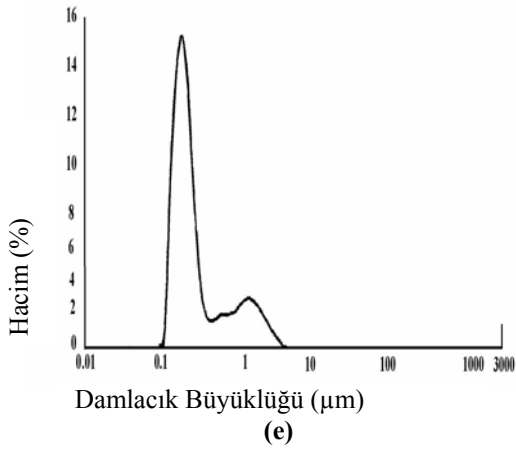
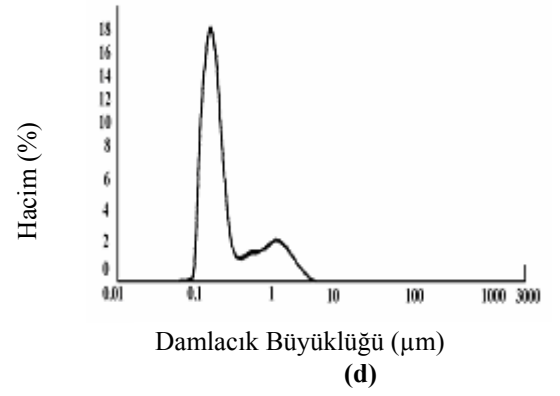
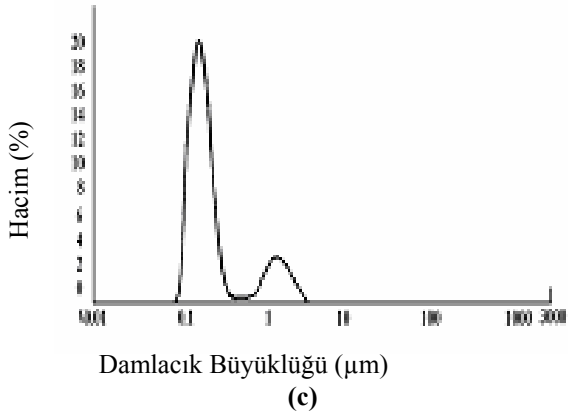
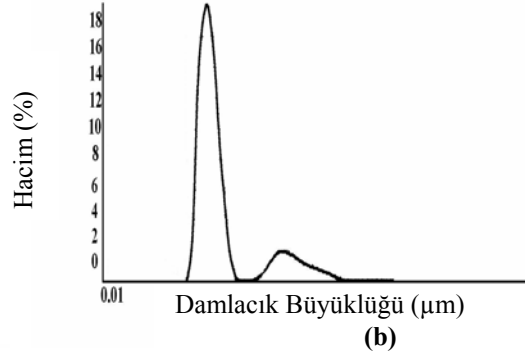
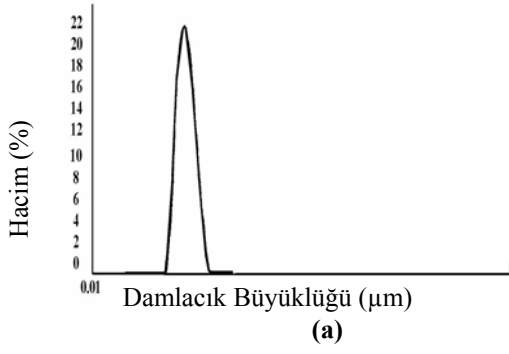


Damlacık Büyüklüğü (μm)

(f)

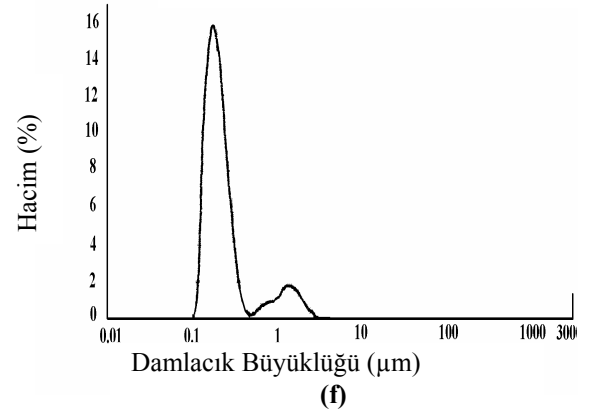
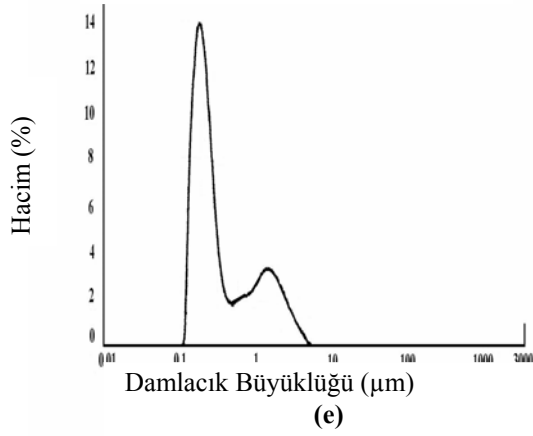
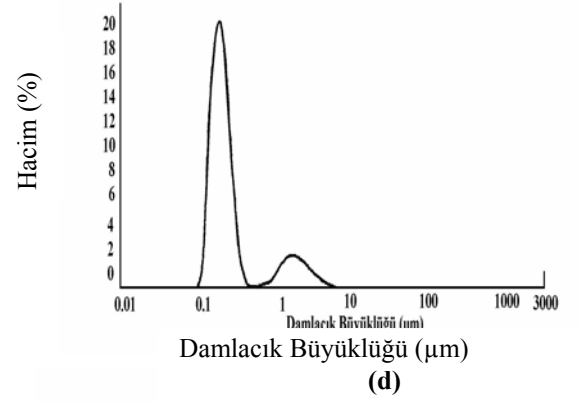
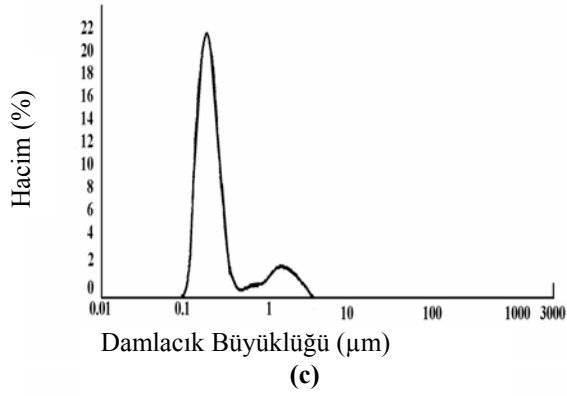
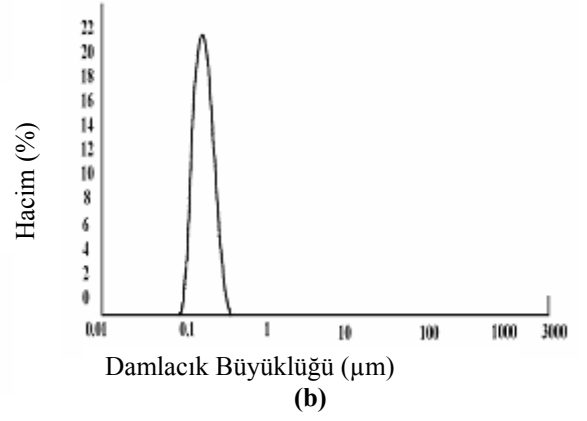
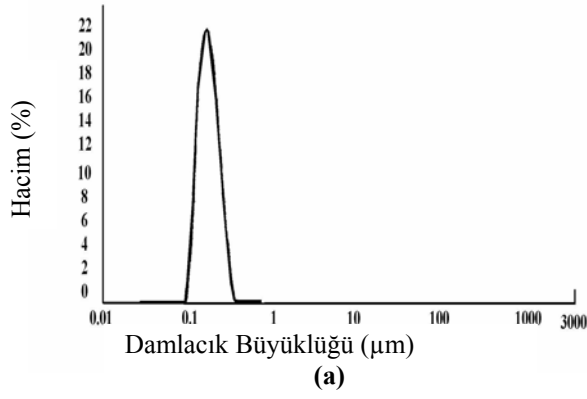
Şekil 22. Y₂ Formülasyonunun 4°C'daki Damlacık Büyüklüğü Dağılımları

a: 0. Zaman; b: 15. Gün; c: 1. Ay ; d: 2. Ay; e: 3. Ay; f: 6.Ay



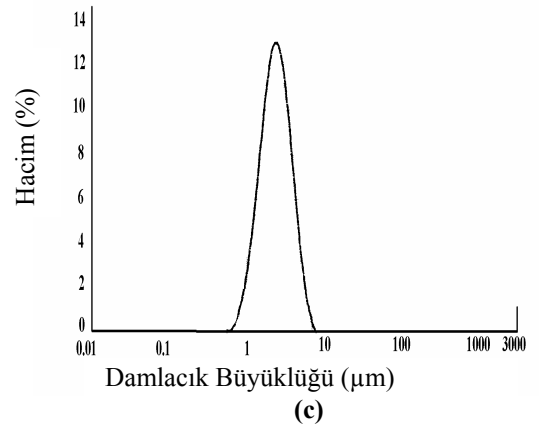
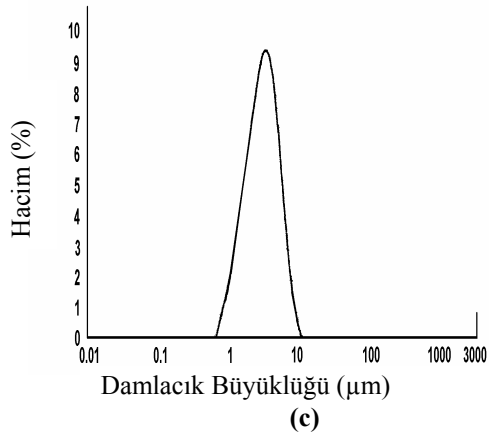
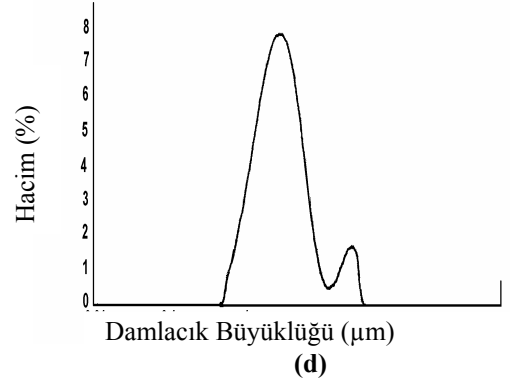
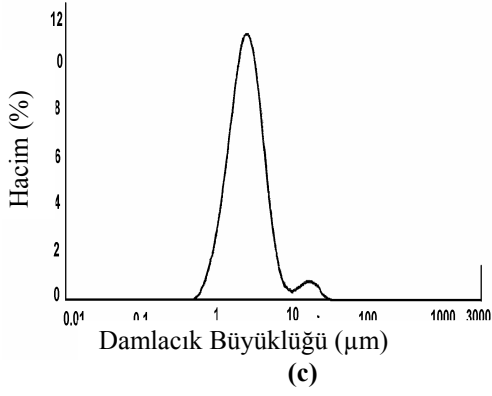
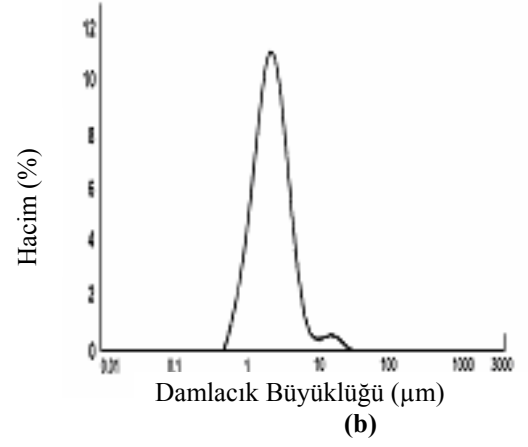
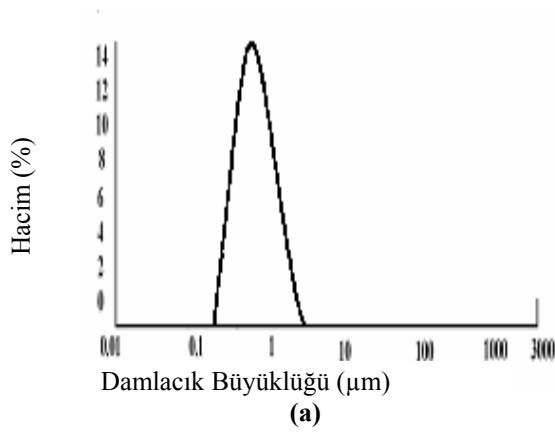
Şekil 23. Y₂ Formülasyonunun 40°C'daki Damlacık Büyüklüğü Dağılımları

a: 0. Zaman; b: 15. Gün; c: 1. Ay ; d: 2. Ay; e: 3. Ay; f: 6. Ay



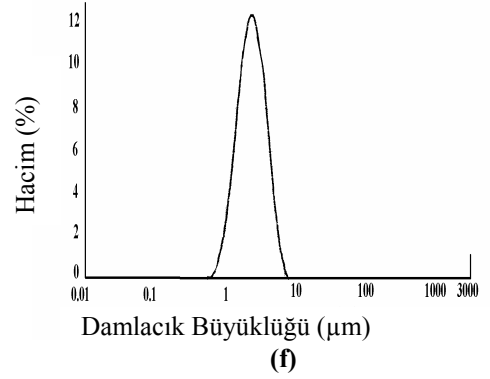
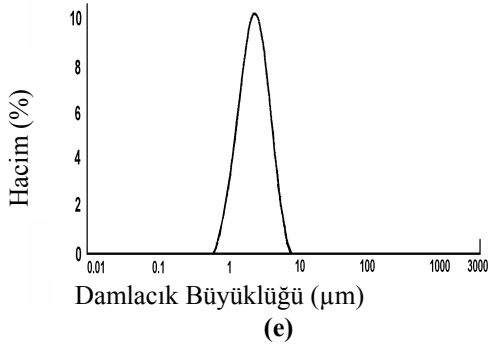
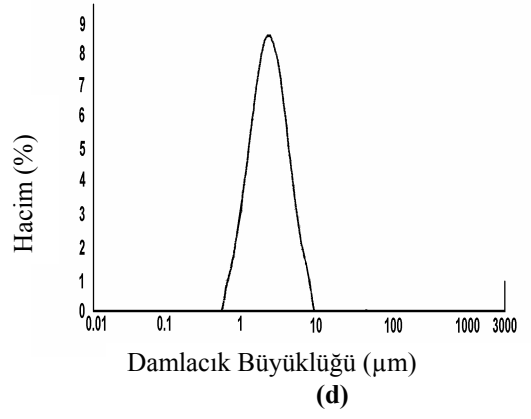
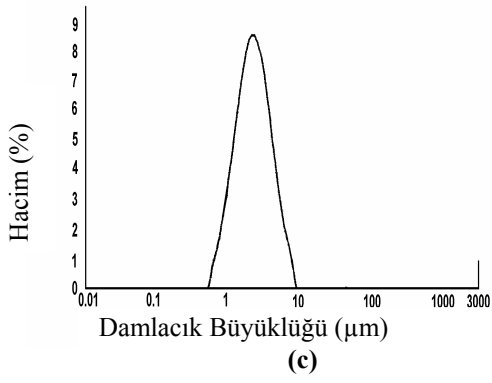
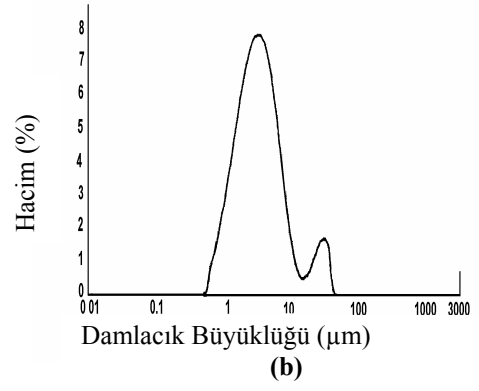
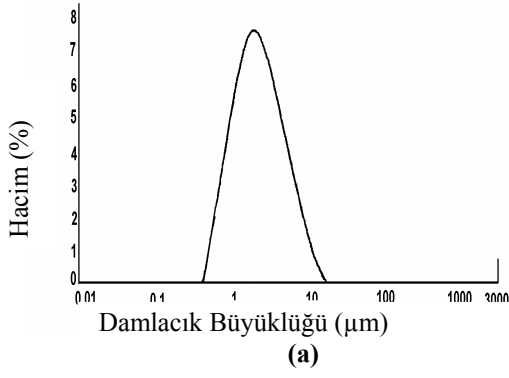
Şekil 24. Y₂ Formülasyonunun 40°C ve %60 Bağıl Nemdeki Damlacık Büyüklüğü Dağılımları

a: 0. Zaman; b: 15. Gün; c: 1. Ay; d: 2. Ay; e: 3. Ay; f: 6. Ay



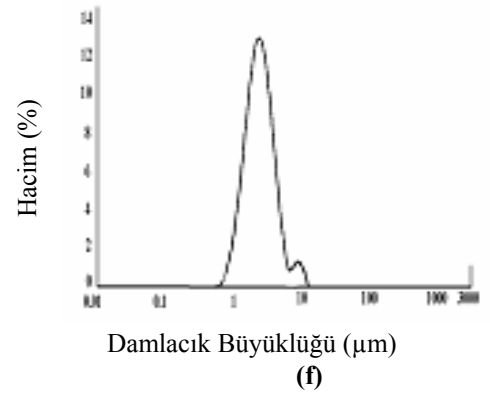
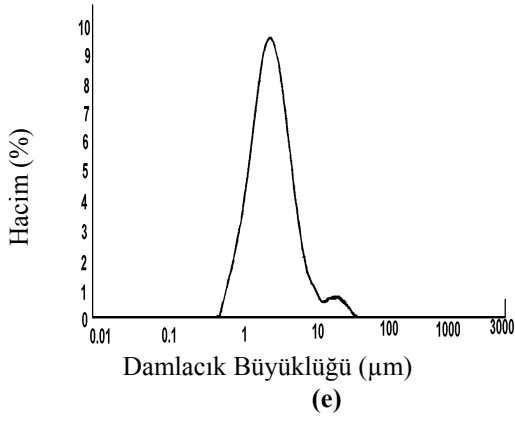
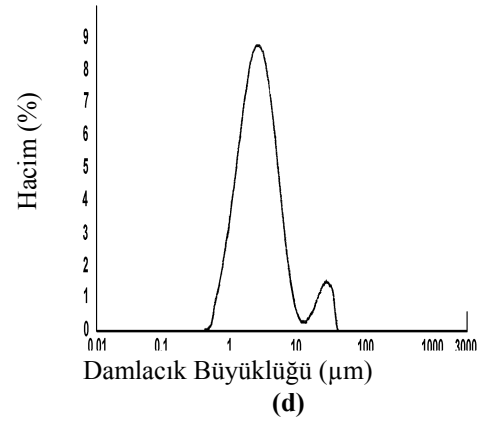
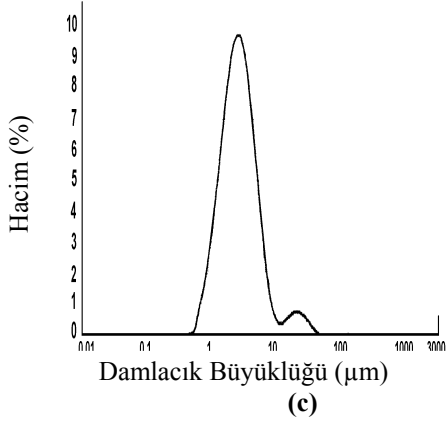
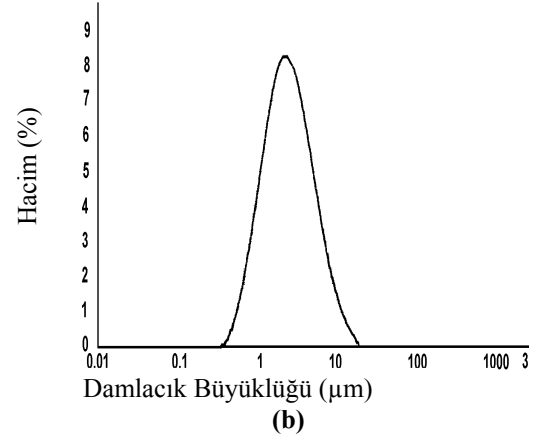
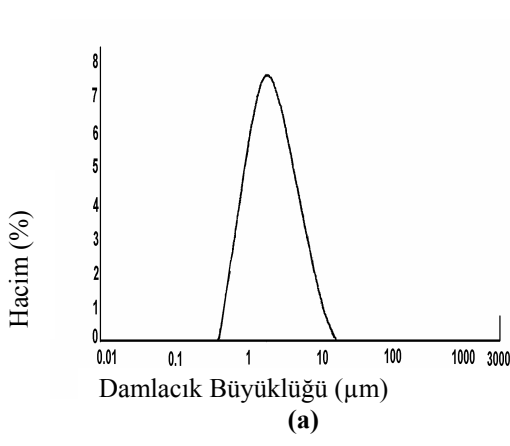
Şekil 25. Y₄ Formülasyonunun 25°C'daki Damlacık Büyüklüğü Dağılımları

a: 0. Zaman; b: 15. Gün; c: 1. Ay ; d: 2. Ay; e: 3. Ay; f: 6. Ay



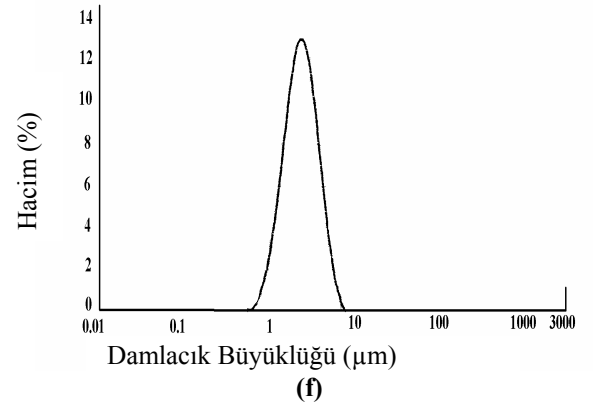
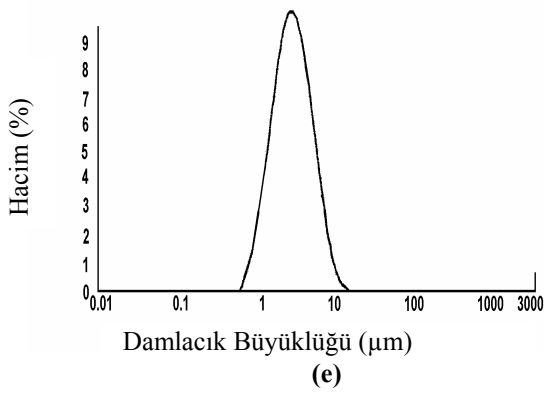
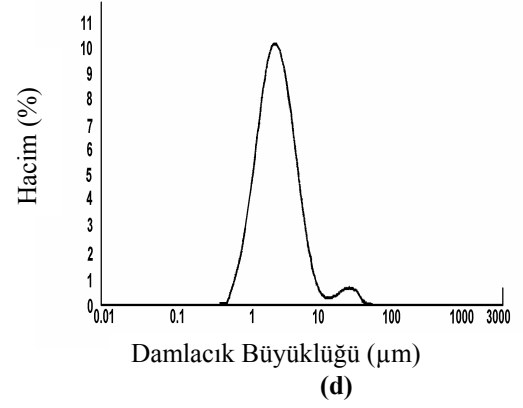
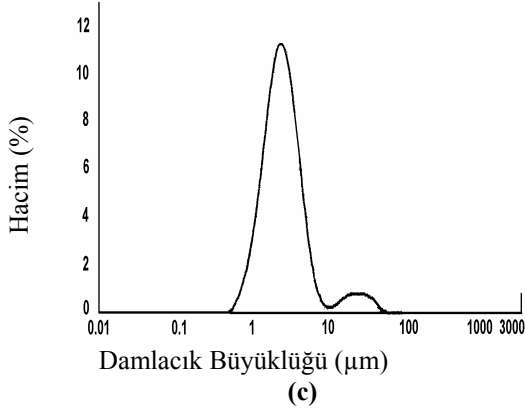
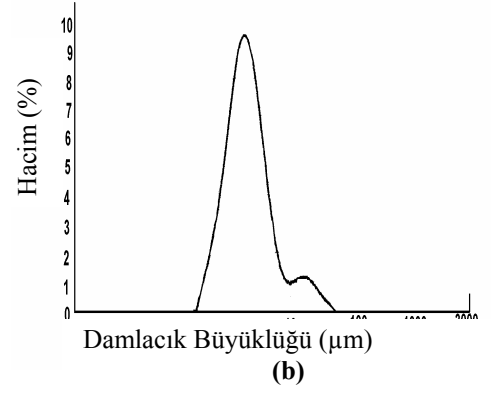
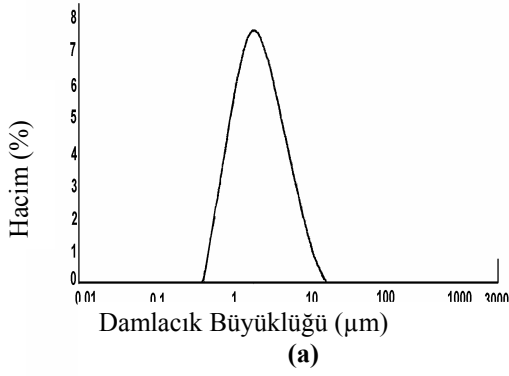
Şekil 26. Y₄ Formülasyonunun 4°C'daki Damlacık Büyüklüğü Dağılımları

a: 0. Zaman; b: 15. Gün; c: 1. Ay ; d: 2. Ay; e: 3. Ay; f: 6. Ay



Şekil 27. Y₄ Formülasyonunun 40°C'daki Damlacık Büyüklüğü Dağılımları

a: 0. Zaman; b: 15. Gün; c: 1. Ay; d: 2. Ay; e: 3. Ay; f: 6. Ay



Şekil 28. Y₄ Formülasyonunun 40°C ve %60 Bağıl Nemdeki Damlacık Büyüklüğü Dağılımları

a: 0. Zaman; b: 15. Gün; c: 1. Ay; d: 2. Ay; e: 3. Ay; f: 6. Ay

Çizelge 17. Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış Etkin Maddesiz Mikroemülsiyon Formülasyonuna (Y₁) Ait Ortalama Damlacık Büyüklüğü (n=3)

Ortalama Damlacık Büyüklüğü (µm) ± Standart Hata				
Zaman	Saklama Koşulları			
	25°C	4°C	40°C	40°C +% 60 nem
0. Zaman	0.192±0.000	0.192±0.000	0.192±0.000	0.192±0.000
15. gün	0.192±0.000	0.233±0.000	0.211±0.001	0.227±0.000
1. Ay	0.232±0.000	0.237±0.000	0.213±0.000	0.230±0.000
2. Ay	0.235±0.000	0.243±0.000	0.214±0.000	0.272±0.000
3. Ay	0.269±0.000	0.253±0.000	0.243±0.001	0.273±0.001
6. Ay	0.267±0.000	0.254±0.000	0.249±0.000	0.253±0.000

Çizelge 18. Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış E Vitaminli Mikroemülsiyon Formülasyonuna (Y₂) Ait Ortalama Damlacık Büyüklüğü (n=3)

Ortalama Damlacık Büyüklüğü (µm) ± Standart Hata				
Zaman	Saklama Koşulları			
	25°C	4°C	40°C	40°C +% 60 nem
0. Zaman	0.183±0.000	0.183±0.000	0.183±0.000	0.183±0.000
15. gün	0.189±0.000	0.210±0.000	0.202±0.000	0.186±0.000
1. Ay	0.197±0.000	0.213±0.000	0.219±0.000	0.209±0.000
2. Ay	0.219±0.000	0.226±0.000	0.225±0.000	0.206±0.000
3. Ay	0.223±0.000	0.247±0.000	0.269±0.000	0.242±0.000
6. Ay	0.221±0.000	0.258±0.000	0.272±0.000	0.240±0.000

Çizelge 19. Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış Etkin Maddesiz Makroemülsiyon Formülasyonuna (Y₃) Ait Ortalama Damlacık Büyüklüğü (n=3)

Ortalama Damlacık Büyüklüğü (µm) ± Standart Hata				
Zaman	Saklama Koşulları			
	25°C	4°C	40°C	40°C +% 60 nem
0. Zaman	2.005±0.000	2.005±0.000	2.005±0.000	2.005±0.000
15. gün	2.110±0.000	2.672±0.000	2.582±0.000	2.235±0.000
1. Ay	2.437±0.000	2.777±0.000	2.783±0.000	2.442±0.000
2. Ay	2.664±0.000	2.881±0.000	2.985±0.000	2.725±0.000
3. Ay	2.672±0.000	2.884±0.000	3.122±0.000	2.889±0.000
6. Ay	2.755±0.000	3.156±0.000	3.210±0.000	2.920±0.000

Çizelge 20. Farklı Sıcaklıklarda Saklanmış E Vitaminli Makroemülsiyon Formülasyonuna (Y₄) Ait Ortalama Damlacık Büyüklüğü (n=3)

Ortalama Damlacık Büyüklüğü (µm) ± Standart Hata				
Zaman	Saklama Koşulları			
	25°C	4°C	40°C	40°C +% 60 nem
0. Zaman	2.105±0.000	2.105±0.000	2.105±0.000	2.105±0.000
15. gün	2.149±0.000	2.584±0.000	2.482±0.000	2.455±0.000
1. Ay	2.447±0.000	2.687±0.000	2.688±0.000	2.581±0.000
2. Ay	2.561±0.000	2.780±0.000	2.754±0.000	2.667±0.000
3. Ay	2.545±0.000	2.784±0.000	2.782±0.000	2.687±0.000
6. Ay	2.544±0.000	3.113±0.000	2.789±0.000	2.680±0.000

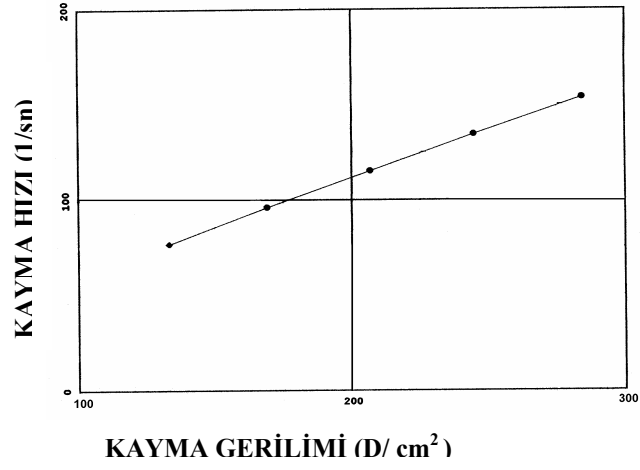
Mikroemülsiyonlarda damlacık boyutu ufak olduğundan sistem saydamdır. E vitaminli formülasyonun damlacık büyüklüğü 0.2 µm, etkin maddesiz mikroemülsiyonun ortalama damlacık boyutu 0.2 µm ve makroemülsiyon formülasyonunun ortalama damlacık boyutu 2 µm olarak bulunmuştur. İstatistiksel analizler sonucunda, kararlılık testlerindeki damlacık boyutundaki değişim anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Santrifüj

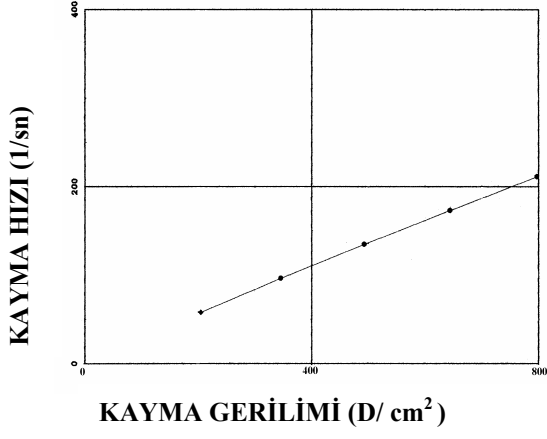
0. zamanı takiben, 6. ayda, 4°C, 25°C, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen örnekler santrifüj tüplerinde analiz edilmiş ve faz ayrılması gözlenmemiştir.

Reolojik Analiz

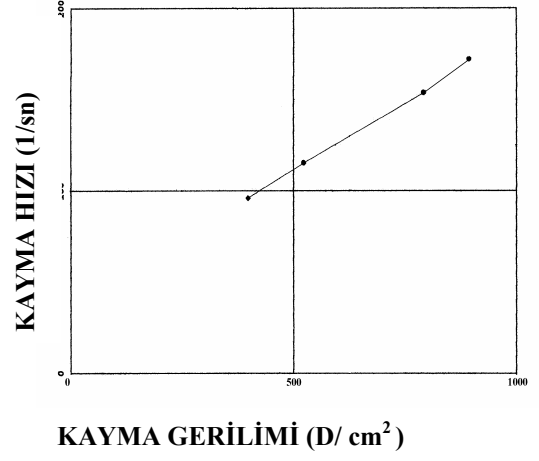
0. zamanı takiben, 6. ayda, 4°C, 25°C, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen örneklerin reolojik analizleri yapılarak akış davranışlarındaki değişim gözlenmiştir. Formülasyon Y₂'e ait sonuçlar **Çizelge 21**'de ve **Şekil 29**'da, formülasyon Y₄'e ait ölçümler **Çizelge 22**'de ve **Şekil 30**'da gösterilmiştir.



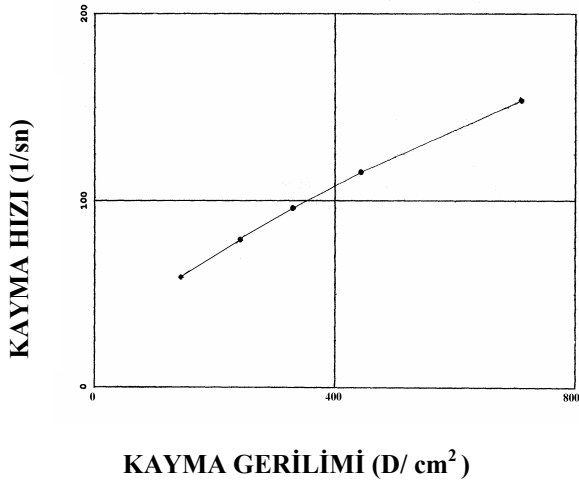
a



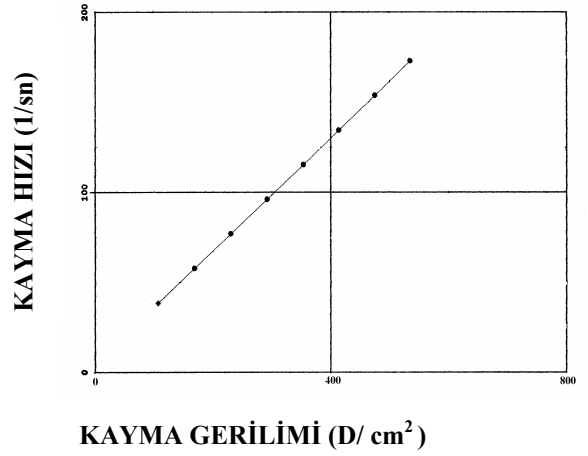
b



c



d



e

Şekil 29. Y₂ Formülasyonuna Ait 0. Zaman ve 6. Ay Reogramları
a: 0. Zaman; b: 25°C; c: 4°C; d: 40°C; e: 40°C + %60 bağıl nem

Çizelge 21. Y₂ Formülasyonuna Ait 0. Zaman ve 6. Ay Reolojik Parametreler

a: 0. Zaman; b: 25°C; c: 4°C; d: 40°C; e: 40°C + %60 bağıl nem

VİSKOZİTE mPas	KAYMA GERİLİMİ D/cm²	KAYMA HIZI 1/sn	SICAKLIK °C
173.2	332.2	192.0	25
136.2	429.0	268.8	25
138.1	477.4	345.6	25
101.7	429.0	422.4	25
106.0	529.1	499.2	25

a

VİSKOZİTE mPas	KAYMA GERİLİMİ D/cm²	KAYMA HIZI 1/sn	SICAKLIK °C
355.7	204.9	57.6	25
360.5	346.1	96.0	25
367.0	493.3	134.4	25
373.0	644.5	172.8	25
377.7	797.6	211.2	25

b

VİSKOZİTE mPas	KAYMA GERİLİMİ D/cm²	KAYMA HIZI 1/sn	SICAKLIK °C
335.0	192.9	57.6	25
357.4	274.5	76.8	25
344.0	330.2	96.0	25
385.0	443.6	115.2	25
462.3	710.1	153.6	25

c

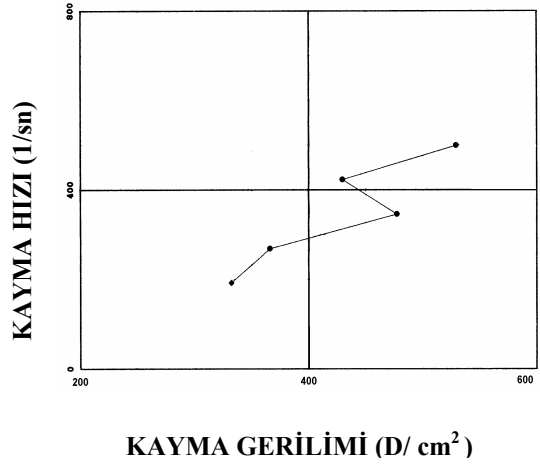
Çizelge 21 (devamı). Y₂ Formülasyonuna Ait 0. Zaman ve 6. Ay Reolojik Parametreler
d: 40°C; e: 40°C + %60 bağıl nem

VİSKOZİTE mPas	KAYMA GERİLİMİ D/cm²	KAYMA HIZI 1/sn	SICAKLIK °C
414.4	397.8	96.0	25
454.1	523.1	115.2	25
515.4	791.7	153.6	25
499.6	863.3	172.8	25

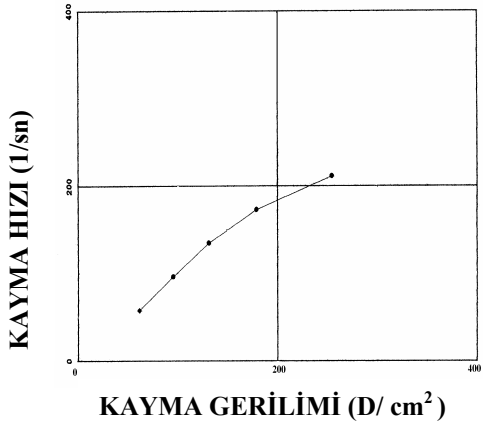
d

VİSKOZİTE mPas	KAYMA GERİLİMİ D/cm²	KAYMA HIZI 1/sn	SICAKLIK °C
279.7	107.4	38.4	25
293.5	169.1	57.6	25
300.4	230.7	76.8	25
304.6	292.4	96.0	25
307.3	354.1	115.2	25
307.8	413.7	134.4	25
309.5	475.4	153.6	25
309.6	535.1	172.8	25

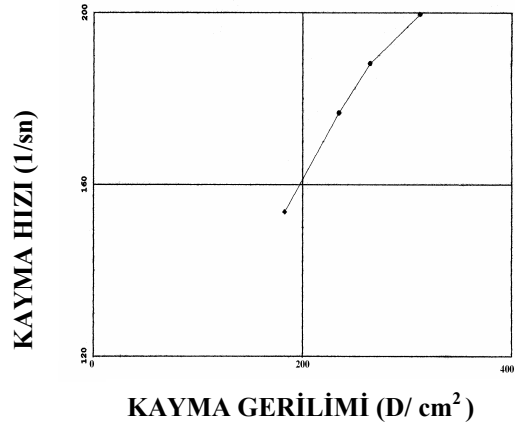
e



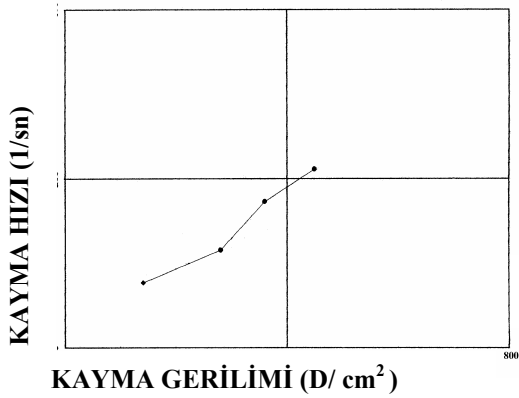
a



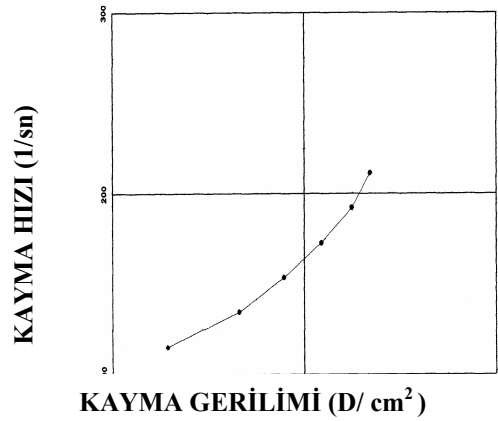
b



c



d



e

Şekil 30. Y₄ Formülasyonuna Ait 0. Zaman ve 6. Ay Reogramları
a: 0. Zaman; b: 25°C; c: 4°C; d: 40°C; e: 40°C + %60 bağıl nem

Çizelge 22. Y₄ Formülasyonuna Ait 0. Zaman ve 6. Ay Reolojik Parametreler

a: 0. Zaman; b: 25°C; c: 4°C; d: 40°C; e: 40°C + %60 bağıl nem

VİSKOZİTE mPas	KAYMA GERİLİMİ D/cm ²	KAYMA HIZI 1/sn	SICAKLIK °C
207.2	87.5	96	25
207.2	125.3	134	25
207.2	169.1	172.8	25
207.2	220.8	211.2	25
208.1	340.1	249.6	25

a

VİSKOZİTE mPas	KAYMA GERİLİMİ D/cm ²	KAYMA HIZI 1/sn	SICAKLIK °C
207.2	61.7	57.6	25
207.2	95.5	96.0	25
207.2	131.3	134.4	25
207.2	179.0	172.8	25
208.1	254.6	211.2	25

b

VİSKOZİTE mPas	KAYMA GERİLİMİ D/cm ²	KAYMA HIZI 1/sn	SICAKLIK °C
119.1	183.0	153.6	25
132.9	234.7	176.6	25
140.6	264.6	188.2	25
156.4	312.3	199.7	25

c

Çizelge 22 (devamı). Y₄ Formülasyonuna Ait 0. Zaman ve 6. Ay Reolojik Parametreler
d: 40°C; e: 40°C + %60 bağıl nem

VİSKOZİTE mPas	KAYMA GERİLİMİ D/cm ²	KAYMA HIZI 1/sn	SICAKLIK °C
183.9	141.2	76.8	25
243.5	280.5	115.2	25
208.4	360.0	172.8	25
212.9	449.5	211.2	25

d

VİSKOZİTE mPas	KAYMA GERİLİMİ D/cm ²	KAYMA HIZI 1/sn	SICAKLIK °C
447.2	515.2	115.2	25
494.3	664.4	134.4	25
493.4	757.9	153.6	25
483.5	835.4	172.8	25
468.3	899.1	192.0	25
443.6	936.9	211.2	25

e

Emülsiyon sistemlerinde reolojik analiz, kararlılığın belirlenmesinde kullanılır. Emülsiyonların karakterizasyonu ve zamanla yapısında meydana gelen değişimlerin saptanması ve dolayısıyla ürün performansında belirleyici özelliktir (Ayannides ve Ktistis, 1999; Blom ve Mellema, 1998; Yazan, 2002). Çalışmamızda, koni-tabla viskozimetresi ile ölçümler yapılmıştır. Artan kayma gerilimine karşı, viskozitede meydana gelen değişimler ölçülmüştür. Bu reolojik analizler kaynaklarda olduğu gibi taze hazırlanmış numuneler ve farklı koşullarda saklanmış formülasyonlar üzerinde yapılmıştır (Brummer ve Godrsky, 1999). Reogramlar için farklı matematiksel modeller hesaplanmıştır. Power Law ve Bingham modelleri % 92–99.9 güven aralığında tüm formülasyonlara uyum göstermiştir. Reolojik analiz sonucunda, mikroemülsiyon sisteminin, Newtonian akış özelliği gösterdiği ve akış şeklinin 6. ay sonunda değişime uğramadığı gözlenmiştir. Taze hazırlanmış makroemülsiyon sisteminin non-Newtonian dilatan akış özelliği gösterdiği, 6. ay sonunda bu akış tipinin 25°C ve 4°C’da

korunduğu, 40°C ve 40°C + % 60 nemde saklanan örneklerin ise, non-Newtonian pseudoplastik akışa döndüğü belirlenmiştir. Akış tipinde meydana gelen değişimlerden dolayı, termodinamik açıdan makroemülsiyon sisteminin mikroemülsiyon sistemi kadar kararlı bir sistem olmadığı düşünölmüştür.

KLN Formölasyonlarında Yapılan Karakterizasyon ve Kararlılık Çalışmalarına Ait Bulgular

Fiziksel Görünümleri

Hazırlanan formölasyonların 0. zamanı takiben, 15., 30., 60. gün, 3. ve 6. ayda, 4°C, 25°C, 40°C ve 40°C+ % 60 bağıl nemde bekletilen örneklerinin fiziksel görünümleri incelenmiştir. Buna göre, 4°C ve 25°C’da saklanan formölasyonlarda 6. aya kadar herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. 40°C ve 40°C+ % 60 bağıl nemde bekletilen örnekler sulu halden kremse görünüme değişim göstermiştir.

Formölasyonlardan 4°C, 25°C’da bekletilenlerin görünüşünde değişim gözlenmezken, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen örneklerde jel yapı izlenmiştir. Bu değişim, sıcaklık etkisi ile formölasyonların bozulduğunu göstermektedir (Freitas ve Müller, 1998).

Zeta Potansiyel

0. zamanı takiben, 15., 30., 60. gün ve 3. ve 6. ayda, 4°C, 25°C, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen örneklerin oda sıcaklığındaki zeta potansiyelleri, zeta-metre ile ölçölmüştür. Elde edilen sonuçlar **Çizelge 23** ve **Çizelge 24**’de gösterilmiştir.

Çizelge 23. Etkin Maddesiz KLN Formölasyonuna (E₁) Ait Zeta Potansiyel Değerleri (n=3)

Zeta Potansiyel ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$) \pm Standart Hata				
Zaman	Saklama Koşulları			
	25°C	4°C	40°C	40°C+%60 nem
0. Zaman	-11.3 \pm 0.0	-11.3 \pm 0.0	-11.3 \pm 0.0	-11.3 \pm 0.0
15. Gün	-11.3 \pm 0.0	-12.6 \pm 0.0	-14.9 \pm 0.0	-11.5 \pm 0.0
1. Ay	-17.4 \pm 0.0	-13.6 \pm 0.0	-17.9 \pm 0.0	-13.3 \pm 0.0
2. Ay	-25.1 \pm 0.0	-12.5 \pm 0.0	-12.7 \pm 0.0	-10.8 \pm 0.0
3. Ay	-20.4 \pm 0.0	-13.1 \pm 0.0	-10.3 \pm 0.0	-10.3 \pm 0.0
6. Ay	-12.6 \pm 0.0	-8.6 \pm 0.0	-9.5 \pm 0.0	-7.3 \pm 0.0

Çizelge 24. Etkin Maddeli KLN Formülasyonuna (E₂) Ait Zeta Potansiyel Değerleri (n=3)

Zeta Potansiyel ($\mu\text{S.cm}^{-1}$) \pm Standart Hata				
Zaman	Saklama Koşulları			
	25°C	4°C	40°C	40°C+%60 nem
0. Zaman	-11.3 \pm 0.0	-11.3 \pm 0.0	-11.3 \pm 0.0	-11.3 \pm 0.0
15. Gün	-11.6 \pm 0.0	-12.7 \pm 0.0	-14.8 \pm 0.0	-14.7 \pm 0.0
1. Ay	-18.6 \pm 0.0	-13.9 \pm 0.0	-18.9 \pm 0.0	-12.4 \pm 0.0
2. Ay	-28.3 \pm 0.0	-13.6 \pm 0.0	-13.2 \pm 0.0	-11.3 \pm 0.0
3. Ay	-21.8 \pm 0.0	-13.3 \pm 0.0	-12.4 \pm 0.0	-10.6 \pm 0.0
6. Ay	-12.9 \pm 0.0	-8.3 \pm 0.0	-7.9 \pm 0.0	-8.30 \pm 0.0

İncelenen kaynaklara göre, KLN formülasyonlarında, zeta potansiyel, pH ölçümü, parçacık boyutu analizi, reolojik analiz, termal analiz, NMR analizi, IR spektrum analizi ve morfolojik inceleme çalışmaları yapılmıştır (Jenning ve ark., 2000c; Illing ve Unruh, 2004; Venkateswarlu ve Manjunath, 2004).

Formülasyonların fiziksel kalitesinin incelenmesi amacıyla, 4°C, 25°C, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilmiştir. Formülasyonlarda 0. zaman, 15., 30., 60. gün ve 3. ve 6. ayda kararlılık testleri yapılmıştır.

Formülasyonlarda yapılan zeta potansiyel ölçümleri sonucunda zeta potansiyel değerlerinin (-) değerinde kaldığı, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen formülasyonların zeta potansiyel değerlerinde, 4°C ve 25°C'da bekletilen formülasyonlara göre daha fazla azalma olduğu gözlenmiştir (p>0.05). İncelenen kaynaklarda da, saklama koşullarına bağlı olarak formülasyonlarda jelleşme ve zeta potansiyel değerlerinde azalma gözlenmiştir (Freitas ve Müller, 1998). Sıcaklık etkisiyle parçacık boyutunda meydana gelen büyüme nedeni ile zeta potansiyelde değişim olduğu düşünülmüştür. Tween[®] 80'in de zeta potansiyel kararlılığında etkili olduğu kaynaklara dayanarak söylenebilir (Liu ve ark., 2007).

pH Değerleri

0. zamanı takiben, 15., 30., 60. gün, 3. ve 6. ayda, 4°C, 25°C, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen örneklerin pH değerleri pH-metre kullanılarak ölçülmüştür. Sonuçlar, **Çizelge 25** ve **Çizelge 26**'da verilmiştir.

Çizelge 25. Etkin Maddesiz KLN Formülasyonuna (E₁) Ait pH Değerleri (n=3)

pH ± Standart Hata				
Zaman	Saklama Koşulları			
	25°C	4°C	40°C	40°C+%60 nem
0. Zaman	5.7±0.0	5.7±0.0	5.7±0.0	5.7±0.0
15. Gün	5.7±0.0	5.7±0.0	5.7±0.0	5.7±0.0
1. Ay	5.8±0.0	5.3±0.0	5.7±0.0	5.7±0.0
2. Ay	5.8±0.0	5.7±0.0	5.7±0.0	5.7±0.0
3. Ay	5.8±0.0	5.8±0.0	5.7±0.0	5.7±0.0
6. Ay	5.8±0.0	5.8±0.0	5.7±0.0	5.8±0.0

Çizelge 26. Etkin Maddeli KLN Formülasyonuna (E₂) Ait pH Değerleri (n=3)

pH ± Standart Hata				
Zaman	Saklama Koşulları			
	25°C	4°C	40°C	40°C+%60 nem
0. Zaman	5.5±0.0	5.5±0.0	5.5±0.0	5.5±0.0
15. Gün	5.5±0.0	5.5±0.0	5.5±0.0	5.5±0.0
1. Ay	5.7±0.0	5.7±0.0	5.4±0.0	5.6±0.0
2. Ay	5.7±0.0	5.6±0.0	5.6±0.0	5.3±0.0
3. Ay	5.8±0.0	5.7±0.0	5.4±0.0	5.6±0.0
6. Ay	5.8±0.0	5.7±0.0	5.3±0.0	5.7±0.0

Formülasyonlarda yapılan pH ölçümleri sonucunda pH değişimlerindeki fark anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Formülasyonların 6. ay sonunda gösterdiği pH değeri cildin tamponlayabileceği aralıktadır.

Parçacık Boyutu Dağılımları

0. zamanı takiben, 15., 30., 60. gün, 3. ve 6. ayda, 4°C, 25°C, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen örneklerin ortalama parçacık büyüklüğü, parçacık boyutu ölçer ile ölçülmüştür. Ölçümler **Çizelge 27** ve **Çizelge 28**'de verilmiştir.

Çizelge 27. Etkin Maddesiz KLN Formülasyonuna (E₁) Ait Parçacık Boyutu Ölçümleri (n=3)

Ortalama Parçacık Boyutu (µm) ± Standart Hata				
Zaman	Saklama Koşulları			
	25°C	4°C	40°C	40°C+%60 nem
0. Zaman	0.192±0.000	0.192±0.000	0.192±0.000	0.192±0.000
15. Gün	0.193±0.000	0.192±0.000	0.193±0.000	0.194±0.000
1. Ay	0.201±0.000	0.218±0.000	0.289±0.000	0.204±0.000
2. Ay	0.273±0.000	0.320±0.000	0.879±0.000	0.299±0.000
3. Ay	0.373±0.000	0.346±0.000	1.210±0.000	0.908±0.000
6. Ay	1.990±0.000	0.350±0.000	1.390±0.000	1.310±0.000

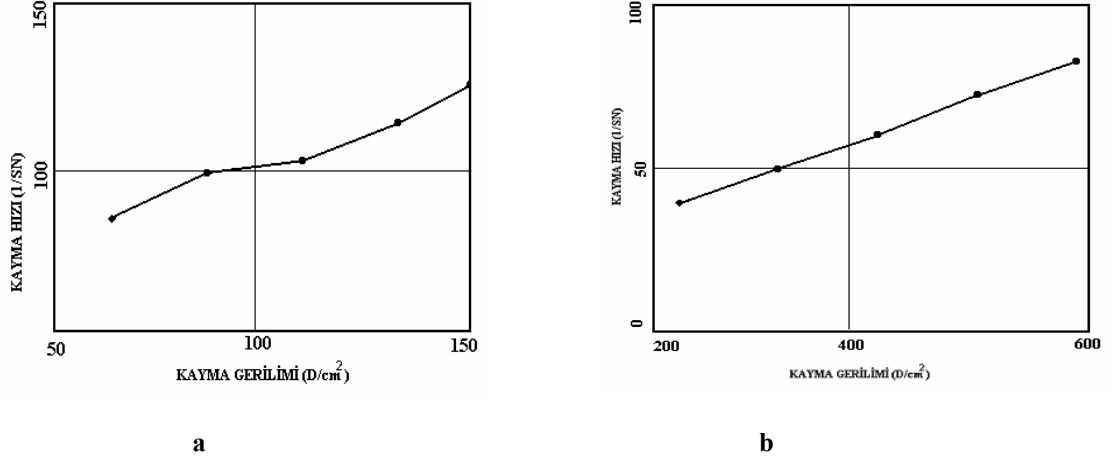
Çizelge 28. Etkin Maddeli KLN Formülasyonuna (E₂) Ait Parçacık Boyutu Ölçümleri (n=3)

Ortalama Parçacık Boyutu (µm) ± Standart Hata				
Zaman	Saklama Koşulları			
	25°C	4°C	40°C	40°C+%60 nem
0. Zaman	0.183±0.000	0.183±0.000	0.183±0.000	0.183±0.000
15. Gün	0.183±0.000	0.354±0.000	0.313±0.000	0.320±0.000
1. Ay	0.327±0.000	0.391±0.000	0.335±0.000	0.305±0.000
2. Ay	0.275±0.000	0.325±0.000	0.928±0.000	0.311±0.000
3. Ay	0.388±0.000	0.350±0.000	1.480±0.000	0.968±0.000
6. Ay	0.480±0.000	0.378±0.000	1.450±0.000	1.330±0.000

Kararlılık çalışmalarında, etkin maddesiz ve etkin maddeli formülasyonlarda parçacık boyutu ölçümü yapılmıştır. İncelenen kaynaklara göre, parçacık boyutundaki değişim kararlılık çalışmalarında sıklıkla ölçülen bir parametredir (Westesen ve ark., 1996; Lippacher ve ark., 2001). Etkin maddeli formülasyonlarda, etkin maddesiz formülasyonlara göre parçacık boyutu büyümesi daha fazladır. 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen formülasyonların parçacık boyutu değişim değerlerinde, 4°C ve 25°C'da bekletilenlere göre artış fazladır. Sıcaklık artışına bağlı parçacıklarda büyüme olduğu bilinmektedir (Freitas ve Müller, 1998).

Reolojik Ölçüm

Hazırlanan etkin maddeli KLN formülasyonunda reolojik analiz, 0. zaman, 3. ay ve 6. ayda yapılmıştır. Formülasyonların (E_1 ve E_2) reogramları ve reolojik parametreleri Şekil 31 ve Şekil 32 ile Çizelge 29 ve Çizelge 30'da görülmektedir.



Şekil 31. Katı Lipit Nanopartikül Formülasyonlarına Ait 0. Zaman Reogramları

a: E_1 Formülasyonu

b: E_2 Formülasyonu

Çizelge 29. Katı Lipit Nanopartikül Formülasyonlarına Ait 0. Zaman Reolojik Parametreleri

a: E_1 Formülasyonu

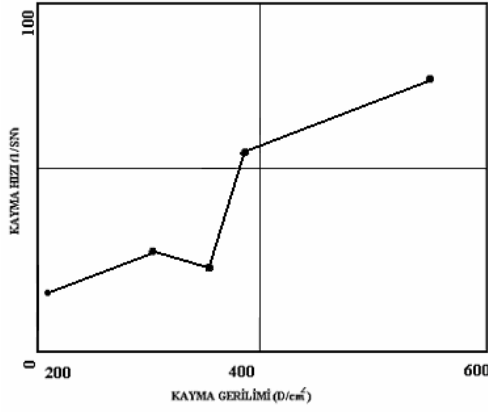
b: E_2 Formülasyonu

VİSKOZİTE m.Pas	KAYMA GERİLİMİ D/cm^2	KAYMA HIZI 1/sn	SICAKLIK $^{\circ}C$
14.39	70.2	80.4	25
14.13	85.2	98.5	25
14.34	120.5	107.6	25
14.16	135.2	117.6	25
14.16	150.0	123.6	25

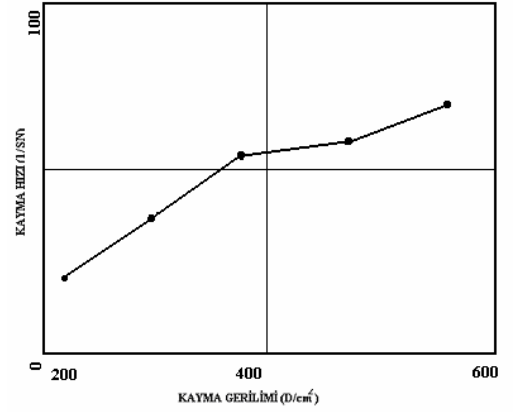
a

VİSKOZİTE m.Pas	KAYMA GERİLİMİ D/cm^2	KAYMA HIZI 1/sn	SICAKLIK $^{\circ}C$
15.53	49.73	212.57	25
15.55	50.61	345.60	25
15.66	59.67	422.40	25
15.66	71.61	576.00	25
15.78	81.55	597.85	25

b



a



b

Şekil 32. E₂ Formülasyonuna Ait 25°C Reogramları

a: E₂ Formülasyonuna Ait 3. Ay

b: E₂ Formülasyonuna Ait 6. Ay

Çizelge 30. E₂ Formülasyonuna Ait 25°C Reolojik Parametreleri

a: E₂ Formülasyonuna Ait 3. Ay

b: E₂ Formülasyonuna Ait 6. Ay

VİSKOZİTE m.Pas	KAYMA GERİLİMİ (D/cm ²)	KAYMA HIZI (1/sn)	SICAKLIK (°C)
19.16	222.86	18.36	25
20.21	300.42	38.19	25
20.65	372.49	22.34	25
19.86	383.22	68.61	25
19.83	553.46	76.58	25

a

VİSKOZİTE m.Pas	KAYMA GERİLİMİ (D/cm ²)	KAYMA HIZI (1/sn)	SICAKLIK (°C)
18.39	212.65	14.56	25
19.22	307.87	35.78	25
19.23	388.74	54.56	25
18.75	486.52	57.88	25
18.76	578.45	72.55	25

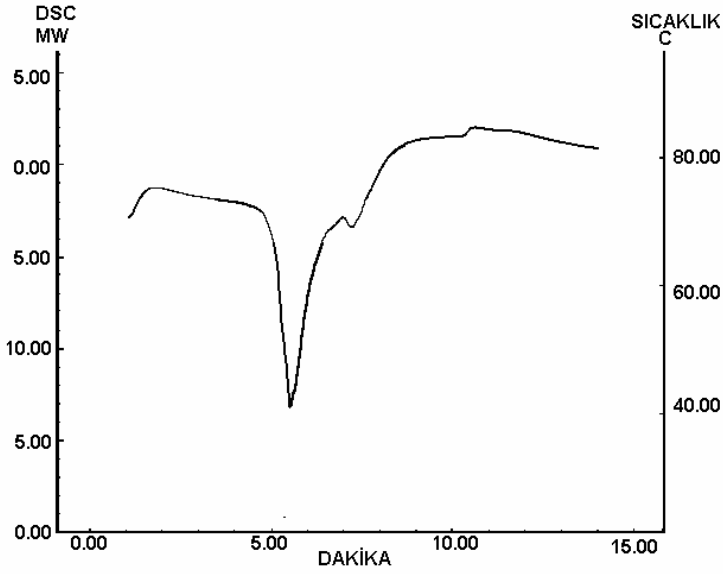
b

Illing ve Unruh'un (2004) yaptığı çalışmada, KLN formülasyonlarının reolojik özellikleri incelenmiştir. Formülasyon yapısına giren lipidlerin reolojik yapıda çok önemli rolü olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada hazırlanan formülasyonlarda, 0. zaman, 3. ay ve 6. ayda 25°C'da saklanan formülasyonlar üzerinde reolojik analiz yapılmıştır. Formülasyonlara Bingham modeli % 90–95.8 güven aralığında uyum göstermiştir. Hazırlanan KLN süspansiyonlarının Newtonian akış tipine uyduğu gözlenmiştir. 6. ay sonunda, jelleşmenin neden olduğu Newtonian akış tipinde

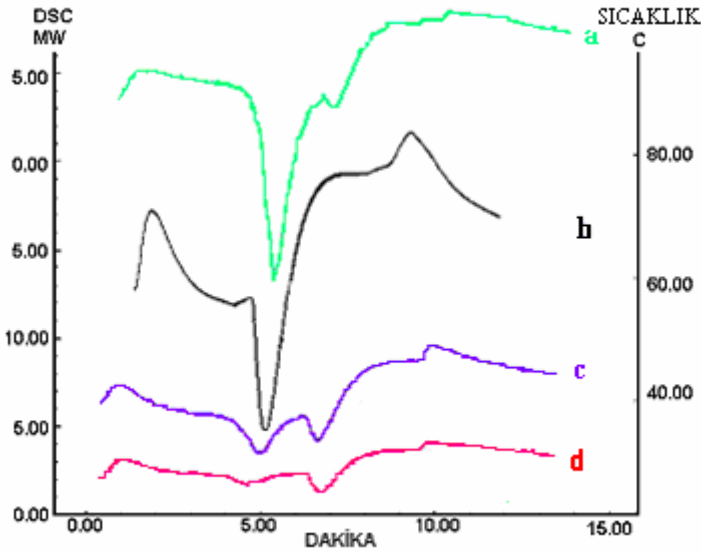
bozulma gözlenmiştir. Emülsiyonlar ile karşılaştırıldığında, lipit yapıdan dolayı KLN'ler daha elastik özellik göstermektedir (Mehnert ve Mäder, 2001).

Termal Analiz

İlgili Bölüm'de anlatıldığı şekilde yapılan DSC sonucu elde edilen termogramlar Şekil 33, Şekil 34 ve Şekil 35'de verilmiştir.

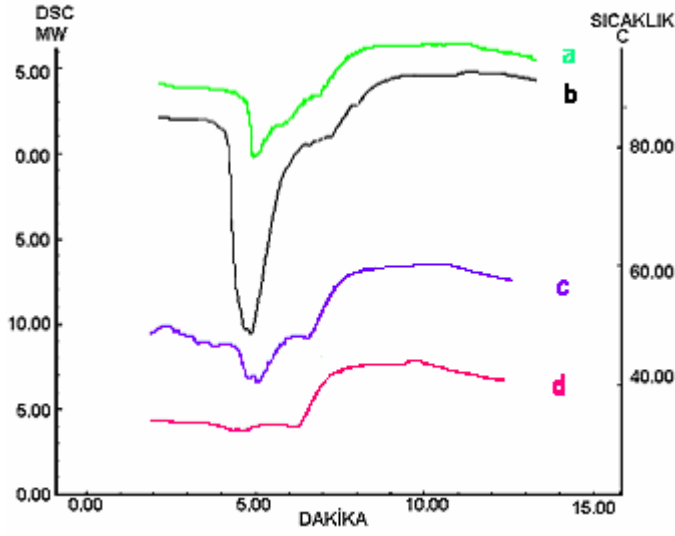


Şekil 33. KLN Formülasyonuna Ait 0. Zaman DSC Termogramı



Şekil 34. Farklı Koşullarda Saklanan KLN Formülasyonunun 3. Aya Ait DSC Termogramları

- a: 25°C
- b: 4°C
- c: 40°C
- d: 40°C + % 60 Bağıl Nem

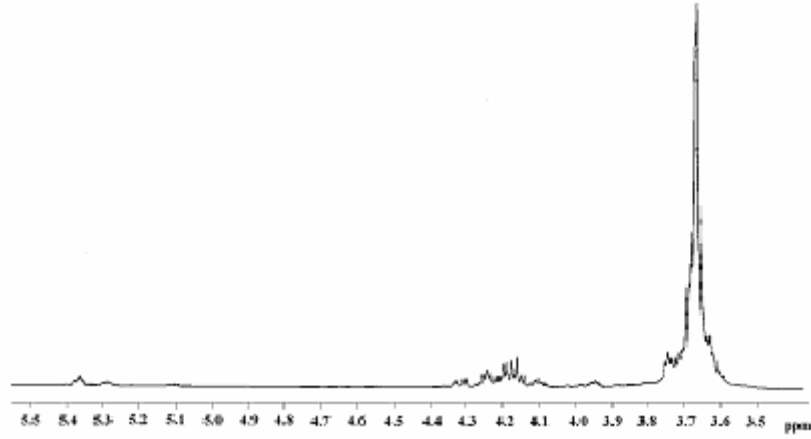


Şekil 35. Farklı Koşullarda Saklanan KLN Formülasyonunun 6. Aya Ait DSC Termogramları
a: 25°C
b: 4°C
c: 40°C
d: 40°C + % 60 Bağıl Nem

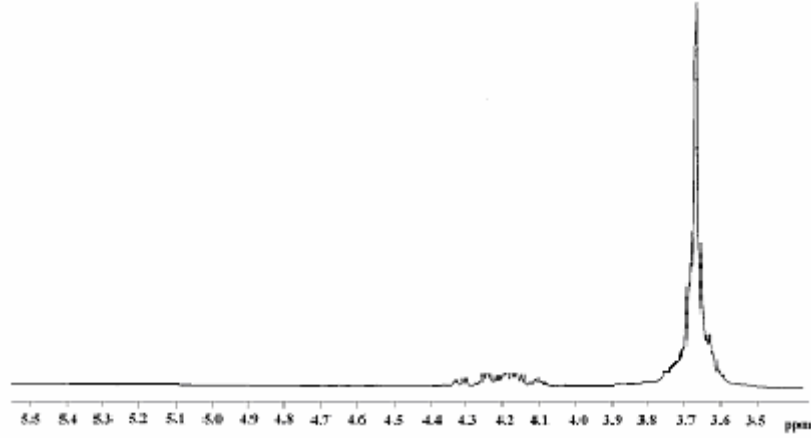
Formülasyonlardaki kristal yapının incelenmesi ve lipit yapının aydınlatılması amacıyla termal analiz yapılmıştır. Endotermik ve ekzotermik piklerde meydana gelebilecek değişim formülasyon kararlılığı hakkında bilgi verebileceğinden bu pikler incelenmiştir (Westesen ve ark., 1996; Jenning ve ark., 2000c). 4°C ve 25°C’da saklanan formülasyonların DSC termogramlarında 6. ay sonunda değişim gözlenmezken, 40°C ve 40°C + % 60 bağıl nemde bekletilen formülasyonların termogramlarında pik şiddeti azalmaları ve değişimler gözlenmiştir. Pik şiddeti ve yapıdaki değişimlerin sıcaklık etkisiyle yapısı bozulan formülasyonlardan kaynaklandığı düşünülmüştür (Heurtault ve ark., 2003).

NMR Analizi

Hazırlanan liyofilize formülasyonların, 0. zamanda ve 6. ayda, 25°C’da saklanan örneklerinde, yapılarındaki olası bozunmaları değerlendirmek amacıyla, Nükleer Manyetik Rezonans Spektrofotometresi ile ölçümü yapılmıştır. Elde edilen profiller Şekil 36 ve Şekil 37’de verilmiştir.



a

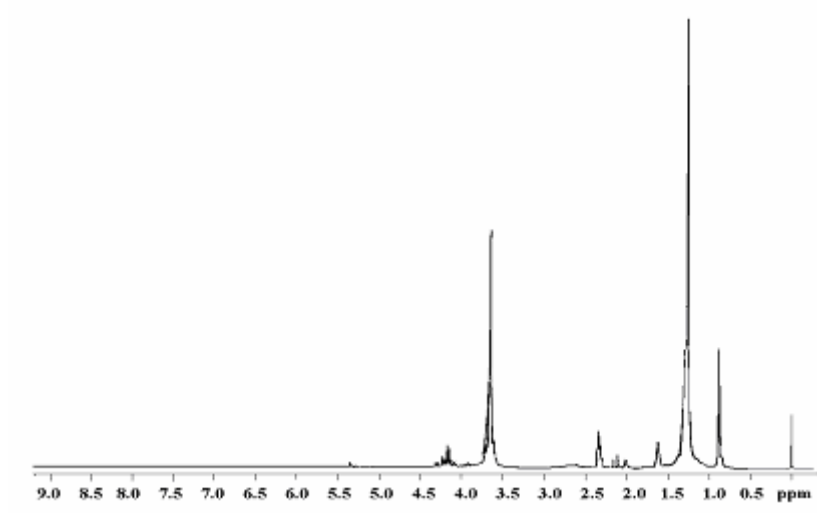


b

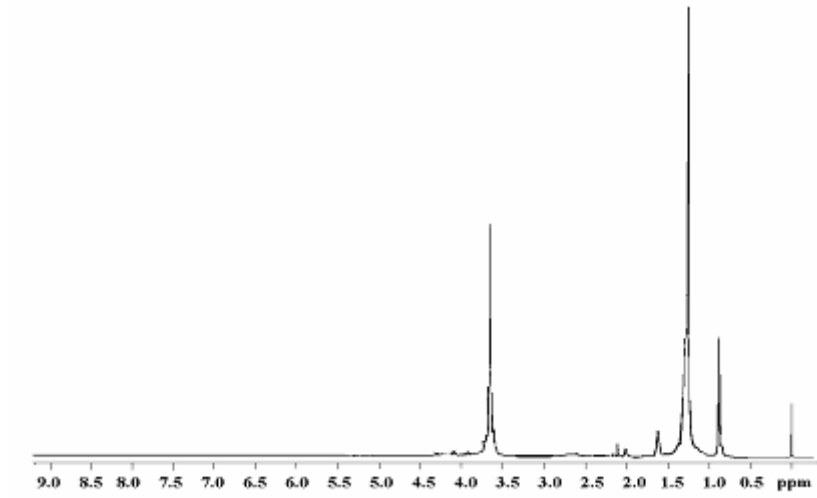
Şekil 36. Etkin Maddesiz KLN Formülasyonlarına Ait NMR Spektrumları

a: 0. Zaman

b: 6. Ay 25°C



a



b

Şekil 37. Etkin Maddeli KLN Formülasyonlarına Ait NMR Spektrumları

a: 0. Zaman

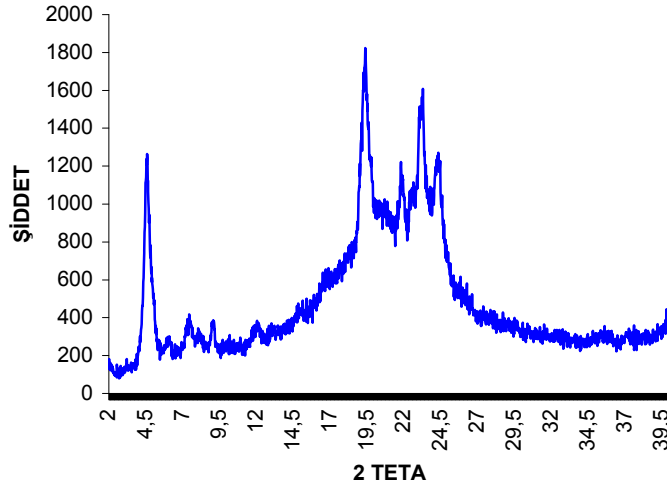
b: 6. Ay 25°C

KLN formülasyonlarının fiziksel yapısının incelenmesinde kullanılan bir diğer yöntem de H-NMR'dır (Westesen ve ark., 1996; Mehnert ve Mäder, 2001). 0. zamanda ve 6. ay sonunda liyofilize KLN'de yapılan katı NMR analizlerinde

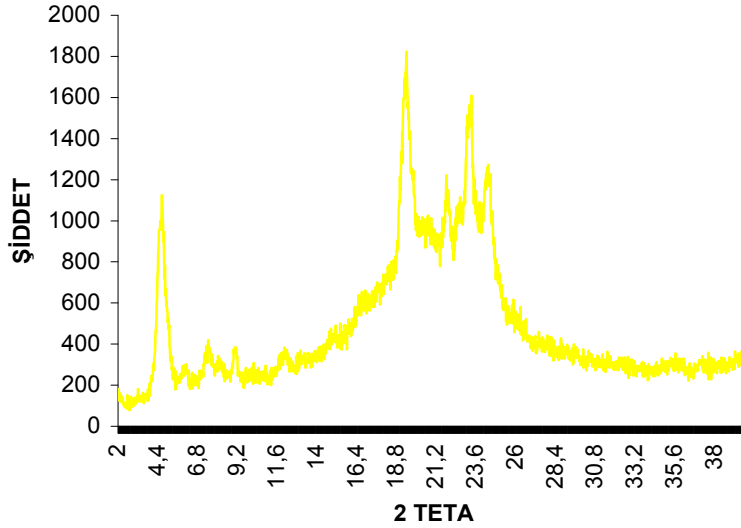
sinyallerin aynı noktalarda gelmesi yapıda bir değişiklik ortaya çıkmadığını göstermektedir. Etkin maddeli ve etkin maddesiz formülasyonların sinyallerinin farklı olması E vitamininin KLN formülasyonuna yüklenebildiğini düşündürmüştür (Westesen ve ark., 1996).

X-Işını Kırınımı Analizi

Hazırlanan liyofilize formülasyonlarda, 0. zaman ve 6. ayda, 25°C’da saklanan örneklerde, X-ışını kırınım analizleri yapılmıştır. Analizlere ait profiller **Şekil 38** ve **Şekil 39**’da verilmiştir.



a

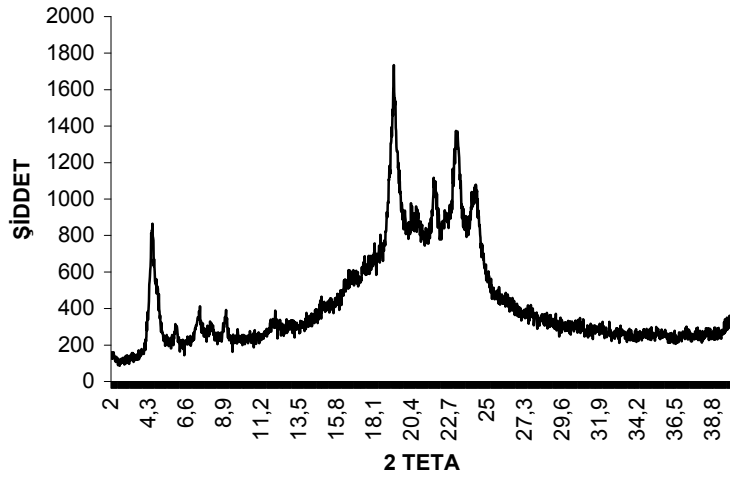


b

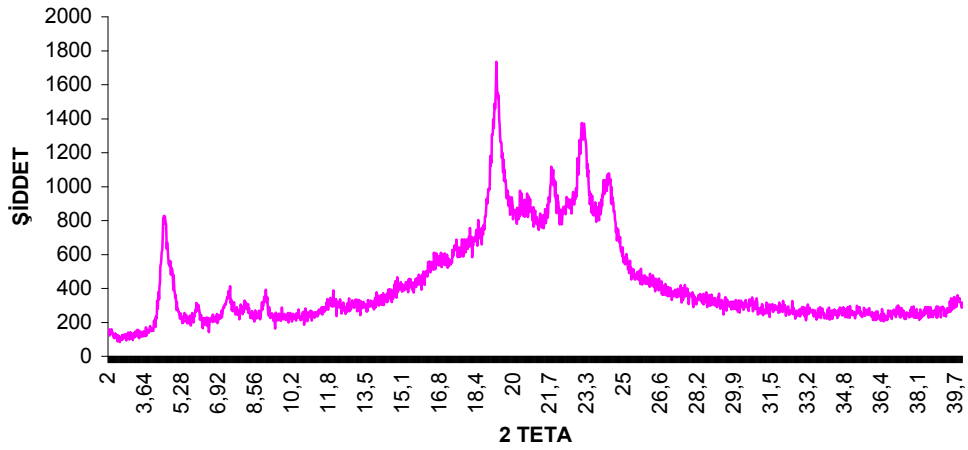
Şekil 38. Etkin Maddesiz KLN Formülasyonuna Ait X-Işını Kırınım Profili

a: 0. Zaman

b: 6. Ay 25°C



a



b

Şekil 39. Etkin Maddeli KLN Formülasyonuna Ait X-Işını Kırınım Profili

a: 0. Zaman

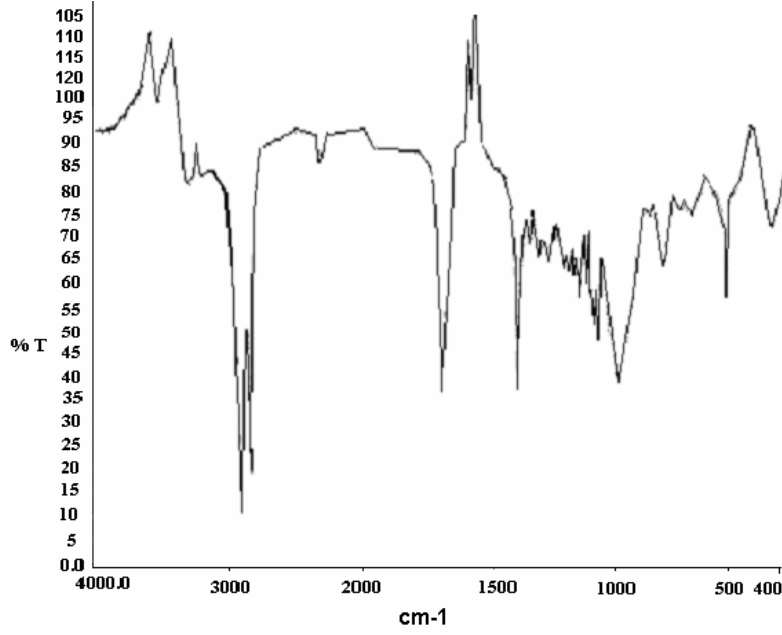
b: 6. Ay 25°C

KLN formülasyonlarında lipit yapısının incelenmesi amacıyla, DSC analizine ek olarak X-ışını kırınım analizi de yapılmaktadır (Westesen ve ark., 1996; Venkateswarlu ve Manjunath, 2004). Etkin maddeli ve etkin maddesiz KLN incelendiğinde, Compritol®'e ait pikler her iki formülasyonda da gözlenmiştir. Etkin maddeli KLN formülasyonu için, 0. zaman ve 6. ay örnekleri arasında fark gözlenmemiştir. Fark gözlenmemesi ise, formülasyon yapısında değişme olmadığını düşündürmektedir. Bu analiz, tek başına, KLN yapısını değerlendirme

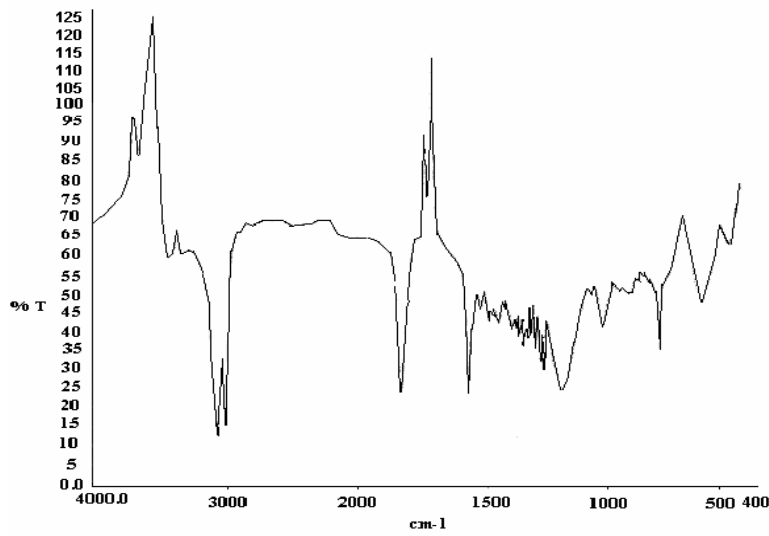
de yeterli bulunmamıştır; DSC analiz sonuçları ile beraber düşünüldüğünde, kararlılık çalışması sonucunda KLN yapısında değişim olmadığı belirlenmiştir.

FT-IR Spektrumu

Hazırlanan α -tokoferol yüklü liyofilize KLN formülasyonlarına ait IR spektrumları, 4000-400 cm^{-1} aralığında, 0. zaman ve 6. ayda, 25°C'da saklanan örneklerde, potasyum bromür ile hazırlanan diskler kullanılarak çekilmiştir. Sonuçlar, **Şekil 40** ve **Şekil 41**'de verilmiştir.



Şekil 40. 0. Zaman KLN Formülasyonuna Ait IR Spektrumu

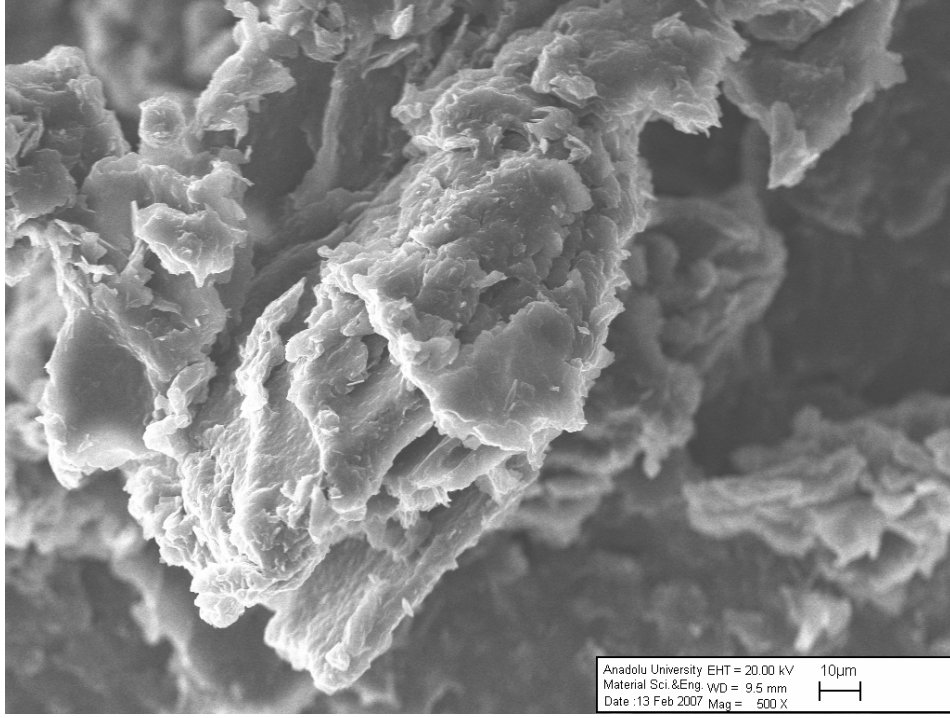


Şekil 41. 25°C'da Saklanan Etkin Maddeli KLN Formülasyonuna Ait 6. Ay IR Spektrumu

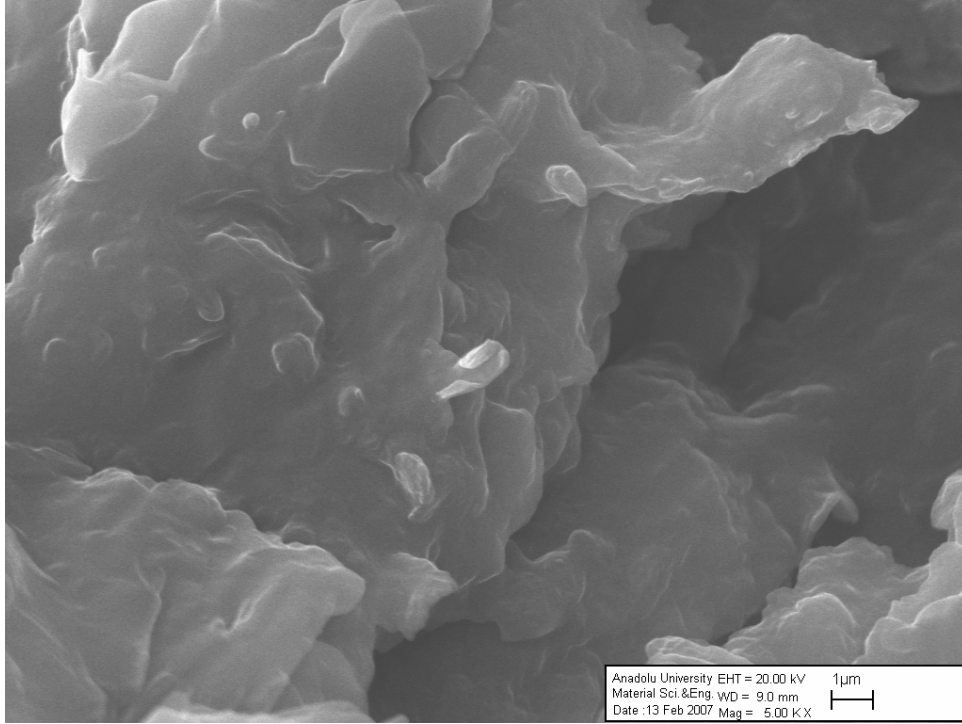
Yapılan IR analizi sonucunda, etkin maddeli KLN formülasyonunda, karakteristik α -tokoferol kaynaklı aromatik $1600\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ aralığında C=C gerilme ve $900\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ aralığında C-O gerilme gözlenmiştir. Bu pikler, etkin maddesiz formülasyonda gözlenmemiştir. Compritol®'e ait saf spektrum pikleri, etkin maddeli ve etkin maddesiz formülasyonlarda ortaya çıkmıştır. 6. ay sonunda, etkin maddeli KLN formülasyonunda yapılan analiz sonucunda piklerde değişim gözlenmemiştir.

Morfolojik İnceleme

Morfolojik olarak inceleme, 0. zaman ve 6. ayda, 25°C 'da saklanan liyofilize KLN örneklerinde, taramalı elektron mikroskopu ile yapılmıştır. İnceleme sonucu görüntüler **Şekil 42** ve **Şekil 43**'de verilmiştir.



a

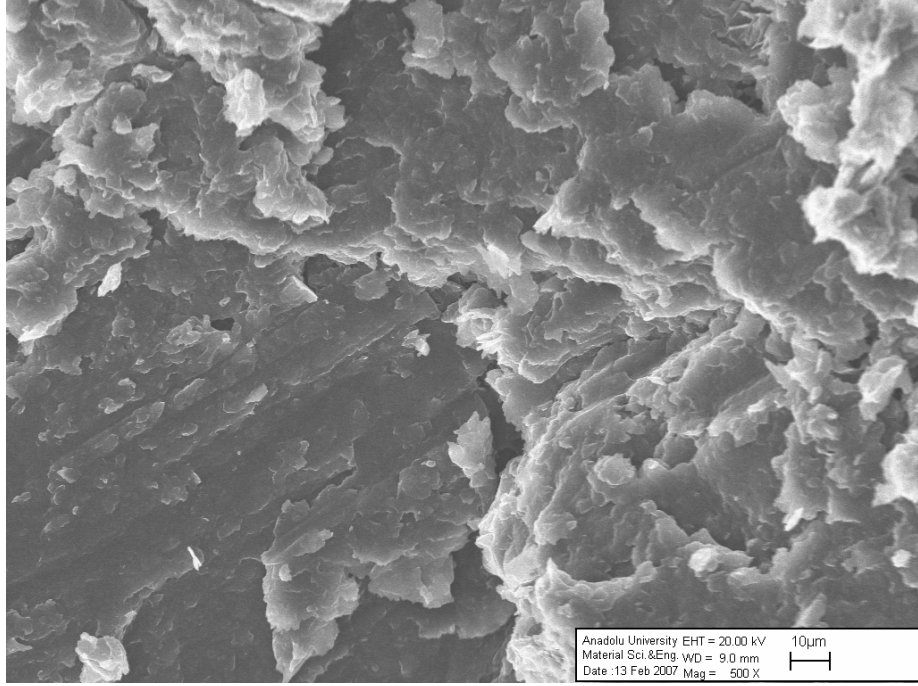


b

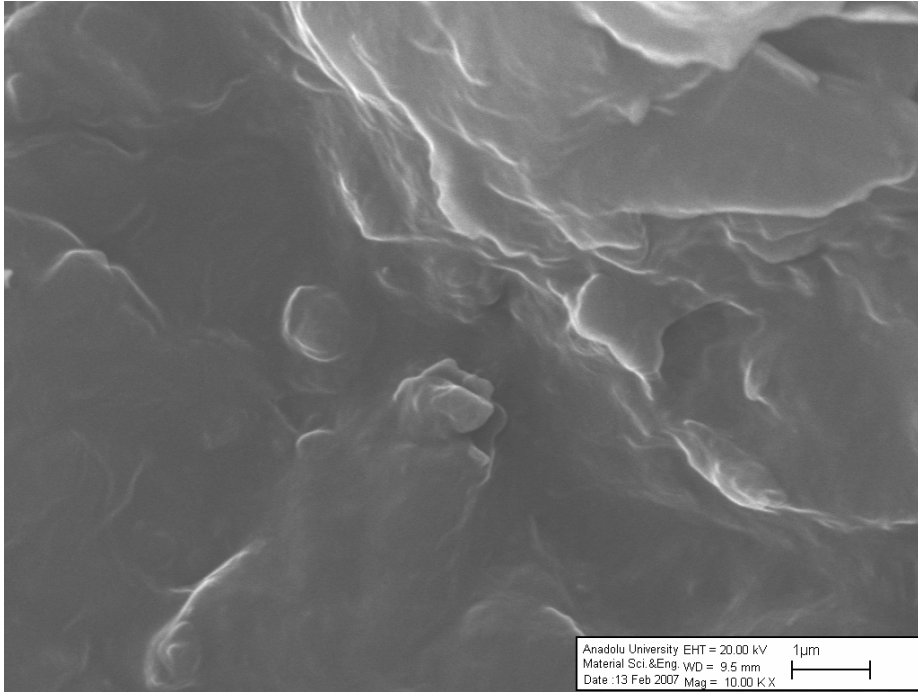
Şekil 42. KLN'nin 0. Zaman Morfolojik Görünümleri

a: E₁

b: E₂



a



b

Şekil 43. KLN'nin 6. Ay 25°C'deki Örneklerin Morfolojik Görünümleri

a: E₁

b: E₂

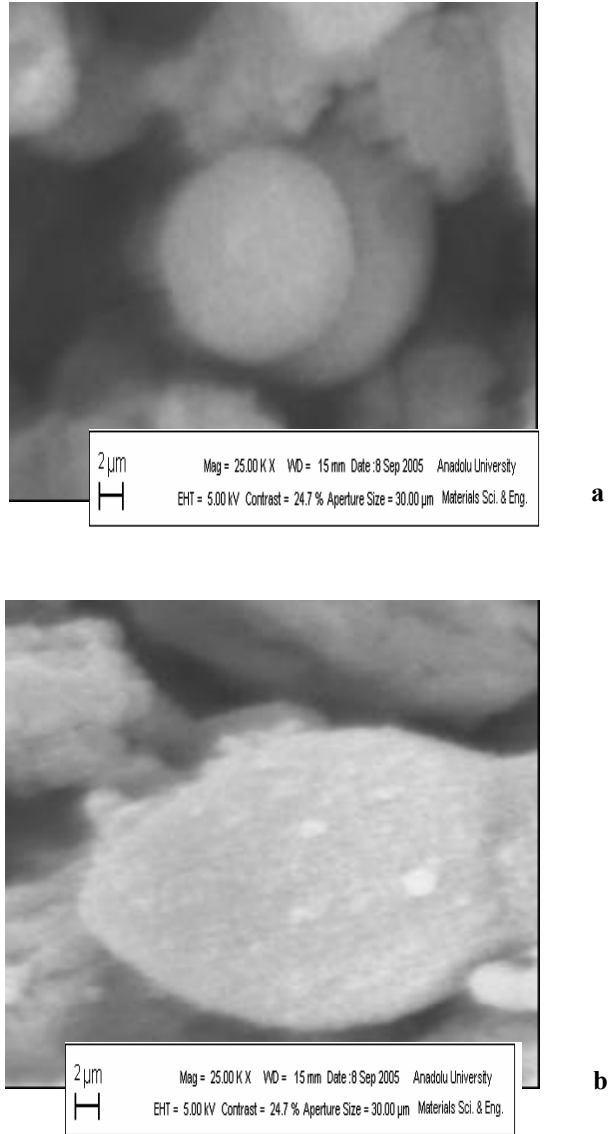
KLN formülasyonlarında yapılan morfolojik incelemelerde, etkin maddeli ve etkin maddesiz formülasyonların yapıları arasında bozuk şekiller gözlenmiştir. Şekil bozukluğunun sıcak homojenizasyon tekniğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tüm analizler sonucunda, bu çalışmada hazırlanan kozmetik taşıyıcı sisteme, KLN'e, E vitamininin başarı ile yüklendiği yapılan analizler sonucu görülmüştür.

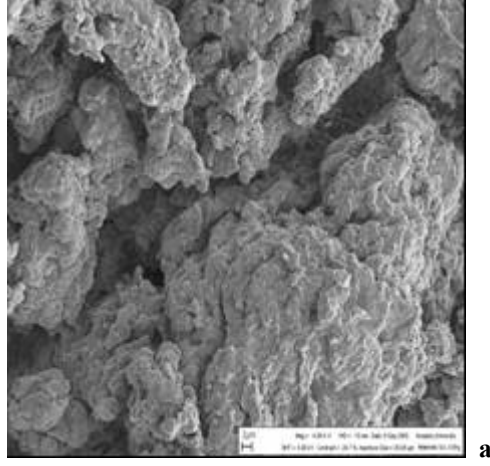
Moleküler Baskılı Polimer Formülasyonlarında Yapılan Karakterizasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

Morfolojik İnceleme

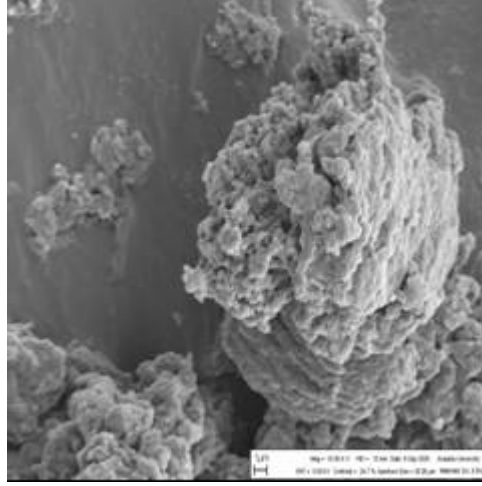
Morfolojik olarak, hazırlama yöntemine bağlı inter-moleküler çapraz bağlanma gerçekleşmiştir. İrregüler partiküller ve makroporlu polimerler elde edilmiştir. Morfolojik görüntüler **Şekil 44** ve **Şekil 45**'de verilmiştir.



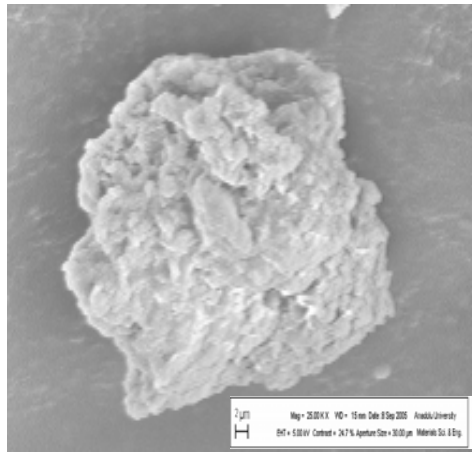
Şekil 44. MIP ve NIP'e Ait SEM Görüntüleri
a: Etkin Maddesiz Moleküler Baskılı Polimer Formülasyonu (NIP)
b: Etkin Maddeli Moleküler Baskılı Polimer Formülasyonu (MIP)



a



b



c

Şekil 45. MIP ve NIP'e Ait SEM Yüzey Görünümleri
a: Etkin Maddesiz Moleküler Baskılı Polimer Formülasyonunu (NIP)
b: Etkin Maddeli MIP Formülasyonu
c: Desorpsiyon Sonrası MIP

Morfolojik karakterizasyon işleminde hazırlama yöntemine bağlı inter-moleküler çapraz bağlanma gerçekleşmiştir. Düzensiz parçacık ve büyük gözenekli polimerler elde edilmiştir. Desorpsiyon sonrası MIP’de deformasyon olduğu, bu deformasyonun etkin maddenin serbestleşmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Morfolojik karakterizasyon işlemi ile ilgili incelenen kaynaklara göre, gözenek yapısının incelenmesi amacı ile civa porozimetresi, azot porozimetresi ve ters boyut çıkarma kromatografisi de (ISEC) kullanılabilir (Cormack ve Elorza, 2004).

Partikül Boyutu ve Dağılımı Analizi

Hazırlanan α -tokoferol bellekli polimerlerin partikül boyut ve dağılımları, lazer tarama cihazı ile distile su ortamında saptanmıştır. Dağılım bulguları **Çizelge 31**’de verilmiştir.

Çizelge 31. Moleküler Baskılı Polimerlerin Partikül Boyutu Dağılımları (n=3)

	Partikül Boyutu (μm) \pm Standart Hata			
	NIP	M₁	M₂	M₃
d(0.1)	1.792 +0.000	1.362+ 0.000	2.393+ 0.000	17.842+0.000
d(0.5)	10.471+0.000	10.233+0.000	12.351+0.000	12.351+0.000
d(0.9)	55.829+0.000	33.755+0.000	30.788+0.000	86.176+0.000
Spesifik Yüzey Alan	1.39 m ² .g	1.6 m ² .g	1.31 m ² .g	0.188 m ² .g

Formülasyonların hazırlanmasında, sıcaklık artışına bağlı olarak partikül boyutunda artış olduğu gözlenmiştir. Veriler **Çizelge 32**’de verilmiştir

Çizelge 32. Moleküler Baskılı Polimerlerin Partikül Boyutunda Sıcaklık Artışına Bağlı Olarak Oluşan Değişim (n=3)

Formülasyon	Partikül Boyutu (μm) \pm Standart Hata		
	65°C	80°C	95°C
M₁	10.233 + 0.001	25.171 + 0.000	51.037+ 0.001
M₂	12.351 + 0.000	18.632 + 0.001	39.455 + 0.001
M₃	12.351+ 0.001	21.356+ 0.001	28.698+ 0.000

Hazırlanan α -tokoferol bellekli polimerlerin, parçacık şekli, boyutu ve dağılımları, lazer tarama cihazı ile distile su ortamında saptanmıştır (Egawa ve ark., 2005). Sıcaklık artışına bağlı olarak parçacık boyutunda artış gözlenmiştir.

Elementel Analiz

Hazırlanan α -tokoferol bellekli polimerlerin elementel analizi, 2-2.5 mg aralığında, tartım yapılarak, elementel analiz cihazı ile yapılmıştır. Analiz sonuçları **Çizelge 33**'de verilmiştir.

Çizelge 33. Moleküler Baskılı Polimerler Üzerinde Yapılan (%) Elementel Analiz Sonuçları

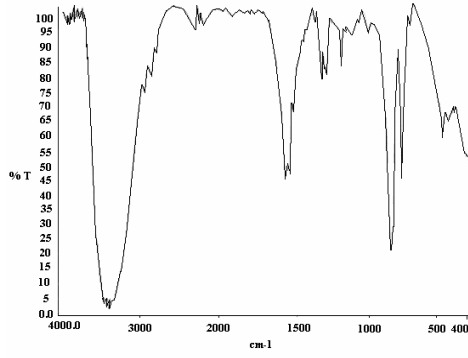
	Desorpsiyon Sonrası	Absorpsiyon Sonrası	NIP	M ₁	M ₂	M ₃
C	49.888	49.977	49.677	49.980	51.467	58.509
N	8.778	9.658	7.624	9.772	9.923	9.982
H	8.564	8.665	7.937	8.795	9.831	10.742

Baskılanmış polimerlerin son derece sert yapıya sahip olmalarından dolayı, karakterizasyon işlemleri zor ve sınırlıdır (Cormack ve Elorza, 2004; Tóth ve ark., 2007).

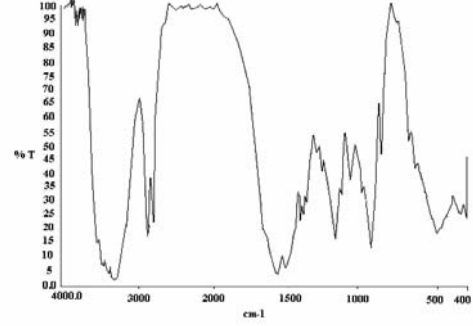
Kimyasal karakterizasyon işleminde, elementel analiz, NMR ve FTIR analizi kullanılabilir (Cormack ve Elorza, 2004). Elementel analizde, formülasyondaki atomların yüzde ölçümleri ve yüzde ölçümlerinde çapraz bağlanmaları ölçülmektedir. Yaptığımız elementel analiz sonrasında, NIP ile MIP formülleri arasında ortama E vitamini girmesi sonucunda atom yüzdesinde artış gözlenmiştir. Aynı şekilde, desorpsiyon sonrası ve absorpsiyon sonrasında da atom yüzdesinde artış gözlenmiştir.

FT-IR Spektrumu

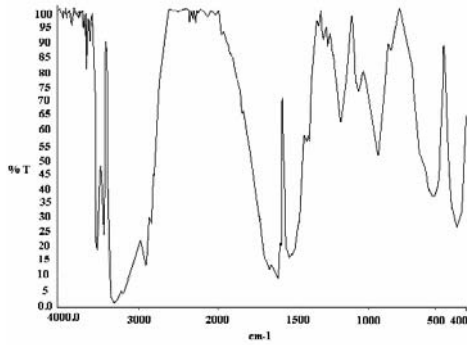
Hazırlanan α -tokoferol bellekli polimerlerin IR spektrumları, 4000-400 cm⁻¹ aralığında, potasyum bromür ile hazırlanan diskler kullanılarak incelenmiş ve sonuçlar **Şekil 46**'da verilmiştir.



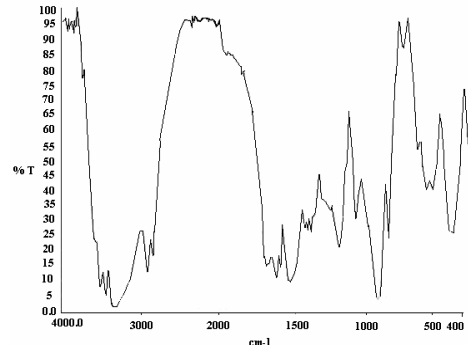
a



b



c



d

Şekil 46. MIP ve NIP'e Ait IR Spektrumları

a: Etkin Maddesiz Moleküler Baskılı Polimer Formülasyonunun (NIP)

b: Etkin Maddeli MIP Formülasyonunu (M₁)

c: Etkin Maddeli MIP Formülasyonunu (M₂)

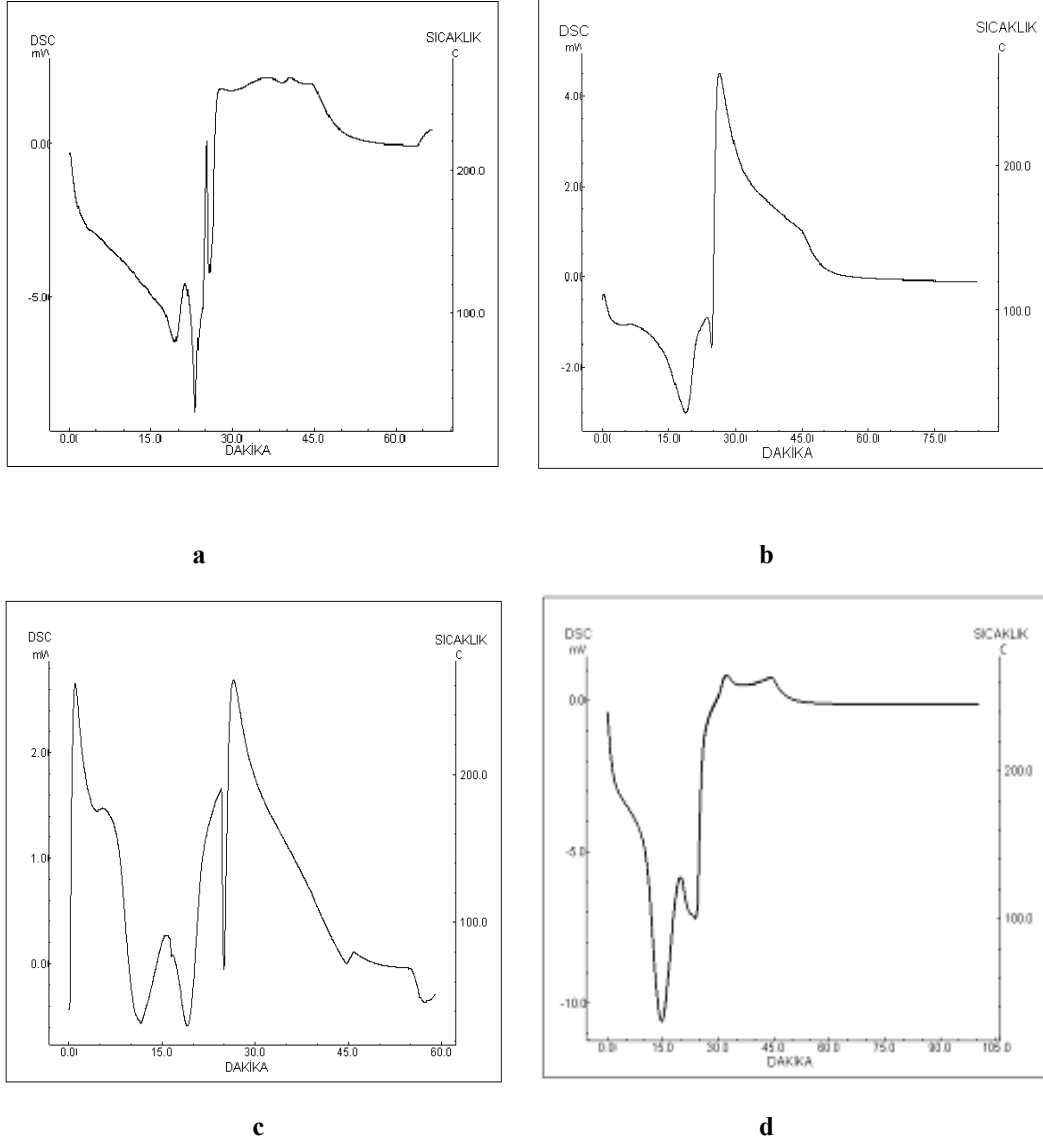
d: Etkin Maddeli MIP Formülasyonunu (M₃)

α -Tokoferol bellekli polimerlerin FTIR spektrumlarında 1680–1750 cm^{-1} aralığında üretan bandı, α -tokoferol kaynaklı 1600-1700 cm^{-1} aralığında aromatik C=C gerilme ve 900-1200 cm^{-1} aralığında C-O gerilme, β -CyD kaynaklı 2700-3000 cm^{-1} aralığında alifatik –CH gerilme, çapraz bağlayıcının verdiği 3000-3700 cm^{-1} aralığında N-H gerilmesi, CyD kaynaklı –OH gruplarından gelen piklerle üst üste binmiş, çakışmış halde gözlenmiştir. NIP spektrumlarında templat kaynaklı aromatik C-H gerilimi gözlenmemiştir. Alifatik C-H gerilimleri, çapraz bağlayıcı kaynaklı C=O gerilimi ve N-H gerilme, –OH gruplarından gelen piklerle üst üste binmiş, çakışmış olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, E vitamininin başarı ile polimere baskılandığı düşünülmüştür.

Hazırlanan MIP formülasyonları, NMR analizinde kullanılan dötörokloroformda çözünmediği için NMR analizi yapılamamıştır.

Termal Analiz

α -Tokoferol bellekli polimerler alüminyum örnek kabında tartılmış ve literatürlere göre 30-300°C aralığında, 10°C sıcaklık artışı ve 50 mL.dak.⁻¹ azot gazı akışı hızında ısıtma basamağı uygulanarak termal analizleri gerçekleştirilmiştir. Formülasyonlara ait termogramlar Şekil 47’de verilmiştir.



Şekil 47. MIP ve NIP’e Ait DSC Termogramları

a: Etkin Maddesiz Moleküler Baskılı Polimer Formülasyonu (NIP)

b: Etkin Maddeli MIP Formülasyonu (M1)

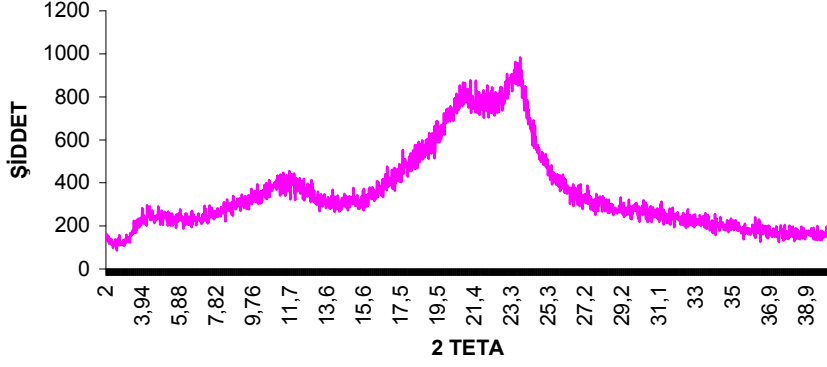
c: Etkin Maddeli MIP Formülasyonu (M2)

d: Etkin Maddeli MIP Formülasyonu (M3)

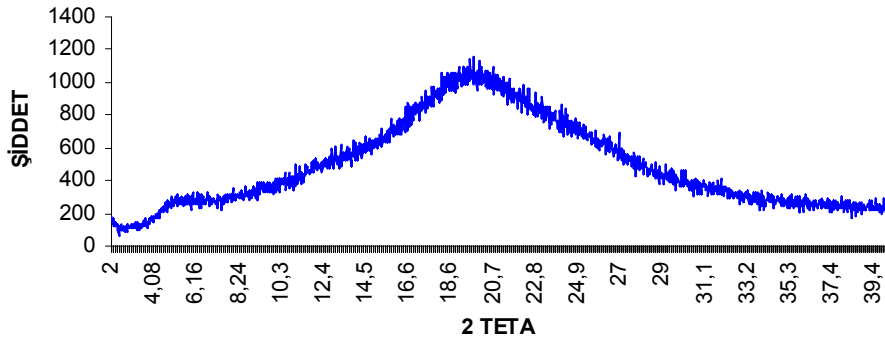
Termal analiz, DSC kullanılarak yapılmıştır. β -CyD’e ait karakteristik pikler MIP formülasyonlarında da görülmüştür. β -CyD yapısında hazırlamadan meydana gelen bir değişiklik gözlenmemiştir.

X-Işını Kırınım Analizi

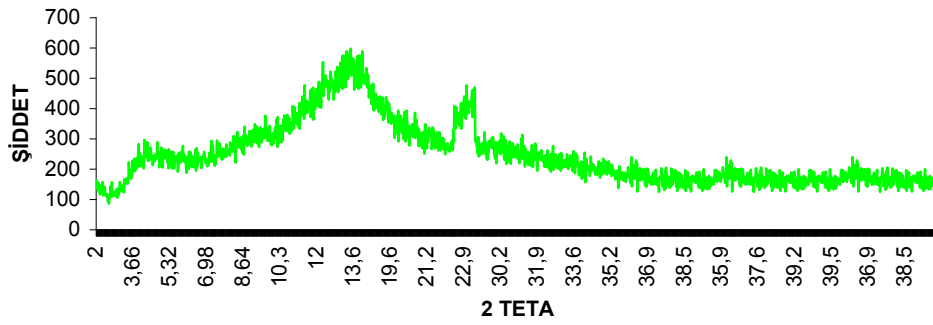
Hazırlanan MIP , NIP ve desorpsiyon sonrası örneklerin X-ışını kırınım analizleri yapılmış ve profiller **Şekil 48**'de verilmiştir.



a



b



c

Şekil 48. MIP ve NIP'e Ait X-Işını Kırınım Profilleri
a: NIP; b: MIP; c: Desorpsiyon Sonrası MIP

X-ışını kırınım analizi, E vitamini yüklenmiş MIP formülasyonunda, NIP formülasyonunda ve desorpsiyon sonrası MIP formülasyonunda yapılmıştır. Etkin maddeli formülasyon ile etkin maddesiz formülasyon pikleri arasında fark gözlenmiştir. Bu fark, desorpsiyon sonrası piklerde de gözlenmiştir. Çapraz bağlanmanın ve desorpsiyon sonrası etkin madde çıkarılmasının bu pik değişimine neden olduğu düşünülmüştür (Biju ve ark., 2003).

Moleküler Baskılı Polimerde Desorpsiyon ve Adsorbsiyon Çalışması

%40'lık metanollü potasyum hidroksit çözeltisinde desorbe edilen E vitamini yüklü MIP'den alınan örnekler YBSK'da ölçülmüştür. Desorpsiyon ortamından alınan örnek, etanol ile ekstre edilip YBSK'ya uygulanmış ve bulunan alan eşitlikte yerine konulup konsantrasyon hesaplanmıştır. MIP formülasyonuna (M₁) 1 mmol E vitamini eklenmiş, desorpsiyon ortamında yapılan ölçümde 0.84 mmol madde bulunmuştur. Aynı şekilde yapılan desorpsiyon çalışması sonucu, M₂ formülasyonunda 0.82 mmol, M₃ formülasyonunda 0.88 mmol madde bulunmuştur. Adsorbsiyon çalışması sonucunda, geride kalan çözelti YBSK'da ölçülmüş ve E vitamini'ne ait pik gözlenmemiştir.

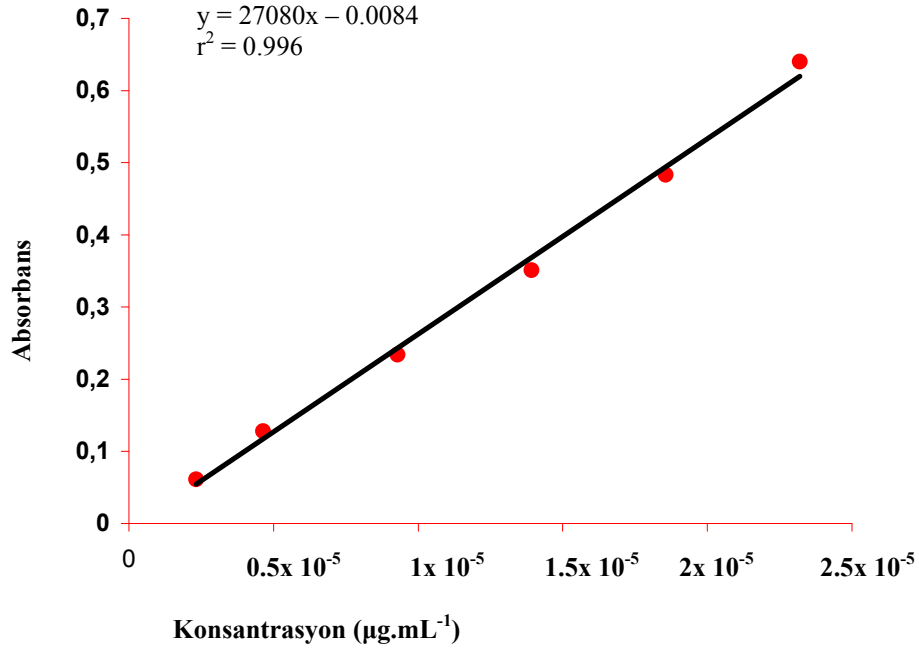
MIP formülasyonlarında yapılan desorpsiyon çalışması sonucunda, en uygun bağlanmanın 1:1 oranında olduğuna karar verilmiştir. 1:1 oranında çalışıldığında, % 84 bağlanma gözlenmiştir. Adsorpsiyon çalışması sonucunda, süzüntüde E vitamini saptanamadığı için, etkin maddenin tam olarak yüklendiği düşünülmektedir.

MIP formülasyonları *in vivo* çalışmaların öncesinde, kozmetik formülasyon olarak 'cold krem' formülasyonuna eklenerek gönüllülere sunulmuştur.

1972 tarihinden itibaren yapılan çalışmalarda, MIP kaynaklı araştırmalar da sürmektedir. İlaç taşıyıcı sistemlerin güvenli kullanımını arttırmak, hedeflendirme yapmak ve kontrollü salım elde etmek için polimer baskılı sistemler denenmektedir (Piletsky ve ark., 2001). Çalışılan sistemler arasında, modifiye şişme davranışı gösteren hidrojel formülasyonları (Byrne ve ark., 2002); farmasötik separasyon amaçlı sol-jel formülasyonu (Olwill ve ark., 2004); hipertansiyonun uzun süreli tedavisinde kullanılan propranolol HCl içeren mikroküre geliştirilmiş (Haginaka ve Sakai, 2000; Sevin, 2004); moleküler baskılı ibuprofen çalışması yapılmış ve yüksek seçiciliğe sahip baskılanmış polimer elde edilmiştir (Haginaka ve ark., 1999). Polimer baskılama yöntemi ile gen çalışmaları ve DNA çalışmaları ile MIP teknolojisi gelecekte umut vaat etmektedir. (Ribeiro ve ark., 2005).

Antioksidan Etkinin DPPH Testi ile Belirlenmesi

Farklı konsantrasyonlardaki DPPH çözeltilerinin konsantrasyona karşı absorbans grafiği çizilmiş ve bu veriler yardımıyla kalibrasyon eşitliği hesaplanmıştır. Bu eğri ve eğriye ait bilgiler **Şekil 49**'da gösterilmiştir. Eşitliğe göre hesaplanan tüm örneklerin % antioksidan etkisi **Çizelge 34**, **Çizelge 35** ve **Çizelge 36**'da gösterilmiştir.



Şekil 49. DPPH Çözeltisine ait Standart Eğri

Çizelge 34. DPPH Testine Göre Mikroemülsiyon ve Makroemülsiyon Formülasyonlarının Serbest Radikal Tutucu Etkisi (n=3)

Bozulan % DPPH Miktarı \pm Standart Hata					
Örnekler	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	α -Tokoferol
250 $\mu\text{L}/ 3 \text{ mL}$	7.14 \pm 0.00	20.26 \pm 0.00	8.89 \pm 0.00	23.40 \pm 0.00	94.05 \pm 0.00
100 $\mu\text{L}/ 3 \text{ mL}$	5.23 \pm 0.00	14.66 \pm 0.00	6.34 \pm 0.00	16.82 \pm 0.00	93.89 \pm 0.00
50 $\mu\text{L}/ 3 \text{ mL}$	2.52 \pm 0.00	10.35 \pm 0.00	4.91 \pm 0.00	12.50 \pm 0.00	93.73 \pm 0.00

Çizelge 35. DPPH Testine Göre KLN Formülasyonlarının Serbest Radikal Tutucu Etkisi

Bozulan % DPPH Miktarı ± Standart Hata			
Örnekler	E ₁	E ₂	α-Tokoferol
250 μL/ 3mL	4.14±0.00	17.63±0.00	94.05±0.00
100 μL/ 3mL	2.26±0.00	11.56±0.00	93.89±0.00
50 μL/ 3mL	1.12±0.00	5.38±0.00	93.73±0.00

(n=3)

Çizelge 36. DPPH Testine Göre MIP Formülasyonlarının Serbest Radikal Tutucu Etkisi

Bozulan % DPPH Miktarı ± Standart Hata					
Örnekler	M ₁	M ₂	M ₃	NIP	α-Tokoferol
250 μL/ 3 mL	10.26±0.00	14.868±0.00	12.28±0.00	-	94.05±0.00
100 μL/ 3 mL	4.68±0.00	7.89±0.00	5.21±0.00	-	93.89±0.00
50 μL/ 3 mL	2.31±0.00	3.15±0.00	2.59±0.00	-	93.73±0.00

(n=3)

Kuvvetli oksidan olan serbest radikaller, eşleşmemiş elektron içeren türevlerdir. Vücuttaki tüm bileşenlere zarar verici etkileri mevcuttur; mutasyonda rol oynarlar. İncelenen kaynaklarda, antioksidan etkinin DPPH testi ile saptanabileceği belirtilmiştir (Lee ve ark., 2000; Bozan ve ark., 2003). Antioksidan aktivite, ayrıca, NBT (tetrazolum klorit mono hidrat nitromavisi testi) yöntemi ile de belirlenebilmektedir, ancak bu yöntem uygulandığında, DPPH testi ile paralel çalışılıp, sonuçların desteklenmesi gerekmektedir (Lee ve ark., 2000). Yapılan DPPH testi sonucunda, formülasyonların antioksidan etkisi saf α-tokoferolün antioksidan etkisi ile karşılaştırılmıştır. Formülasyonlarda kullanılan maddelerin antioksidan etkisi olabileceği düşünülerek boş formülasyonlar ile paralel çalışılmıştır. DPPH çözeltisinin, antioksidan madde eklenmesi ile renginde meydana gelen değişiklik antioksidan aktiviteyi göstermektedir (Lee ve ark.,

2000; Bozan ve ark., 2003; Wojtaszek ve ark., 2003). Bu değişim, spektrofotometrik olarak belirlenebilmektedir. Sonuçlar bۆlümündeki DPPH % değişim tablolarından da anlaşıldığı üzere, tüm formölasyonlar antioksidan etki göstermiştir. Aynı miktar E vitamini yüklenmiş mikroemölسیون, makroemölسیون ve KLN formölasyonları, MIP formölasyonuna göre daha yüksek antioksidan etki göstermektedir.

YBSK İçin Validasyon alışmaları

Doğrusallık

Yöntemlerde anlatıldığı üzere, farklı konsantrasyonlarda etanolde özünmüş E vitamini oranlarına karşı pik alanları grafiğe geçirilmiş ve bu veriler yardımıyla YBSK'da kullanılacak doğru eşitliği hesaplanmıştır. Eşitliğe ve doğrusallık çalışmalarına ait sonuçlar **Şekil 50** ve **izelge 37**'de verilmiştir.

Çizelge 37. Doğrusallık alışması Sonuçları

Seyreltme	C ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	Alan ₁	Alan ₂	Alan ₃	Alan _{ort}
1:10	30	277986	281153	271837	276992
1.5:10	45	413964	412782	412800	413182
2:10	60	555097	561346	539497	551980
2.5:10	75	690439	694307	695613	693453
3:10	90	832008	831768	831990	831922
3.5:10	105	972872	983036	961601	972503
4:10	120	1111158	1105235	1105396	1107263
4.5:10	135	1242180	1224498	1152738	1206472
5:10	150	1383156	1376108	1370452	1376572
r		0.999	0.999	0.997	0.999
r²		0.999	0.999	0.994	0.999
y-keşişim		996.14	10878.39	14563.33	8675.30
y-keşişim SH		7.78	2588.92	8063.14	
eğim		9222.092	9101.639	8902.289	9061.608
eğim SH		762.41	62.47	82.29	
%95 G.A.		±55.2085	±187.4715	±583.8765	

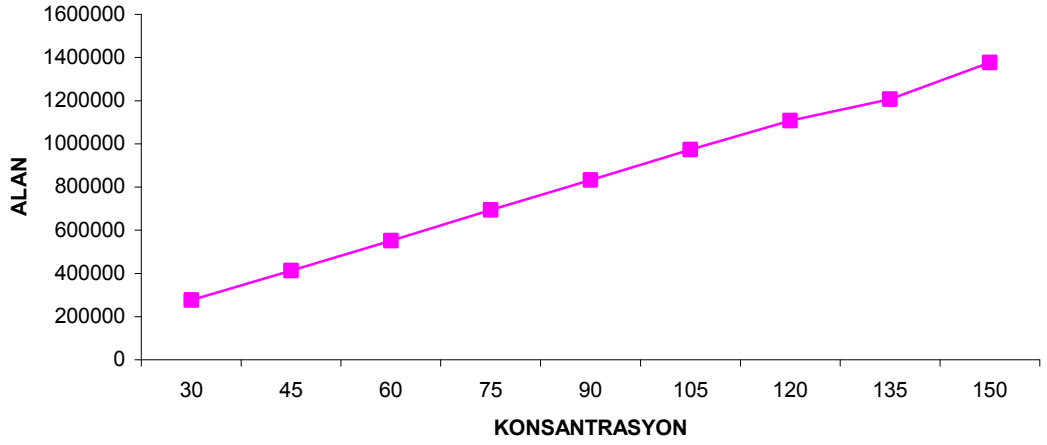
G.A. : Güven Aralığı

SH: Standart Hata

r: Korelasyon Katsayısı

r²: Determinant Katsayısı

Bir analitik yöntemin doğrusallığı, onun deney sonuçlarını ortaya çıkarmadaki yeteneğidir. Hesaplanan korelasyon katsayısının 0.99-1.01 aralığında olması metodun doğrusallığını gösterir. Tez çalışmasında bulunan sonuçlar bu aralığa uygundur



Şekil 50. E vitamini'nin YBSK' de Standart Eğrisi; $y = 9061.608 x + 8675.301$ ($r = 0.999$)

Kesinlik

Yöntemler bölümünde anlatıldığı üzere, YBSK yönteminin kesinlik ölçümleri yapılmıştır. Kesinlik çalışmalarına ait sonuçlar **Çizelge 38**'de verilmiştir.

BSS ve V değerleri $<2\%$ olarak bulunduğu için kesinlik sonuçları uygundur.

Çizelge 38. YBSK İçin Kesinlik Çalışması Sonuçları

ÖRNEKLER	KONSANTRASYON (1. gün)		
	45 ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	75 ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	90 ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)
1	45.004	75.572	89.940
2	44.691	75.023	90.453
3	44.853	74.915	90.251
4	45.082	75.212	90.104
5	44.635	75.079	90.065
6	45.037	75.101	90.105
Ortalama	44.884	75.150	90.153
V	0.035	0.052	0.031
BSS	0.419	0.303	0.196
SH	0.077	0.093	0.072
ÖRNEKLER	KONSANTRASYON (2. gün)		
	45 ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	75 ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	90 ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)
1	45.104	75.452	90.101
2	44.512	75.156	89.982
3	44.822	74.905	89.782
4	45.089	75.612	90.123
5	44.605	75.178	90.102
6	45.332	75.205	90.082
Ortalama	44.911	75.251	90.029
V	0.101	0.061	0.017
BSS	0.708	0.330	0.146
SH	0.130	0.101	0.053
ÖRNEKLER	KONSANTRASYON (3.gün)		
	45 ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	75 ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	90 ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)
1	44.882	75.186	89.886
2	44.956	75.103	89.982
3	45.153	74.896	90.153
4	45.106	75.102	90.116
5	45.035	75.109	90.201
6	45.137	74.881	90.685
Ortalama	45.045	75.046	90.171
V	0.012	0.016	0.077
BSS	0.240	0.168	0.308
SH.	0.044	0.051	0.113

V: Varyans

BSS: Bağlı Standart Sapma

SH: Standart Hata

Çizelge 39. YBSK İçin Kesinlik Çalışmalarına Ait Günlerarası Sonuçlar

ÖRNEKLER	KONSANTRASYON (Günler arası)		
	45 ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	75 ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	90 ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)
Ortalama	44.947	75.149	90.142
V	0.007	0.011	0.001
BSS	0.191	0.137	0.040
SH	0.050	0.060	0.021

V: Varyans
k=3, n=6

BSS: Bağlı Standart Sapma

SH: Standart Hata

Doğruluk

Yöntemlerde belirtildiği üzere yapılan doğruluk çalışmasına ait sonuçlar Çizelge 40'da verilmiştir.

Çizelge 40. YBSK İçin Doğruluk Çalışması Sonuçları

Eklenen Konsantrasyon ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)			Bulunan konsantrasyon			% Geri Kazanılan		
60	90	120	60.031	90.151	120.121	100.052	100.168	100.101
60	90	120	60.252	90.420	120.652	100.42	100.467	100.543
60	90	120	59.626	90.536	120.784	99.377	100.596	100.653
60	90	120	60.852	90.794	120.106	101.42	100.882	100.088
60	90	120	59.877	90.410	120.475	99.795	100.456	100.396
60	90	120	60.454	90.564	120.115	100.757	100.627	100.096
Ortalama			60.182	90.479	120.376	100.304	100.533	100.423
SH			0.178	0.087	0.124	0.297	0.096	0.106
V			0.191	0.045	0.092	0.529	0.056	0.067

V: Varyans

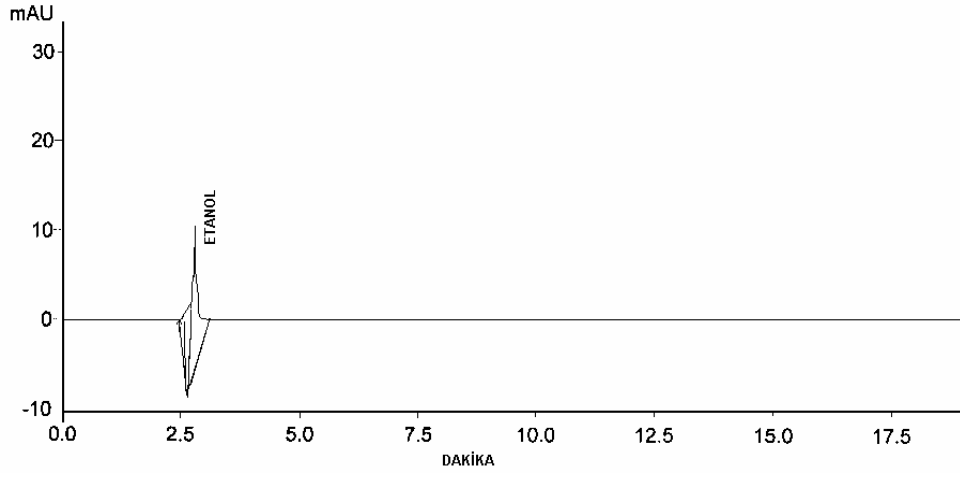
SH: Standart Hata

Seçicilik

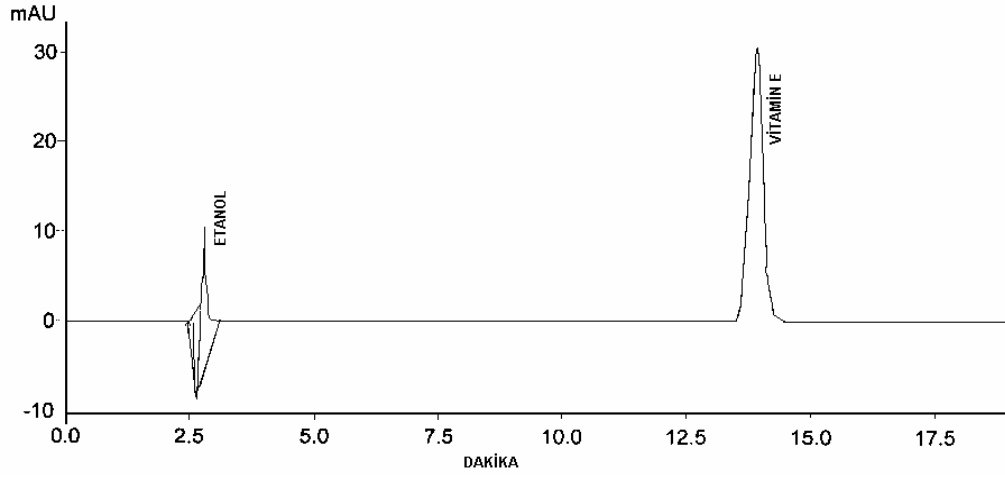
YBSK çalışma koşulları Çizelge 41'de verilmiştir. Etanole ait kromatogram ve etkin maddeye ait kromatogram Şekil 51 ve Şekil 52'de gösterilmiştir. Y_2 , Y_4 , E_2 ve etkin maddesiz mikroemülsiyon (Y_1) formülasyonuna ait kromatogramlar sırası ile Şekil 53, Şekil 54, Şekil 55 ve Şekil 56'da verilmiştir.

Çizelge 41. YBSK Çalışma Koşulları

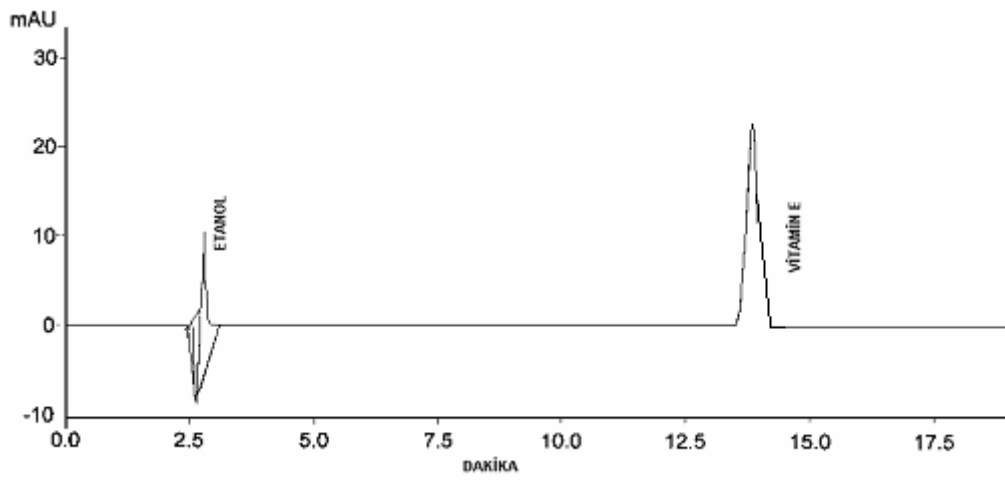
Kolon	C_{18} (5 μm Partikül Boyutu)
Çözücü Sistemi	Asetonitril:Metanol (95:5)
Dalga Boyu	292 nm
Akış Hızı	1 mL.dk ⁻¹
Enjeksiyon Hacmi-Kolon Sıcaklığı	20 μL -30°C



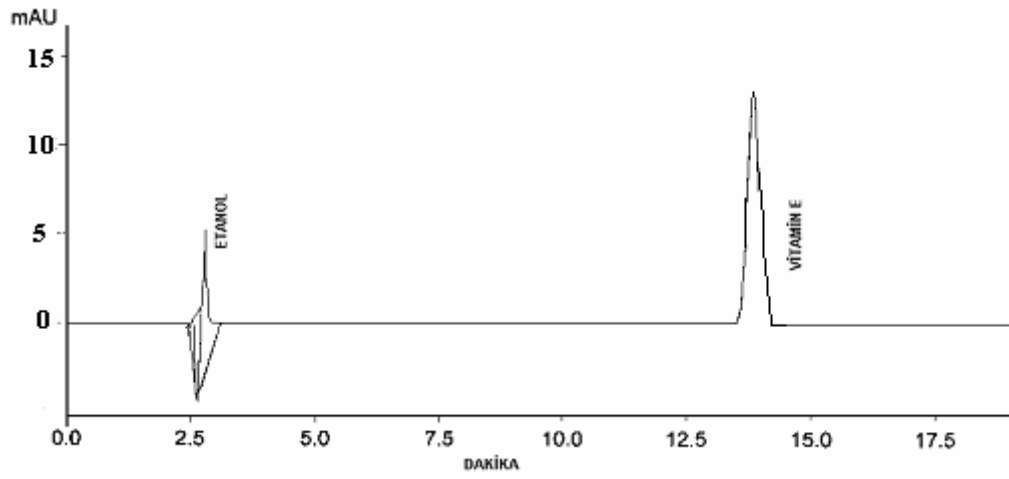
Şekil 51. Etanole Ait YBSK Piki



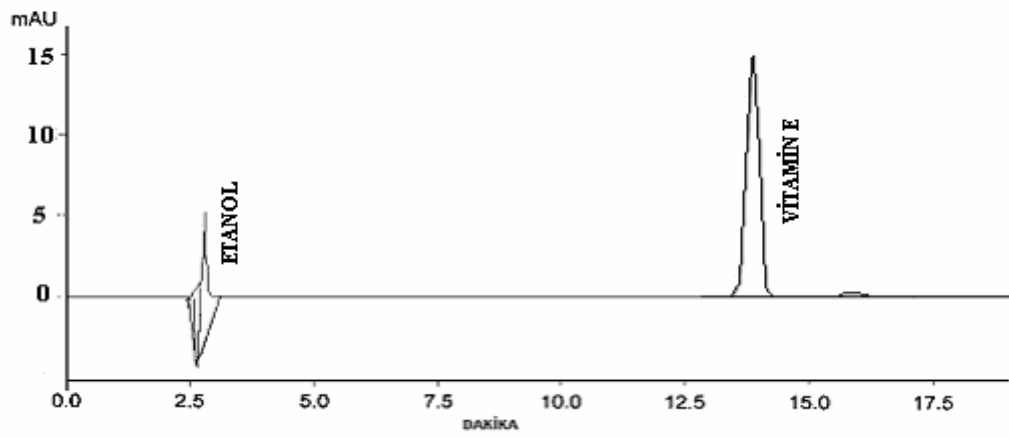
Şekil 52. E Vitamini'ne Ait YBSK Piki



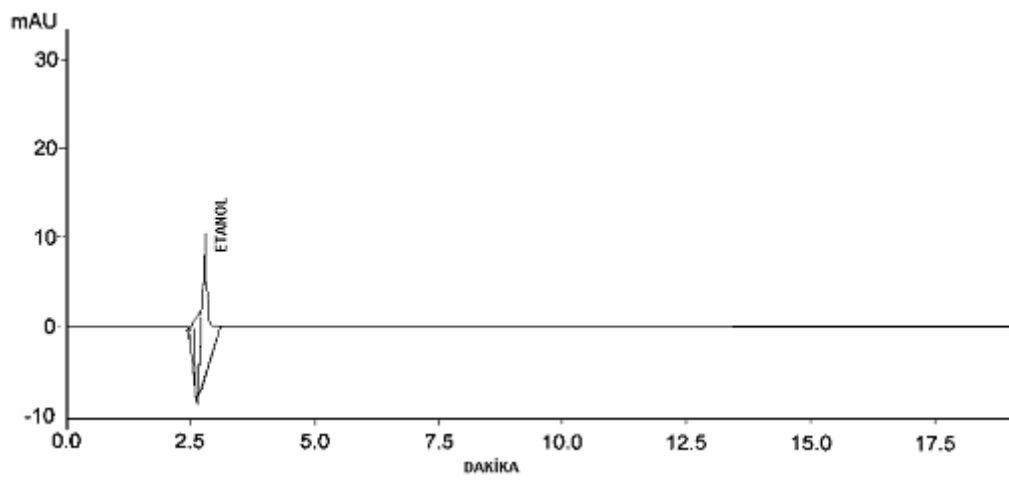
Şekil 53. Y₂ Formülasyonuna Ait YBSK Piki



Şekil 54. Y₄ Formülasyonuna Ait YBSK Piki



Şekil 55. E₂ Formülasyonuna Ait YBSK Piki



Şekil 56. Y₁ Formülasyonuna Ait YBSK Piki

Kromatogramlar incelendiğinde, geliştirilen YBSK yönteminin E vitaminine seçici olduğu görülmüştür. Y₃ ve E₁ kromatogramlarında da Y₁ kromatogramındaki gibi sadece hareketli faza ait pik gözlenmiştir.

Duyarlılık

Yöntemin duyarlılığı için saptama sınırı (LOD) ve ölçüm sınırı (LOQ) hesaplanmıştır.

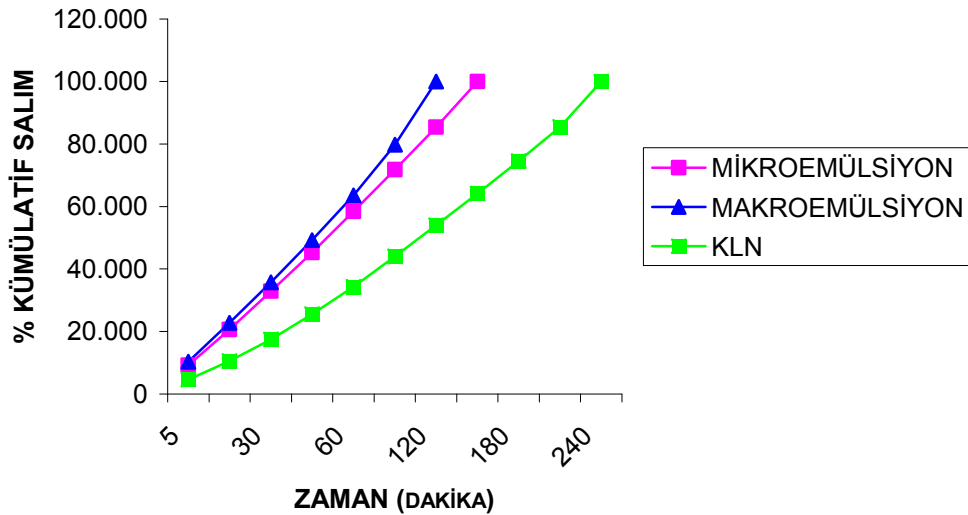
$$\text{LOD} = 3.3 \times \text{SS} / \text{EĞİM} \rightarrow 3.3 \times 23.34392 / 9222.092 = 0.008 \mu\text{g/ mL}$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \text{SS} / \text{EĞİM} \rightarrow 10 \times 23.34392 / 9222.092 = 0.025 \mu\text{g/ mL}$$

Bulunan LOD ve LOQ değerlerine bakıldığında bu değerler çalışma alanımız olan 30 µg/mL'nin çok altında olduğu için sistem duyarlılığı tespit edilmiştir.

Franz Difüzyon Hücresi ile *In Vitro* Salım Çalışması

Franz difüzyon hücresinin reseptör fazından, 5., 15., 30., 45., 60., 90., 120., 150., 180., 210. ve 240. dakikalarda alınan örnekler YBSK'da okunmuş ve kümülatif salım miktarları belirlenmiştir. Zamana bağlı kümülatif salım miktarı **Şekil 57**'de ve formülasyonlardan salınan etkin madde miktarları **Çizelge 42**'de verilmiştir.



Şekil 57. E Vitamini'nin Formülasyonlardan Kümülatif Salımları

Çizelge 42. Formülasyonlardan Salınan Etkin Madde Miktarları

Dakika	Y ₂		Y ₄		E ₂	
	E Vitamini (µg.mL ⁻¹)	% Kümülatif E Vitamini (µg.mL ⁻¹)	E Vitamini (µg.mL ⁻¹)	% Kümülatif E Vitamini (µg.mL ⁻¹)	E Vitamini (µg.mL ⁻¹)	% Kümülatif E Vitamini (µg.mL ⁻¹)
5	7.363	9.204	8.26	10.325	0.371	4.638
15	9.128	20.614	9.987	22.809	0.473	10.550
30	9.789	32.850	10.342	35.736	0.549	17.413
45	9.955	45.293	10.790	49.224	0.652	25.563
60	10.474	58.386	11.461	63.550	0.701	34.325
90	10.712	71.766	13.003	79.804	0.778	44.050
120	10.893	85.393	16.123	99.958	0.798	54.025
150	11.684	99.998	-	-	0.807	64.113
180	-	-	-	-	0.839	74.600
210	-	-	-	-	0.867	85.438
240	-	-	-	-	1.161	99.950

$k_p = J / C_0$ denkleminde bulunan partiyon katsayıları ve $\log k_p$ değerleri Çizelge 43’de verilmiştir.

Çizelge 43. Formülasyonlara Ait Log k_p Değerleri

FORMÜLASYONLAR	POLİPROPİLEN MEMBRAN	
	k_p	$\log k_p$
MİKROEMÜLSİYON	2.75×10^{-4}	-3.56
MAKROEMÜLSİYON	7.5×10^{-4}	-3.12
KLN	3×10^{-4}	-3.52

Formülasyonların miktar tayinleri ve salım profilleri, laboratuvarımızda kurulan Franz hücreleri düzeneği ile incelenmiştir. YBSK ile örneklerin miktarları ve salım profilleri incelenmiştir (Dingler ve ark., 1999). Salım miktarlarına bakıldığında en yüksek salım miktarı mikroemülsiyonda elde edilmiştir. Makroemülsiyon formülasyonu en hızlı salımı göstermiştir. Mikroemülsiyon formülasyonunun salım hızı kontrolünün, sistemin mikrokapsül haline getirilmesi ile yapılabileceği düşünülmektedir.

Mikroemülsiyon formülasyonundan 150 dakika sonunda etkin maddenin % 99.98'inin salındığı, makroemülsiyon formülasyonundaki etkin maddenin 120 dakika sonunda % 99.96'sının salındığı, KLN formülasyonundaki etkin maddenin 240 dakika sonunda % 99.95'inin salındığı gözlenmiştir. MIP formülasyonuna ait salım testleri 48. saatte sonlandırılmıştır çünkü anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. MIP formülasyonlarında etkin maddenin formülasyondan serbestleşme problemi olduğu görülmüştür; bu problemin çapraz bağlayıcıların kuvvetinden ileri geldiği düşünülmektedir. Mikroemülsiyon ve makroemülsiyon formülasyonuna eklenen % 8'lik vitamin E tamamen salınmıştır. KLN formülasyonuna lipitin % 9.995'i oranında etkin madde yüklenebildiği görülmüştür.

Formülasyonların Cilt Üzerinde Analizleri

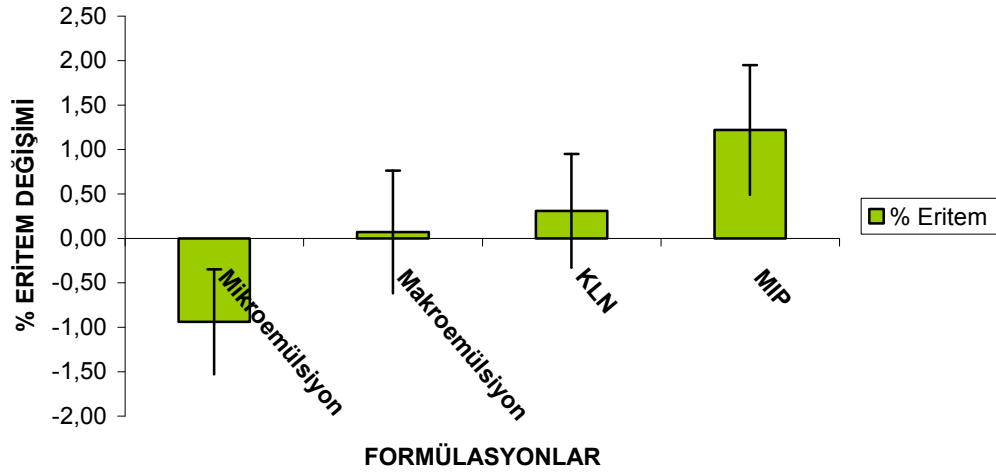
Çalışma başlamadan önce, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Ek 1). Bu kapsamda, 10 adet kadın gönüllüye yazılı çalışma protokolü okutturulmuş ve imzaları alınmıştır (Ek 2). Çalışma öncesi ve sonrasında, gönüllülere preparatlar hakkında hiçbir bilgi verilmemiştir. 4 farklı formülasyon gönüllüler tarafından günde iki kere, sabah-akşam olmak üzere, 4 hafta boyunca kaz ayağı bölgesinde kullanılmıştır. Uygulamalar arasında cilt 10 gün dinlendirilmiştir. Çalışma öncesi, cilt pH, nem, sebum ve esneklik değerleri ölçülmüştür. Bu değerler bazal olarak alınmıştır. 1 haftalık aralıklarla 4 hafta boyunca, cilt pH, nem, sebum, esneklik ve cilt pürüzlülük ölçümleri tekrarlanmış ve formülasyonlar arası farklar istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Cilt üzerindeki ölçümler, 20°C ve %40 bağıl neme koşullandırılmış odada gerçekleştirilmiştir.

Ön Kol Testi

Gönüllülerin ön kollarında, formülasyonların (Y₂, Y₄, E₂, M₁) irritasyon etkisine bakılmıştır. Ölçümler mekzametre ile yapılmıştır. Formülasyonlar arası % değişim değerleri **Çizelge 44** ve **Şekil 58**'de verilmiştir.

Çizelge 44. Formülasyonların Cilt Eritem % Değişim Değerleri

Gönüllüler	KLN	MIP	Mikroemülsiyon	Makroemülsiyon
E.Y.	1.14	4.23	-1.02	0.12
S.A	-3.67	0.25	-0.32	1.24
S.A.1	0.67	-1.53	-0.87	0.69
E.C.	1.39	0.85	-3.20	-1.05
G.B.	-0.96	0.32	-5.51	-0.93
A.S.	2.11	-0.65	0.74	-0.28
G.Ö.	1.20	5.59	0.81	-0.32
S.A.2	-1.20	1.01	-1.22	-0.39
S.A.3	-0.21	1.86	0.41	0.40
N.A.	2.61	0.24	0.82	-0.62
Ortalama	0.31	1.22	-0.94	0.072
±	±	±	±	±
Standart Hata	0.59	0.69	0.64	0.73



Şekil 58. Formülasyonların % Eritem Değişim Değerleri

Cilt Nemi Üzerindeki Etki

Formülasyonların cilt nemi üzerine etkileri korneometre ile ölçülmüştür. Bulgulara ait sonuçlar, Çizelge 45-Çizelge 48'de ve Şekil 59'da gösterilmiştir. Sonuçlar üzerinde istatistiksel analiz verileri Çizelge 49'da verilmiştir.

Çizelge 45. Mikroemülsiyon Formülasyonunun Cilt Nemi % Değişim Değerleri

Gönüllüler	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA
E.Y.	18.48	15.22	1.09	8.70
S.A	0.00	8.70	7.61	2.17
S.A.1	1.92	12.50	14.42	13.46
E.C.	2.94	36.76	45.59	36.76
G.B.	10.00	2.22	1.11	6.67
A.S.	20.65	11.96	26.09	5.43
G.Ö.	10.53	3.16	2.11	1.05
S.A.2	-1.09	7.61	-1.09	1.09
S.A.3	0.00	7.61	8.70	5.43
N.A.	-1.12	11.24	24.72	29.21
Ortalama	6.23	11.70	13.04	10.99
±	±	±	±	±
Standart Hata	2.59	3.07	4.74	3.89

Çizelge 46. Makroemülsiyon Formülasyonunun Cilt Nemi % Değişim Değerleri

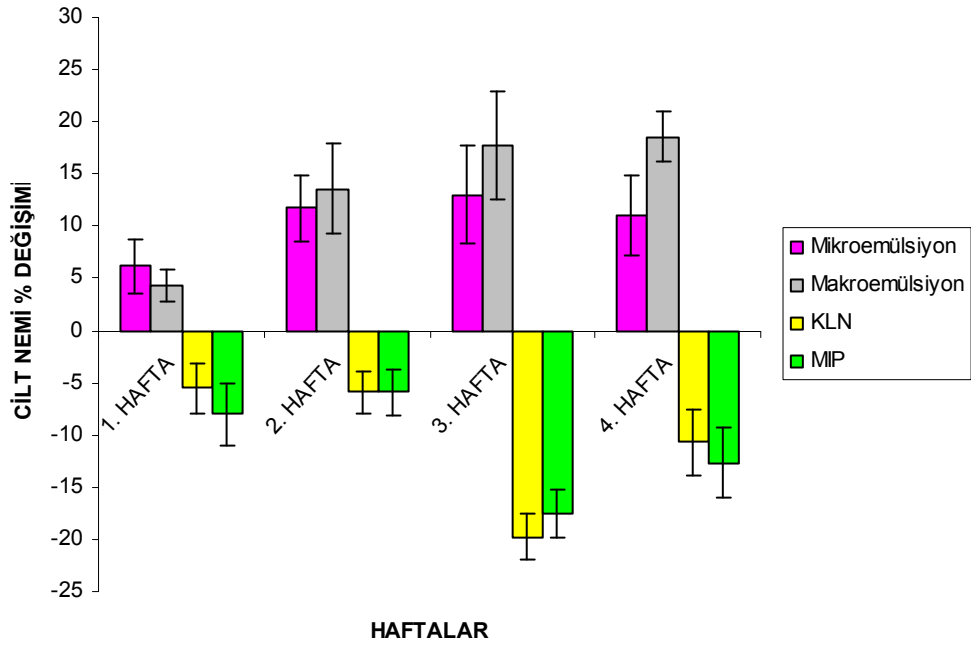
Gönüllüler	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA
E.Y.	0.00	5.26	32.89	28.95
S.A	6.25	22.50	11.25	15.00
S.A.1	2.00	19.00	13.00	19.00
E.C.	12.68	18.31	49.30	32.39
G.B.	1.11	7.78	-7.78	10.00
A.S.	0.00	-8.54	14.63	12.20
G.Ö.	8.54	34.15	28.05	15.85
S.A.2	1.22	20.73	18.29	20.73
S.A.3	10.84	22.89	18.07	20.48
N.A.	0.00	-6.00	-1.00	11.00
Ortalama	4.26	13.61	17.67	18.56
±	±	±	±	±
Standart Hata	1.55	4.30	5.17	2.35

Çizelge 47. KLN Formülasyonunun Cilt Nemi % Değişim Değerleri

Gönüllüler	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA
E.Y.	4.13	-4.13	-29.75	-16.53
S.A	-5.83	-8.33	-27.50	-21.67
S.A.1	-23.28	-13.79	-17.24	-0.86
E.C.	-5.45	-11.82	-23.64	-12.73
G.B.	0.88	-0.88	-8.85	-15.93
A.S.	-10.74	-5.79	-14.88	-4.13
G.Ö.	-6.90	0.86	-14.66	-18.10
S.A.2	0.00	6.60	-15.09	11.32
S.A.3	-6.67	-10.83	-19.17	-17.50
N.A.	-1.56	-10.94	-26.56	-10.94
Ortalama	-5.54	-5.91	-19.73	-10.71
±	±	±	±	±
Standart Hata	2.42	2.06	2,16	3.18

Çizelge 48. MIP Formülasyonunun Cilt Nemi % Değişim Değerleri

Gönüllüler	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA
E.Y.	10.00	-5.00	-24.17	-12.50
S.A	-4.96	-6.61	-27.27	-19.01
S.A.1	-21.19	-8.48	-16.10	0.00
E.C.	-9.09	-17.27	-25.46	-7.27
G.B.	-0.90	1.80	-6.31	-6.31
A.S.	-14.63	-6.50	-14.63	-4.07
G.Ö.	-8.55	0.86	-12.82	-17.10
S.A.2	-18.87	4.72	-9.43	15.10
S.A.3	-9.60	-15.20	-15.93	-24.00
N.A.	-2.36	-7.09	-23.62	-2.36
Ortalama	-8.02	-5.88	-17.57	-12.66
± Standart Hata	± 2.90	± 2.22	± 2.27	± 3.31



Şekil 59. Formülasyonların Cilt Nemi % Değişim Değerleri

Çizelge 49. Formülasyonların Nem Değerlerinin Farklı Haftalarda İstatistiksel Karşılaştırması

KLN-MIP		
1. Hafta	p=0.952	p>0.05
2. Hafta	p=0.834	p>0.05
3. Hafta	p=0.541	p>0.05
4. Hafta	p=0.410	p>0.05
KLN-MİKROEMÜLSİYON		
1. Hafta	p=0.013	<i>p</i> < 0.05
2. Hafta	p=0.007	<i>p</i> ≤ 0.01
3. Hafta	p=0.062	p>0.05
4. Hafta	p=0.318	p>0.05
KLN-MAKROEMÜLSİYON		
1. Hafta	p=0.000	p ≤ 0.001
2. Hafta	p=0.008	<i>p</i> ≤ 0.01
3. Hafta	p=0.298	p>0.05
4. Hafta	p=0.310	p>0.05
MIP-MİKROEMÜLSİYON		
1. Hafta	p=0.017	<i>p</i> < 0.05
2. Hafta	p=0.008	<i>p</i> ≤ 0.01
3. Hafta	p=0.161	p>0.05
4. Hafta	p=0.079	p>0.05
MIP-MAKROEMÜLSİYON		
1. Hafta	p=0.000	p ≤ 0.001
2. Hafta	p=0.007	<i>p</i> ≤ 0.01
3. Hafta	p=0.309	p>0.05
4. Hafta	p=0.075	p>0.05
MİKROEMÜLSİYON-MAKROEMÜLSİYON		
1. Hafta	p=0.097	p>0.05
2. Hafta	p=0.330	p>0.05
3. Hafta	p=0.344	p>0.05
4. Hafta	p=1.000	p>0.05

p> 0.05	Fark Yoktur
<i>p</i> < 0.05	<i>Önemli Fark Vardır</i>
<i>p</i> ≤ 0.01	<i>Çok Önemli Fark Vardır</i>
p ≤ 0.001	İleri Düzeyde Önemli Fark Vardır

İncelenen kaynaklardan, E vitamininin nemlendirici etkisi olduğu bilinmektedir (Lupo, 2001; Leonardi ve ark., 2002; Rangarajan ve Zatz, 2003). Mikroemülsiyon ve makroemülsiyon sistemleri y/s tipi oldukları için, E vitamini dışında kalan maddelerin de nemlendirici etkileri olabilir. Formülasyonların cilt nemine etkisi incelenmiş ve 4 haftalık ölçümler sonucunda elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. KLN formülasyonunun diğer formülasyonlara göre 2. haftadan itibaren cilt nemi değişimini çok önemli düzeyde olumlu etkilediği görülmüştür (*p* ≤ 0.01). Makroemülsiyon formülasyonunun cilt nemini ileri

düzyeyde olumlu etkilediği görölmüştür ($p \leq 0.001$). Mikroemülsiyon ve MIP formölasyonlarının cilt nemini değiştirdiği görölmüş; fakat bu değişim 4 haftalık uygulama sonucu anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Formölasyonların birbiri ile yapılan karşılaştırmalarında, 4 hafta sonunda cilt nemi değişim değerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). KLN ve makroemülsiyon formölasyonunun cilt nemi açısından diğer formölasyonlara göre etkinliğinin yüksek olduğu düşünölmüştür. KLN formölasyonunun cilt nemini arttırdığı yapılan bir çalışmada saptanmıştır (Wissing ve Müller, 2003).

Cilt Yağı Üzerindeki Etki

Formölasyonların cilt yağı üzerine etkileri sebumetre ile ölçölmüştür. Bulgular **Çizelge 50-Çizelge 53**'de ve **Şekil 60**'da sunulmuştur. Sonuçlar üzerinde istatıksel analiz verileri **Çizelge 54**'de verilmiştir.

Çizelge 50. Mikroemülsiyon Formölasyonunun Cilt Yağı % Değişim Değerleri

Gönüllüler	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA
E.Y.	84.72	12.50	-41.67	12.50
S.A	318.00	62.00	254.00	276.00
S.A.1	160.00	420.00	260.00	420.00
E.C.	90.00	95.00	130.00	650.00
G.B.	30.14	26.03	4.11	-52.05
A.S.	1890.91	2209.09	2927.27	790.91
G.Ö.	200.00	46.43	510.71	182.14
S.A.2	100.00	443.59	182.05	69.23
S.A.3	11.11	-25.00	16.67	22.22
N.A.	26.09	269.57	336.96	256.52
Ortalama	291.10	355.92	448.01	262.75
±	±	±	±	±
Standart Hata	180.81	212.80	269.67	89.28

Çizelge 51. Makroemülsiyon Formölasyonunun Cilt Yağı % Değişim Değerleri

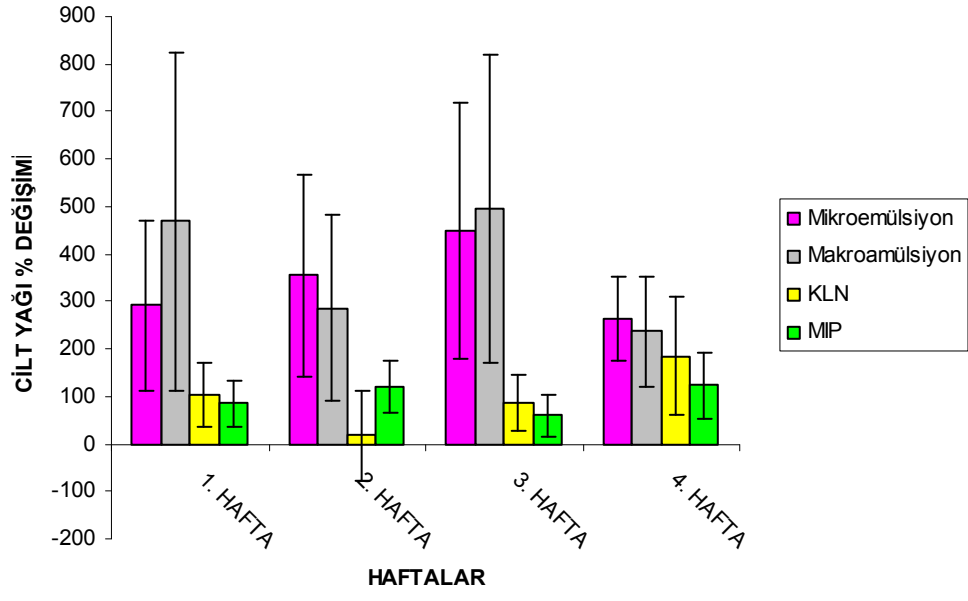
Gönüllüler	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA
E.Y.	194.05	82.14	5.95	78.57
S.A	94.12	94.12	176.47	239.71
S.A.1	147.22	177.78	488.89	455.56
E.C.	-35.59	-33.90	-52.54	22.03
G.B.	36.84	48.68	-38.16	-43.42
A.S.	3642.86	2014.29	3342.86	1185.71
G.Ö.	513.64	268.18	281.82	277.27
S.A.2	81.63	206.12	155.16	57.14
S.A.3	-10.26	5.13	2.56	5.13
N.A.	25.93	1.85	329.63	100.00
Ortalama	469.04	286.44	469.26	237.77
±	±	±	±	±
Standart Hata	356.10	194.42	324.20	115.68

Çizelge 52. KLN Formülasyonunun Cilt Yağı % Değişim Değerleri

Gönüllüler	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA
E.Y.	-38.71	54.84	-41.94	32.26
S.A	150.00	66.67	-66.67	270.83
S.A.1	-25.00	117.86	135.71	-85.71
E.C.	-62.16	-43.24	-18.92	-48.65
G.B.	550.00	512.50	425.00	412.50
A.S.	138.10	152.38	219.05	204.76
G.Ö.	-39.34	-19.67	-16.39	-1.64
S.A.2	-75.00	-37.50	-68.75	-68.75
S.A.3	75.00	105.00	-55.00	-62.50
N.A.	366.67	900.00	366.67	1200.00
Ortalama	103.96	18.88	87.88	185.31
±	±	±	±	±
Standart Hata	65.76	94.56	59.52	124.79

Çizelge 53. MIP Formülasyonunun Cilt Yağı % Değişim Değerleri

Gönüllüler	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA
E.Y.	-25.00	32.81	-43.75	32.81
S.A	200.00	90.91	-63.64	295.46
S.A.1	-25.00	89.29	128.57	-71.43
E.C.	-51.52	-24.24	0.00	-54.55
G.B.	358.33	275.00	275.00	283.33
A.S.	175.00	150.00	230.00	230.00
G.Ö.	-40.63	-20.31	-20.31	0.00
S.A.2	-71.88	-31.25	-59.38	-65.63
S.A.3	65.91	90.91	-61.36	-13.64
N.A.	260.00	540.00	220.00	600.00
Ortalama	84.52	119.31	60.51	123.64
±	±	±	±	±
Standart Hata	48.33	55.27	43.53	70.02



Şekil 60. Formülasyonların Cilt Yağı % Değişim Değerleri

Çizelge 54. Formülasyonların Cilt Yağı Değerlerinin Farklı Haftalarda İstatistiksel Karşılaştırması

KLN-MIP			
	1. Hafta	p=0.706	p>0.05
	2. Hafta	p=1.000	p>0.05
	3. Hafta	p=0.915	p>0.05
	4. Hafta	p=0.800	p>0.05
KLN-MİKROEMÜLSİYON			
	1. Hafta	p=0.006	<i>p</i> ≤ 0.01
	2. Hafta	p=0.025	<i>p</i> < 0.05
	3. Hafta	p=0.005	<i>p</i> ≤ 0.01
	4. Hafta	p=0.005	<i>p</i> ≤ 0.01
KLN-MAKROEMÜLSİYON			
	1. Hafta	p=0.005	<i>p</i> ≤ 0.01
	2. Hafta	p=0.007	<i>p</i> ≤ 0.01
	3. Hafta	p=0.003	<i>p</i> ≤ 0.01
	4. Hafta	p=0.008	<i>p</i> ≤ 0.01
MIP-MİKROEMÜLSİYON			
	1. Hafta	p=0.010	<i>p</i> ≤ 0.01
	2. Hafta	p=0.024	<i>p</i> < 0.05
	3. Hafta	p=0.005	<i>p</i> ≤ 0.01
	4. Hafta	p=0.006	<i>p</i> ≤ 0.01
MIP-MAKROEMÜLSİYON			
	1. Hafta	p=0.007	<i>p</i> ≤ 0.01
	2. Hafta	p=0.006	<i>p</i> ≤ 0.01
	3. Hafta	p=0.003	<i>p</i> ≤ 0.01
	4. Hafta	p=0.011	<i>p</i> < 0.05
MİKROEMÜLSİYON-MAKROEMÜLSİYON			
	1. Hafta	p=0.610	p>0.05
	2. Hafta	p=0.628	p>0.05
	3. Hafta	p=0.982	p>0.05
	4. Hafta	p=0.900	p>0.05

p> 0.05	Fark Yoktur
<i>p</i> < 0.05	<i>Önemli Fark Vardır</i>
<i>p</i> ≤ 0.01	<i>Çok Önemli Fark Vardır</i>
<i>p</i> ≤ 0.001	<i>İleri Düzeyde Önemli Fark Vardır</i>

Cilt yağı ölçümü, yağ bezlerinin fizyolojisinin, sıcaklık, nem ve UV gibi etmenlerin yağ üretimi üzerindeki etkilerinin belirlenmesini sağlar (Büyükköroğlu, 1998). Kozmetik alanda, uygulanan preparatların, deri yüzey lipidleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde ve deri tipinin belirlenmesinde kullanılır (Lupo, 2001; Leonardi ve ark., 2002; Rangarajan ve Zatz, 2003). Tüm formülasyonlar için 4 haftalık ölçümler sonucunda elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Mikroemülsiyon formülasyonunun, 4 hafta

sonunda bazal ölçümlere göre cilt yağını önemli ölçüde değiştirdiği görülmüştür ($p \leq 0.05$). Bu değişim cilt yağının arttığını göstermektedir. Artış, kuru cilde sahip gönüllülerde olumlu, diğer gönüllülerde ise istenilen düzeyden fazla olduğu için, olumsuz bir artış olarak düşünülmektedir. KLN, MIP ve makroemülsiyon formülasyonlarının cilt yağını anlamlı ölçüde değiştirmedeği görülmüştür ($p > 0.05$). Mikroemülsiyon ve KLN formülasyonları arasında mikroemülsiyon lehine; makroemülsiyon ve KLN formülasyonları arasında makroemülsiyon lehine; mikroemülsiyon ve MIP formülasyonları arasında mikroemülsiyon lehine çok önemli fark bulunmuştur ($p \leq 0.01$). KLN ve MIP; MIP ve makroemülsiyon; mikroemülsiyon ve makroemülsiyon arasındaki fark anlamlı değildir ($p > 0.05$). Analizler ve istatistiksel değerlendirmelere göre, y/s tipi formülasyonların, KLN ve MIP formülasyonlarına göre cilt yağını daha fazla etkilediği görülmüştür.

Cilt pH'sı Üzerindeki Etki

Formülasyonların pH-ölçer ile cilt pH'sı üzerine etkileri ölçülmüştür. Bulgular, **Çizelge 55-Çizelge 58**'de ve **Şekil 61**'de gösterilmiştir. Sonuçlar üzerinde istatistiksel analiz verileri **Çizelge 59**'da verilmiştir.

Çizelge 55. Mikroemülsiyon Formülasyonunun Cilt pH'sı % Değişim Değerleri

Gönüllüler	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA
E.Y.	7.69	5.77	9.62	5.77
S.A	-1.96	0.91	11.76	13.73
S.A.1	10.42	14.58	25.00	16.67
E.C.	16.98	13.21	9.43	11.32
G.B.	14.58	10.42	22.92	22.92
A.S.	17.31	17.31	19.23	13.46
G.Ö.	11.36	20.45	22.73	25.00
S.A.2	14.81	16.67	12.96	14.81
SA.3	-1.82	0.00	-3.64	1.82
N.A.	16.67	22.92	27.08	-20.83
Ortalama	10.60	12.22	15.71	11.79
±	±	±	±	±
Standart Hata	2.30	2.49	2.99	4.14

Çizelge 56. Makroemülsiyon Formülasyonunun Cilt pH'sı % Değişim Değerleri

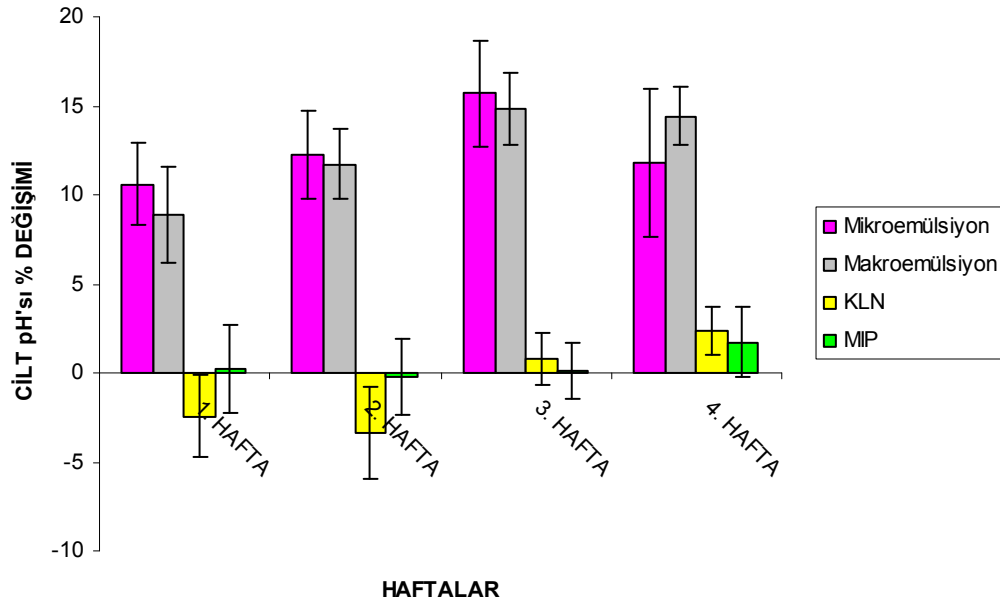
Gönüllüler	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA
E.Y.	77.69	13.46	13.46	9.62
S.A	-7.69	9.62	9.62	17.31
S.A.1	10.20	18.37	18.37	14.29
E.C.	23.53	13.73	11.76	15.69
G.B.	11.76	3.92	19.61	15.69
A.S.	11.32	5.66	13.21	15.09
G.Ö.	11.11	22.22	22.22	24.44
S.A.2	14.81	16.67	16.67	14.81
SA.3	-1.82	3.64	1.82	3.64
N.A.	7.84	9.80	21.57	13.73
Ortalama	8.88	11.71	14.83	14.43
±	±	±	±	±
Standart Hata	2.71	1.99	1.97	1.67

Çizelge 57. KLN Formülasyonunun Cilt pH'sı % Değişim Değerleri

Gönüllüler	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA
E.Y.	0.00	3.77	1.89	3.77
S.A	-8.77	-17.54	-7.02	3.51
S.A.1	7.84	5.88	7.84	5.88
E.C.	-1.92	0.00	2.85	1.92
G.B.	-7.02	1.75	-3.51	-5.26
A.S.	-9.43	-3.77	-1.89	-1.89
G.Ö.	-13.21	-9.43	-1.89	0.00
S.A.2	-1.82	-12.73	0.00	1.82
SA.3	8.00	6.00	6.00	10.00
N.A.	1.92	-7.69	3.85	3.85
Ortalama	-2.44	-3.38	0.81	2.36
±	±	±	±	±
Standart Hata	2.28	2.59	1.44	1.33

Çizelge 58. MIP Formülasyonunun Cilt pH'sı % Değişim Değerleri

Gönüllüler	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA
E.Y.	1.89	3.77	0.00	1.89
S.A	1.89	-5.66	0.00	1.89
S.A.1	7.69	3.85	1.92	5.77
E.C.	-7.14	-5.36	-1.789	-1.79
G.B.	-3.51	3.51	-3.51	-3.51
A.S.	-4.00	0.00	4.00	0.00
G.Ö.	-7.69	-7.69	0.00	-3.85
S.A.2	-9.09	-10.91	1.82	-5.45
SA.3	14.58	10.42	2.08	14.58
N.A.	7.84	5.88	0.00	7.84
Ortalama	0.25	-0.22	0.12	1.74
± Standart Hata	± 2.50	± 2.17	± 1.57	± 1.96



Şekil 61. Formülasyonların Cilt pH'ı % Değişim Değerleri

Çizelge 59. Formülasyonların pH Değerlerinin Farklı Haftalarda İstatistiksel Karşılaştırması

KLN-MIP			
	1. Hafta	p=0.550	p>0.05
	2. Hafta	p=0.490	p>0.05
	3. Hafta	p=0.482	p>0.05
	4. Hafta	p=0.438	p>0.05
KLN-MİKROEMÜLSİYON			
	1. Hafta	p=0.037	<i>p</i> < 0.05
	2. Hafta	p=0.003	<i>p</i> ≤ 0.01
	3. Hafta	p=0.000	<i>p</i> ≤ 0.001
	4. Hafta	p=0.000	<i>p</i> ≤ 0.001
KLN-MAKROEMÜLSİYON			
	1. Hafta	p=0.039	<i>p</i> < 0.05
	2. Hafta	p=0.001	<i>p</i> ≤ 0.001
	3. Hafta	p=0.000	<i>p</i> ≤ 0.001
	4. Hafta	p=0.000	<i>p</i> ≤ 0.001
MIP-MİKROEMÜLSİYON			
	1. Hafta	p=0.095	p>0.05
	2. Hafta	p=0.008	<i>p</i> ≤ 0.01
	3. Hafta	p=0.001	<i>p</i> ≤ 0.001
	4. Hafta	p=0.000	<i>p</i> ≤ 0.001
MIP-MAKROEMÜLSİYON			
	1. Hafta	p=0.099	p>0.05
	2. Hafta	p=0.003	<i>p</i> ≤ 0.01
	3. Hafta	p=0.000	<i>p</i> ≤ 0.001
	4. Hafta	p=0.000	<i>p</i> ≤ 0.001
MİKROEMÜLSİYON-MAKROEMÜLSİYON			
	1. Hafta	p=1.000	p>0.05
	2. Hafta	p=0.887	p>0.05
	3. Hafta	p=0.642	p>0.05
	4. Hafta	p=0.371	p>0.05

p> 0.05 Fark Yoktur

p < 0.05 *Önemli Fark Vardır*

p* ≤ 0.01** ***Çok Önemli Fark Vardır

p* ≤ 0.001** ***İleri Düzeyde Önemli Fark Vardır

Cilt pH'sı cildin sebumdan sonra en önemli biyofiziksel özelliğidir. Ciltte kullanılan ürünler, cilt pH'sını değiştirebilir (Kim ve ark., 2006). 4 haftalık ölçümler sonucunda tüm formülasyonlar için elde edilen sonuçlar ve istatistiksel değerlendirme sonucu, gönüllülerin cilt pH'larında değişim olduğu, ancak bu artışın cildin tamponlayabileceği değerler arasında bulunduğu belirlenmiştir. Cilt pH'ları açısından değerlendirildiğinde, mikroemülsiyon ve makroemülsiyon formülasyonları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). KLN ve MIP

formülasyonları arasında da anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Mikroemülsiyon ve KLN formülasyonları arasında mikroemülsiyon lehine; makroemülsiyon ve KLN formülasyonları arasında KLN formülasyonu lehine; mikroemülsiyon ve MIP formülasyonları arasında mikroemülsiyon formülasyonu lehine ve makroemülsiyon ve MIP formülasyonları arasında makroemülsiyon formülasyonu lehine ileri düzeyde anlamlı fark bulunmuştur ($p\leq 0.001$). Mikroemülsiyon ve makroemülsiyon formülasyonları cilt pH'sını 5.5–6 arasında tutarken, KLN ve MIP formülasyonları cilt pH'sını 5-5.6 değerlerinde etkilemiştir. Mikroemülsiyon ve makroemülsiyon formülasyonlarının KLN ve MIP formülasyonlarına göre cilt pH'sı açısından daha olumlu etkilediği düşünülmektedir.

Cilt Esnekliği Üzerindeki Etki

Formülasyonların cilt esnekliği üzerine etkileri ölçülmüştür. Bulgular, **Çizelge 60-Çizelge 63**'de ve **Şekil 62**'de gösterilmiştir. Sonuçlar üzerinde istatistiksel analiz verileri **Çizelge 64**'de verilmiştir. Formülasyonların, kendi içinde, bazal ve 4. hafta ölçüm değerlerinin istatistiksel karşılaştırması **Çizelge 64**'de verilmiştir.

Çizelge 60. Mikroemülsiyon Formülasyonunun Cilt Esnekliği % Değişim Değerleri

Gönüllüler	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA
E.Y.	-25.04	49.93	12.44	49.93
S.A	0.00	49.93	-25.04	-25.04
S.A.1	12.44	49.93	12.44	0.00
E.C.	20.00	100.00	33.40	100.00
G.B.	20.05	20.05	-19.93	-19.93
A.S.	49.93	0.00	-10.04	49.93
G.Ö.	-4.78	-25.89	-11.11	-25.89
S.A.2	-11.07	33.33	-11.07	0.00
SA.3	0.00	-25.04	12.44	12.44
N.A.	-12.50	-33.30	-20.00	-25.00
Ortalama	4.90	21.89	-2.65	11.64
±	±	±	±	±
Standart Hata	6.78	13.58	6.04	13.38

Çizelge 61. Makroemülsiyon Formülasyonunun Cilt Esnekliği % Değişim Değerleri

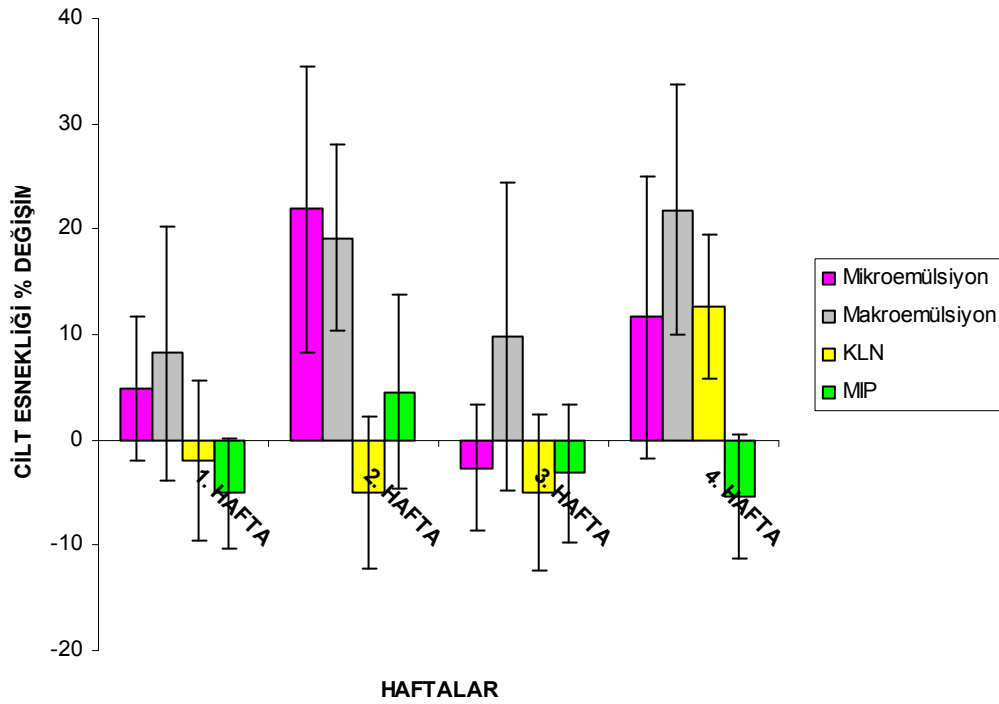
Gönüllüler	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA
E.Y.	-16.67	66.67	33.33.	25.00
S.A	-6.58	40.06	-53.36	-29.97
S.A.1	6.72	33.28	60.00	60.00
E.C.	33.4	33.40	10.00	33.40
G.B.	6.67	-11.07	-11.07	-11.07
A.S.	100.00	33.40	33.40	100.00
G.Ö.	1.669	-22.17	-29.99	16.69
S.A.2	-35.73	-14.27	-14.27	28.53
SA.3	-25.04	12.44	0.00	0.00
N.A.	2.88	20.05	-19.93	-3.96
Ortalama	8.23	19.18	9.81	21.86
±	±	±	±	±
Standart Hata	12.04	8.87	14.66	11.87

Çizelge 62. KLN Formülasyonunun Cilt Esnekliği % Değişim Değerleri

Gönüllüler	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA
E.Y.	-14.20	14.20	14.20	33.40
S.A	48.17	-20.00	-20.00	11.17
S.A.1	-3.60	-14.27	-14.27	-14.27
E.C.	-25.00	-25.00	-25.00	-6.25
G.B.	-16.67	-20.00	-20.00	11.07
A.S.	20.00	-4.00	6.72	33.28
G.Ö.	11.20	33.40	11.20	33.40
S.A.2	-19.93	-33.25	-39.98	-19.93
SA.3	0.00	0.00	33.40	33.40
N.A.	-20.00	19.00	4.17	11.17
Ortalama	-2.00	-4.99	-4.96	12.64
±	±	±	±	±
Standart Hata	7.63	7.18	7.44	6.91

Çizelge 63. MIP Formülasyonu Cilt Esnekliği % Değişim Değerleri

Gönüllüler	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA
E.Y.	-12.43	0.00	-12.43	-12.43
S.A	-20.00	-25.87	-16.67	-20.00
S.A.1	-20.00	-11.07	-20.00	-20.00
E.C.	-20.00	-33.33	-20.00	0.00
G.B.	6.72	6.72	6.72	-20.00
A.S.	0.00	-4.80	3.73	0.00
G.Ö.	-20.00	-11.12	-20.00	-20.00
S.A.2	-6.58	0.00	-15.97	-15.97
SA.3	16.55	55.48	29.60	0.00
N.A.	25.00	42.80	33.40	33.40
Ortalama	-5.07	4.56	-3.16	-5.33
±	±	±	±	±
Standart Hata	5.25	9.23	6.53	5.85



Şekil 62. Formülasyonların Ciltte Neden Olduğu % Esneklik Değişimi

Çizelge 64. Formülasyonların Esneklik (R_2) Değerlerinin Farklı Haftalarda İstatistiksel Karşılaştırması

KLN-MIP			
	1. Hafta	p=0.625	p>0.05
	2. Hafta	p=0.173	p>0.05
	3. Hafta	p=0.678	p>0.05
	4. Hafta	p=0.010	p≤ 0.01
KLN-MİKROEMÜLSİYON			
	1. Hafta	p=0.074	p>0.05
	2. Hafta	p=0.001	p≤ 0.001
	3. Hafta	p=0.013	p< 0.05
	4. Hafta	p=0.271	p>0.05
KLN-MAKROEMÜLSİYON			
	1. Hafta	p=0.253	p>0.05
	2. Hafta	p=0.002	p≤ 0.01
	3. Hafta	p=0.102	p>0.05
	4. Hafta	p=0.139	p>0.05
MIP-MİKROEMÜLSİYON			
	1. Hafta	p=0.017	p< 0.05
	2. Hafta	p=0.007	p≤ 0.01
	3. Hafta	p=0.045	p< 0.05
	4. Hafta	p=0.010	p≤ 0.01
MIP-MAKROEMÜLSİYON			
	1. Hafta	p=0.101	p>0.05
	2. Hafta	p=0.013	p< 0.05
	3. Hafta	p=0.162	p>0.05
	4. Hafta	p=0.005	p≤ 0.01
MİKROEMÜLSİYON-MAKROEMÜLSİYON			
	1. Hafta	p=0.607	p>0.05
	2. Hafta	p=0.473	p>0.05
	3. Hafta	p=0.866	p>0.05
	4. Hafta	p=0.711	p>0.05

p> 0.05 Fark Yoktur
p< 0.05 *Önemli Fark Vardır*
p≤ 0.01 **Çok Önemli Fark Vardır**
p≤ 0.001 **İleri Düzeyde Önemli Fark Vardır**

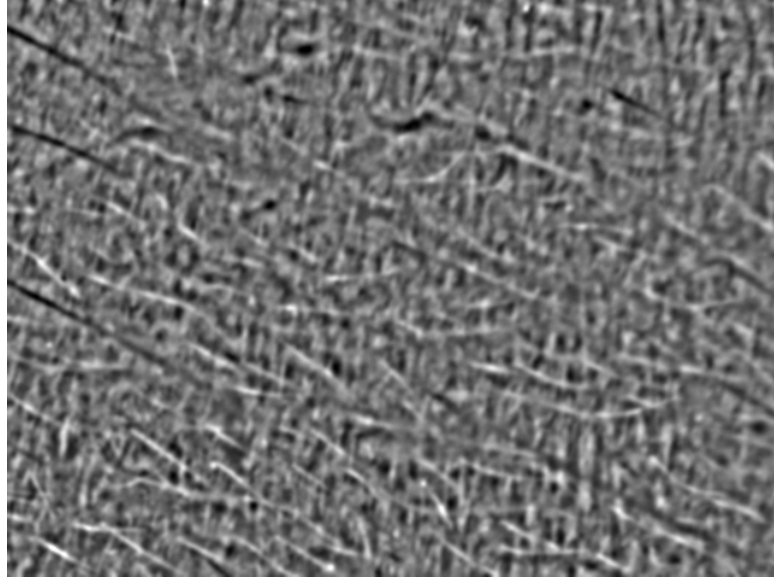
Cilt yaşının belirlenmesinde cilt esnekliğinin ölçümü önem taşır (Yazan, 2006). Kutometre ile yapılan ölçümlerde, cildin esneklik değeri 1'e ne kadar yakın olursa, o kadar esnek bir cilt olduğu anlaşılır (Büyükköroğlu, 1998; Wissing ve Müller, 2003). Gönüllülerin cilt esnekliğindeki değişim değerlerine göre, formülasyonların cilt esnekliğine anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür (p>0.05). Oysa formülasyonlararası anlamlı farklar vardır. MIP formülasyonu, cilt esnekliğini olumsuz yönde etkilemiştir. MIP formülasyonunun cilt esnekliği değeri ile diğer formülasyonlar arasında çok önemli fark bulunmuştur (p≤ 0.01).

Uygulama süresi kısa olduğu için ve gönüllülerin cilt yaşı düşük olduğu için esneklik parametresinde anlamlı değişim olmadığı düşünülmektedir (Wissing ve Müller, 2003).

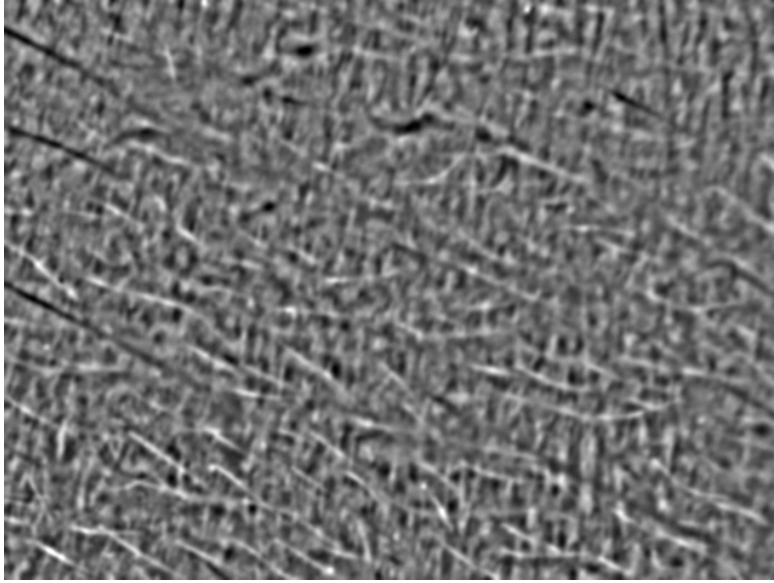
Vizyometre ile Yapılan Ölçümler

Cilt vizyometresi ile cilt yüzey ölçümü yapılmıştır. Silikon replika uygulamasında ve cilt kamerası ile yapılan ölçümlerde, ışık transmisyonu prensibine dayalı olarak maksimum ışık absorpsiyonu ölçülmüştür. 3 boyutlu renkli yüzeysel cilt görüntü analizi yapılmıştır. Bir gönüllüye ait bazal ve 4. hafta replika görüntüsü **Şekil 63**'de, kamera görüntüsü **Şekil 64**'de, 3 boyutlu görüntü **Şekil 65**'de verilmiştir. Skin Visiometer SV 600 ölçümlerinde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ve R_5 olmak üzere 5 farklı pürüzlülük değeri elde edilmiştir. Buna göre R_a ile farklı noktalardaki pürüz segmentlerinin aritmetik ortalaması değerlendirilmiştir. % değişim pürüzlülük değerleri **Çizelge 65**'de ve **Şekil 66**'da istatistiksel analizi **Çizelge 66**'da verilmiştir.

Tüm formülasyonların kendi içinde istatistiksel değerlendirmesi **Çizelge 67**'de verilmiştir.



a

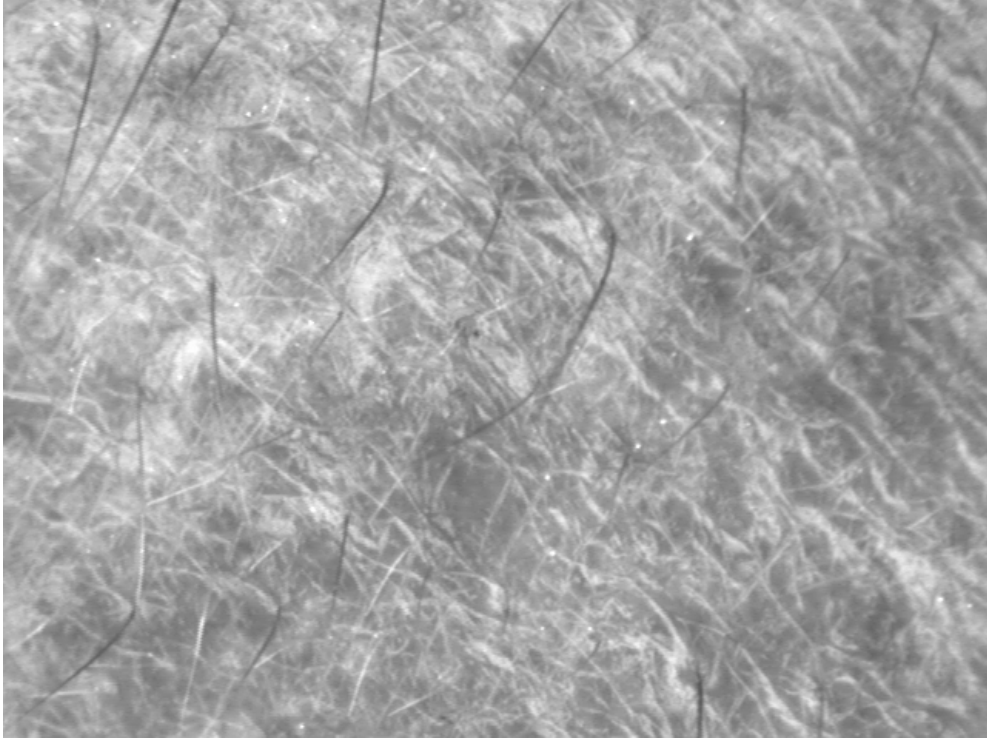


b

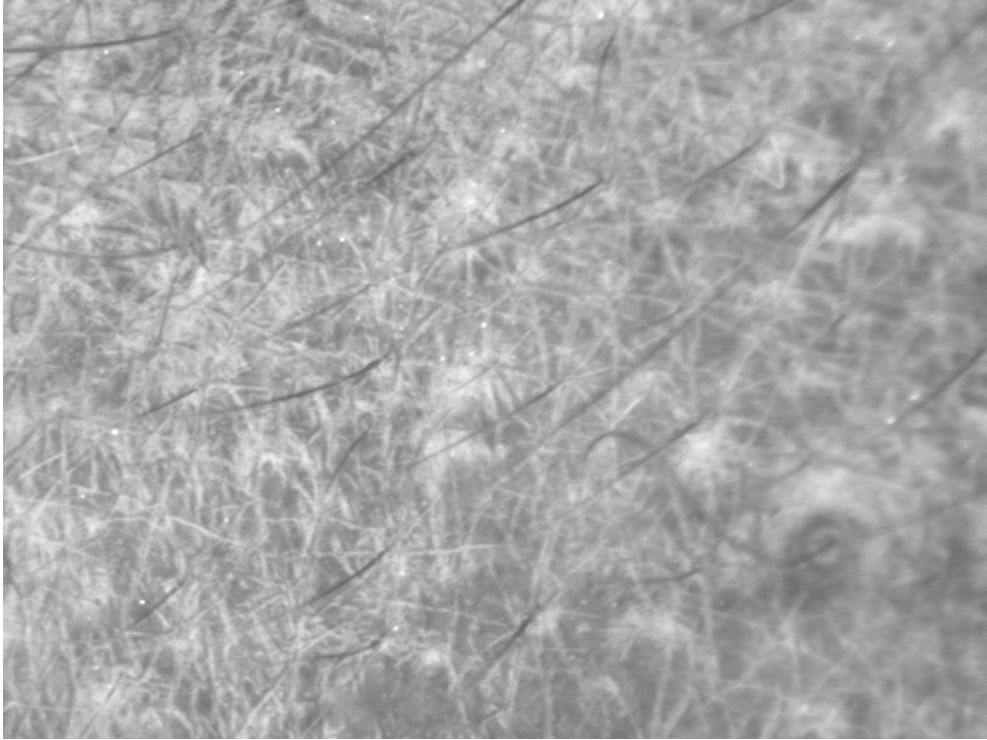
Şekil 63. Replika Görüntüsü

a: E.C Adli Gönüllünün Bazal Replika Görüntüsü

b: E.C. Adli Gönüllünü KLN Uygulanmasının Ardından 4. Hafta Replika Görüntüsü

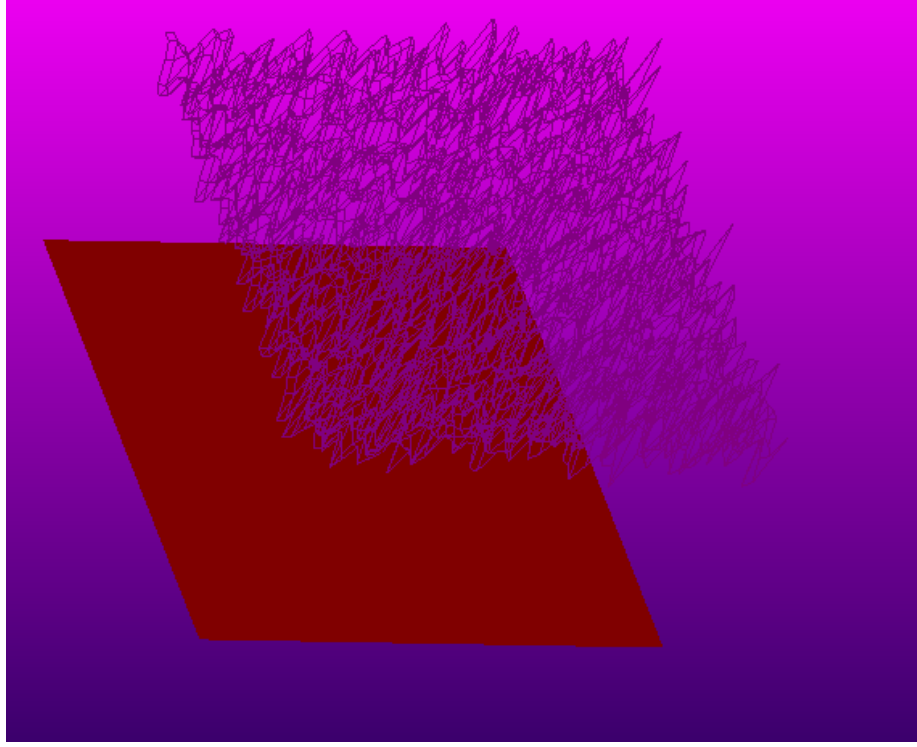


a

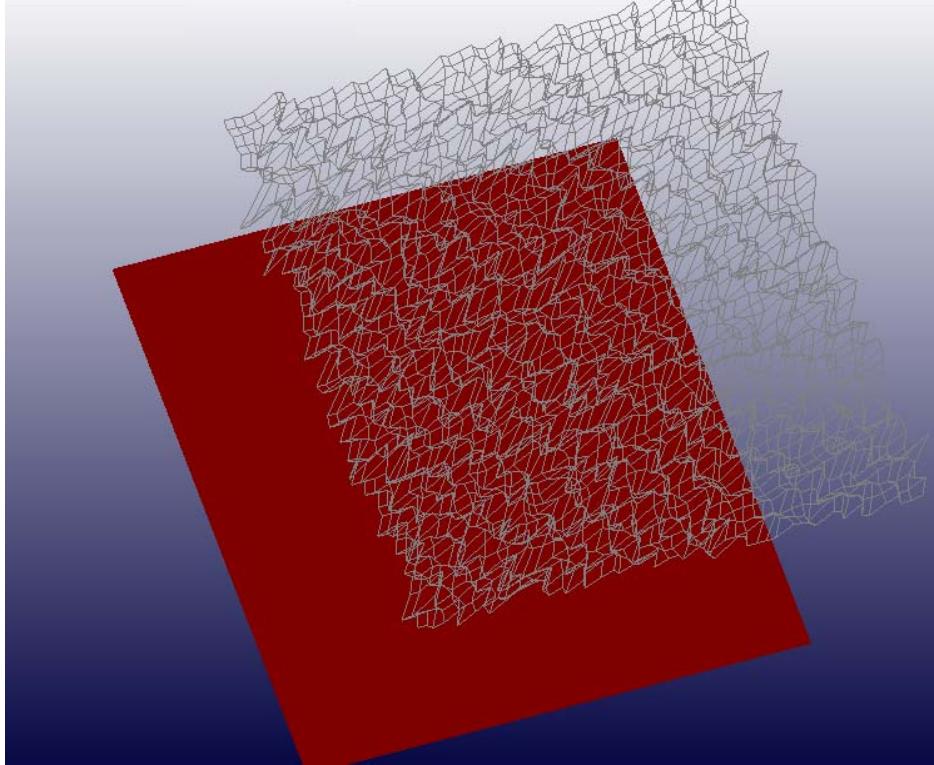


b

Şekil 64. Kamera Görüntüsü
a: E.C Adlı Gönüllünün Bazal Kamera Görüntüsü
b: E.C. Adlı Gönüllünü KLN Uygulanmasının Ardından 4. Hafta Kamera Görüntüsü



a



b

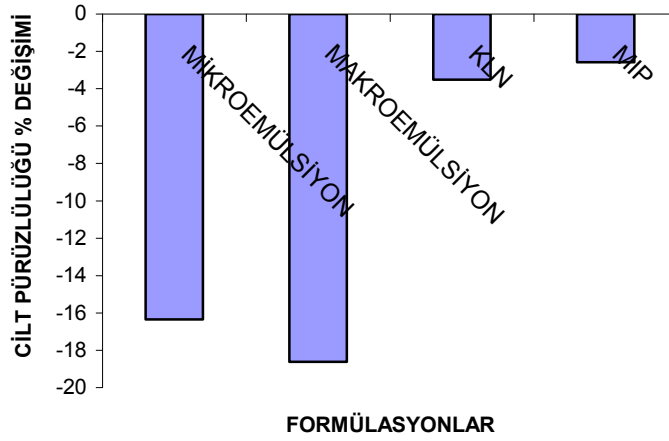
Şekil 65. 3 Boyutlu Analiz Görüntüsü

a: E.C Adlı Gönüllünün Bazal 3 Boyutlu Cilt Görüntüsü

b: E.C. Adlı Gönüllünü KLN Uygulanmasının Ardından 4. Hafta 3 Boyutlu Cilt Görüntüsü

Çizelge 65. Farklı Formülasyonlara Ait Pürüzlülük % Değişim Değerleri

Gönüllüler	MİKROEMÜLSİYON	MAKROEMÜLSİYON	KLN	MIP
E.Y.	-26.92	-35.29	-5.88	-3.85
S.A	-29.41	-32.69	-1.92	-1.96
S.A.1	-37.03	-28.30	-5.66	-3.70
E.C.	-10.64	-24.44	-2.22	0.00
G.B.	-4.00	-7.69	0.00	-4.00
A.S.	-3.51	-5.36	-5.36	-1.75
G.Ö.	-13.79	-12.07	-10.34	-6.90
S.A.2	-7.41	-5.45	0.00	0.00
SA.3	-18.97	-17.24	-1.72	-1.72
N.A.	-11.76	-17.65	-1.96	-1.96
Ortalama	-16.34	-18.62	-3.51	-2.58
±	±	±	±	±
Standart Hata	11.42	11.15	3.24	2.08



Şekil 66. Formülasyonların Cilt Pürüzlülüğünde Yaptığı % Değişim Grafiği

Çizelge 66. Formülasyonların Pürüzlülük Değerlerinin İstatistiksel Karşılaştırması

KLN-MIP		
0.-4. Hafta	p=0.514	p>0.05
KLN-MİKROEMÜLSİYON		
0.-4. Hafta	p=0.018	p< 0.05
KLN-MAKROEMÜLSİYON		
0.-4. Hafta	p=0.014	p<0.05
MIP-MİKROEMÜLSİYON		
0.-4. Hafta	p=0.007	p≤ 0.01
MIP-MAKROEMÜLSİYON		
0.-4. Hafta	p=0.006	p≤ 0.01
MİKROEMÜLSİYON-MAKROEMÜLSİYON		
0.-4. Hafta	p=0.743	p>0.05

p> 0.05 Fark Yoktur

p≤ 0.01 Çok Önemli Fark Vardır

p< 0.05 Önemli Fark Vardır

p≤ 0.001 İleri Düzeyde Önemli Fark Vardır

Cilt yüzeyini çalışmak, bir tepenin yüzey alanını çalışmak kadar zordur (Mummery, 1992). R_a (*average roughness*) tüm cilt pürüzlülük ölçümlerinin 'büyükbabası' olarak nitelendirilmektedir. Mikrometre boyutunda sayı değerleri elde edilir (Gassmueller ve ark., 1995). Cilt vizyometresi ölçümlerinde, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ve R_5 olmak üzere 5 farklı pürüzlülük değeri saptanır. Bunlar, sırasıyla, cilt pürüzlülüğü, ortalama pürüzlülük, maksimum pürüzlülük, düzlük derinliği ve aritmetik ortalama pürüzlülüğü'dür. R_2 değeri R_a değerini vermektedir. Buna göre, R_a ile farklı noktalardaki pürüzlülük segmentlerinin aritmetik ortalaması değerlendirilmektedir. R_a değerinin düşmesi pürüzlülüğün azalması anlamına gelir (Gassmueller ve ark., 1995, Corcuff ve Lévêque, 1995). 4 haftalık ölçümler sonucunda elde edilen sonuçlar, istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. KLN ve MIP formülasyonlarının cilt pürüzlülüğünü çok önemli ölçüde olumlu değiştirdiği ($p \leq 0.01$); mikroemülsiyon ve makroemülsiyon formülasyonlarının cilt pürüzlülüğünü ileri düzeyde önemli ölçüde olumlu değiştirdiği gözlenmiştir ($p \leq 0.001$). Formülasyonlararası fark olduğu görülmüştür. KLN ile mikroemülsiyon formülasyonları ve KLN ile makroemülsiyon formülasyonları arasında KLN lehine önemli fark vardır ($p < 0.05$). MIP ile mikroemülsiyon ve MIP ile makroemülsiyon formülasyonları arasında MIP lehine çok önemli fark vardır ($p \leq 0.01$). Analiz sonuçlarına göre, 4 haftalık kullanım süresi sonunda pürüzlülük değerlerinde azalma gözlenmiştir.

Çizelge 67. Formülasyonların, Kendi İçinde, Bazal ve 4. Hafta Ölçüm Değerlerinin İstatistiksel Karşılaştırması

FORMÜLASYONLAR	NEM	YAĞ	pH	PÜRÜZ DERİNLİĞİ	ELASTİSİTE(R2)
KLN	p=0.007 $p \leq 0.01$	p=0.473 p> 0.05	p=0.318 p> 0.05	p= 0.003 $p \leq 0.01$	p=0.175 p> 0.05
MIP	p=0.048 p< 0.05	p=0.327 p> 0.05	p=0.438 p> 0.05	p= 0.004 $p \leq 0.01$	p=0.115 p> 0.05
MİKROEMÜLSİYON	p=0.012 p< 0.05	p=0.009 $p \leq 0.01$	p=0.000 $p \leq 0.001$	p= 0.001 $p \leq 0.001$	p=0.618 p> 0.05
MAKROEMÜLSİYON	p=0.000 $p \leq 0.001$	p=0.016 p< 0.05	p=0.000 $p \leq 0.001$	p= 0.000 $p \leq 0.001$	p=0.104 p> 0.05

p> 0.05 Fark Yoktur
p< 0.05 *Önemli Fark Vardır*
 $p \leq 0.01$ **Çok Önemli Fark Vardır**
 $p \leq 0.001$ **İleri Düzeyde Önemli Fark Vardır**

E vitamininin cildin nem, yağ ve pH'sında artış meydana getirdiği tez çalışmamızda gösterilmiştir. Esnekliğin artışı sağlamak için daha uzun süreli kullanımın gerektiği düşünülmektedir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Tez kapsamında yapılan çalışmalar sonucunda; hedeflenen formülasyon sistemleri (mikroemülsiyon, makroemülsiyon, KLN ve MIP) hazırlanmıştır. Optimum formülasyonlara E vitamini eklenerek etkin maddeli formülasyonlar hazırlanmıştır. Franz salım hücreleri ve desorpsiyon çalışması ile miktar tayini yapılmış, salım profilleri incelenmiştir. Hazırlanan formülasyonlarda kararlılık çalışmaları yapılmıştır. Mikroemülsiyon formülasyonunun en kararlı sistem olduğu görülmüştür. Formülasyonların antioksidan etkisi DPPH testi ile ölçülmüş ve saf α - tokoferol ile karşılaştırılmıştır. Hazırlanan tüm formülasyonların antioksidan etkiye sahip olduğu görülmüştür. Tüm formülasyonlar *in vivo* olarak gönüllüler üzerinde denenmiş, cilt üzerindeki etkileri incelenmiştir. Formülasyonların, 4 haftalık uygulama süresi içinde cilt esnekliğine olumlu etki sağlamadığı görülmüştür. Cilt nemine KLN ve makroemülsiyon formülasyonlarının etkisi olduğu; mikroemülsiyon formülasyonunun cilt yağını olumlu ölçüde arttırdığı; mikroemülsiyon ve makroemülsiyon formülasyonlarının ise cilt pH'sı üzerinde olumlu etkide bulunduğu belirlenmiştir. Tüm formülasyonlar, cilt pürüzlülüğü üzerinde olumlu etkide bulunmuştur. Mikroemülsiyon ve makroemülsiyon formülasyonlarının cilt pürüzlülüğünün azalmasında son derece etkili olduğu gözlenmiştir. Kararlılık çalışmaları ve *in vivo* testler göz önüne alındığında, mikroemülsiyon sisteminin diğer sistemlere göre üstün bir kozmetik taşıyıcı sistem olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalara bağlı olarak, MIP formülasyonlarından etkin madde salımının iyileştirilmesi çalışmaları ve farklı kozmetik etkin maddeler ile MIP formülasyonlarının hazırlanması düşünülebilir.

KAYNAKLAR

Ağabeyoğlu, İ., *Transdermal Sistemler, Kontrollü Salım Sistemleri*, A.Z.Gürsoy (Ed.), Elma Bilg. Basım ve Ambalaj San.Tic.Ltd.Şti., İstanbul, 239-254 (2002).

Akgün, H., *Vitaminler, Farmasötik Kimya II*, A.A. Bilgin, C. Şafak (Red.), Hacettepe Taş, Ankara, 1301-1323, (2000).

Alany, R.G., Rades, T., Agatonovic-Kustrin, S., Davies, N.M., Tucker, I.G., Effects of alcohols and diols on the phase behaviour of quaternary systems, *Int. J. Pharm.*, 196, 141-145 (2000).

Allender, C.J., Richardson, C., Woodhouse, B., Heard, C.M., Brain, K.R., Pharmaceutical applications for molecularly imprinted polymers, *Int. J. Pharm.*, 195, 39-43 (2000).

Alvarez-Lorenzo, C., Concheiro, A., Molecularly imprinted polymers for drug delivery, *J. Chromatogr.*, 804, 231-245 (2004).

Amselem, S., Friedman, D., Submicron emulsions as drug carriers for topical Administration, *Submicron emulsion in drug targeting and Delivery*, S.Benita (Ed.) Harwood Academic Publishers Amsterdam, 153-173 (1998).

Asanuma, H., Kakazu, M., Shibata, M., Hishiya, T., Synthesis of molecularly imprinted polymer of β -cyclodextrin for the efficient recognition of cholesterol, *Supramol. Sci.*, 5(3-4), 417-421 (1988).

Attwood, D., Mallon, C., Taylor, C. J., Phase studies on oil-in-water phospholipid microemulsions, *Int. J. Pharm.*, 84, 5-8 (1992).

Attwood, D., Microemulsions, *Colloidal Drug Delivery Systems*, In: Kreuter J, Marcel Dekker, Inc., New York, 31-72 (1992).

Ayannides, C.A., Ktistis, G.A., A rheological study on microemulsions gels of isopropyl myristate, polysorbate 80, glycerol and water, *J. Cosmet. Sci.*, 50, 1-7 (1999).

Bagwe, R.P., Kanicky, J.R., Palla, B.B., Patanjali, P.K., Shah, D.O., Improved drug delivery using microemulsions: rationale, recent progress, and new horizons, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 18(1), 77-140 (2001).

Balcı, E., Doğal E Vitamini Hayat İksiri, Tur Ofset, İstanbul, 1-54, (1995).

Baskın, P., Dindar, D., İçli, İ., E vitamininin sulu ortamda katalizör varlığında degradasyonu, XIX. Ulusal Kimya Kongresi, Kuşadası, 197 (2005).

Baumann, L.S., Spencer, J., The effects of topical vitamin E on the cosmetic appearance of scars, Derm. Surg., 25(4), 311-315 (1999).

Bhargava, H.N., Narurkar, A., Lieb, L.M., Using microemulsions for drug delivery, Pharm. Technol., 46-52 (1987).

Binks, B.P., Fletcher, P.D.I., Taylor, D.J.F., Temperature insensitive microemulsions, Langmuir, 13(26), 7030-7038 (1997).

Biju, V.M., Gladis, J.M., Rao, T.P., Effect of γ -irradiation of ion imprinted polymer (IIP) particles for the preconcentrative separation of dysprosium from other selected lanthanides, Talanta, 60(4), 747-754 (2003).

Blom, C., Mellema, J., Rheological behaviour of microemulsions, Colloid. Polym. Sci., 76, 228-233 (1998).

Bozan, B., Koşar, M., Tunalıer, Z., Öztürk, N., Başer, K.H.C., Antioxidant and free radical scavenging activities of *Rhus carira* and *Cinnamomum cassia* extract, Acta Aliment., 32(1), 53-61 (2003).

Brummer, R., Godrsky, S., Rheological studies to objectify sensations occurring when cosmetic emulsions are applied to the skin, Colloids Surf. A: Physicochemical and Engineering Aspects, 152, 89-94 (1999).

Bures, P., Huang, Y., Oral, E., Peppas, N.A., Surface modifications and molecular imprinting of polymers in medical and pharmaceutical applications, J. Controlled Release, 72, 25-33 (2001).

Büyükköroğlu, G., *Zizyus jujuba* (Hünnap) bitkisinin s/y emülsiyon sistemi halinde formülasyonu ve değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (1998).

Byrne, M.E., Park, K., Peppas, A.N., Molecular imprinting within hydrogels, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 54, 149-161 (2002).

Casagrande, R., Georgetti, S.R., Verri, W.A., Dorta, D.J., Dos Santos, A.C., Fonseca, M.J.V., Protective effect of topical formulations containing quercetin against UVB-induced oxidative stress in hairless mice, *J. Photochem. Photobiol.*, B, 84(1), 21-27 (2006).

Cavalli, R., Caputo, O., Pattarino, F., Gasco, M.R., The effect of the components of microemulsions on both size and crystalline structure of solid lipid nanoparticles (SLN[®]) containing a series of model molecules, *Pharmazie*, 53, 392-396 (1998).

Cengiz, E., Titanyum dioksit içeren nanopartiküllerin hazırlanması ve in vitro değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir (2003).

Cengiz, E., Wissing, S.A., Müller, R.A., Yazan, Y., Sunblocking efficiency of various TiO₂-loaded solid lipid nanoparticle formulations, *Int. J. Cosmetic Sci.*, 28, 371-378 (2006).

Charcosset, C., El-Harati, A., Fessi, H., Preparation of SLN using a membrane contactor, *J. Controlled Release*, 108, 112-120 (2005).

Chiu, C.Y., Yang, W.L., Preparation of vitamin E microemulsion possessing high resistance to oxidation in air, *Colloids Surf.*, 63(3-4), 311-322 (1992).

Chrysantha, F., Müller, R.H., Spray-drying of solid lipid nanoparticles SLNtm, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 46(2), 145-151 (1998).

Constantinides, P., Welzel, G., Ellens, H., Smith, P., Sturgis, S., Yiv, S., Owen, A., water-in-oil microemulsions containing medium-chain fatty acids/salts: Formulation and intestinal absorption enhancement evaluation, *Pharm. Res.*, 13(2), 210-215 (1996).

Constantinides, P.P., Scalart, J.P., Formulation and physical characterization of water-in oil microemulsions containing long-versus medium-chain glycerides, *Int. J. Pharm.*, 158, 57-68 (1997).

Corcuff, P., Lévêque, J.L., Skin surface replica image, *Handbook of Non-Invasive Methods and the Skin*, J. Serup, G.B.E. Jemec (Eds.), CRC Pres, 89–96 (1995).

Cormack, P.A.G., Elorza, A.Z., Molecularly imprinted polymers: synthesis and characterisation, *J. Chromatogr. B*, 804, 173-182 (2004).

Corswnt, V.V., Thoren, P., Engström, S., Triglyceride-based microemulsions for intravenous administration of sparingly soluble substances, *J. Pharm. Sci.*, 87(2), 200-208 (1998).

Cunliffe, D., Kirby, A., Alexander, C., Molecularly imprinted drug delivery systems, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 57, 1836-1853 (2005).

Çilek, A., İnsülin oral mikroemülsiyon formülasyonunun geliştirilmesi ve *in vivo* olarak değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye (2001).

De Paepe, K., Hachem, J.P., Lagarde, J.M., Houben, E., Galle, Y., Roseeuw, D., Rogiers, V., Skin microrelief topography measurements of ageing skin using a light transmission method, *Skin Res. Techn.*, 9(2), 69 (2003).

Demirel, M., Yazan, Y., Katı lipid nanopartiküller (SLN), *Fabad J. Pharm. Sci.*, 25, 167-179 (2000).

Deniz, U.B., Salisilik asit içeren kozmetik amaçlı mikroemülsiyon formülasyonlarının hazırlanması ve klinik olarak değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye (2001).

Diec, K.H., Eitrich, A., Schmidh, T., Sokolowski, T., Schreiber, J., PIT Microemulsions with low surfactant content, *Cosmet Toiletries*, 116(7), 61-66 (2001).

Dietz, T., A Novel silicone-based o/w emulsifier with skin smoothing sensation, *Cosmet Toiletries*, 117(5), 71-81 (2002).

Dingler, A., Lukowski, G., Gohla, S.H., Müller, R.H., Production and characterisation of solid lipid nanoparticles as colloidal carrier system for cosmetic products, 2nd World Congress On Emulsion, Bordeaux, 296 (1997).

Dingler, A., Hildebrand, G., Niehus, H., Müller, R.H., Cosmetic antiaging formulation based on vitamin E-loaded solid lipid nanoparticles, *International Symposium on Controlled Release Bioactive Materials*, 25, 433-434 (1998).

Dingler, A., Blum, R.P., Niehus, H., Müller, R.H., Gohla, S.H., Solid lipid nanoparticles (SLN/lipopearls)- a pharmaceutical and cosmetic carrier for the application of vitamin E in dermal products, *J. Microencapsulation*, 16 (6), 751-767 (1999).

Diltemiz, E., Say, R., DNA'yi tanıma bölgelerine sahip moleküler baskılanmış polimer tekniğine dayalı biyosensör geliştirilmesi, *Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi*, 051036, (2006).

Dobrev, H.P., A study of human skin mechanical propertie by means of cutometer, *Folia Medica*, 44(3), 5-10 (2002).

Donga, W., Yan, M., Liu, Z., Wu, G., Li, Y., Effects of solvents on the adsorption selectivity of molecularly imprinted polymers: Molecular simulation and experimental validation, *Sep. Purif. Technol.*, 53, 183–188 (2007).

Duclairoir, C., Orecchioni, A.M., Depraetere, P., Nakache, E., Alpha-Tocopherol encapsulation and *in vitro* release from wheat gliadin nanoparticles, *J. Microencapsulation*, 19(1), 53-60 (2002).

Egawa, Y., Shimura, Y., Nowatari, Y., Aiba, D., Juni, K., Preparation of molecularly imprinted cyclodextrin microspheres, *Int. J. Pharm.*, 293, 165-170 (2005).

Fischer T.W., Wigger-Alberti, W., Elsner, P., Direct and non-direct measurement techniques for analysis of skin surface topography, *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 12, 1-11, (1999).

Flynn, T.C., Petros, B.S., Clark, E.R., Viehman, G.E., Dry skin and moisturizers, *Clin. Dermatol.*, 19(4), 387-392 (2001).

Freitas, C., Müller, R.H, Effect of light and temperature on zeta potential and physical stability in SLN dispersions, *Int. J. Pharm.*, 168(2), 221-229 (1998).

Friberg, S.E., Gan-Zuo, L., Microemulsions with esters, *J. Cosmet. Chem.*, 34, 73-81 (1983).

Fubini, B., Gasco, M.R., Gallarate, M., Microcalorimetric study of microemulsions as potential drug delivery systems: II. Evaluation of enthalpy in the presence of drugs, *Int. J. Pharm.*, 50, 213-217 (1989).

Gasmueller, J., Kecskes, A. Jahn, P., Stylus Method for Skin Surface Contour Measurement, *Hand-Book of Non-Invasive Methods and Skin*, J. Serup, G.B.E. Jemec (Eds), CRC-Press, New York, 83–87 (1995).

Getsmann, A., Bonnardel, V., Milliere, J., Testing a new platform for skin care emulsions, *Cosmet. Toiletries*, 117(9), 75-82 (2002).

Gloor, M., Gehring, W., Effects of emulsions on the stratum corneum barrier and hydration, *Hautarzt*, 54(4), 324-330 (2003).

Hadgraft, J., Lane, M.E., Passive transdermal drug delivery systems: recent considerations and advances, *Am. J. Drug Del.*, 4, 153-160 (2006).

Haftak, M., The stratum corneum, *Annales de dermatologie, Et De Venereologie*, 129(1-2), 117-122 (2002).

Haginaka, J., Sanbe, H., Takehira, H., Uniform-sized molecularly imprinted polymer for (S)-ibuprofen - Retention properties in aqueous mobile phases, *J. Chromatogr.*, 857(1-21-2), 117-125 (1999).

Haginaka, J., Sakai, Y., Uniform-sized molecularly imprinted polymer material for (s)-propranolol, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 22, 899-907 (2000).

Halloran, D.J., Hoag, C., Organofunctional silicone microemulsions for hair formulations, *Cosmet. Toiletries*, 113, 61-64 (1998).

Hekimoğlu, S., Yaşlanmaya karşı kullanılan kozmetikler, *Kozmetik Günleri-1*, Hekimoğlu, (Ed.), Hıncal, A.(Ed.), 29-40 (1997).

Heurtault, B., Saulnier, P., Pech, B., Proust, J.E., Benoit, J.P., Physico-chemical stability of colloidal lipid particles, *Biomaterials*, 24(23), 4283-4300 (2003).

Hellweg, T., Phase structures of microemulsions, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, 7, 50-56 (2002).

Hiratani, H., Alvarez-Lorenzo, C., Timolol uptake and release by imprinted soft contact lenses made of *n,n*-diethylacrylamide and methacrylic acid, *J. Controlled Release*, 83, 223-230 (2002).

http-1 What is molecular imprinting?, <http://www.smi.tu-berlin.de/story/MIT.htm>. (27.11.2006).

http-2 Molecular imprinting Technology and biomimetic polymers, <http://karstenolaf.free.fr/Imprinting.html> (18.10.2006).

http-3 Skin-Care-Forum, http://www.scf-online.com/english/31_e/31_e_pr/frontpage31_e_pr.htm, (24.10.2006)

http-4 Transdermal Drug Delivery, <http://www.ub.rug.nl/eldoc/dis/science/i.j.bosman/cl.pdf>, (18.09.2006).

http-5 Conductivity of Water-in-Oil Microemulsion System http://gem1.cive.uh.edu/content/conf_exhib/02_poster/10.html (18.10.2006)

Idson, B., Vitamins in cosmetics, an update I. Overview and Vitamin A., *Drug Cosmet. Ind.*, 146, 26–91 (1990).

Idziak, I., Benrebouh, A., Deschamps, F., Simple NMR experiments as a means to predict the performance of an anti-17 α -ethynylestradiol molecularly imprinted polymer, *Anal. Chim. Acta.*, 435, 137-140 (2001).

Ikegami, T., Mukawa, T., Nariai, H., Takeuchi, T, Bisphenol A-recognition polymers prepared by covalent molecular imprinting, *Analytica Chimica Acta*, 504(1), 131-135, (2004).

Illing, A., Unruh, T., Investigation on the behaviour of dispersions of solid triglyceride nanoparticles, *Int. J. Pharm.*, 284(1-2), 123-131 (2004).

Isoroft, H., Emulsions, *Encyclopedia Of Chemical Technology*, 9, 146-149 (1979).

Jayakrishnan, A., Kalaiarasi, K., Shah, D.O., Microemulsions: Evolving technology for cosmetic applications, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 34, 335-350 (1983).

Jenning, V., Schafer-Korting, M., Gohla, S.H, Vitamin A-loaded solid lipid nanoparticles for topical use: drug release properties, *J. Controlled Release*, 66, 115-126 (2000a).

Jenning, V., Gysler, A., Schafer-Korting, M., Gohla, S.H., Vitamin A-Loaded solid lipid nanoparticles for topical use: occlusive properties and drug targeting to the upper skin, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 49, 211-218 (2000b).

Jenning, V., Mader, K., Gohla, S:H., Solid lipid nanoparticles based on binary mixtures of liquid and solid lipids: a H-NMR Study, *Int. J. Pharm.*, 205(1-2), 15-21 (2000c)

Kaş, S., Kozmetik ürünlerde stabilite çalışmaları, *Kozmetoloji Günleri-1*, Hekimoğlu, (Ed.), Hıncal, A.(Ed.), 41-58 (1996).

Katz, D., Davis, M.E., Investigations into the mechanism of molecular recognition with imprinted polymers, *Macromolecules*, 32, 4113-4121 (1999).

Kennedy, E.J., Emulsions, *Pharmaceutical Practice*, A.J. Winfreid, R.M.E. Richards (Eds.), Elsevier Health Sciences, Edinburgh, 127-136 (1998).

Kim, M.K., Choi, S.Y., Byun, H.J., Huh, C.H., Park, K.C., Patel, R.A., Shinn, A.H., Youn, S.W., Evaluation of gender difference in skin type and pH, *J. Dermatol. Sci.*,41(2), 153-156 (2006).

Kohsaku, K., Yoshikawa, T., Moroto, Y., Kanaoka, E., Takahashi, K., Nishihara, Y., Masuda, K., Microemulsions formulation for enhanced absorption of poorly soluble drugs 1. Prescription design, *J. Controlled Release*, 81(1,2), 65-74 (2002).

Komiyama, M., Takeuchi, T., Mukawa, T., Asanuma, H., *Molecular Imprinting: From Fundamentals to Applications*, Wiley-VCH, New York, 2002.

Kozmetik Yönetmeliği, 5324 Sayılı Resmi Gazete, (2005).

Kriz, D., Ramström, O., Mosbach, K., *Molecular imprinting - New possibilities for sensor technology*, *Anal. Chem.*, 69(11), 345-349 (1997).

Kutschmann, E.M., Paepflow, B., Findenegg, G.H., *Phase behaviour of the quaternary systems water-oil-alkly monoglucosides-alcohol*, *Nanoemulsions and Microemulsions Course*, 21-22 (2001).

Lee, J.J., Lee, C.W., Cho, H.Y., Park, M.S., Lee, C.B., Pyo, H.B., *Tinged autumnal leaves of maple and cherry trees as potent antioxidant sources*, *Cosmet. Toiletries*, 115(7), 39-46 (2000).

Lehmann, L., Keipert, S., Gloor, M., *Effects of microemulsions on the stratum corneum and hydrocortisone penetration*, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 52, 129-136 (2001).

Leonardi, G.R., Gaspar, L.R., Compos, P.M., *Application of a non-invasive method to study the moisturizing effect of formulations containing vitamins A or E or ceramids human skin*, *JCosm. Sci.*, 53(5), 263-268 (2002).

Li, L., Nandi, I., Kim, K.H., *Development of an ethyl laurate-based microemulsion for rapid-onset intranasal delivery of diazepam*, *Int. J. Pharm.*, 237, 77-85 (2002).

Lippacher, A., Müller, R.H., Mader, K., *Preparation of semisolid drug carriers for topical application based on solid lipid nanoparticles*, *Int. J. Pharm.*, 214 (1-2), 9-12 (2001).

Liu, J., Hu, W., Chen, H., Ni, Q., Xu, H., Yang, X., Isotretinoin-loaded solid lipid nanoparticles with skin targeting for topical delivery, *Int. J. Pharm.*, 328, 191-195 (2007).

Lupo, M.P., Antioxidants and vitamins in cosmetics, *Clin Dermatol*, 19(4), 467-473 (2001).

Malcolmson, C., Satra, C., Kantaria, S., Sidhu, A., Lawrence, M.J., Effect of oil on the level of solubilization of testosterone propionate into nonionic oil-in-water microemulsions, *J. Pharm. Sci.*, 87(1), 109-116 (1998).

Mehnert, W., Mäder, K.M., Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 47, 165-196 (2001).

Mosbach, K., Arshady, R., Synthesis of substrate-selective polymers by host-guest polymerization, *Makromol. Chem.*, 182, 687-692 (1981).

Mosbach, K., Haupt, K., Some new developments and challenges in non-covalent molecular imprinting technology, *J. Mol. Recognit.*, 11, 62-68 (1998).

Moulik, S.P., Paul, B.K., Structure, dynamics and transport properties of microemulsions, *Adv. Colloid Interface Sci.*, 78, 99-195 (1998).

Mummery, L., *Surface Texture Analysis The Handbook*, Hommelwerke GmbH, Muhlhausen, 28-29 (1992).

Müller, R.H., Menhert, W., Lucks, J., Schwarz, C., Weyhers, H., Freitas, C., Ruhl, D., Solid lipid nanoparticles (SLN)- An alternative colloidal carrier system for controlled drug delivery, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 41 (1), 62-69 (1995).

Müller, R.H., Mäder, K., Gohla, S.H., Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – a review of the state of the art, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, 161-177 (2000).

Müller, R.H., Radtke, M., Wissing, S.A., Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 54 (1), 131-155 (2002).

Natsuki, R., Morita, Y., Osawa, S., Takeda, Y., Effects of liposome size on penetration of dl-tocopherol acetate into skin, *Biol Pharm Bull*, 19, 758-761 (1996).

Netzlaff, F., Lehr, C.M., Wertz, P.W., Schaefer, U.F., The human epidermis models EpiSkin[®], SkinEthic[®] and EpiDerm[®]: An evaluation of morphology and their suitability for testing phototoxicity, irritancy, corrosivity, and substance transport, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 60(2), 167-178 (2005).

Nowak, G.A., Special active agents and adjuvants in cosmetics, *Cosmetic Preparations I*, Quensen Druck & Verlag, 4, 291, 1985.

Olwill, A., Hughes, H., O'Riordain, M., McLoughlin, P., The use of molecularly imprinted sol-gels in pharmaceutical separation, *Biosensors and Bioelectronics*, 20, 1045-1050 (2004).

Papas, A., *The Vitamin E Factor*, Harper Collins, New York, 1999.

Park, S.R., Kim, Y.H., Park H.J., Lee Y.S., Stability of tocopherols and tocotrienols extracted from unsaponifiable fraction of rice bran under various temperature and oxygen condition, 4th International Crop Science Congress, Brisbane, Australia, 26 September – 1 October, 5/1/1/654 (2004).

Perez-Moral, N., Mayes, A.G., Comparative study of imprinted polymer particles prepared by different polymerization methods, *Analy. Chemice Acta*, 504(1), 15-21 (2004).

Pickthall, J., *Emulsions, The Chemistry and Manufacture Of Cosmetics*, Denavarre, G.(Ed), New York, 106-137 (1962).

Piletsky, A., Alcock, A., Turner, P.F., Molecular imprinting: at the edge of the third millenium, *Trends Biotechnol.*, 19 (1), 9-12 (2001).

Pore, J., *Emulsions and Microemulsions, Emulsions, Micro-Emulsions, Emulsions Multiples*, Editions techniques des Industries des Corp Gras, Paris, 4, 87-145, 1992.

Radomska, A., Dobrucki, R., The use of some ingredients for microemulsion preparation containing retinol and its esters, *Int. J. Pharm.*, 196, 131-134 (2000).

Rangarajan, M., Zatz, J.L., Effect of formulation on the topical delivery of alpha-tocopherol, *J. Cosmet. Sci.*, 54(2), 161-174 (2003).

Ribeiro, S., Hussain, N., Florence, A.T., Release of DNA from dendriplexes encapsulated in PLGA nanoparticles, *Int. J. Pharm.*, 298(2), 354-360 (2005).

Rosano, H.L., Cavallo, J.L., Chang, D.L., Whittam, H.J., Microemulsions: a comentary on their preparation, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 39, 201-209 (1988).

Runge, A., Müller, R.H., Solid lipid nanoparticles (SLNTM) for oral administration-drug incorporation and degradation, Diederichs J.E., Müller R.H. (Ed), *Futurestrategies For Drug Delivery With Particulate Systems*, Crc Press, Florida, 91-100, (1998).

Schmalfluss, U., Neubert, R., Wohlrab, W., Modification of drug penetration into human skin using microemulsions, *J. Controlled Release*, 46, 279-285 (1997).

Schneiderman, E., Stalcup, A.M., Cyclodextrins: A versatile tool in seperation science, *J. Chromatogr., B: Biomed. Sci. Applications*, 745(1), 83-102 (2000).

Schwarz, C., Mehnert, W., Freeze-drying of drug-free and drug-loaded solid lipid nanoparticles (SLN), *Int. J. Pharm.*, 157(28), 171-179 (1997).

Schueller, R., Romanowski, P., Understanding emulsions, *Cosmet. Toiletries*, 39-44 (1998).

Sellergren, B., Allender, C.J., Molecularly imprinted polymers: A bridge to advanced drug deliver, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 57, 1733-1741 (2005).

Serup, J., Winther, A., Blichmann, C.W., Effects of repeated application of a moisturizer, *Acta Derm. Venereol.*, 69(5), 457-459 (1998).

Sevin, B., Propranolol Bellekli Mikrokürelerin Hazırlanması ve İn Vitro Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2004).

Shukla, A., Janich, M., Jahn, K., Krause, A., Kiselev, M.A., Neubert, R.H., Investigation of pharmaceutical oil/water microemulsions by small-angle scattering, *Pharm. Res.*, 19(6), 881-886 (2002).

Siekman, B., Westesen, K., Melt-homogenized solid lipid nanoparticles stabilized by tyloxapol, I. Preparation and particle size determination, *Pharm. Pharmacol. Lett.*, 3, 194-197 (1994).

Siekmann, B., Westesen, K., Investigation on solid lipid nanoparticles prepared by precipitation in o/w emulsions, *Eur J Pharmaceut Biopharmaceut*, 43 (2), 104-109 (1996).

Solans, C., Parra, J.L., Erra, P., Azemar, N., Clause, M., Influence of microemulsion structure on cystine reactivity with keratin fibres, *Int. J. Cosmetic Sci.*, 9, 215-222 (1987).

Song, C., Liu, S., A new healthy sunscreen system for human: sln as carrier for 3, 4, 5-trimethoxybenzoylchitin and the improvement by adding vitamin E, *Int. J. Biol. Macromol.*, 36, 116-119 (2005).

Spizzirri, U.G., Peppas, A., Structural analysis and diffusional behavior of molecularly imprinted polymer networks for cholesterol recognition, *Chem. Mater.* 17, 6719-6727 (2005).

Tadros, T., Nanoemulsions and Microemulsions, *Nanoemulsions And Microemulsions Course*, November 21-22, Amsterdam (2001).

Tarımcı, N., Günümüzün kozmetiklerinde vitaminlerin ve alfa hidroksi asitlerin yeri, *Kozmetik Günleri-1*, Hekimoğlu, (Ed.), Hıncal, A.(Ed.), Ankara, 75-97 (1997).

Tenjarla, , Microemulsions: An overview and pharmaceutical application, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 16(5), 461-521 (1999).

Tóth, B., Pap, T., Horvath, V., Horvai, G., Which molecularly imprinted polymer is better?, *Anal. Chim. Acta*, (2007).

Trotta, M., Influence of phase transformation on indomethacin release from microemulsions, *J. Controlled Release*, 60, 399-405 (1990).

Trotta, M., Morel, S., Gasco, M.R., Effects of oil phase composition on the skin permeation of felodipine from o/w microemulsions, *Pharmazie*, 52(1), 50-53 (1997).

Trotta, M., Pattarino, F., Grosa, G., Formation of lecithin-based microemulsions containing n-alkanol phosphocholines, *Int. J. Pharm.*, 174, 253-259 (1998).

Venkateswarlu, V., Manjunath, K., Preparation, characterization and in vitro release kinetics of clozapine SLN particles, *J. Controlled Release*, 95(3), 627-638 (2004).

Vlatakis, G., Anderson, L.I., Müller, R., Mosbach, K., Drug Assay using antibody mimics made by molecular imprinting, *Nature*, 361, 645-647 (1993).

Volkhard, J., Thunemann, A.F., Gohla, S.H., Characterisation of a novel SLN carrier system based on binary mixtures of liquid and solid lipids, *Int. J. Pharm.*, 199(2), 167-177 (2000a).

Volkhard, J., Mader, K., Gohla, S.H., Solid lipid nanoparticles based on binary mixtures of liquid and solid lipids: a H-NMR study, *Int. J. Pharm.*, 205(1-2), 15-21 (2000b).

Warisnoicharoen, W., Lansley, A.B., Lawrence, M.J., Nonionic oil-in-water microemulsions: The effect of oil type on phase behaviour, *Int. J. Pharm.*, 198, 7-27 (2000).

Westesen, K., Bunjes, H., Koch, M.H.J., Physicochemical characterization of lipid nanoparticles and evaluation of their drug loading capacity and sustained release potential, *J. Controlled Release*, 48, 223-236 (1996).

Whitcombe, J.M., Vulfson, N.E., Imprinted polymers, *Adv. Mater.*, 13 (7), 467-478 (2001).

Wissing, S.A., Müller, R.H., A novel sunscreen system based on tocopherol acetate incorporated into solid lipid nanoparticles, *Int. J. Cosmetic Sci.*, 23 (4), 233-244 (2001).

Wissing, A.S., Müller, R.H., Cosmetic applications for SLN, *Int. J. Pharm.*, 254, 65-68 (2002).

Wissing, S.A., Müller, R.H., The influence of solid lipid nanoparticles on skin hydration and viscoelasticity-*in vivo* Study, *Eur. J. Pharmaceut. Biopharmaceut.*, 56, 67-72 (2003).

Wojtaszek, M., Kruczynski, Z., Kasprzak, J., Investigation of the free radical scavenging activity of *Ginkgo biloba* l. Leaves, *Fitoterapia*, 74, 1-6 (2003).

Yazan, Y., Reoloji ve kozmetolojideki yeri, *Türkiye Klinikleri J. Intern. Medical Sci.*, 3, 115-128 (2002).

Yazan, Y., Kozmetik madde ve formülasyonların etkinliğinin değerlendirilmesi, *Türkiye Klinikleri J. Intern. Medical Sci.*, 2(17), 57-64 (2006).

Ye, L., Cormack, P.A.G., Mosbach, K., Molecular imprinting on microgel spheres, *Anal. Chim. Acta*, 435, 187-196 (2001).

Yourick, J.J., Koenig, M.L., Yourick, D.L., Bronaugh, R.L., Fate of chemicals in skin after dermal application: does the *in vitro* skin reservoir affect the estimate of systemic absorption?, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 195(3), 309-320 (2003).

Yu, C., Mosbach, K., Influence of mobile phase composition and cross-linking density on the enantiomeric recognition properties of molecularly imprinted polymers, *J. Chromatogr., A*, 888, 63-72 (2000).

Zhong, N., Byun, H., Bitmann, R., Hydrophilic cholesterol-binding molecular imprinted polymers, *Tetrahedron Lett.*, 42, 1839-1841 (2001).

EKLER



Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Etik Kurul Kararları

ETİK KURUL

Prof. Dr. Erol GÖKTÜRK
Tıp Fakültesi Dekanı (Başkan)
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
E-Mail: aaksit@ogu.edu.tr

Prof. Dr. M. Arif AKŞİT
Klinisyen Doktor (Başkan Yardımcısı)
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı Başkanı
Tel: +90. 222. 239 29 79 / 1380 - 2709
Tel & Faks: +90. 222. 229 00 64
E-Mail: aaksit@ogu.edu.tr
E-Mail: maaksit@hotmail.com

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Klinisyen Doktor
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
E-Mail: byasar@ogu.edu.tr

Prof. Dr. Ömer ÇOLAK
Biyokimya Uzmanı
Biyokimya Anabilim Dalı
E-Mail: ocolak@ogu.edu.tr

Prof. Dr. Demet ÖZBABALIK
Klinisyen Doktor
Nöroloji Anabilim Dalı
E-Mail: demetg@ogu.edu.tr

Doç. Dr. Serap İŞIKSOY
Patoloji Uzmanı
Patoloji Anabilim Dalı
E-Mail: bdesi@superonline.com

Doç. Dr. Fatma Sultan KILIÇ
Farmakoloji Uzmanı (Raporör)
Farmakoloji Anabilim Dalı
E-Mail: fskilic@ogu.edu.tr

Doç. Dr. Ömür ELÇİOĞLU
Deontoloji Uzmanı
Deontoloji Anabilim Dalı
E-Mail: elcioğlu@ogu.edu.tr

Ecz. Ömer ALTUĞER
Eczacı
Eğitim, Uygulama ve Araştırma Hastanesi
E-Mail: eczaltug@yahoo.com

Sayı: 2006/ 510

24/08/2006

Konu: Toplantı
Ref: MSW-Etik-Toplantı/2006-08-22

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ ECZACILIK TEKNOLOJİSİ BÖLÜMÜ BAŞKANLIĞINA,

Anabilim Dalımız öğretim üyesi Prof.Dr.Yasemin YAZAN tarafından yürütülmekte olan "E vitamini'nin farklı formülasyon sistemlerinden salını ve in vivo-in vitro değerlendirilmesi" başlıklı proje hakkında alınan 22 Ağustos 2006 gün ve 02 sayılı karar ilişikte gönderilmiştir.
Bilgilerinizi rica ederim.
Saygılarımla,

Prof. Dr. M. Arif AKŞİT
Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

EK: Etik Kurul Kararı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tel: +222. 239 37 70 – 239 29 79 / 4405 – 4406
Faks: +222. 239 37 72

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu
Meşelik Kampüsü (Yerleşkesi)

ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARI

22 Ağustos 2006 2) KONU BAŞLIK	KONU: PROJE (PR-06-08-22-1): Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknolojisi Bölümü-Prof.Dr.Yasemin YAZAN (tez danışmanı), Arş.Gör.Evrin YENİLMEZ "E vitamini'nin farklı formülasyon sistemlerinden salını ve in vivo-in vitro değerlendirilmesi"
22 Ağustos 2006 GÖRÜŞLER: 2	<p>KONULARI İNCELEME ve KARAR OLUŞTURMA ESASLARI: İnsan üzerine yapılacak bilimsel çalışmalar, 5237 Sayılı TCK 90. Maddesi kapsamına alınmıştır. Etik Kurulumuz, TCK 5. Maddesi "genel TCK hükümlerinin özel kanunlarda (Deontoloji, Bilgi Edinme Hakkı gibi) da uygulanacağı" vurgusunu dikkate alarak, kararlarını bu çerçevede oluşturmaktadır. 5271 Sayılı CMK 33. Maddesi "tüm görüşlerin karara yansıtılması" ve CMK 34. Maddesinde belirtilen "kararların gerekçeli olması" hükümleri uyarınca, Etik Kurul kararlarında tüm görüşler ele alınmaya çalışılmaktadır. Etik Kurulumuz projelerin genel irdelenmesini, Anayasa'nın 155 (Danıştay) ve 160'ncü Maddesi (Sayıştay) gereğince genel ve katma bütçeli dairelerin (Üniversiteler dâhil) en üst denetim mercii olan hukuksal kurumların usullerine göre yapmaya özen göstermektedir. 2577 İdari Yargılama Usulü Kanunu 1 ve 2. maddesine göre işlemler hakkında; yetki, şekil, sebep, konu ve maksat yönleri, eylem ve işlemler, sözleşmelere ilişkin olarak, başvuruları karşılıklı haklar temelinde incelemek, öneriler sunmaktadır. Alınan kararlar TCK'nin 61. Maddesi gereği; "somut olay olmalı ve uygulama biçimi, kullanılan araçlar, zaman ve yer, konunun önem ve değeri, zarar oluşma durumu ve tehlikenin ağırlığı, kusur olasılığı, amaç ve saiki, göz önünde" bulundurulmalıdır.</p> <p>KONU: E vitamini'nin farklı formülasyon sistemlerinden salını ve in vivo-in vitro değerlendirilmesi planlanmaktadır. Topik olarak uygulanan E vitamini'nin karşılaştırılması yapılacaktır.</p> <p>Mikroemülsiyonlar: yüzey gerilimlerinin düşük olması ile S. Coneuma daha iyi penetre olurlar. Nanopartiküler: cilt üzerinde adezyonla su kaybı önleniğ, penetrasyon artmaktadır. Moleküler baskılama: geciktirilmiş ve uzatılmış salınım amacını güden sistemdir.</p> <p>YETKİ: Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknolojisi Bölümü yetkindir. Medikal açıdan sorumluluğu yüklenecek Dermatoloji uzmanı belirtilmelidir.</p> <p>ŞEKİL: Franz hücreleri metodu kullanılacağı ifade edilmiştir. Hasta haklarına uyum zorunludur. Uygulamalarda çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri önemli yer tutmaktadır.</p> <p>İÇERİK: Bir çalışmada teorik olarak olması gerekenler Etik Kurulumuzca saptanmıştır. Bunlar;</p> <p>BİR PROJEDE BULUNMASI GEREKENLER</p> <ol style="list-style-type: none">BAŞVURU: Gerekli resmi yazışmalar. (Etik Kurul görüşü için Anabilim Dalı, Bölüm Başkanlığı kararıyla Dekanlığa başvurulur) Başvuru en az 1 adet yazılı ve 8 adet CD'ye kayıtlı nüsha olarak yapılmalıdır. Kayıtlar Etik Kurul sekreterliğinde yapılabilmektedir. GEREKÇE: 5 adet nüsha yerine bilimsel çağrı gereğince CD kayıtları olarak yapılması uygun görülmüştür. Fotokopi ve diğer maliyetler konusunda da önemli katkı sağlanması amaçlanmaktadır.ARAŞTIRMANIN TANITIMI: A) Araştırma özeti, b) Araştırmanın ve/veya Etik Kurula başvurunun amacı, çalışma konusu, hedeflenen/beklenen sonuç, çalışmanın amacı, kurulan hipotez (maksadı) C) Yetkilendirmeler, yetki durumu, araştırmanın sorumluluğu, araştırmanın kapsamı (metodu, şekli), idari yapıları belirtilmelidir. D) Araştırma Niteliği (A) Bakanlıkça Ruhsatlandırılmış ilaçlarla çalışma, B) Bakanlıkça Ruhsatlandırılmamış ilaçlarla çalışma, ÖZEL: 1) Faz çalışması (I, II, III), 2) Yeni endikasyon çalışması, 3) Çalışılmamış yeni bir hasta grubunda çalışma, 4) Yüksek doz çalışması, 5) Biyoyararlanım/biyoeşdeğerlilik, 6) Farmakokinetik çalışma-belirtin, 7) Tanı testi geliştirmeye yönelik çalışma, 8) profilaksiye yönelik çalışma, 8) Faz IV, 9) İlaçın klinik etkinlik, 10) Diğer (klinik, Prospektif, retrospektif, tek merkezli, çok merkezli, rastgele örnekleme, kontrollü, Plasebo kontrollü, çift kör, anket, epidemiyolojik, prevelans ve insidans çalışması gibi) Diğer çalışmalar (klinik, Prospektif, retrospektif, tek merkezli, çok merkezli, rastgele örnekleme, kontrollü, Plasebo kontrollü, çift kör, anket, epidemiyolojik, prevelans ve insidans çalışması gibi) GEREKÇE: Araştırmanın tanımı yapılması gerekli görülmektedir. Bu durum hukuksal notlarda da bulunmaktadır.ÖZGEÇMİŞLER:<ul style="list-style-type: none">Araştırmacıların özgeçmişleri: Konu ile ilgili, yetkilennmesi, çalışmaya katkıda bulunacak, yapacak ve/veya yürütecek düzeyde etkinliğinin olması, yetkinlik durumları (tecrübesi), yayınları, konu ve çalışma ile olan ilişkisi belirtilmelidir.Yardımcı araştırmacılar ve katkıda bulunanların özgeçmişleri: Çalışmaya katkıda bulunacak etkinliğinin ve yetkinliğinin olması, kısaca konu ile ilişkisi öz geçmişi, yayınlarıHASTA BİLGİLENDİRME VE OLUR FORMU: Bilgilendirilmiş bir form olmalı ve her hasta için rızasını gösteren, araştırma öncesinde bu uygulamayı isteği ile kabul ettiğine dair imzalı form bulunmalıdır. Çalışmanın amacı, çalışmadan beklenen sonuç, potansiyel tehlikeler ve komplikasyonlar açıkça yazılmalıdır. Araştırmaya katılmakta özgür olduğu ve istediği zaman çalışmadan çıkabileceği ile çması durumunda kendisi ile hekimi arasındaki ilişkilerde bir değişiklik olmayacağı hususlarını içermelidir. Araştırmanın bitiminde sonuçlar olumlu veya olumsuz olarak, doğru şekilde verilmelidir. Ayrıca hastanın işlemler nedeniyle mali muafiyet veya hastanın ücret alma konusu belirtilmelidir. Deney hayvanları içinde her bir hayvan için yapılan işlemlerin detayını belirten ve hayvana eziyet yapılmadığını belgelendiren form.KAYNAKLAR: Konu ile ilgili daha önce yayınlanmış bilgiler, literatür, araştırma ile ilgili daha önceki çalışmalar, laboratuvar çalışmaları, hayvan deneyleri, insanda yapılmış çalışmalar ve bu konudaki bilgiler ve literatür verilmelidir.ÇALIŞMANIN PROTOKOLÜ (Materyal ve Metot): Araştırmayı uygulayacak ekip, araştırmanın yapılacağı yer, araştırmanın süresi, hasta ve kontrol grup sayıları, yaş, cins gibi özellikler belirlenmelidir. Araştırmanın yapılışı ve akış şemasını kapsayan protokol, çalışmaya alınma ve çalışmadan çıkarılma kriterleri. (Deney Hayvanlarının ağrı ve rahatsızlığın en aza indirildiği metot ve deney hayvanlarında son verme ölçütleri/ağrı-rahatsızlıklar gibi) Ölçüm ve değerlendirme yöntemleri, kullanılacak değerlendirme yöntemleri (istatistiksel analizler dâhil) belirtilmelidir.İLAÇ/DROG BİLGİSİ:<ul style="list-style-type: none">Ürün, madde, ilaç bilgisi: Araştırmada kullanılan ürünler ve/veya ilaçlar hakkında geniş bilgi ve literatür.

	<p>• Ürün, madde, ilaç kullanımı, uyarılar ve yan etkilerini belirten kısa tanım: Kullanım hakkında özet bilgiler (prospektüs gibi)</p> <p>8. HASTA TAKİP FORMLARI: Hasta verilerinin işleneceği bilgiler, olgu formları. Deney Hayvanlarında; a) bakım süresi ve şartları, b) anestezi yöntemi ve c) ötenazi yöntemi belirtilmelidir. d) Ölü hayvanın yok edilme yöntemleri de sunulmalıdır.</p> <p>9. UYARILAR, YAN ETKİ/ TESİR: Potansiyel riskler açıkça ortaya konulmalıdır. Yan etki, uyarılar ve diğer dikkat edileceklerin listesi. Araştırmaya son verme ölçütleri /ağrı ve rahatsızlık gibi).</p> <p>10. UYULMASI KABUL EDİLEN ETİK İLKELER: Helsinki deklarasyonunun son revizyonu okunup imzalanması: Çalışmacılar tarafından Helsinki deklarasyonunun son revizyonu (Ekim 2000, Edinburg, 52. Dünya Tıp Kurultayı ve 2002 yılı Washington ve 2004 Tokyo Genel Kurul eklemesi) okunup, bu metni kabul ettiklerini ve uygulayacaklarını belirtir imzaları. Ayrıca İyi Klinik Uygulamalar (GCP) metoduna (Sağlık Bakanlığının 29.12.1995 gün ve 51748 sayılı kılavuzu) sadık kalmaları gerekmektedir. İlaç Araştırmaları Altı Komisyonun olumlu görüşü gereklidir. Psikiyatri/toplumsal/epidemiyojik konularındaki araştırmalarda Madrid (1996) Bildirgesi (eski Hawaii, 1977) göz önüne alınır. Deney Hayvan Çalışmaları için "Deney Hayvanlarının araştırma ve eğitiminde kullanılmasında uyulması istenen etik kurallar ve ilkeler (Deney Hayvanlarında OGÜ Deney Hayvanları Yönergesi)" çalışmacılar tarafından imzalanmalı ve eklenmelidir. 5199 Hayvanları Koruma Kanunu (özellikle 9. Maddesi) benimsenmelidir ve Deney Hayvanları Altı Komisyon olumlu kararı gerekir. Yayın İlkelerine uyum çalışmaya başlarken oluşturulmalı ve bu durum çalışmacılar tarafından kabul edilmelidir. GEREKÇE: Yayın ilkelerine uyum burada da vurgulanması yararlı görülmüştür.</p> <p>11. DESTEKLER: Çalışmanın destekleyen kuruluş ve birimler ve aradaki ilişki. Destekleyen kuruluşların amaçları ve öngördükleri şartlar belirtilmelidir. Deney Hayvanları çalışmasında hayvanların bakımından sorumlu olanlar ve bakım alanı belirtilmelidir.</p> <p>• Destekleyenin onayı: Destekleyen kurumun imzalı onayı ve yetkilendirilmeleri</p> <p>12. SİGORTALAMA KAVRAMI: Sorumlulukların paylaşılacağına dair imzalı metin, çalışma sırasında oluşan sorunlarda, hukuksal açıdan tanımlanan yapıda sorumluluk alma, sorumluluğa ortak olma (gerekli ise sigortalama)</p> <p>13. BÜTÇE VE AKIŞ ŞEMASI: Çalışma bütçesi ve akış şeması. Araştırmanın mali ve diğer kaynakları</p> <p>14. KABUL İMZALARI: Yayın yapılması aşamasında yazarların sıralaması çalışma başında yapılmalıdır. Sorumlu araştırmacı tarafından tüm çalışmaya katkıda bulunanların, yukarıdaki tüm verileri okuyup, incelediği ve kabul ettiğine dair onay formu (bkz. Yayın İlkeleri) GEREKÇE: Yayın ilkelerinin vurgulanması yapılmaktadır.</p> <p>15. GÖREVLENDİRME VE YETKİLENDİRMELE: Monitör görevlendirme ve yetkilendirme belgesi</p> <p>16. BİLİMSEL ONAY: Bilimsel açıdan onay verilmiş ise kuruluş ve ilgili yazısı. Örneğin, Faz çalışmalarında Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü onayı gereklidir.</p> <p>17. FORMLAR: Yan etki ve/veya ölüm bildirim çizelgesi gibi</p> <p>18. ÇALIŞMANIN BAŞLAMASI, SÜRDÜRÜLMESİ ve SONLANMASINDAKİ ETİK ONAY: İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzuna göre ilaç araştırmalarında çalışmaya başlarken, çalışma süresince ve çalışma sonlanınca belirtilen formlar doldurulmalıdır. Her bir çalışma sonlandıktan sonra, Etik Kuruldan proje sonlanma usullerine de uyması gerekir. Bu konuda prensipleri çalışmacılar baştan bilmeli ve uyaracağını belirtmelidir.</p> <p>MAKSAT: Cilde topik olarak uygulanabilir mikroemülsiyon makroemülsiyon, katı lipid nanopartikül ve vitamin E bellekli mikroküre sistemi hazırlanması, suda çözünmeyen antioksidan özellikli E vitamininin sistemlere eklenmesi, in vitro ve in vivo olarak karşılaştırılmalarının yapılmasıdır.</p> <p>İDARİ YAPTIRIM: Hasta haklarına uyum zorunludur.</p> <p>ÖNERİ VE SONUÇ: 20-25 yaşları arasında sağlıklı 10 bayanda yapılacak çalışma 30 gün sürecek bir çalışmadır. E vitamininin farklı formülasyonları ile in vivo-in vitro çalışmaları yapılacak olup çalışmaya dahil edilme ve çıkartılma kriterleri belirtilmiştir. Gerekli Literatürler verilmiştir, Helsinki Bildirgesi, Hasta gönüllü protokolü (Hasta Bilgilendirme ve Hasta rıza formu) mevcut olup yapılabilir bir çalışmadır. Dermatoloji Anabilim Dalına görüş gönderilmesine karar verilmiştir.</p>
<p>22 Ağustos 2006</p> <p>KARAR: 2</p>	<p>BAŞVURU BİLGİLERİ:</p> <p>PROTOKOL KODU: ESOGU Etik Kurul, 22 Ağustos 2006, No: (PR-06-08-22-1)</p> <p>PROJENİN ADI: "E vitamini'nin farklı formülasyon sistemlerinden salımı ve in vivo-in vitro değerlendirilmesi"</p> <p>BAŞVURULAR: Anabilim/Bilim Dalı 17/07/2006, Bölüm Başkanlığı Dalı / /2006, Dekanlık: / /2006, Etik Kurul Başkanlığına Müracaatı 18/07/2006, Etik Kurul Üyelerine 18/07/2006.</p> <p>SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI: Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknolojisi Bölümü-Prof.Dr.Yasemin YAZAN (tez danışmanı)</p> <p>SORUMLU KOORDİNATÖR/Proje Yürütücüsü ÜNVANI/ADI: Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknolojisi Bölümü-Prof.Dr.Yasemin YAZAN (tez danışmanı), Arş.Gör.Evrin YENİLMEZ</p> <p>ESOGÜ ARAŞTIRMA MERKEZİ: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknolojisi Bölümü</p> <p>DESTEKLEYİCİ FİRMA: Belirtilmemiştir.</p> <p>ARAŞTIRMA NİTELİĞİ: A) Bakanlıkça tanımlanan kozmetiklerle yapılacak çalışma, ÖZEL5) Biyoyararlanım, 6) Farmakokinetik çalışma-belirtin, 9) Diğer çalışmalar: Etkinlik</p> <p>DEĞERLENDİRİLEN ve/veya GEREKLİ DİĞER İLGİLİ BELGELER: BELGE ADI/PROTOKOL: "E vitamini'nin farklı formülasyon sistemlerinden salımı ve in vivo-in vitro değerlendirilmesi", ESOGU Etik Kurul tarihi 22 Ağustos 2006, Türkçe. BELGE ADI/PROTOKOL: Dermatoloji Anabilim Dalına görüşü</p> <p>ÇALIŞMA HELSİNKİ DEKLARASYONU (2000 Edinburg versiyonu ve 2002 yılı</p>

	ESASLARI:	<p>Washington'da 29. maddeye ve 2004 Tokyo'da 30 Madde eklemeleri ile birlikte araştırmacılar tarafından uyulacağı kabul edilmiştir.</p> <p>TCK 90 MADDESİNE UYULMASI YASA GEREĞİDİR.</p> <p>İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU:</p> <p>Çalışmacılar tarafından Helsinki deklarasyonunun son revizyonu (Ekim 2000, Edinburg, 52. Dünya Tıp Kurultayı ve 2002 yılı Washington ve 2004 Tokyo Genel Kurul eklemesi) okunup, bu metni kabul ettiklerini ve uygulayacaklarını belirtir imzaları. Ayrıca İyi Klinik Uygulamalar (GCP) metoduna (Sağlık Bakanlığının 29.12.1995 gün ve 51748 sayılı kılavuzu) sadık kalmaları gerekmektedir. (Etik Kurulumuzun istediği 10. Madde)</p> <p><i>Psikiyatri/epidemiyojik/toplumsal konulardaki araştırmalarda Madrid (1996) Bildirgesi göz önüne alınır.</i></p> <p><i>Deney Hayvan Çalışmaları için "Deney Hayvanlarının araştırma ve eğitiminde kullanılmasında uyulması istenen etik kurallar ve ilkeler (Deney Hayvanlarında OGU Deney Hayvanları Yönergesi)" çalışmacılar tarafından imzalanmalı ve eklenmelidir. 5199 Hayvanları Koruma Kanunu (zellikle 9. Maddesi) benimseme zorunludur.</i></p> <p>KOZMETİK KONUSUNDA ETİK KURULUMUZUN ÖNERDİĞİ YAKLAŐIMLAR</p> <p>ÖNERİLEN ETİK KOTLAR</p> <ul style="list-style-type: none">• Kozmetikler temelde güzelleştirme ve estetik amaçlı kullanılmaktadır. Bu kapsamda kullanıcılar aydınlatıldıktan sonra rızası alınarak yapılmalıdır.• Kozmetiklerin cildin fizyolojisini destekledikleri, yararlı oldukları ve bazı sorunlarda tedavisel etkileri nedeniyle ilaç kapsamında irdelenmesi gerekli olmaktadır.• Hiçbir kozmetik, zarar unsuru oluşturmaması açısından (primum non nocere), cildin fizyolojini bozmamalı, aşırısı kullanılmamalı ve israf niteliğinde kullanımına yol aılmamalıdır. Uygulama ncesi, uygulamadan sonraki oluşacak boyut dikkate alınmalıdır.• reticiler her aşamada bölgesel, ulusal ve uluslar arası tüm yasa, yönetmelik, tebliğlere uymalı ve kozmetik iyi üretim uygulamaları (cosmetic Good Manufacturing Practices - cGMP) kapsamında yapılmalıdır.• Tüm kozmetik ürün pazarlamacıların bu konuda en az 60 saatlik eğitimden geçmiş ve sertifikasyonlu olmaları ve birey ve topluma iletişim ve ilişkilerinde en üstün düzeyde tutum içinde olmalarına zen gösterilmelidir. Her aşamada etiksel olunmalı ve kullanıcı hakları çerçevesinde yanlış bilgilendirme dâhil tüm yanlış algılamalardan da kaçınılmalıdır.• Kozmetik rnlerin her aşamada sağlıklı olması ve sağlık zincirinin satıştan sonrada devamlı kılınması gerektiği bilincinde olunmalıdır.• rnler hakkında gizlilik kapsayan konular dışında, bilgi edinme hakkı çerçevesinde, her türlü eğitsel ve bilgisel verilerin sunulması gereklidir.• Hayvan üzerinde denemelerin kaldırılması, insan üzerindeki denemelerin de TCK 90 kapsamında olmak üzere, komplikasyon olasılığı dikkate alınarak, bağmsız bilim dalları ile ortak sorumluluk çerçevesinde bu konuda uzman ekip tarafından yapılması gereklidir.• Yan etki veya sorunların oluşması durumunda 24 saat ve 7 gün bağvurabilecek adres/800'l hat/e-mail verilmesi ve bunların ücretsiz sağlanması gerekmektedir.• rnlerin her aşamada ulusal ve uluslar arası kurallar gereği izlenmiş, güvenlik, etkinlik ve yasal olarak kullanıcılara uygun ürünler sunulmalıdır.• retimin her aşamasında çalışanların hakları en üst düzeyde korunmalıdır.• Kullanılan rnler ile üretimin her aşamasında çevrenin en üst düzeyde korunum gözetilmesi gereklidir.• Kozmetikler içinde olanların işleri ile ilgili olmak üzere etik olmayan ve ahlak dışı her Şeyden kaçınılmalıdır. <p>UYARILAR ve ÖNERİLER</p> <p>UYARILAR</p> <ul style="list-style-type: none">• Araba kullanırken veya bir iç yaparken makyaj yapmayınız. Ciddi trafik yaralanması yanında gzntze batma ile kr olabilirsiniz.• Kozmetikleri paylaşmayınız. Uygulayıcıubuk veya pamuk gibi malzemeleri tek kullanımlı olarak kullanın. Satıcının ürünü açmadan önce elini yıkaması ve alkol sürmesinde ısrarcı olunuz.• rnlerin içine başka maddeler katarak kullanmayınız. reten amaçlarda ve Şekilde yararlanınız.
--	------------------	--

- Allerjenik reaksiyon yapmış hiçbir ürünü kullanmayınız.
- Renk ve koku değişimlerinde ürünleri başkalarının kullanmayacağı şekilde atınız. Koruyucular bozulmuş ise daha önce de atmanız gerekebilir.
- Gözünüzde sorun var ise, göz makyajlarını yapmayınız, herhangi bir ürün kullanmayınız. Gözünüze daha önce kullandıklarınızı da çöpe atınız.
- Güneş ışığından uzak tutunuz. Isı ve sıcak ürünleri bozarlardı.
- Kullandıktan sonra tüm malzemelerin kapaklarını sıkıca kapatınız. Çocuklardan uzak tutunuz.
- Aerosoller ateşin yanında kullanılmayan, yanıcı ve patlayıcıdır.
- Saç spreyleri nefes olarak alındığında akciğere hasar vermektedirler.

ÖNERİLER

- Kozmetik kullanma güzellik veya yarar amacıyla uygulanması yanında, birçok yan etkileşime de neden olacağı unutulmayarak, sorumluluk duygusu içinde tatbik edilmelidir.
- Kozmetikler büyük cilt alanına uygulanmadan önce, ufak bölgelere sürünüz.
- Kozmetikleri sürünce güneşten kaçınınız.
- Güneş koruyucu kremleri kozmetik kullanmadığınız zaman uygulayınız.
- Etiketdeki önerilerle uyunuz, uyarıları dikkate alınız, yan etkileşimleri belirtilen yerlere hemen iletiniz.
- Ruhsatsız hiçbir ürünü kullanmayınız.
- Aşırı kullanma kaçınınız.
- Kozmetiklerin seçimi rasgele değil, uzmanların önerilerine göre yapılmalıdır.
- Bebekler ve çocuklar üzerinde kullanmayınız. Bebek ve çocuklara özgün kozmetikler ayrı üretilmektedir. Üzerinde kullanılmaya belirlenmeyen hiçbir ürün 18 yaşın altında kullanılmaz, uygulanamaz.
- Dikkatsizliğin çok ciddi sorunlara yol açabileceği unutulmamalıdır.

İNSANLARDA KOZMETİK MADDELERİN TEST EDİLMESİ

Kullanıcı güvenliğinin Önemi: Birlik Direktifleri (76/768/EEC) "Birlik içindeki piyasada olan bir kozmetik ürün insan sağlığı üzerinde normal veya kullanımda ileriye dönük tatminkar durumlarda herhangi bir hasar sebep olmamalıdır". Bu açıdan ürünün emniyet amacı için, toksikolojik olarak kozmetik kapsamlarda veri SCCNFP (güvenlik değerlendirilmesinde kozmetik maddelerin testinde rehber, ikinci basım) listesinde özetlenmesi istenmektedir. Yukarıda belirtilen verilerde "insan verisi" not edilmiştir. Buna karşın, bu doküman detaylı olarak özgülleşmemektedir. Cilt iritasyonuna göre, SCCNFP halen kozmetik madde ve karışımların insan testinde kullanılanların, hayvan testine dayandırılmaması gereklidir.

Kozmetik maddelerin testinde veya insanlarda karışimsal maddelerin kullanımdaki bilimsel etik değerlendirmeler daha açık tanımlanması gerekmektedir. Cilt iritasyon reaksiyonu, insanlarda kesin ölçüm şeklinde değildir ve cevaba bağlı değişkenlerin tanınımında uygun kontroller gerekmektedir. SCCNFP üç noktada gerginliği/tereddütleri belirtmektedir.

1. Hayvanlar üzerindeki testler ve alternative metodların geçerliliği tanımlayıcı değerler nedeniyle insanlar üzerinde sınırlıdır. İnsanlar üzerinde belirleyici testlerin yapılması bilimsel olarak gereklidir ve etik olarak, toksikolojik profilin ürünler veya ürünlerin karışımında sağlanmalıdır. Hayvanlar ve alternative metodlarda yüksek doz güvenilirlik değerlendirilmesi beklenmektedir.

2. Gönüllülerde herhangi bir kalıcı hasar etkisi olmamalıdır. Çalışmanın yegane amacı, sınırlı oranda uygulanan toplumun kabul edilebilir şeylerin olmasıdır.

3. İnsan gönüllülerde iyileştirme/uyulması gerekenler Helsinki Bildirgesi çerçevesinde yapılmalıdır. İyi Klinik Uygulamaların Avrupa Topluluğunda tıbbi ürünlerde gereklidir.

FDA, kapsamında ilaç türü madde olan kozmetiklerin ilaç şeklinde değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Flor kapsayan diş macunları, kepek önleyici şampuanların da bu kapsamda olduğunu belirtmektedir.

İRRİTASYON DEĞERLENDİRME İŞLEVI

İRRİTASYONU DEĞERLENDİRME İŞLEMLERİ: İnsanlarda test uygulamadan önce, diğer toksikolojik durumlarda dikkate alınmalıdır. A) İlk dikkate alınacaklar: Elde edilen kimyasal ve fiziko-kimyasal veriler ve yapısal

aktivite ilişkileri, bilgisayar programları ve veri tabanları ile potansiyel irritasyon tahminleri için kullanılmaktadır. B) **irritasyonların değerlendirilmesi:** Hayvan ve insanlarda korezif olmayan dozlarda test edilmelidir. Bu karar, cildin pH, asit/alkali rezerv ölçümleri ve in vitro cilt korozifleri ile verilmelidir. Halen, in vitro irritasyon ölçümleri metodları geçerli kabul edilmemektedir.

İnsan gönüllü testinin tanımlanması: Hayvanlar üzerinde düşük irritasyon potansiyel ispat edilmesi temelince veya gelecekte in vitro metodlarla cilt tolerans edilebilmesi insan gönüllülerde tanımlanacaktır. Çeşitli sayıda test protokolleri; açık ve kapalı yama testleri, tek ve tekrarlayan maruz kalma testleri kullanılabilir. Bunlar kullanılanların içindeki kapsam veya karşısına göre seçilmelidir. Kontrollü kullanımı ve tekrarlayan açık uygulamalar (ROAT) maddenin uygulama durumundaki gibi kullanılmalıdır. Transepidermal sıvı kaybı veya kan akımı gibi daha hassas ve objektif testlerle ve bu sayede gönüllülerin maruz kalma ve riskini azaltılmaktadır. Bu testlerin hiçbiri modern bilimsel kriterler olarak geçerli değildir. SCCNFP daha ileri çalışma yapılmasını önermektedir.

KULLANICI PİYASA TARAMALARI: Ürünün piyasaya sürülmesi ile kullanıcı pazar testi tamamlanmamaktadır. Çalışmalar sürdürülmelidir.

ETİKSEL DEĞERLENDİRME

Kozmetik maddeler için insanlarda cilt tolerans testi etik bütünlüğü konusudur. Bu kapsamda açıklama için, gönüllülerin risklerini minimize indirmek için ve haklarını güvence altına almak için, test protokolleri bilgi olarak etik komitelere iletilmeli ve aşağıdakiler tamamlanmalıdır.

Helsinki Bildirgesi insan testinin yapılması ve sürdürülmesi için eğitilmiş personel olmalı ve deneklerin test öncesinde sağlıklı ve iyi olduklarını emin olmalıdır. Sağlıklı ve iyi olmaları öncelikli ve yüksek oranda korunmalıdır. Önemli olarak, insan testleri kimyasallar ve kullanıcı ürünleri olarak minimal risk ile ilgili olmalıdır.

a) Klinik olmayan bilgi desteği olmalıdır, b) maruz kalmanın belirgin hasar oluşturabileceği tanımlanmamalıdır, c) bireyin riskleri kontrolü moda/uygulama ile minimize indirilmelidir.

Ulusal kurallar insan çalışmalarında dikkate alınmalıdır.

İyi Klinik Uygulamalar tıbbi ürünlerde uygulanmalıdır. Araştırmacılar cilt tolerans testinde kozmetik maddelerin CPMP tıbbi maddelerin etkinlik kalitesine uyması gereklidir.

Colipa

Colipa Avrupa Birliği Kuruluşu olarak kozmetik, tuvalet ve parfüm endüstrisine ilgi duyanların temsilcisidir. 1962 yılından beri 50.1 milyar euro'luk bir endüstrinin sesi olarak yer alırlar. Global olarak Colipa üyeliği katıldığında 190 milyar euro'luk bir meblağı bulmaktadır.

Colipa 25 Avrupa ülkesi dışında 23 ülkede ilişkileri bulunmaktadır. 22 büyük uluslararası şirketleri bulunmaktadır.

Tüm bunların hepsinde, 2000 şirket üzerinde büyük uluslararası firmalar ve ailesel olan işletmeler bulunmaktadır. Bu endüstride Avrupa Birliği için 500,000 çalışandan fazla istihdam sağlamaktadır.

COLIPA bu nedenle kozmetik konusuna gereken önemi göstermektedir.

Aşağıdaki konularda gereken dikkatin gösterilmesini belirtmektedir.

İNSAN TESTİNDE ETKİNLİK SAPTAMAK

Kendi kendine değerlendirme testi veya kullanım testleri tamamlanmış ürünlerin veya kozmetik amaçla oluşturulmuş ürün gruplarında etkinlik ve kabul edilebilirliğini saptamak amacıyla yapılmaktadır. Test toplumu temsil edecek örnekler dayanan kullanıcılara dayanan olmalı veya kozmetik amaç için hedeflenen grup olmalıdır. Ürünler piyasadan alındığında uygulanacak, normal tatbik edilen durumlar dikkate alınarak yapılmalıdır.

Değerlendirme temel olarak gönüllülerin soruların toplanması yolu ile verdikleri cevaplarla dayandırılmaktadır.

Belirlenmesi gerekir ki, test doğrudan kullanıcının görüşüne, cevaplarına dayanmaktadır ve sübjektiftir.

Bundan dolayı aşağıdaki noktalara özel olarak dikkate almak gerekmektedir.

A) uygun bir tablo oluşturarak, kalite ve kantite faktörlerini kapsamalıdır.

B) Yargısız sorular kapsayan yapı ile cevabın güvenilir olmasını sağlamak

C) Cevap analizinden önce, test öncesi tanımlama gerekmektedir.

Kullanılan dencilerde not edilmesi gerekir, iyi eğitilmiş yöntem ile gönüllülerin cevaplarında geçerlilik artırılmakta ve sonuçta gereken gönüllü adedi azaltılabilmektedir.

Bu tipteki testlerin değerlendirilmesinde, araştırmacıların kontrolünde ve/veya aletsel ölçümlerde de sağlanabileceğinin mümkün olduğu aşıkardır.

Test raporlarında olması gereken protokol: Bilginin toplanması için ilgili metod; a) metod (karşılıklı görüşme, telefon ve haberleşme gibi), b) yapısı (değerlendirme formu, soru formatı). Gönüllülerin seçimi (tablonun belirlenmesindeki seçim, özgül belirlenmelere göre yapılmıştır). Test tipi (testing seçimindeki uyarılma (a) tek veya karşılaştırmalı, b) kendi kontrolü olup olmamasına göre kullanılan süje, c) açık, tek veya çift kör yöntem kullanılması) ve rasgele seçilme durumları. Test durumları (ürünün kullanım yöntemleri, kullanım sıklığı, tatbik edildiği zaman, uygulanan alan,

kullanımdaki kısıtlamalar), Cevap alınan örnek miktarı, Sonuçların sunumu (a) yakınlardan tanımlayan cevaplardaki soruların kelimeleri, b) kullanılan metodun değerlendirilmesi, sembolik/nominal, olağan/nominal veya görsel analog/benzer tanımlayan ölçütler, c) hakkı çıktığında dış faktörlerin belirtilmesi)

ARAŞTIRICILARI KAPSAYAN TEST: Kozmetik amaçlı ürünün etkinliğini araştırmayı kapsamaktadır. Aletsel ölçümün olmadığı durumda, gönüllüler arasında yapılan çalışmalar teknisyen yardımı veya olmadan yürütülmeye çalışılmaktadır. Test değerlendirilmesi görsel, uyarılarla taktil veya kokusal ölçümlerinin birleştirilmesi gönüllülerdeki sorulardan sonra yapılmaktadır. Araştırmacılar ve/veya teknisyenler cilt tolerans testi bilgisi vermelidirler ve kozmetik kabul edilebilirlik iki noktada objektiflik ön safhada olmalıdır. Araştırmacıların sahip olması gerekenler: A) testi sürdürülebilecek yeterlilik ve kaliteleşme uygun mudur? B) Belirtilen test için yeterli bilgi ve beceri kazanılmış mıdır? C) testing gerekleri ve kapsamı için yatan mıdır? D) Uzmanlık dürüstlüğü ve etik kalitesi için saygı duyulmakta mıdır?

Uygulama alanları, kullanımı kısıtlayanlar, uygulanan miktar (a) kullanım için normal durumlara mümkün olduğu kadar yakın olmalı, b) normal kullanımlar oranlardan deneysel olarak farklı ise, gerekçelendirme yapılmalıdır.) geri çekilme, teste ara verme nedenleri (a) analize edilen örnek miktarı, b) mümkün olduğu kadar ara verme veya çekilme durumlarının akılcı yaklaşımın). Sonuçların sunumu (a) metodun değerlendirilmesi, nominal, ordinal veya evrensel analog tanımlama ölçütü, b) eğer nedensellik yapılmış ise, dış faktörler belirtilmelidir.)

Araştırmacıların adı ve kalifikasyonu, özgeçmişleri, bilgi sorgulayan metod (gözlenen dergiler, kontrol sıklığı, kontrol için uyarılan kriterler), gönüllü seçimi (seçilen tablo nedenselliği (inklüzyon veya inklüzyonsuz panel kriteri), test tipleri (a) testin kabul edilme kriterleri (tek veya karşılaştırmalı, kendi kontrol veya olmayan süjesi, açık, tek veya çift kör çalışmalar), b) rasgele yöntem). Değerlendirme kriterleri (uyarlanmış değerlendirme kriterlerinin tanımı), test durumları (ürünün kullanım tarifleri, uygulama zamanları ve kullanma sıklığı), test tipleri (uyarlanmış test seçim kriterleri (tek veya karşılaştırmalı, kendi kontrol veya olmayan süjesi, açık, tek veya çift kör çalışmalar), rasgele yöntem, Test durumları (ürünün kullanım tarifleri, uygulama zamanları ve kullanma sıklığını uygulanan alanlar, kullanımdaki kısıtlamalar), cevap alınan örnek numunesi, sonuçların sunumu (yakınlardan tanımlayan cevaplardaki kullanılan kelimeler, kullanılan metodun değerlendirilmesi; nominal ordinal veya görsel analog tanımlama eşeli), eğer belirtilmiş ise dış faktörlerin belirlenmesi.

ALETSEL METOT KULLANILAN TESTLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Alet kullanılan gönüllülerdeki testlerin aktif madde üzerindeki etkinliğini değerlendirmek, ürün ve tamamlanmış ürün grubunda, olası normal kullanımlardaki olmalıdır. Etkinlik ölçümleri aletsel metoda yapılmalıdır. Bunlar kullanıcının kendi değerlendirmesi testleri veya araştırmacıları kapsayanlar da olabilir.

DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN NOKTALAR

- Uygun bir usul seçilmesi gerekir, bu sayede kalite ve miktar dikkate alınması sağlanmalıdır.
- Cevabın güvenilir olması için açık uçlu sorular olmalıdır.
- Analiz metodlara cevap öncesi test öncesi tanımlamalar yapılmalıdır.
- Araştırmacıların sahip olması gerekenler:
- Testi yapabilecek beceri ve sıfatları taşımaları.
- Uygun test konusunda yeterli eğitim ve tecrübeye sahip olmaları.
- Testin gereksinimlerine ve kapsamına aşina olmaları.
- Uzmanlık ve etik kalite bileşkesinde saygısı olmaları.

ETİK GEREKSİNİMLER

Tüm insan çalışmaları Helsinki Bildirgesi temelinde olan ve gereken sürümlerin yapıldığı deklarasyonu kabul etmeleri gerekir ve buna göre uygulamaları yapmalıdır. Araştırmacıların uygun eğitim almış, kalifiye ve deneyimli personel olması gerekmektedir.

Araştırmacıların sorumluluğu içine, gönüllülerin istenmeyen etki ile karşılaşması veya oluşması durumunda, gereken tüm önlemleri almalı girmektedir. Herhangi bir yan tesir görüldüğünde yerel etik komiteye bildirilmesi gerekmektedir.

It is the responsibility of the investigator to take all precautions to avoid the possibility that participants in the study might experience undesirable effects. If any unusual risk to participants is involved the investigator should consider submitting plans for the study to an Ethical Review Committee. Such a Committee will review aspects of a study which may affect the safety and well-being of participants but responsibility for a study remains with the investigator (Schmitt 1994).

Yerel etik komiteler bu durumu irdelerek, gönüllülerin emniyeti ve sağlığı açısından araştırmalara çalışmanın sorumluluğu çerçevesinde gerekenleri yapmalıdır. Etik gereksinimler için daha ileri öneriler sunulmalıdır.

Ek 1

ETİK GEREKSİNİMLER

- I Tüm katılımcılar bilgilendirildikten sonra gönüllü olmalıdır. Gönüllüler çalışmada alınma ve alınmama kriterlerine göre çalışmanın amacına uygun yaş, cins, etnik orijinli olmalıdır.
- II Tüm katılımcılar bu çalışmanın temel yapısından ve amacından haberdar olmalıdır. Çalışmada öngörülen riskleri bilmeli ve test başlamadan önce yazılı bilgilendirme onam/rıza vermelidirler.
- III Gönüllülere test materyali uygulanmadan önce, tüm ürün hakkında gereken emniyet bilgileri ürün üstünde olmalı ve kapsamları değerlendirilmelidir.
- IV Tüm test işlemleri ulusal kurallara uygun olmalıdır. Uygun olduğuna dair bağımsız etik gözlem kurulları tarafından onaylanmalıdır.
- V Etik denetim kurulları tıbbi, tıbbi olmayan uygun uzmanlardan ve konulardakilerden oluşmalıdır. Genel etik açısından testi irdemeli ve katılımcılar açısından güvenliği ve bütünlüğü korunmalıdır. Test maddeleri üzerinde hesap bilgilerini almalıdır.
- VI Çalışmaya katılan gönüllülerde ileri cilt reaksiyonlarından kaçınmak için, tüm akılcı bakım yaklaşımları alınmalıdır.
- VII Beklenmeyen/yan etkilerin olması durumunda kabul edilmiş işlemler yer almalıdır.
- VIII Gönüllüler zaman içinde zamanları ve zahmetleri vs. için ödüllendirilebilirler. Fakat ödüller katılmalarını sağlayacak büyüklükte olmamalıdır.

AYDINLANMA ve ONAM: Çalışmaya Katılanlar için form örneği

EK 3

ÇALIŞMAYA KATILANLARIN BİLGİLENDİRME ve ONAM ÖRNEĞİ

Biz sizleri bu testte bir taraf olmak için almak istiyoruz. Test edilecekler çeşitli maddeler olup cildinize sürülecektir. Bunlar kozmetik (sabun, şampuan, dekoratif kozmetikler gibi) ürünlerdir. Biz size bu test ürünlerini tanımlamayacağız. Tüm test maddelerinin güvenliği uzmanlarca sağlanmak için gözden geçirilmiştir ve mevcut bilgi ile insana kullanılan ürünlerdir.

Amaç ve faydalar

Biz test ürünlerinin herhangi bir yan etki yapmadığını bulmak istemekteyiz. Bu testin sonucu, bu ürünün kullanımı durumunda güvenilirliği konusunda faydalı bilgiler sağlayacaktır. Bu testler ürünün milyonlarca insanda güvenli olarak kullanılması için geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Nitelik/Ayrıcalık

Eğer bu çalışmaya katılacak olursanız, biz size ilk olarak geniş sorular soracağız. Sizin sağlık durumunuz, allerjileriniz, cilt problemlerinizi, herhangi kullanılan ilaçlar ve daha önceki benzer cilt testlerine katılmalarınıza soaracağız. Mümkündür ki, bu sorulara dayanan cevaplar, sizin çalışmada katılmamanıza neden olabilecektir.

Test İşlemi

Tüm testler deneyimli firmanın elemanları tarafından yapılacaktır.

[TESTİN AÇIKLAMASI YER ALMALIDIR]

Çalışmayı Test Etme

Eğer onam/rızanızdan vazgeçerseniz, çalışmaya devam etmeyeceğinizi herhangi bir zamanda belirtebilirsiniz.

Riskler ve sıkıntılar

Çalışma sırasında cildinizde herhangi bir iritasyon gelişebilir, bu durum hafif güneş yanığına benzemektedir. Ürüne maruz kalmış yerdeki cilt pembe veya kırmızı olabilir ve geçici yanabilir veya kaşınabilir veya kuruyabilir. En ciddi reaksiyonlar muhtemelen kızarıklıkta. Yama testi durumlarında yerel şişliklerle birlikte gelişebilmektedir. Herhangi bir kalıcı etki tanımlanmamıştır.

ONAM ÖRNEĞİ

ONAM-RIZA KABUL ÖRNEĞİ

Ben burada çalışmada yer almaya rıza gösteriyorum (onam veriyorum). Bu çalışma bana Dr/Bayan tarafından geniş olarak açıklanmış ve onun gözetimi altında yapılacağı belirtilmiştir.

Benim çalışmadan anladığım ciltte bazı risk ve yan etki gelişebilecektir. Bu çalışmada yer alabileceği geniş olarak anlatılmıştır. Bu çalışmada herhangi bir soru sormakta serbest olduğumu bilmekteyim.

Ben, çalışmadan veya katılmadan herhangi bir zamanda çekilebileceğim konusunda serbest olduğumu anlamaktayım. Sağlık durumumda herhangi bir değişiklik olduğu durumda çalışmacılar bildirmem gerektiğini kabul etmekteyim.

Ben çalışma hakkında daha ileri soru sorabileceğimi veya yan etkileri belirtebileceğimi, çalışmacıya telefonla da bildirebileceğimi bilmekteyim. Telefon no:

Bu çalışma sırasındaki veriler araştırmacının bilgisayarlı tedavi dökümanında olduğunu kabul ediyorum. Bu çalışma kayıtlarının benim tanımlanmam açısından gizli kalacağını kabul etmekteyim.

	ETİK KURULUMUZUN ALDIĞI KARARLARIN ÇERÇEVESİ	<p>Ben bunları okuyup, tam bilğim olduğunu kabul ederek imzalamaktayım. Tarih:.. Gönüllünün adı soyadı Gönüllünün el yazısı ile adı, soyadı</p> <p>Etik Kurul kararları hukuksal açıdan önemli birer uzman görüşü kararı niteliğindedir. Gerekliğinde mahkemelerde de kullanılacağı dikkate alınarak, 5237 Sayılı TCK ve 5271 Sayılı CMK kanunları çerçevelerine uyum sağlanması, insan üzerinde deneylerin TCK kapsamına alınması ile de yasal zorunluluk olmuştur. Etik Kurulumuzun aldığı kararların hukuksal çerçevesinin açıklaması aşağıda yapılmaktadır.</p> <p>ETİK KURUL KURULUŞ GEREKÇESİ: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi birimlerinde yapılacak olan: Bilimsel araştırma, yayın, sağlık hizmetleri uygulaması, eğitim-öğretim, insan üzerinde yapılacak biyomedikal araştırmaları ve deney hayvanı kullanılarak yapılacak bilimsel araştırma ve eğitim-öğretim etkinliklerinde, hasta ve denek haklarını (tüm canlılar için) ve benzeri diğer etkinliklerde deontolojik standartlar ve etik kurallara uyulup uyulmadığını belirlemek, görüş bildirmek, izlemek amacıyla Etik Kurul oluşturulmuştur.</p> <p>ETİK KURUL GÖREV KAPSAMI: Hastalar üzerinde uygulanacak tanı ve tedavi amaçlı "klinik araştırmalar" yanında, hasta veya sağlıklı kişiler üzerinde yapılacak olan ve temel hedefi tanı ve tedavi olmayan tamamen bilimsel nitelikteki "klinik olmayan biyomedikal araştırmalar" da bu kapsam içerisindedir. İnsanlar üzerinde araştırma, klinik deney ve yeni uygulamaların yapılabilmesi ve deney hayvanı kullanılarak yapılacak bilimsel araştırmaya ve eğitim-öğretim etkinlikleri için önceden etik kuruldan onay alınması gerekir. Kurul bu uygulamaların protokolünü inceler, onaylanan çalışmaların gidişini izler. Başvuru durumunda başka kuruluşlara da görüş bildirilebilir.</p> <p>ETİK KURUL İŞLEVLERİ: Etik Kurullar temel olarak danışma niteliğindeki kurullardır. Etik; doğru nedir ve ne yapmalıyım konusunda felsefe geliştirmez. Etik kurullar zarar oluşmadan önce uyarı ve yol gösterici işlevlerini yüklenen kurullardır. Etik kurullar amir mercii olamaz, ancak aldıkları kararlar hukuksal olarak değerlendirilmesi gerekir.</p> <p>ETİK KURUL İNCELEME SİSTEMATIĞI: Her başvuru için ayrı bir dosya açılır. Dosyaların renkleri faz çalışmasına göre farklı renklerde. FAZ I için kırmızı dosya, FAZ II için Sarı dosya, FAZ III için mavi, FAZ IV için siyah, BY/BE dosyaları için turuncu, diğer çalışmalar için beyaz dosya rengi önerilmektedir. Danışılan ve kararı istenen konu Etik Kurulumuz tarafından 2577 İdari Yargılama Usulü Kanunu 1 ve 2. maddeleri ve TCK'nın 61. Maddesine göre irdelenmektedir. BAŞVURU BİLGİLERİ: Proje ile ilgili bilgiler; İstem sahibinin adı, sevk yazısının tarih ve numarası, Etik Kurul incelemeye başlama tarihi, araştırmacılar ve araştırma merkezleri ile çalışmayı destekleyenler sunulmaktadır. ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ: A) Bakanlıkça Ruhsatlandırılmış ilaçlarla çalışma, B) Bakanlıkça Ruhsatlandırılmamış ilaçlarla çalışma olup olmadığı ve ayrıca özel çalışma parametreleri: 1) Faz çalışması (I, II, III), 2) Yeni endikasyon çalışması, 3) Çalışılmamış yeni bir hasta grubunda çalışma, 4) Yüksek doz çalışması, 5) Biyoyararlanım /biyoçeğerlilik, 6) Farmakokinetik çalışma-belirtin, 7) Tanı testi geliştirmeye yönelik çalışma, 8) profilaksiye yönelik çalışma, 8) Faz IV, 9) İlaçın klinik etkinlik, 10) Diğer (klinik, Prospektif, retrospektif, tek merkezli, çok merkezli, rastgele örnekleme, kontrollü, Plasebo kontrollü, çift kör, anket, epidemiyolojik, prevelans ve insidans çalışması gibi) Diğer çalışmalar belirtilmektedir. İNCELEME SAFHALARI: Değerlendirilen veya ilgili belgeler sunulmaktadır. ÇALIŞMA ESASLARI/ETİKSEL YÖNLER/HUKUKSAL DAYANAKLAR: Helsinki Deklarasyonu, TCK 90. Maddesi, İy Klinik Uygulamaları kabul etmeleri ve İlaç Araştırmaları Alt Komisyonun olumlu görüşü gereklidir. Psikiyatri/toplumsal/epidemiolojik konularındaki araştırmalarda Madrid (1996) Bildirgesi (eski Hawaii, 1977) göz önüne alınır. Deney Hayvanlarında OGU Deney Hayvanları Yönergesi, 5199 Hayvanları Koruma Kanunu (özellikle 9. Maddesi) benimsemese zorunludur ve Deney Hayvanları Alt Komisyon olumlu kararı gerekir. Sorunun etiksel yönleri öncelikle ele alınarak açıklığa kavuşturulacaktır. Yasal uygunluk ve aykırılıklar belirtilecek, mevzuatla ilgili hükümler zikredilecektir. Etik Kurul onay için başvuru yapılan protokollerin yalnızca Etik kurallara (Yürürlükte bulunan Sağlık Yasaları, Tüzükleri, Yönetmelikleri, Tıbbi Deontoloji Kuralları, Konvansiyon veya Deklarasyonlar, Bildirgeler, Dünya Sağlık Örgütü Kuralları, Avrupa Topluluğu Kararları) uygunluğunu araştırır, bilimsel değerlendirme yapmaz. Bilimsel değerlendirme için bilim dallarından görüş alabilir. AYDINLATMA ve RIZA FORM KURALLARI, YAN TESİR/ETKİ BİLDİRİM FORMU ile SONUÇ KARAR e ÖNERİLER çalışmacılara sonuç gerekçeli ve yazılı olarak iletilmektedir. Etik Kurulun aldığı kararların çerçevesi yurtdışı yayınlarda özellikle istendiği dikkate alınarak, ayrıca kararlarda eklenerek çalışmacılara iletilerek bilgilendirilmektedir. Etik Kurul görüşüne dayanarak oluşturulan konvansiyon veya deklarasyonda yeri olan hükümlere varsa yer verilecektir.</p> <p>HASTA BİLGİLENDİRME ve ONAM: Tıbbi müdahaleye hukuk düzenince izin verilebilmesi için, hekimin davranışını haklı gösterecek bir hukuka uygunluk nedeninin varlığı gerekir. Genel olarak hukuka uygunluk nedeni, hastanın müdahaleye aydınlatılmasından sonra rıza göstermesidir. Bu konudaki Anayasa, Kanun ve Yönetmelikler çalışmacılara iletilmektedir. Çalışmanın amacı, çalışmadan beklenen sonuç ve potansiyel tehlike, araştırmaya katılan kimsenin araştırma öncesinde bu uygulamayı isteği ile kabul ettiğine ait imzalı belge, araştırmaya katılmakta özgür olduğu ve istediği zaman çalışmadan çıkabileceği, bu durumda kendisi ile hekim arasındaki ilişkilerde bir değişiklik olmayacağı hususlarını içermelidir. Araştırmaya konu olan şahsın "imzalı Rıza Formu" ve bu formu öncelikle şahıs kendisi, gerektiğinde birinci derecede yakını, sorumlu bir kişi veya veli-vasisi imzalar. Bu formda şahsın açık kimliği, protokol numarası, bilgilendirme formunda belirtilen hususlardan haberdar olduğunu gösteren ifadesi yanında kendisine bu belgeleri veren ve imzalatan şahsın ismi ve imzası bulunur. Araştırmann</p>
--	---	--

bitiminde sonuçlar müspet veya menfi, doğru olarak verilmelidir.

ETİK KURUL KARARLARI ve HUKUKSAL YAPI: Karşılıklı iletişim ve işbirliğinin sözleşme şeklinde olması, onun hukuk denetimine alınması anlamındadır. Hasta, hekim ve hastane ilişkileri de bu kapsamdadır. 5237 Sayılı TCK amaçları; "kişi hak ve özgürlüklerini, kamu düzen ve güvenliğini, hukuk devletini, kamu sağlığını ve çevreyi, toplum barışını korumak, suç işlenmesini önlemektir" şeklindedir. Ortada zarar oluşmadan önce etik kurullar karşılıklı hakları, kısaca dengeyi koruyarak, hukuksal dengeyi korumalıdır. Zarar oluştuğunda ise hukuk sistemi kaçınılmaz devreye girer. Hukuk kelime anlamı olarak zaten haklar demektir. Hukukun üstünlüğü prensibi de hakların üstünlüğünü temel almayı gerektirir.

Hukuksal Dayanaklar: Etik kurul kararları farklı hukuksal dayanakları vardır. Bunlar; a) Emredici Kurallar (Mecburi, amir kaideler), b) Tamamlayıcı Kurallar (İhtiyari, yedek kaideler), c) Yorumlayıcı Kurallar (Tefsir edici kaideler), d) Tanımlayıcı Kuralları (Tarif edici kaideler) kapsamaktadır. Zorunlu olanların yapılma gereği vardır.

İnsan Üzerinde Deneysel TCK 90. Maddesi kapsamına alınması, olayın ve konu ile ilgili tüm diğer kanun, yönetmelik ve tebliğlerin Ceza Kanunları açısından (cürüm/kasit, ihmâl, taksir-dikkat ve özen eksikliği, bilinçli taksir ve hata tanımlamaları altında) ele alınmasını TCK 5. Maddesi gereği zorunlu kılmaktadır. Buna göre insan hiçbir şekilde meta olarak ele alınmayacaktır ve ayrıca; gerekli izin alınmalı, daha önce hayvan deneyinin yapılmış olması, insan üzerinde yapılmasını gerekli kılması, zararlı ve kalıcı etki bırakmaması, acı verici yöntemlerin uygulanmaması, külfet ve sağlığını tehlikeye atılmasının üzerinde çalışmanın amaçları olmalı, bilgilendirmeye dayalı yazılı rızasının olması, menfaat teminine bağlı bulunmamasıdır. Çocuklarda ayrıca çalışmanın bu yaş grubunda yapılmasını gerekli kılması, vasisinin rızası alınmalı, yetkili çocuk hekimi bulunması belirtilmektedir. **Komplikasyon:** Tıbbi girişimin kabul edilebilir sapma ve risklerini, tıp bilimi açısından öngörülen ve istenmeyen etki kapsamında nitelendirilen durumları veya tıbbin kabul ettiği normal risk ve sapmalar çerçevesinde hareketleri dolayısıyla, kötü sonuçlar meydana gelse bile hekime sorumluluk yükletilmeyen olumsuzlukları kapsar. Görülmesi istenmemesine karşın, önlenilebilir bir durum var ve önlenemiyorsa bu bilinçli taksir, dikkat ve özen eksikliğinden oluşuyorsa taksir oluşur. Komplikasyonların gelişmesi durumunda bilinçli taksir oluşmaması için, komplikasyon gelişiminde gerekli yaklaşımı yapacak olan bilim dallarının daha önceden sorumluluğu paylaşması gerekir.

GENEL ETİK KURUL İLKELERİ: Etik Kurulumuz bir çalışmayı 25.5.2004 tarihli ve 5176 sayılı Kanun uyarınca oluşturulan Kamu Görevlileri Etik Kurulunu ve Kamu Görevlilerinin Etik Davranış İlkeleri Yönergesi/taaslağı çerçevesi dikkate almaktadır. Bir çalışma/sözleşmenin geçerli olması için BK 19. Maddesine göre tanımlanan, çalışmaların; "Kanunun gösterdiği sınır dairesinde, serbestçe tayin olunabilir. Kanunun kati surette emredildiği hukuki kaidelere veya kanuna muhalefet, ahlaka (adaba) veya umumi intizamı yahut şahsi hükümlere müteallik haklara mugayir bulunmadıkça iki tarafın yaptıkları mukaveleler muteberdir".

Kamu Görevlileri Etik Davranış İlkeleri ile Başvuru Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik (13.4.2005 tarih ve 25785 Sayılı Resmî Gazete) Amaç: Madde 1 — Bu Yönetmeliğin amacı; kamuda etik kültürünü yerleştirmek, kamu görevlilerinin görevlerini yürütürken uymaları gereken etik davranış ilkelerini belirlemek, bu ilkelere uygun davranış göstermeleri açısından onlara yardımcı olmak ve görevlerin yerine getirilmesinde adalet, dürüstlük, saygınlık ve tarafsızlık ilkelerine zarar veren ve toplumda güvensizlik yaratan durumları ortadan kaldırmak suretiyle kamu yönetimine halkın güvenini artırmak, toplumu kamu görevlilerinden beklemeye hakkı olduğu davranışlar konusunda bilgilendirmek ve Kurula başvuru usul ve esaslarını düzenlemektir" yaklaşımı esas alınmaktadır. Kamu Görevlileri Etik Kurulu Kurulması Ve Bazı Kanunlarda Değişiklik Yapılması Hakkında 5176 Sayılı Kanunda etik kurulun görevi olarak "Madde 3- Kurul, kamu görevlilerinin görevlerini yürütürken uymaları gereken etik davranış ilkelerini hazırlayacağı yönetmeliklerle belirlemek, etik davranış ilkelerinin ihlâl edildiği iddiasıyla re'sen veya yapılacak başvurular üzerine gerekli inceleme ve araştırmayı yaparak sonucu ilgili makamlara bildirmek, kamuda etik kültürünü yerleştirmek üzere çalışmalar yapmak veya yaptırmak ve bu konuda yapılacak çalışmalara destek olmakla görevli ve yetkilidir" şeklinde ifadesini bulmaktadır. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Yönergesinde de "Kuralı mevcut olmayan, açık uçlu sorunlar karşısında "içtihat koyma" durumu ile karşılaşırsa; hazırlanacak raporda ayrıntılı gerekler tartışılacak ve kıyas metoduna başvurulacaktır. Kurulca içtihat olarak belirtilen etik yargılar, geçerli oldukları süre içinde, ancak kurul için bağlayıcıdır. Etik kurul, gerektiğinde, bunları yeniden gözden geçirmek ve değiştirmek yetkisine sahiptir" demektedir.

UYULMASI GEREKEN KURAL ve İLKELER: Ayrıca diğer Etik Kurullara uyulacağı, örneğin, Edinburg Deklarasyonu, İyi Klinik Uygulamalar gibi, çalışmacılar tarafından yazılı olarak belirtilmekte ve yapılması TCK kapsamında olup, zorunluluk kapsamındadır. Bilimsel konularda olduğu gibi, uygulamalarda da Hukuksal sorumluluğun çalışmacılara ait olduğu unutulmamalıdır. Bilimsel görüş istenen bilim dalları da çalışma konusunda en azından bilimsel açıdan sorumluluğu paylaşmış olmaktadır. Bilimsel olmayan bir araştırma, etiksel nitelik taşıyamaz. Etik Kurulların çalışmayı onaylaması, çalışma hakkında Etik Kurul üyeleri ve görüş istenen Alt Komisyon ve bilim dallarının olumsuz görüşün olmadığı ve dolayısıyla olumlu nitelikte bulunduğunu, çalışmayı onayladıklarını göstermektedir. Bu açıdan, Alt Komisyon ve Bilim Dallarından gelecek katkılardan sonra

çalışma hakkında Etik Kurul görüşü tamamlanmış olacaktır. Görüşler gelmese bile, ANAYASANIN 137, TCK 24-30. Maddesinde ve 657 Sayılı Devlet Memurluğu Kanununda (Madde 11) açıkça belirtildiği gibi konusu suç teşkil eden bir durumda susma bile bireyi sorumluluktan kurtaramaz. Çünkü hukuk düzeninin izin vermediği ve hoş karşılanmayan, zarar verici eylemin hiçbir şekilde izin verilmesi kabul edilemez ve bilgisinin de bulunduğu bir durumda Yasal ve Anayasal açıdan sessiz kalınmaz ve gecikme söz konusu olamaz. Görüşlerin gelmemesi, iletilen konu hakkında ek görüş iletilmeyeceği anlamını taşımaktadır. Görüşlerin bilim dalları veya komisyonlardan gelmemesi durumunda, en geç bir ay içinde Etik Kurulun oluru kesinleşmiş olacaktır. Ayrıca, projenin gelişimi ve sonlanmasından sonra da Etik Kurulun son görüşü gerekmektedir.

MAKALE YAZIM OLGUSUNDA ETİK KURUL KARARLARI

Etik Kurulumuz yayınlarda temel olarak ele aldığı ilkeler: Etik Kurul Yönergesinin 32. Maddesinde temelinde ele alınan ilkeler gelecek öneri, tenkit ve itirazlara göre yeniden yapılandırılacağı vurgulanarak aşağıda sunulmaktadır.

- * ETİK KURULLAR DANIŞMAN NİTELİĞİNDEDİR.
- * ETİK YAKLAŞIMDA DEONTOLOJİK PRENSİPLERE ÖNCELİK VERİLMELİDİR.
 - o İlişkilerde temel ilkeler: Güven, Sadakat, Sır Saklama
 - o Tıbbi Uygulamalarda etik ilkeler: Yararlılık, Zarar vermeme, Özerkliği Saygı, Adalet.

* YAZAR SORUMLULUĞU: İlk isim gerekçesi, İkinci ve üçüncü isim, Dördüncü ve diğer isimler, Teşekkür

- * MÜDAHİL HEKİM
- * HUKUKEN SORUMLULUK
- * İSTATİSTİK ANALİZİ YAPILMALIDIR
- * DESTEKLEYENLER BELİRTİLMELİDİR
- * ETİK KURUL ONAM GEREKÇESİ VURGULANABİLİR

NOT: Çalışmada kişilerin hukuksal olarak sorumluluk altında yaptıkları katkılar açıkça belirtmelidirler. Bu katkıya göre isim sıralaması öngörülmelidir. Her çalışmacı birey tarafından da bu durumu onaylayan imzalarında olması gerekir.

Bilimsel yayınların hazırlanmasında dürüstlüğe ve ahlak kurallarına uyulması gereklidir. Buna uyulmaması halinde yayını yapanların uyarılması yazılı olarak Dekan tarafından yapılır. Başkan Dekan değilse gereği için ayrıca durum Dekana yazılı olarak bildirilir. Etik Kurul'un olumlu veya olumsuz görüşüne rağmen yasal sorumluluk araştırma yapan araştırmacılara aittir. Kurul onay vermediği durumlarda gerekçesini yazılı olarak açıklar. Kurul kararları danışma niteliğindedir (İstisnadedir). Hiçbir zaman yasal bağlayıcılık gücü yoktur. Kurul vermiş olduğu kararlardan dolayı herhangi bir cezai, hukuki ve tıbbi sorumluluk altına girmez. Ancak araştırma ve makalelerin yayınlanmasında ve görevlerin yürütülmesinde Etik Kurulun onayı ilgili konuda Fakültenin "resmi görüşü"nü yansıtır.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu yukarıdaki tanımlamalarda belirlenen görevi gereği, gerekçeli karar oluşturma yanında, tüm ulusal ve uluslararası görüşleri dikkate alarak ilkeler geliştirmeye çalışılmakta, görüşlerin etkinliğini sağlamak için raporlar düzenlenmektedir.

AYDINLATMA ve RIZA:

Yurtdışı Yayının kabulü için; A) Bilgilendirmede verilen temel noktalar ve B) Etik Kurulun onay gerekçesi istenmektedir. CMK 34. Maddesi de dikkate alındığından bu Bölüm eklenmiştir.

YASAL DAYANAK

1. Anayasanın 17. Maddesi, 2. 5237 Sayılı Türk Ceza Kanunu, 3. Tababet ve Şua-batı Sanatlarının Tarzı İcrasına dair Kanunun 70. maddesi, 4. Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi; 14/2. Maddesi, 5. 2238 Sayılı Doku ve Organ Alınması, Saklanması, Açılması ve Nakli Hakkındaki Kanunun 7. Maddesi, 6. Hasta Hakları Yönetmeliği, Resmi Gazete, 01.08.1998, Sayı: 23420.

Tıbbi müdahaleye hukuk düzenince izin verilebilmesi için, hekimin davranışını haklı gösterecek bir hukuka uygunluk nedeninin varlığı gerekir. Genel olarak hukuka uygunluk nedeni, hastanın müdahaleye aydınlatılmasından sonra rıza göstermesidir.

Klinik Çalışma konusunda Bilgilendirilme (Açıklayıcı Model)

FORM ÖNERİSİ

BİLGİLENDİRME FORMU

YASAL DAYANAK: 1. Anayasanın 17. Maddesi, 2. 5237 Sayılı Türk Ceza Kanunu, 3. Tababet ve Şua-batı Sanatlarının Tarzı İcrasına dair Kanunun 70. maddesi, 4. Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi; 14/2. Maddesi, 5. 2238 Sayılı Doku ve Organ Alınması, Saklanması, Açılması ve Nakli Hakkındaki Kanunun 7. Maddesi, 6. Hasta Hakları Yönetmeliği, Resmi Gazete, 01.08.1998, Sayı: 23420.

AYDINLATMA ve ONAMIN GEREKÇESİ: Tıbbi müdahaleye hukuk düzenince izin verilebilmesi için, hekimin davranışını haklı gösterecek bir hukuka uygunluk nedeninin varlığı gerekir. Genel olarak hukuka uygunluk nedeni, hastanın müdahaleye aydınlatılmasından sonra rıza göstermesidir. Bu konudaki Anayasa, Kanun ve

Yönetmelikler çalışmacılara iletilmektedir. Çalışmanın amacı, çalışmadan beklenen sonuç ve potansiyel tehlike, araştırmaya katılan kimsenin araştırma öncesinde bu uygulamayı isteği ile kabul ettiğine ait imzalı belge, araştırmaya katılmakta özgür olduğu ve istediği zaman çalışmadan çıkabileceği, bu durumda kendisi ile hekimi arasındaki ilişkilerde bir değişiklik olmayacağı hususlarını içermelidir. Araştırmaya konu olan şahsın "imzalı Rıza Formu" ve bu formu öncelikle şahıs kendisi, gerektiğinde birinci derecede yakını, sorumlu bir kişi veya veli-vasisi imzalar. Bu formda şahsın açık kimliği, protokol numarası, bilgilendirme formunda belirtilen hususlardan haberdar olduğunu gösteren ifadesi yanında kendisine bu belgeleri veren ve imzalatan şahsın ismi ve imzası bulunur. Araştırmanın bitiminde sonuçlar müspet veya menfi, doğru olarak verilmelidir.

AYDINLATILMA BİÇİMİ*

Kurum Adı: Osmangazi Üniv. Tıp Fak Hastanesi Yer ve Zaman:	Hastanın İzlendiği Yer:
Müdahil olan Dr Adı, Soyadı ve Bilim Dalı: Konsültan/Danışman Dr Adı, Soyadı ve Bilim Dalı:	Hastanın Adı, Soyadı: Yaşı ve Cinsiyeti: Hastanın Bilinç Durumu: Açık/Kapalı Hür karar verme Evet/Hayır:
İMZA	

***NOT:** AYDINLATMA İŞLEVINİN GERÇEKLEŞMESİ; 1. Hastayı kim aydınlatmaktadır (müdahil hekim, konsültan hekim, asistan, uzman, öğretim üyesi, hemşire ve bilgilendirenin Bilim Dalı gibi), 2. Aydınlatma görevi kime yapılmakta, kime karşı yerine getirilmektedir (hastanın kendisi, eşi, anne ve baba gibi), 3. Aydınlatma yapılma yeri ve zamanı, 4. Aydınlatma tarzı (hastanın bilinç durumu, acil, araştırma işlemi türü gibi), 5. Aydınlatma biçimi (yazılı, sözlü, resim ve şekillerle, ses kayıtları olarak vb), 6. İmza alınmış veya imzadan kaçınması, kabul etmemesi gibi durumlar.

NOT: AYDINLATMA İÇİN FORMDA BELİRTİLMESİ GEREKENLER; 1. Teşhis konusunda aydınlatma, 2. Tehlikeler hakkında aydınlatma, 3. Tedavi ve stresi hakkında aydınlatma, 4. Tedavinin sonuçları hakkında aydınlatma

RIZA / OLUR FORMU

"Aşağıda Adı ve Soyadı olan Ben (veya hasta sahibi veya yakını/ailesi olarak)

- Yukarıda belirtilen konular **Hasta Hakları Yönetmeliğine (Resmi Gazete, 01.08.1998, Sayı: 23420) ***** uygun olarak verilmiştir.
- Yukarıda belirtilenleri okudum, hekiminden gerekli açıklamaları aldım, anlamadığım veya aklıma takılan konuları da tam olarak ilettiğimi,
- Yapılacak veya hastalığı ile ilgili konuları/işlevi anladığımı;

A) Bilgi edindiğimi,
 B) Yapılacak işlemi kabul ettiğimi
 C) Kabul etmediğimi ve her türlü sorumluluğu yükleneneğimi/sonuçlara katlanacağımı

belirtirim."

ADI ve SOYADI

El yazısı ile adını soyadını yazıp imzalayacaktır.

İMZA

Kabul etmeme gerekçesi (Hasta veya ailenin ifadesi)

NOT Bazı istisnalarda rıza beklenmeden işlev yapılması gerekebilir.

GEREKTIĞİNDE BAĞIMSIZ ÜÇÜNCÜ KİŞİLER (Hasta ve hekim ile doğrudan bağlantısı olmayan, hemşire, sekreter, avukat, noter gibi) TARAFINDAN DA İMZALANABİLİR.

ADI ve SOYADI ve Bilim Dalı/mesleği

*****NOT:** Bilgilendirme **Hasta Hakları Yönetmeliğine (Resmi Gazete, 01.08.1998, Sayı: 23420)** çerçevesinde verilmiştir. Gerektiğinde tercüman kullanarak /geniş açıklamalarda bulunarak, hastanın anlayabileceği şekilde, tıbbi terimler mümkün olduğunca kullanılmadan veya parantez içinde anlaşılır ifadesi sunularak, tereddüt ve şüpheye yer verilmeden ve hastanın ruhi durumuna uygun ve nazik bir ifade ile bilgilendirme yapılmıştır.

Klinik Çalışma Gerekçesi (Çalışmanın amacı/hipotezi)

E vitamini etkinliğini cilde sürülen çeşitli kozmetik yapı ile saptanmaya çalışılacağı anlaşılmaktadır.

Klinik Çalışma için Etik Kurul Onayı Gerekçesi:

1. Yasa ve Etik Kurallara/Çalışma esaslarına uyma taahhüdü: Çalışmacılar

	<p>tarafından 1. Helsinki deklarasyonunun son revizyonu (Ekim 2000, Edinburg, 52. Dünya Tıp Kurultayı ve 2002 yılı Washington ve 2004 Tokyo Genel Kurul eklemesi) okunup, bu metni kabul ettiklerini ve uygulayacaklarını belirtirler. Psikiyatri/toplumsal/epidemiyolojik konularındaki araştırmalarda Madrid (1996) Bildirgesi (eski Hawaii, 1977) göz önüne alınır. 2. Ayrıca İyi Klinik Uygulamalar (GCP) metoduna (Sağlık Bakanlığının 29.12.1995 gün ve 51748 sayılı kılavuzu) sadık kalmaları gerekmektedir. 3. TCK 90. Maddesine uyulması yasa gereğidir. 4. Deneysel Hayvan Çalışmaları için "Deneysel Hayvanlarının araştırma ve eğitiminde kullanılmasında uyulması istenen etik kurallar ve ilkeler (Deneysel Hayvanlarında OGU Deneysel Hayvanları Yönergesi)" çalışmaları tarafından imzalanmalı ve eklenmelidir. 5199 Hayvanları Koruma Kanunu (özellikle 9. Maddesi) benimseme zorunludur. (Etik Kurulumuzun istediği 10. Madde)</p> <p>2. CMK 34. Maddesinde belirtilen kararların gerekçeli olması hükmü uyarınca Etik Kurulumuz projeleri Etik Kurulumuz projelerinin genel irdelenmesini ve kararlarını; A) 2577 İdari Yargılama Usulü Kanunu 1 ve 2. maddesine göre işlemler; yetki, şekil, sebep, konu ve maksat yönleri, eylem ve işlemler, sözleşmelere ilişkin olarak, başvuruları karşılıklı haklar temelinde incelemekte, öneriler sunmakta, B) TCK'nın 61. Maddesi gereği; "somut olay olmalı ve uygulama biçimi, kullanılan araçlar, zaman ve yer, konunun önem ve değeri, zarar oluşma durumu ve tehlikenin ağırlığı, kusur olasılığı, amaç ve saiki, göz önünde" bulundurulmalıdır. C) İlaç Araştırmaları veya Deneysel Hayvanları Alt Komisyon görüşleri ile ilgili bilim dallarının olumlu görüşleri gerekir.</p> <p>3. Hukuksal olarak tanımlanan yaklaşımların yerine getirilmesi gereklidir. Bunlar; a) Emredici Kurallar (Mecburi, amir kaideler), b) Tamamlayıcı Kurallar (İhtiyari, yedek kaideler), c) Yorumlayıcı Kurallar (Tefsir edici kaideler), d) Tanımlayıcı Kuralları (Tarif edici kaideler) kapsamaktadır.</p> <p>4. Klinik test uygulamanın bilgilendirme ve rıza sonucu yapılacak ve çalışmaya alınma ve çıkarılma gerekçelerinin net tanımlanması gereklidir.</p> <p>5. Bir uygulamanın etkinliğini arttırma niteliğindedir. Etkinlik araştırmasıdır.</p> <p>RIZA</p> <p>1. Hasta ve/veya hukuksal rıza verebilecek bireyin bilgilendirildikten sonra rızası olmalıdır.</p> <p>ONAY: Etik Kurulumuz CMK ilgili Maddelerine (33 ve 34) göre tüm üyeler, alt komisyonlar ve bilim dallarının bilimsel görüşlerinden oluşan gerekçeler geldikten sonra verdiği onay tarihi ayrıca belirtilecektir.</p> <p>1. 22 Ağustos 2006: Projenin ilk kabulü : Dermatoloji ABD görüşe gönderildi.</p>
<p>YAN TESİR BİLDİRİMİ:</p>	<p>YAN TESİR BİLDİRİMİ-28.04.2005: (Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü 45085 Sayılı Yazısı yukarıdaki eklemlerle yeniden düzenlenmiştir)</p> <p>SIRA NO: 1. BELGE YAN TESİR/ETKİ BİLDİRİMİ:</p> <p>OLGU TANIMLAMASI/SIRA NUMARASI; a) Olayın olduğu ülke, b) Çalışma kayıt rapor no (MFR=Manufacturer File Report), c) Merkez numarası, d) Dosya/hasta kayıt numarası, e) Hastanın ad ve Soyadı başlıkları, f) Hastanın cinsiyeti, g) Doğum tarihi, h) Hastanın Yaşı, i) Hastanın ağırlığı, j) Hastanın Boyu, k) Diğer kayıt numarası, OLGU ve BİLDİRİM SÜRECİ; 1. Bildirim: b) Olayın olduğu tarih, c) Olayın bildirildiği tarih, d) Firmaya iletilme tarihi, e) Raporun tarihi, f) Olayın Etik Kurulumuza iletilme tarihi, g) Eksikliklerin/takip raporların tamamlandığı tarih. 2. Olgu: a) Hastalığı, tedavi görme gerekçesi, b) Bildirim gerekçesi/sorun/hastalığı.</p> <p>RAPOR TİPİ: a) İlk, b) Final, c) Takip.</p> <p>RAPORUN KAYNAĞI: a) Çalışma, b) Literatür, c) Uzmanlık görüşü, d) Yönetim, e) Diğer.</p> <p>ADVERS ETKİNİN GÖZLENMESİ. a) Gönüllü beyanı, b) Soru-cevap, sorgulama, c) Gözleme, d) Laboratuvar verisi, e) Uyarıcı bulgu.</p> <p>YAN ETKİNİN TANIMLANMASI; 1. Başlama: a) Başlama tarihi, b) Sonlanma tarihi, c) Rapor tarihinde devam etmesi/izlenmekte. 2. Şiddeti: a) Hafif, b) Orta, c) Ağır, d) Ölümcül, e) Diğer. 3. Ciddiyet derecesi: a) ÖLÜM bildirimi/OTOPSI (yok, var/ölüm nedeni), b) Ciddi yan etki/hayati tehdit etme, c) Uzun süreli hastanede kalma, d) Hastanede izlem gerektirme, e) Sekel veya ötür oluşması, f) Konjenital anomali/doğumsal defekt, g) Bilgilendirme broşüründe ve/veya çalışma broşüründe olması gereken, h) Tıbbi bakımdan önemli bulgu/Diğer bulgu. 4. Nedensellik (Yan etki ile çalışmadaki ilaç arasındaki ilişki): a) Bağlantılı değil, b) Bağlantılı, 1-Kesin, 2-Muhtemel/olası, 3-Muhtemelen/olasılıkla/olabilir, 4-Benzemiyor/farklı. 5. Yan etkinin tedavisi Olayın tedavisi: hayır, evet, tanımlamalar: a) Ek ilaç verilmesi, b) İlacın/doz azaltılması, c) İlacın durdurulması, d) Çalışılan ilacın değiştirilmesi, e) İlaça ara verilip verilmediği, f) İşlemler, g) Tedavi yapılmamış, h) Diğer (değişiklik yok/doz değişmemiş, doz arttırılmış, geri çekme, bilinmiyor, uygulanmamış, Uygulanabilir değil). 6. Laboratuvar değişiklikleri: a) Bozulmuş laboratuvar sonuçları: test, değer, normal değerler.</p> <p>OLGU SUNUMU; 1. İlaç durdurulduktan sonra yan etki azaldı mı/yatıştı mı? a) Hayır, b) Evet, c) Saptanamadı, 2. İlaç tekrar verilince gelişti mi? a) Hayır, b) Saptanamadı, c) Evet: benzer etkinin kaç defa görüldüğü, ilaç kesilip yeniden başlandığında aynı veya farklı etkileşimin olması veya olmaması. 3. İlacın tekrar verilme durumu ve tarihi. 4. Birlikte olan hastalıklar: a) Hayır, b) Evet; 1-Altındaki hazırlayıcı veya 2-Diğer hastalıklar (ilaçla bağlantısı olup olmaması, işlemlerle/tedavi girişimi bağlantısı, bilinen veya şüphelenen</p>

	<p>nedenler), c) Tanımlamalar (tedavide gelişen hastalık/sorun, eşlik eden hastalık) <u>5. Birlikte verilen ilaçlar</u>: a) Hayır, b) Evet: ilaç adı, aktif maddesi ve endikasyonu, günlük dozu, <u>6. Notlar</u> (Ciddi etki ise tanımlayınız) <u>7. Hastanın geri çekilmesi</u>: a) Hayır, b) Evet ve tarihi <u>8. İlk rapor, takip eden rapor</u> <u>9. Çalışmacı adı ve tarih</u></p> <p><u>DEĞERLENDİRME</u>: 1. <u>Sonuç</u>: a) Çözümlendi (yan tesir kayboldu/iyileşti), b) Sekel ile sonlandı, c) İyileşmekte (izleniyor), d) Ölüm, e) Çözülmedi (halen mevcut), f) Bilinmiyor. 2. <u>Kod Kırılması</u>: a) Yok, b) Var: Tarihi ve detaylı kayıtlar. 3. <u>Advers etkinin ne şekilde sonlandığı</u>: a) çalışma broşürüne girip giremeyeceği, b) bilgilendirme broşürüne eklenip eklenmeyeceği, c) diğer bildirimlerle birlikte kümülatif advers etki tanımı ilacın tekrar verilme durumu ve tarihi, d) İleri tetkik gerekmede</p> <p><u>ÖLÜM DURUMUNDA</u>: a) otopsi yapılmış mı, b) ölüm ilaçla ilintili mi (hayır, direkt bağlantılı, endirekt bağlantılı, net söylenemiyor), c) ölüm nedeni (hastalık nedeniyle, alttaki nedenden, yan etkiden, bilinmiyor).</p>
	<p>Dermatoloji Anabilim dalına görüşe gönderilmesine karar verilmiştir. Gelecek olan görüş ayrıca çalışmacıya ayrıca iletilecektir.</p>

Prof. Dr. M. A. AKŞİT
Pediatri Uzmanı

Prof. Dr. B. YAŞAR
Genel Cerrahi Uzmanı

Prof. Dr. Ö. ÇOLAK
Biyokimya Uzmanı

Prof. Dr. D. ÖZBABALIK
Nöroloji Uzmanı

Doç. Dr. S. İŞIKSOY
Patoloji Uzmanı

Doç. Dr. F. S. KILIÇ
Farmakoloji Uzmanı

Doç. Dr. Ö.ELÇİOĞLU
Deontoloji Uzmanı

Ecz. Ö. ALTUĞER
Eczacı



T.C.
OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

Sayı:Derma/48.
Konu:


30.04.2007

EOĞU TIP FAKÜLTESİ ETİK KURUL BAŞKANLIĞI'NA,

İlgi: 24.08.2006 tarih ve Etik Kurul 2006/511 sayılı yazısı,

İlgi yazıda belirtilen "E Vitamininin farklı formülasyon sistemlerinden salımı ve invivo-invito değerlendirilmesi" konulu projesi incelendi. Çalışmanın yan etkilerinin Dermatolog tarafından kontrol edilmesi ve Etik Kurul Kararlarına sadık kalınarak çalışmanın yapılması uygundur.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.


Prof.Dr.İlham SABUNCU
Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı

GÖNÜLLÜ PROTOKOLÜ

1. Kullanılacak Preparat:
4 Farklı Kozmetik Formülasyon
2. Kullanım Bölgesi:
Önkol
Yüz
3. Uygulanacak Testler:
Mexametre
Korneometre
Kutometre
Vizyometre
4. Gönüllüye ait:
 - a) Çalışmaya dahil olma kriterleri:
 - a. Kişiler 20–55 yaşları arasında sağlıklı kadın olmalıdır.
 - b. Kişilerin önkollarındaki cilt bütünlük taşımalıdır. Kesi, yanık, yara izi bulunmamalıdır.
 - c. Kişiler yazılı bildirme formunu imzalamayı kabul etmelidir.
 - d. Çalışma süresince ölçüm zamanlarında mevcut olunmalıdır.
 - b) Çalışma dışında tutulma ve çıkarılma kriterleri
 - (1) Aynı süre içinde herhangi bir deri hastalığı için sistemik veya topik ilaç kullanımında,
 - (2) Formülasyon içeriğine daha önceden aşırı duyarlılığı bilinmesi durumunda,
 - (3) Önemli bir sistemik hastalık hikâyesi olanlar,
 - (4) Çalışmaya uyum gösteremeyen kişiler,
 - (5) Seçilen bölgede aşırı kılınması olan kişiler çalışmaya dahil olamazlar.

Yukarıda yazılı olan preparatın kullanımına uyacağımı ve sonuçları gizlilik esasına bağlı olarak saklı tutacağımı beyan ederim.

Deneğin
Sorumlusu

Ad, Soyad:
İmza:
Yaşı:

Çalışma

Ad, Soyad:
İmza: