

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**ALFA BİSABOLOL İÇEREN FARKLI TOPIKAL
PREPARATLARININ HAZIRLANMASI VE
OPTİMİZASYONU**

MERVE ÖZTÜRK

**DANIŞMAN
PROF. DR. ÜMİT GÖNÜLLÜ**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
KOZMETOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI

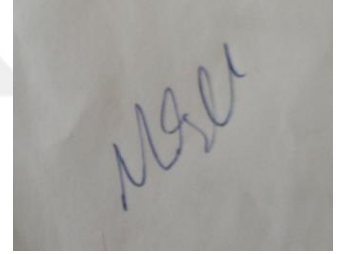
(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Merve Öztürk

A rectangular box containing a handwritten signature in blue ink, which appears to be 'Merve'.

İTHAF

Hocam Ümit Gönüllü'ye ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ümit Gönüllü'ye

Bu çalıőmayı gerçekleştirme olanağı sağlayan Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet Araman'a,

Çalıőmalarım boyunca karőılaőtıđım sorunların çözümlesinde gösterdikleri ilgi ve yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Gülgün Yener'e ve Sayın Prof. Dr. Melike Üner'e,

Çalıőmalarım sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı değerli öğretim üyeleri ve araştırma görevlilerine,

Beni ben yapan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 48897

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Alfa Bisabolol Hakkında Genel Bilgiler.....	3
2.1.1. Alfa Bisabololün Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	3
2.1.2. Alfa Bisabololün Metabolik ve Fizyolojik Etkileri.....	4
2.1.3. Alfa Bisabololün Dermatolojik Etkileri	7
2.1.4. Alfa Bisabolol Hakkında Toksikolojik Veriler	9
2.1.5. Alfa Bisabololün Kozmetik Endütrisinde Kullanımına İlişkin Veriler.....	10
2.2. Derinin Yapısı ve İşlevleri	12
2.2.1. Epidermis	13
2.2.1.1. Boynuzsu Tabaka (Stratum korneum)	15
2.2.1.2. Stratum Lucidum.....	17
2.2.1.3. Granüler Tabaka (Stratum Granulosum).....	17
2.2.1.4. Diken, Sivri Uç Tabakası (Stratum Spinosum).....	17
2.2.1.5. Bazal Tabaka (Stratum Basale).....	17
2.2.2. Dermis.....	18
1.1.1 Deri altı tabaka (Hipodermis).....	20
1.2 Deriye Uygulanan Yarı Katı Preparatlar.....	20
1.2.1 Patlar.....	21
1.2.2 Merhemler	21

1.2.2.1	Merhem Sıvağları	22
1.2.2.2	Su ile Yıkanabilen Sıvağlar (Y/S Emulsiyonlar)	23
1.2.2.3	Suda Çözünen Sıvağlar	23
1.2.3	Kremler	23
1.2.4	Jeller	24
2.2.2.1.	Emul-Jeller	24
2.3.	Topikal Preparatlar için Stabilite Kontrolleri	25
2.4.	Topikal Preparatlardan in-vitro Aktif Madde Salımı	25
2.5.	Formülasyonların Salım Profillerinin Değerlendirilmesi	27
2.5.1.	Sıfırıncı Derece Kinetiği	27
2.5.2.	Birinci Derece Kinetiği	27
2.5.3.	Higuchi Kinetiği	28
2.6.	Yarı katı formülasyonların hazırlanmasında kullanılan yardımcı maddeler	28
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1.	Gereç	31
3.1.1.	Kullanılan Alet ve Malzemeler	31
3.1.2.	Kimyasal Malzemeler	32
3.2.	Yöntem ve Deneyler	32
3.2.1.	Alfa Bisabololün Fizikokimyasal Özelliklerinin Tayini	32
3.2.1.1.	Alfa Bisabololün UV Spektrumu	32
3.2.2.	Alfa Bisabololün Miktar Tayini	32
3.2.2.1.	Alfa Bisabolol'ün Çözünme Ortamında Kalibrasyon Eğrisinin Çizilmesi	33
3.2.2.2.	Analitik Yönteminin Validasyonu	33
3.2.3.	Formülasyon Çalışmaları	34
3.2.3.1.	Aktif Madde İçermeyen Topikal Formülasyonların Hazırlanması	34
3.2.3.2.	Alfa Bisabolol İçeren Topikal Formülasyonların Hazırlanması	34
3.2.3.3.	Jel Formülasyonlarının Hazırlanması	35
3.2.3.4.	Emuljel Formülasyonlarının Hazırlanması	35
3.2.3.5.	Emulsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması	36
3.2.3.6.	Susuz Krem Formülasyonunun Hazırlanması	36
3.2.4.	Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar	37
3.2.4.1.	In-Vitro Membrandan Salım Çalışmaları	37

3.2.4.2. Yarı Katı Topikal Preparatların in-vitro Salım Kinetiklerinin Hesaplanması	38
3.2.4.3. Stabilite Testleri	38
4. BULGULAR.....	40
4.1. Alfa Bisabolol'ün Fizikokimyasal Özelliklerinin Tayinine Ait Bulgular.....	40
4.1.1. Alfa Bisabolol'ün UV Spektrumuna Ait Bulgular.....	40
4.1.2. Alfa Bisabololün Çözünme Ortamındaki Kalibrasyon Eğrisi.....	41
4.1.3. Analitik Yöntemin Validasyonuna Ait Bulgular	42
4.2. Alfa Bisabolol İçeren Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar	44
4.2.1. In Vitro Membrandan Salım Çalışması Bulguları	44
4.2.1.1. Jel Formülasyonların In Vitro Membrandan Salım Çalışmaları	44
4.2.1.2. Emul-Jel Formülasyonların In Vitro Membrandan Salım Çalışmaları	46
4.2.1.3. Emülsiyon ve Susuz Krem Formülasyonların In Vitro Membrandan Salım Çalışmaları	47
4.2.2. Formülasyonların In Vitro Membrandan Salım Kinetiklerinin İncelenmesi	48
4.2.3. Stabilite Test Bulguları	48
4.2.3.1. Organoleptik Kontrol Bulguları	48
4.2.3.2. pH Kontrol Bulguları	51
4.2.3.3. Viskozite Kontrol Bulguları	54
5. TARTIŞMA	57
KAYNAKLAR	62
HAM VERİLER	67
FORMLAR	68
ETİK KURUL KARARI	69
PATENT HAKKI İZİNİ	70
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	71
ÖZGEÇMİŞ	72

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1 AB içeren formülasyonların 1997 ve 2015 yılları itibariyle sayıları ve vücutta kullanıldığı bölgelerin dağılımı Kaynak : Fiume, 2017.....	12
Tablo 3.1Kullanılan laboratuvar cihazları	31
Tablo 3.2Kullanılan kimyasal malzemeler	32
Tablo 3.3 Jel Formülasyonlar	35
Tablo 3.4 Emuljel formülasyonları	36
Tablo 3.5 Emulsiyon formülasyonları	36
Tablo 3.6 Susuz krem formülasyonu	36
Tablo 4.1 Analitik yöntem validasyonu doğrusallık verileri	41
Tablo 4.2 Emul-Jel formülasyonlara ait in-vitro salım verileri	46
Tablo 4.3 Emulsiyon ve susuz krem formülasyonlarına ait salım verileri	47
Tablo 4.4 in-vitro salım kinetiği hesaplamaları	48
Tablo 4.5 Jel formülasyonların organoleptic kontrol bulguları	49
Tablo 4.6 Emuljel formülasyonların organoleptic kontrol bulguları	49
Tablo 4.7 Emulsiyon ve susuz krem formülasyonlarının organoleptik kontrol bulguları	50
Tablo 4.8 Jel formülasyonlarının pH kontrolü bulguları	51
Tablo 4.9 Emuljel formülasyonlarının pH kontrolü bulguları	52
Tablo 4.10 Emulsiyon ve susuz krem formülasyonlarının pH kontrolü bulguları	53
Tablo 4.11 Jel formülasyonlarının viskozite kontrolü bulguları.....	54
Tablo 4.12 Emuljel formülasyonlarının viskozite kontrolü bulguları	55
Tablo 4.13 Emulsiyon ve susuz krem formülasyonlarının viskozite kontrolü bulguları	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 AB'nin moleküler yapısı	3
Şekil 2.2 b : AB'nin stereoizomerileri (Kamatou ve arkadaşları, 2005)	4
Şekil 2.3 AB'nin pigmentasyon giderici etkinlik bulguları	8
Şekil 2.4 Deri ana katmanları	13
Şekil 2.5 Stratum lucidum bulunmayan deri katmanları	14
Şekil 2.6 Stratum lucidum tabakası bulunan el ve ayak ayası derisi	15
Şekil 2.7 Stratum corneum ve sebum lipitleri.....	16
Şekil 2.8 Melanin içeren bazal hücreler.....	18
Şekil 2.9 Dermis ana bileşenleri	19
Şekil 2.10 Franz Difüzyon Hücresi.....	26
Şekil 4.1 Alfa bisabololün en yüksek absorbanı verdiği dalga boyu	40
Şekil 4.2 Alfa bisabololün 201 nm dalga boyunda verdiği pik	40
Şekil 4.3 Alfa bisabololün kalibrasyon eğrisi	41
Şekil 4.4 Jel formülasyonların in-vitro salım profilleri	45
Şekil 4.5 Emul-Jel formülasyonların in-vitro salım profili.....	46
Şekil 4.6 Emülsiyon ve susuz krem formülasyonların in-vitro salım profili.....	47

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AB	Alfa bisabolol
HPMC	Hidroksipropil metil selüloz



ÖZET

Öztürk M. (2018). Tezin Adı. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Alfa bisabolol, ana kaynağı papatya (*Matricaria chamomilla*) olan seskiterpen yapıda bir alkoldür. Çiçeksi bir kokuya sahip olan alfa bisabolol, yağda çözünür bir kimyasaldır.

Bu çalışmada alfa bisabolol için analitik yöntemin validasyonu gerçekleştirilip alfabisabololün tek etkin madde olarak kullanıldığı yarı katı topikal formülasyonlar hazırlanmıştır. Formülasyonlar, Franz difüzyon hücresi metodu ile in-vitro salım analizi gerçekleştirilmiş, salım kinetikleri hesaplanmış ve kararlılıkları duyuşsal (görsel, koku, hissiyat) ve objektif (pH ve viskozite ölçümü) olarak değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışma verilerine göre in-vitro salım profili, kararlılık ve kozmetik uygulama açılarından en uygun formülasyonların Carbomer jel ve emuljel formülasyonu olduğu düşünölmektedir.

Anahtar Kelimeler : Alfa Bisabolol, *Matricaria chamomilla*, yarı katı topikal formülasyon, bisabolol, in-vitro salım

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 48897

ABSTRACT

Öztürk M. (2018). Tezin Adı. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Alpha bisabolol is a sesquiterpen alcohol that mainly obtained from German chamomille (*Matricaria chamomilla*), is oil soluble and has a floral scent.

In this project, we validated analytic method for alpha bisabolol and prepared semi solid topical formulations with it as the active molecule. We surveyed the formulations' in-vitro release profile via Franz diffusion cell method and then calculated release kinetics, evaluated their stability organoleptic (odour, visual, sensory) and objective (pH and viscosity measurements) methods.

According to our practice, the best formulations are Carbomer gel and Carbomer emulgel formulations regarding the cases of stability, in-vitro release and cosmetic purposes.

Key Words: Alpha Bisabolol, *Matricaria chamomilla*, semi solid topical formulation, bisabolol, in-vitro release

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 48897

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alfa Bisabolol (AB); optik olarak aktif, esansiyel yağlardan doğrudan distilasyon yöntemi ile elde edilmiş, doymamış seskiterpen alkoldür. Tıbbi bitkilerden papatyanın (*Matricaria chamomilla*) başlıca aktif bileşeni olan AB yüzyıllardır geleneksel tıp formüllerinde kullanılmaktadır. Cildi stresin etkilerinden koruyucu ve tedavi edici özellikleri ile özellikle topikal preparatlarda sıklıkla başvurulan bir moleküldür.

Bebek ürünleri, traş sonrası ürünler, güneş sonrası vb. dermatolojik, kozmetik ve ev temizlik ürünü formülasyonlarında yaygın olarak kullanılagelen bir aktif olmuştur. Çevresel stresin cilt üzerinde oluşturduğu olumsuz koşullara karşı koruma elde etmek amacıyla antiinflamatuvar, antiirritan, antibakteriyel ve antialerjik ürünlerde sıklıkla tercih edilir. Farmasötik formülasyonlarda parfümleyici, penetrasyon artırıcı ve kurt düşürücü etkisi nedeniyle de kullanılır.

Yüksek miktarda AB içeren Alman papatyası da dünyanın birçok bölgesinde her yerde deva ilaç yani panacea olarak kabul edilmekte ve antiinfektif, antikanser, antiinflamatuvar, antiasetilkolinesteraz ve transdermal ilaç permeasyonunu artırıcı etkileri olduğu bildirilmektedir. Ayrıca lösemi ve glioma hücre hatları ile yapılan çalışmalar, kanserleşmiş hücrelerde apoptozisi tetiklediğini ancak sağlam hücrelere sitotoksik etkide olmadığını kanıtlamıştır. Bu çalışmalar ışığında Alfa bisabololün deri yaşlanmasında önleyici ya da iyileştirici etkinliği olduğu ve UV kaynaklı yaşlanma belirtilerini geciktirici etkilerinden de bahsedilebilir.

Parfümleyici karakteri sayesinde böcek kovucu olarak meyve sineklerinde etkili olduğu bilinmektedir. Sarıhumma hastalığına sebep olan *Aedes aegypti* cinsi meyve sineği için larvasidal etkinliği kanıtlanmıştır.

Ayrıca Alfa Bisabololün pigmentasyon azaltıcı etkileri de bilim insanlarının ortaya konmuştur.

Cosmetic Ingredient Review (CIR) Komisyonu tarafından Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu'na (FDA) sunulan verilere göre 1997 yılında 184 FDA kayıtlı ürün piyasada bulunurken, bu sayı 2015 yılı itibarıyla 999 adet ürüne ulaşmıştır. Sayıca bu denli artışın en önemli sebeplerinden bir tanesi Alfa Bisabololün oldukça etkin ve güvenli olması olarak kabul edilebilir.

Bu çalışmada alfa bisabololün antiinflamatuvar özellikleri göz önüne alınarak, cildi stresin olumsuz etkilerinden koruyacak, meydana gelmiş olumsuzlukları tedavi edecek, kızarıklık, kaşıntı iritasyon gibi bulguları ortadan kaldıracak özellikte, alfa bisabololün tek aktif bileşen olarak kullanıldığı çeşitli topkal formülasyonlar geliştirilmesi ve formülasyonları in-vitro salım karakterleri ile stabilitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alfa Bisabolol Hakkında Genel Bilgiler

2.1.1. Alfa Bisabololün Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Alfa Bisabolol (AB); optik olarak aktif, esansiyel yağlardan doğrudan distilasyon yöntemi ile elde edilmiş doymamış seskiterpen yapıda bir alkoldür. Ana kaynağı papatya (*Matricaria chamomilla*) bitkisidir. Berrak, renksiz ile açık sarı renk arası görünümde, hafif çiçeksi tatlı kokuya sahip olan bisabolol; etanol, 2-propanol, doğal/mineral/sentetik yağlarda çözünür. Su ve gliserin içinde çözünmez.

12 Torr basınç altında 153 °C kaynama noktasına sahiptir. Oldukça lipofilik olup oksitlenmeye eğilimlidir. Oksitlenme ana ürünü bisabolol oksittir. Doğada α -(+)-bisabolol enantiomeri nadiren bulunurken, sentetik olarak üretilmiş AB α -(±)-bisabolol karışımı halindedir (Waleczek ve arkadaşları, 2003).

International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (INCI) : Bisabolol,

Sinonimi : Levomenol

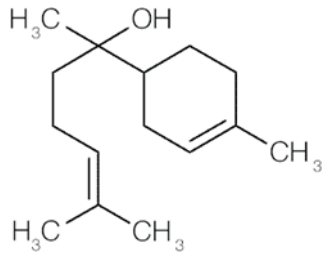
Kimyasal adı 1-Methyl-4 (1,5-dimethyl-1-hydroxyhex-4(5)-enyl)cyclohexene,

Kapalı Formülü : C₁₅H₂₆O'dur.

Molar kütlesi : 222.4 g/mol;

CAS numarası 515-69-5,

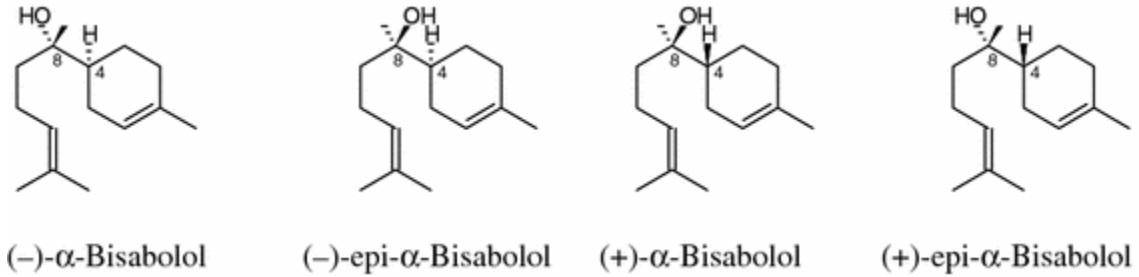
EINECS numarası 208-25-9'dur.



Şekil 2.1AB'nin moleküler yapısı

Kaynak : "Merck Bisabolol Product Information File"

1951 yılında saflaştırılan AB'ün 4 olası stereoizomeri ortaya konmuştur (Brunke ve arkadaşları, 1985) .



Şekil 2.2 b : AB'nin stereoizomerileri (Kamatou ve arkadaşları, 2005)

2.1.2. Alfa Bisabololün Metabolik ve Fizyolojik Etkileri

AB traş sonrası ürünler, el ve vücut kremleri, deodorantlar, dudak kremleri, güneş koruyucu ve güneş sonrası ürünler ile bebek ürünleri gibi dermatolojik, kozmetik ve ev temizlik ürünü formülasyonlarda geniş çapta kullanılan bir aktif olmuştur. (Harborne ve arkadaşları, 1991) Çevresel stresin cilt üzerinde oluşturduğu olumsuz koşullara karşı koruma elde etmek amacıyla antiinflamatuvar, antiirritan, antibakteriyel ve antialerjik ürünlerde sıklıkla tercih edilir. farmasötik formülasyonlarda parfümleyici, penetrasyon artırıcı ve kurt düşürücü etkisi nedeniyle de kullanılır.(De Souza ve arkadaşları, 2008) (Madhavan, 1999) (Sell, 1999) (Piochon, 2009).

Bitkisel kaynaklı bir ürün olan AB, Alman papatyası (*Matricaria chamomilla*), adaçayı (*Salvia runcinata* ve *Salvia stenophylla*), *Vanillosmopsis* türleri (*V. pohlii*, *V. arborea*) ve *Myoporum grassifolium* hidrodistilatlarında tespit edilmiştir. *Matricaria chamomilla* ve *S. runcinata* hidrodistilatları %50-90 oranda AB içerebilir. Brezilya'ya özgü *Candeia* ağacı kabuğunun esansiyel yağında %85 oranına kadar AB içerebileceği öngörülse de bu bitki için daha çok veriye ihtiyaç bulunmaktadır (De Souza ve arkadaşları, 2008) (Viljoen ve arkadaşları, 2006) (Isaac, 1975).

Yüksek miktarda AB içeren Alman papatyası dünyanın birçok bölgesinde her yerde deva ilaç yani panacea olarak görülmekte ve antiinfektif, antikanser, antiinflamatuvar, antiasetilkolinesteraz ve transdermal ilaç permeasyonunu artırıcı etkileri olduğu bildirilmektedir (Berry, 1995) (Kadir ve arkadaşları, 1991) (Baylac ve arkadaşları, 2003) (Van Zyl ve arkadaşları, 2006) (Siegenthaler ve arkadaşları, 1988) (Zheng, 2008).

Literatür verilerine göre papatya (*Matricaria chamomilla*) uçucu yağının antimikrobiyal etkisi değişkendir. *Aspergillus ochraceus* ve *S. Aureus*'a karşı belirgin bir etki gösterirken, *Corynebacterium amycolatum*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Corinebacterium amycolatum* ve *Candida albicans* karşısında etkisiz kaldığı bildirilmiştir (Yonzon ve arkadaşları, 2005) (Morris ve arkadaşları, 1979)

Saf AB'ün antimikrobiyal etkileri Gram pozitif bakteriler, mantar ve *Candida albicans*'a karşı mikrodilüsyon metodu ile test edilerek ortaya konmuştur. *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* ve *Escherichia coli*'ye karşı düşük etkinlikteyken, *Candida albicans*'a karşı etkinliği umut verici bulunmuştur (Minimal inhibe edici konsantrasyon (MIC) değeri: 36 ve 39 mM). (Duke ve arkadaşları, 2002) (Van Zyl ve arkadaşları, 2006)

Botrytis cinerea ile antifungal etkinliği araştırılmış ve miselyal gelişimi 50 ppm konsantrasyonda inhibe etmeye başladığı, 100 ve 200 ppm konsantrasyonlarda 6 gün içinde %49 ve %64 oranında inhibe ettiği bildirilmiştir. %60 oranında AB içeren *Salvia runcinata* ekstresi *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus cereus* ve *Bacillus subtilis* türlerine karşı 1.6-3.1 mg/ml arasında değişen MIC değerleri ile antibakteriyel etki göstermiştir (Kamatou ve arkadaşları, 2005)

Plak redüksiyon yöntemi ile herpes simplex virüsü tip 1 (HSV-1)'e karşı antiviral etkilerinin araştırıldığı papatya uçucu yağının, asiklovire duyarlı HSV hattı, asiklovire dirençli klinik HSV izolatlarına karşı etkin olduğu bildirilmiştir. Papatya yağının plak oluşumunu nasıl engellediği tam olarak bilinmese de virusun konak hücreye adsorbe olmasını engellediği düşünülmektedir (Koch ve arkadaşları, 2008) (Koch ve arkadaşları, 2008)

AB ile yapılan antibiyotik etkinlik incelemesinde *Staphylococcus aureus* türü için bazı geleneksel antibiyotiklerin (siproflıksasin, klindamisin, eritromisin, gentamisin, tetrasiklin ve vancomisin) etkinliğini artırdığı saptanmıştır (Brehm-Stecher ve arkadaşları, 2003). Etkinliğinin antibiyotik moleküller için bakteri hücre membranındaki porları genişletmesine bağlı olduğu, ek permeabilite bariyerinin bulunmadığı Gram pozitif bakterilerde daha etkin olmasından yola çıkılarak iddia edilmiştir (Cornwell ve arkadaşları, 1994).

AB antioksidan aktivitesi in-vitro test edildiğinde, DPPH radikale karşı etkinliğinin zayıf olduğu (IC50 değeri > 450 µg/mL) saptanmış (Van Zyl ve arkadaşları, 2006) ancak luminol ile güçlendirilmiş kimyasal ışımayı bir noktaya kadar

inhibe ettiği, antioksidan etkinliği artırıcı nitelikte olduğu bildirilmiştir (Braga ve arkadaşları, 2009).

Papatya uçucu yağının antiinflamatuvar etkiisine bağlı olarak; egzama, dermatit ve diğer deri inflamasyonlarında kullanıldığı asırlardır bilinmektedir. Papatya uçucu yağı bileşenlerinden kamazulen ve AB lökotrien sentezini inhibe ederek inflamatuvar etkinliğe katkıda bulunan başlıca bileşiklerdir (Berry, 1995) (Safayhi ve arkadaşları, 1995). AB'ün de dahil olduğu seskiterpenler grubu bitki sekonder metabolitleri, 5-lipooksijenaz (5-LOX) inhibitörleri olduğundan, cildi yatıştırıcı etkileri bulunmaktadır (Baylac ve arkadaşları, 2003).

AB içeriği oldukça yüksek olan *Vanillosmopsis pohlii* ve saf AB ile yapılan çalışmalar hem uçucu yağın hem de AB'ün *Bemisia argentifolii* türü meyve sineği üzerinde insektisidal etkisi olduğunu göstermiştir. Yine yüksek oranda AB içeren bir bitki olan *Vanillosmopsis arborea* uçucu yağının sarı humma sivri sineği *Aedes aegypti* üzerinde larvasidal etkinlikte olduğu saptanmıştır (CL50 değeri 15.9 mg/mL ve CL90 değeri 28.5 mg/mL) (Furtado ve arkadaşları, 2005).

Matricaria chamomilla uçucu yağı dikkat eksikliği ve hiperaktivite (ADHD) üzerinde denenmiş, ADHD semptomları üzerinde azalma sağlamıştır (Niederhofer, 2009).

Papatyanın anti spazmodik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, AB ve diğer flavonoidlerin antispazmodik etkinliği sağlayan başlıca bileşikler olduğu saptanmıştır. AB'nin ayrıca aspirinin gastrik etkilerine karşı da koruyucu etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Antipeptik proteolitik aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada, AB antipeptik etkinlik göstermiş, pepsin aktivitesini doza bağımlı olarak %50'ye kadar düşürmüştür (Issac, 1979).

Bir çalışmada CML-T1 Jurkat and HeLa hücre hattıyla myeloid, lenfoid ve epitaliyal neoplazi için ön klinik çalışma modeli oluşturulması amaçlanmış ve bu kapsamda tek hücre analizi (flow cytometry, immünoktoloji) sitotoksikite ve proliferasyon incelenmiştir. AB tarafından tetiklenen sitotoksik kaskat basamakları incelenerek AB'ün neoplazi tedavisine direnç gösteren sağ kalım mekanizmalarını elimine ederek kanserleşmeye başlayan dokunun kendi kendine imha etmesine yardımcı olduğu belirtilmiştir (Rigo ve arkadaşları, 2016).

AB'ün antimikrobiyal aktivite gösterebilmesi için tek başına çok yüksek miktarda kullanılması gerekirken, çay ağacı yağı ile beraber kullanıldığında düşük dozlarda bile

etkinlik gösterdiği saptanmıştır. 0.05% çay ağacı yağı ile 0.1% AB, antimikrobiyal ajan olarak kullanılan birçok kimyasala göre Gram (+) bakterilerde çok daha iyi sonuç vermiştir (Forrer ve arkadaşları, 2012).

HL-60 lösemi hattı hücre ile yapılan çalışma AB'nin lösemi hücre hattında da etkili olduğu görülmüştür (Anter ve arkadaşları, 2011). Bu çalışmaya göre AB'ün yaşlanma ile ortaya çıkan hücre hasarını azaltabileceği dolayısı ile yaşlanma etkilerini geciktirecek etkide olduğu düşünülebilir. Ancak bu durumu kanıtlamak için daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç bulunmaktadır.

Ayrıca AB'nin lidokaine benzer bir şekilde periferik sinir hücresi bloke edici etkide olduğunu saptamıştır (Alves ve arkadaşları, 2010).

Bir çalışmada AB'nin etanol ile indüklenen gastirik hasarı K⁺ATP kanalları aktivasyonu mekanizması ile azaltabileceğini saptamışlardır (Bezerra ve arkadaşları, 2009).

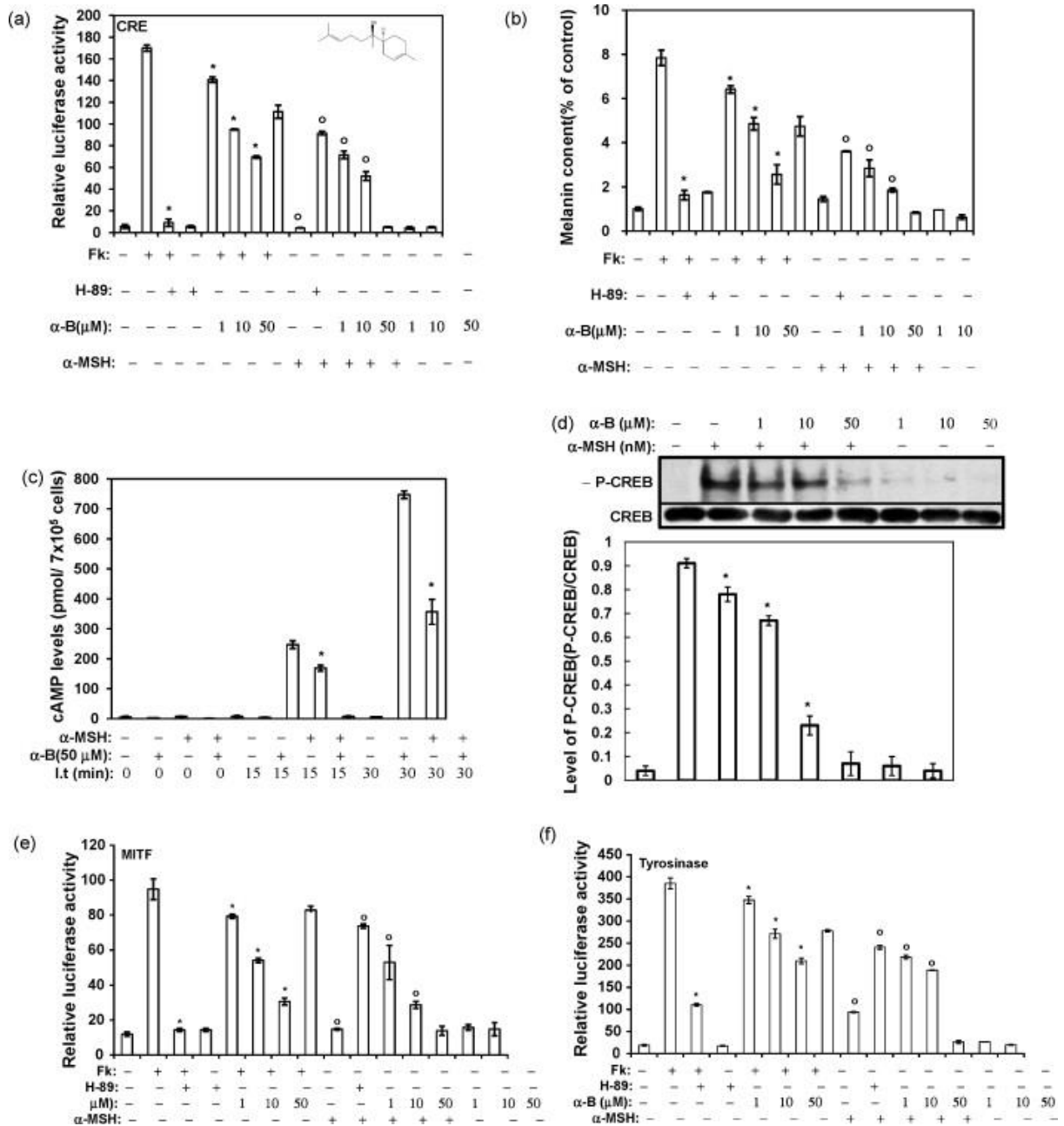
2.1.3. Alfa Bisabololün Dermatolojik Etkileri

AB'nin anti inflamatuvar etkilerinin ve etkinlik mekanizmasının araştırıldığı bir çalışmada, lipopolisakkaritlerce (LPS) indüklenmiş inflamasyon cevabın AB varlığı ve yokluğundaki şiddetleri, inflamasyon ürünlerinin miktarları ölçülerek ortaya konmuştur. NO (nitrik oksit), PGE₂ (prostaglandin e₂) üretimi AB varlığında konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak düşüş göstermiştir. Sitotoksik aktivite ihtimalini ortadan kaldırmak için MTT analizleri yapılmış, sitotoksik aktivite olmadığı, etkinin antiinflamatuvar aktiviteden kaynaklandığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada LPS kaynaklı inflamasyonda, inflamatuvar gen anlatımının değişimi incelendiğinde LPS kaynaklı iNOS (nitrik oksit sentaz), COX-2 (siklooksijenaz - 2) promotör aktivasyonları ve bu proteinlerin üretimi AB varlığında belirgin bir şekilde düşüş göstermiştir (Seungbeom Kim ve arkadaşları, 2008).

AB'nin hiperpigmentasyonu engellediğine dair bir çalışmada cAMP response element (CRE) luciferase reporter assay metoduyla bisabololün a-MSH (melanosit teşvik edici hormon) kaynaklı melanin üretimini azalttığı gözlemlenmiştir.

Şekil 2.3'de AB pigmentasyon giderici etkinlik için bulgular verilmiştir. Şekil 2.3 a'da AB a-MSH ile indüklenen CRE lusiferaz röpotör aktivasyonunu dozaj bağımlı olarak inhibe etmiştir. Şekil 2.3 b'de melanin miktarı analiz edilmiş, melanin iktarındaki

düşüş indükleyici faktör olan α -MSH'nin düşmesi ile ilişkilendirilmiştir. Şekil 2.3 c'deki grafiğe göre AB varlığında cAMP döngüsünün hızlandığı vurgulanmıştır. Şekil 2.3 d'de AB dozuna bağlı olarak düşen P-CREB miktarının düştüğü; Şekil 2.3 f'de Tirozinaz enziminin miktarındaki azalma ortaya konmuştur. Yani çalışmaya göre AB pigmentasyon ile sonuçlanacak fizyolojik basamaklardan indükleyici faktörün oluşumunu engellemiş, melanin üreten enzim olan tirozinaz anlatımını durdurmuş ve TRP-1 oluşumunu azaltmış; depigmentasyon sürecinde çok yönlü etki göstermiştir.



Şekil 2.3 AB'nin pigmentasyon giderici etkinlik bulguları Kaynak: Seungbeom Kim ve arkadaşları, 2008

Mekanizmanın saptanması için kullanılan Western Blotting metodu ile AB'nin, MITF gen grubunun promotör aktivasyonuna engel olarak, Tirozinaz enziminin üretimine engel olduğu ve bu sayede hücre içindeki melanin miktarının kayda değer bir miktarda azaldığı belirtilmiştir (Seungbeom Kim ve arkadaşları, 2008).

AB'nin bazı etkin maddeler için penetrasyon artırıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Yağda çözünen moleküller derinin yapısından dolayı kolaylıkla penetre olurken, suda çözünen moleküllerin geçişi zayıftır ve bu nedenle geçiş artıcı moleküllere başvurmak zaman zaman gerekli olabilir. AB gibi polar gruplar içeren apolar karakterdeki moleküller, zayıf penetrasyon profili gösteren maddeler için geçiş arttırıcı molekül olarak kullanılmaktadır.

Brehm-Stecher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AB; Staphylococcus aureus ve Escherichia coli bakterilerinin membran porlarını genişleterek çeşitli antibiyotiklerin hücre içine daha etkin bir şekilde penetre olmasını ve dolayısı ile antibiyotik maddenin bakteri üzerindeki etkinliğinin artmasını sağladığı belirlenmiştir (Brehm-Stecher ve arkadaşları, 2003).

AB ile yapılan in-vitro yara iyileştirme incelemesi sonucunda farelerde, EC50 değeri 228mcg/g olarak saptanmıştır (Villegas ve arkadaşları, 2001).

2.1.4. Alfa Bsabolol Hakkında Toksikolojik Veriler

AB'nin sıçanlardaki LD50 değerinin 5g/kg üzerinde olduğu, bu dozda solunum güçlüğü, hissizlik ve tüylerin kabarması gözlemlendiği bildirilmiştir (BASF 1980, as cited in CIR, 1999).

20 sıçanla (10/eşey) yapılan bir çalışmaya göre oral LD50 değeri erkeklerde 14.9 ml/kg, dişilerde 15.6 ml/kg olduğu saptanmıştır. 6.35 ml/kg değerinde sedasyon ve ataksi gözlemlenmiştir (Habersang et al., 1979).

Deri irritasyonuna ilişkin tavşanlarla yapılan çalışmalarda saf AB'nin deride irritasyon yaratma potansiyelinin düşük olduğu, gözlerde ise kayda değer hiçbir değişikliğe sebep olmadığı gözlemlenmiştir (BASF 1980, as cited in CIR, 1999).

AB NOAEL değeri, sıçanlarla yapılan 28 günlük çalışmada 200 mg/kg vücut ağırlığı/gün olarak bulunmuştur. 1000 mg/kg vücut ağırlığı/gün dozu ile vücut ağırlığı küçük bir oranda azalmaya uğramıştır (Guy ve arkadaşları, 2009).

Salmonella typhimurium'un TA100, TA98, TA97 ve TA135 suşları ile yapılan genomik mutasyon incelemesinde 0-5000 mcg/plate konsantrasyon aralığında mutasyona sebep olmadığı görülmüştür (Gomes-Carneiro ve arkadaşları, 2005).

Yüksek oranda AB içeren papatya uçucu yağının iritan özellikte olmadığı bilinmektedir. Tavuk yumurta korioallantoik membran ile yapılmış olan çalışmada iritatif bulgulara rastlanmamıştır (Koch ve arkadaşları, 2008).

Daunorubicin ile indüklenen mikronukleotidpolikromatik eritrosit (MNPE) incelemesinde papatya uçucu yağındaki AB'ün eritrositlerde mikronukleus oluşumunu tetiklemediği yani fare eritrositleri için mutajen olmadığı saptanmıştır. Öte yandan dozaj bağımlı olarak antimutajenik etkide olduğu gözlemlenmiştir. Eritrositlerin 48 saat AB ile muamele edilmesi sonucu, 120 ve 1200 mg/kg dozlarında %52 ve 65 oranlarında mutasyon gelişiminin inhibe olduğu gözlenmiştir (Alvarez-Gonzalez, 2006).

AB'ün sıçan ve insan malin glioma hücrelerinde sitotoksik apoptozisi tetiklediği saptanmıştır. 2,5-3,5 mcM konsantrasyon aralığında hücrelerin canlılığı, kontrol grubuna göre %50 azalmıştır. 46 10mcM konsantrasyonda hücre ölümü oranı %100'e ulaşmıştır. AB'ün apoptozisi mitokondriyal yolak ile tetiklediği düşünülmektedir. Aynı çalışmada sağlıklı glial hücrelerde aynı konsantrasyonlarda canlılık belirtilerinde herhangi bir azalma meydana gelmediği kaydedilmiştir (Cavalieri ve arkadaşları, 2004).

Gebe sıçanlarda yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında 6-15 gün boyunca 250-3000 mg/kg dozlarında oral yolla verilen AB 1000 mg/kg doza kadar prenatal gelişimde toksik etki göstermemiştir. 1000 mg/kg dozu üzerinde fetüs sayısında azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca sıçanlarda hafif sedasyon, beslenmede azalma ve kilo kaybı gözlenmiştir (Herna'ndez-Ceruelos, 2007).

AB'ün fotoalerji, fototoksisite, sub-kronik toksisite, mutajenite, genotoksisite çalışmalarında herhangi bir olumsuzluğa rastlanmamıştır (Bhatia, 2008).

2.1.5. Alfa Bisabololün Kozmetik Endütrisinde Kullanımına İlişkin Veriler

Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA)'na Gönüllü Kozmetik İçerik Raporlama Programı tarafından aktarılan verilere göre 1997 itibariyle 184, 2015 yılı itibariyle 999 farklı formülasyonda AB'nin kullanıldığı saptanmıştır. Kozmetik formülasyonlarda yer almaya başladığı 1997 yılından bu yana kullanıldığı konsantrasyonda bir değişiklik olmamasına rağmen, formülasyon sayısının artması etkinliği açısından önemli bir belirteçtir (Fiume, 2017).

Kozmetik İçerikleri İnceleme komisyonu (Cosmetic Ingredient Review (CIR)) tarafından 2015 yılına ait veriler incelendiğinde AB'nin durulanmayan ürünlerde %1'e kadar kullanım bulunduğu ifade edilmiştir (Fiume, 2017)..

Komisyonun 1999 yılı verileri AB'nin cilt tarafından iyi emilmesi nedeniyle penetrasyon artırıcı olarak kullanılabilceğini belirtmiş, emilimi konusunda veri bulunmayan diğer içeriklerin güvenliği göz önünde bulundurularak bebek ürünlerinde dikkatli kullanımına ilişkin görüş bildirilmiştir. Bebek ürünlerinde 2015 yılı itibariyle sadece 9 farklı formülasyonda bulunmasının sebebi buna bağlanabilir (Fiume, 2017).

Komisyon ayrıca, UV ışınlarla indüklenen pigmentasyon için %0.5 konsantrasyonda AB içeren preparat kullanımı ile cilt renginde aydınlatma meydana gelebileceğini belirtmiştir (Fiume, 2017).

Aynı zamanda 1999 yılından bu yana edinilen verilere göre AB'nin kozmetik ürünlerde kullanımının güvenlik açısından herhangi bir tehdit teşkil etmediği belirtilmiştir (Fiume, 2017). AB içeren formülasyonların 1997 ve 2015 yılları itibariyle sayıları ve vücutta kullanıldığı bölgelerin dağılımı aşağıdaki tabloda verilmiştir.

	Preparat sayısı		Maksimum konsantrasyon (%)	
	2015	1997	2014	1995
Toplam	999	184	0.00002-1	0.001-1
Kullanım Tipi				
Durulan	774	142	0.00002-1	0.001-1
Durulanmayan	215	41	0.00002-0.5	0.01-0.02
Kullanırken seyreltilen	10	1	bilinmiyor	0.25
Maruziyet tipi				
Göz bölgesi	90	11	0.01-0.5	<0.1
Kazara yutma	31	2	0.15-1	0.001-0.2
Kazara soluma (spray)	10	3	0.001-0.2	0.01-0.02
Kazara soluma (toz)	9	-	0.1-0.2	-
Dermal temas	912	176	0.00002-1	0.01-1
Deodorant (koltuk altı)	34	4	0.1-0.3	1
Saç (renklendirmeyen)	35	1	0.00002-0.5	bilinmiyor
Saç (renklendirici)	5	1	0.1	bilinmiyor
Tırnak	3	2	0.01-0.09	0.05
Mukoz membran	86	6	0.0001-1	0.001-0.25
Bebek ürünleri	9	3	bilinmiyor	bilinmiyor

Tablo 2.1 AB içeren formülasyonların 1997 ve 2015 yılları itibariyle sayıları ve vücutta kullanıldığı bölgelerin dağılımı Kaynak : Fiume, 2017

2.2. Derinin Yapısı ve İşlevleri

Deri, vücudu çevresel faktörlerden koruyan bir kılıf oluşturur ve alt dokuların su kaybını önler. Deri vücut hareketlerine uyum sağlayacak kadar esnek ve uyarıları algılayabilecek kadar incedir (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

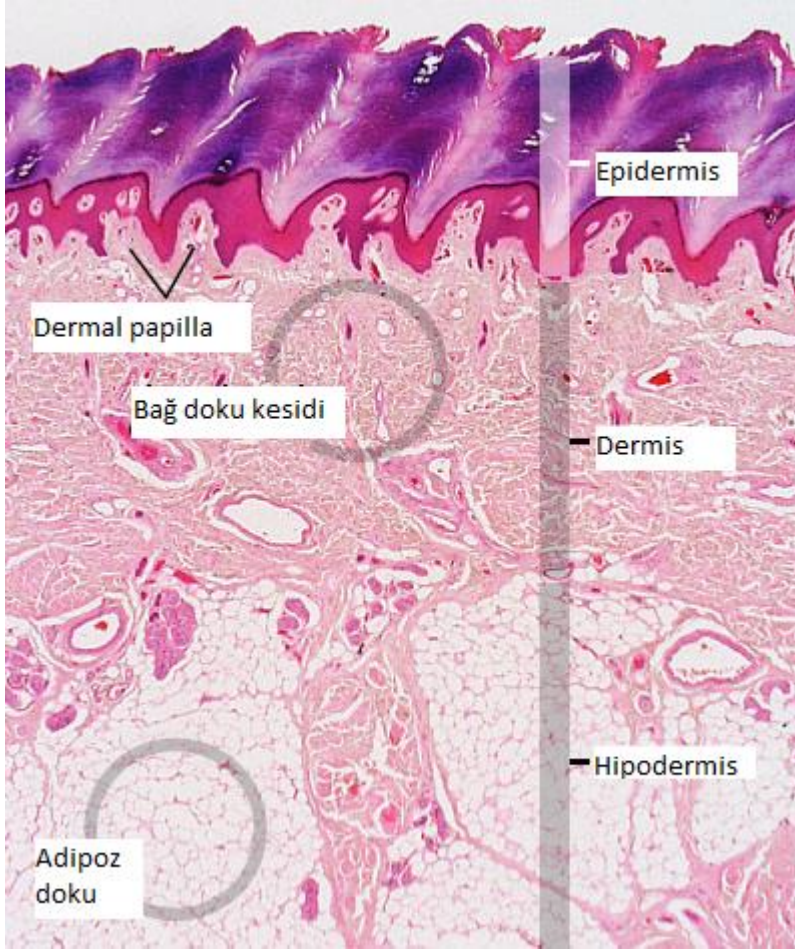
Metabolik anlamda vücudun sıcaklık kontrolünü sağlayan ter salgılama ve terleme yoluyla atık ürünlerin vücut dışına atılması gibi ek görevleri de bulunmaktadır. Ortalama bir insan için toplam yüzey alanı yaklaşık 1.8-2 m² olan deri, vücudun en büyük organı olduğu belirtilmektedir (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

Deri embriyolojik olarak ektoderm ve mezoderm tabakalarından farklılaşmıştır. Epidermis'te pilosebase birim, ekrin bezler ve tırnaklar ektodermden farklılaşırken; melanositler, sinirler, immün hücreler, fibroblastlar ve yağ hücreleri mezodermden farklılaşmıştır (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

İnsan vücudunda kıl içeren (non-glabrous) ve içermeyen (glabrous) şeklinde sınıflandırılabilen 2 farklı tip deri vardır. El içi ve ayak tabanı glabrous deridir ve yüzeyinde her bireyde farklı bir karakterde olan parmak izi motifleri içerir. Kapsüllü duyu organları bulunurken saç folikülleri ve sebase bezler bulunmaz. Non-glabrous deride ise tam tersi sebase bezler ve saç folikülleri varken kapsüllü duyu organları yoktur (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

İnsan derisi Epidermis, Dermis ve Derialtı (Hipodermis) doku olmak üzere üç ana tabakadan oluşur.

Deri ana katmanları şekil 2.4'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4 Deri ana katmanları Kaynak: “<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/corepages/integumentary/integum.htm#Epidermis>”

Yağ bezleri ve bunlardan salgılanan yağ (sebum) ve bunun oluşturduğu lipofilik tabakanın ise dördüncü, yani en dış tabakayı oluşturduğu da ifade edilmektedir.

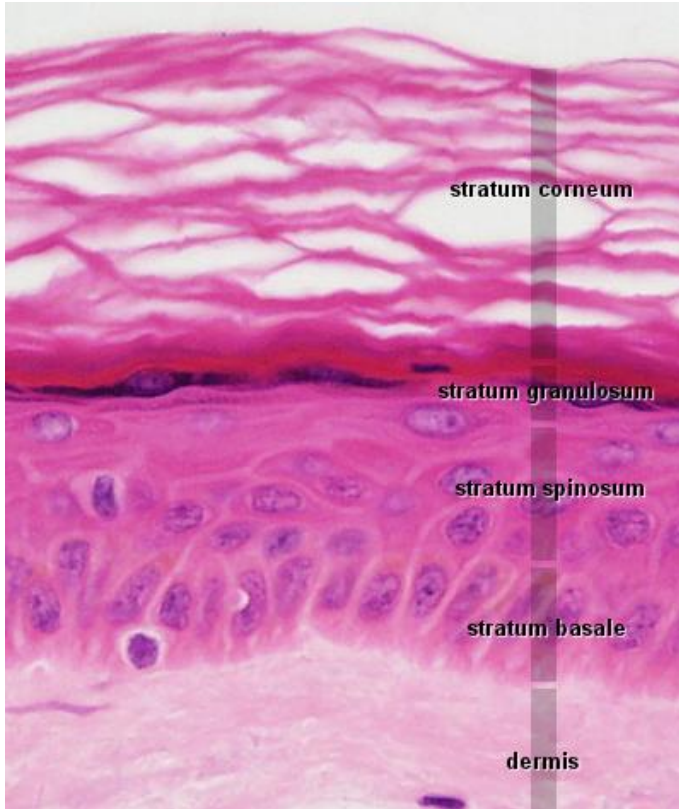
2.2.1. Epidermis

En dış tabakadır. Kan damarı ve lenfatik sistem içermez. Ağrının algılanması için bazı sinir sonlanmaları içerir. Kalınlığı bulunduğu bölgeye göre 150-180 µm arasında değişir. Morfolojik görüntü ve hücre fonksiyonlarına göre beş ayrı tabaka içerir (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

Bu hücre tabakaları bazal tabakadan (stratum germinativum da denilir) deri yüzeyine doğru hücrelerin farklılaşması ile oluşur ve hücrelerin değişik aşamalarını temsil eder (keratinizasyon). Bu süreç ve işlem intraselüler materyalin dehidratasyon ve farklılaşmasını içerir. Sonuçta en dış tabakayı yani keratinize ve boynuzsu tabakanın

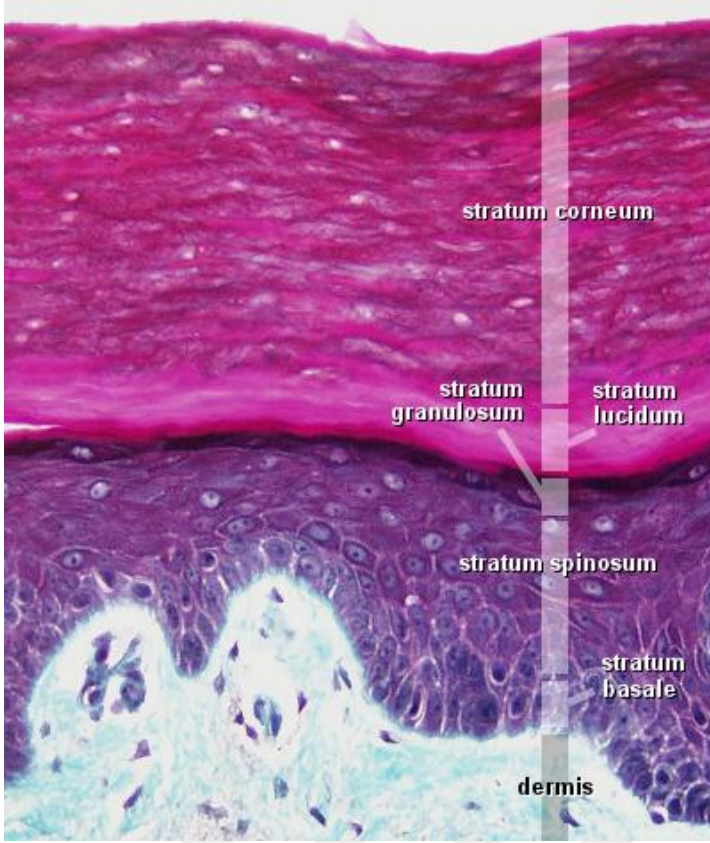
biyolojik olarak inaktif hücrelerini (korneositleri), yani vücudumuzun en dışını kaplayan ölü hücre dizilerini oluşturur (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

Epidermis dıştan içe doğru beş tabakadan oluşur; Stratum korneum, Stratum lucidum, Stratum granulosum, Stratum spinosum, Stratum basale. Stratum lucidum sadece el ayası ve ayak tabanında bulunan bir katmandır. Epidermis katmanları Şekil 2.5.1 a ve b’de verilmiştir (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).



Şekil 2.5 Stratum lucidum bulunmayan deri katmanları Kaynak:

**“<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/corepages/integumentary/integum.htm>
#Epidermis”**



Şekil 2.6 Stratum lucidum tabakası bulunan el ve ayak ayası derisi Kaynak: “<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/corepages/integumentary/integum.htm> #Epidermis”

2.2.1.1. Boynuzsu Tabaka (Stratum korneum)

Epiderminin en dış tabakasıdır ve 6-15 pm kalınlığındadır. 15-25 kat ölü, deforme olmuş ve tamamıyla keratinize korneositleri içerir. Bu korneositler çift tabakalı lipit matris içine gömülmüşlerdir. Bazal tabakada epidermal kök hücreleri adı verilen ana hücrelerin mitoz bölünme ile çoğalmasıyla yeni genç hücreler oluşur ve yaşlı hücreler dış katmanlara doğru yönlendirilir. Bu hücreler farklılaşma (differensiasyon) sürecinde her bir aşamada epiderminin üst tabakalarına geçerler. Farklılaşma boynuzsu hücrelerin yani korneositleri oluşumu ile sonlanır (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

Boynuzsu tabakada hücreler üst üste olacak şekilde yığılmışlardır. Yeni korneositler stratum korneuma ulaştığında ve en üstteki hücreler veya hücre dizileri pul pul dökülerek deri yüzeyinden atılırlar. Sağlıklı deride epidermal farklılaşma süreci

denge içindedir. Boynuzsu tabaka 15 günde bir kendini tamamen yenilemiş olur. Bu süre, deri yüzeyinden işaretli bileşenlerin atılması için geçen süreye dayanarak yapılan hesaplamalarla bulunmuştur (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

Hücre yığılmaları kişiden kişiye değişken olup, belirli vücut bölgesine ve derinin durumuna göre düzenli veya dağınık haldedir. Boynuzsu tabakanın % 40'ı proteindir. Bunun da %80'i fibröz bir protein olan keratindir. Keratin 40.000-68.000 dalton boyutlarında alfa heliks polipeptit yapıda bir moleküldür. Tek tek moleküller kümeleşip boynuzsu hücrelerin içini dolduran lifleri oluşturur (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

Kalın iç tabakada keratolinin ve involukrin yaygın olduğu çapraz bağlanmış proteinler bulunur. Protein ipliklerin örülmesiyle çeşitli heizonik sarmal şeklinde yapılar oluşmuştur.

Keratinin kendi yüksek yoğunluğu (1.4 g/cm³) sonucu stratum korneum da yüksek densiteye sahip olur, bu değer yumuşak dokulara göre belirgin derecede yüksek kabul edilebilecek bir değerdir. Keratinize hücre liflerinin bağlanma konumu hem uzunlamasına hem de çapraz bağlanmış halde olabildikleri gösterilmiştir (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

Boynuzsu tabakadaki lipit miktarı ve cinsi vücutta bulunduğu bölgeye göre değişir. Genel olarak deri geçirgenliğinin boynuzsu tabakadaki lipidlere göre değiştiği iddia edilir. İnsana ait boynuzsu tabaka lipit dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

	Sebum (%)	Epidermis (%)
Gliseridler	30-50	30-50
Serbest yağ asitleri	15-30	8-16
Mum esterleri	26-30	
Skualen	12-20	
Kolesterol esterleri	3-6	15-30
Kolesterol	1,5-2,5	20-25

Şekil 2.7 Stratum corneum ve sebum lipitleri Kaynak :

<https://www.semanticscholar.org/paper/Stratum-corneum-lipid-abnormalities-in-atopic-Yamamoto-Serizawa/e75a672e948dd6c2d1c05a790673198c2741dadd> sayfasından Türkçeleştirildi.

2.2.1.2. Stratum Lucidum

Stratum lucidum, çok katmanlı ölü hücrelerden oluşmuş bir tabakadır. Hücre çekirdeği Stratum granulosum tabakasının dış katmanlarından itibaren dejenere olmaya başlamış olduğundan, bu tabakada sadece ilk birkaç katmanda zayıf bir şekilde görülebilir durumdadır. Bu hücreler sadece avuç içi ve ayak tabanı gibi derinin çok kalın olduğu belirli bölgelerde görülebilir (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

2.2.1.3. Granüler Tabaka (Stratum Granulosum)

Bu tabakadaki birkaç hücre kalınlığında düzleşmiş hücreler, keratinizasyonun ilk bulgularını gösterir. Her ne kadar, çekirdek dağılmasının bu tabakada başladığı görülse de hücrelerde çekirdek hala seçilebilir. Stratum granulosum canlı epidermisin en dış tabakasıdır. Hidrofilik madde difüzyonu için önemli bir bariyer teşkil etmez. Ancak boynuszu tabaka bütünlüğü bozulursa canlı epidermis difüzyonu için bariyer görevi yerine getirebilir (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

2.2.1.4. Diken, Sivri Uç Tabakası (Stratum Spinosum)

Bazal tabakadaki hücreler stratum spinosuma ulaştıkça, şekilleri küreselleşir. Mikroskoptaki karakteristik görüntüsü, hücre yüzeyinde çok miktarda dikensi yapı izlenmesi şeklindedir. Bunlar hücreler arası bağlantıyı sağlayan, keratin lifleri (tonofibril) içeren, interselüler köprü, bağlantı birimleri veya desmozom yapılarıdır (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

2.2.1.5. Bazal Tabaka (Stratum Basale)

Epidermisin en içteki tabakasıdır. Diğer tabakalara kıyasla daha hızlı bölünen, çoğalabilen hücreler içerir. Bu hücreler deri yüzeyine doğru ilerlerken farklılaşır ve diğer tabakaları oluşturur. Bu tabakadaki hücreler yuvarlak veya yumurta şeklindedir, boynuszu tabakaya doğru ilerlerken yassılaşır. Bu tabaka hücreleri birbirlerine desmozom denilen bağlantı birimleri ile, dermise de hemidesmozom adında bağlantı birimleri ile bağlanmışlardır. Deri pigmentini oluşturan melanositler de bu tabakada mevcuttur (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

Melanositler; Stratum basale tabakasında melanin içeriği sebebiyle kahve renkte görünen, cilde rengini veren bir hücre grubudur. Melanin genel olarak deriye rengini veren proteindir ve melanositler tarafından üretilip vesiküler bir sistemle stratum basale hücrelerine transfer edilir. Melanin transferi için oluşan bu vesiküllere melanozom adı

verilir. Melanin üretimi UV ışınları ile tetiklenir, ancak UV ile kontrol edilmez. Hipofiz bezi ve adrenal bezler üretimi düzenler. Melanin içeren bazal hücrelerin resmi Şekil 2.8’de verilmiştir.



Şekil 2.8 Melanin içeren bazal hücreler Kaynak :

<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/corepages/integumentary/integum.htm#Epidermis>

Langerhans Hücreleri epidermis katmanında bulunun bir diğer hücre grubudur. Morfolojik olarak melanositlerden oldukça farklı olup makrofaj hücreleri ile yakın bir görünümü çizerler. Epidermisteki immünolojik reaksiyonlar için oldukça önemlidirler epidermie giriş yapan fagositoz antijenleri içeren yabancı varlıkları ortadan kaldırmakta görevlidirler. Epidermis tabakasında geçici süreyle bulunurlar, fagosite edilecek antijen yakaladıklarında lenf nodülerine göç ederler (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

2.2.2. Dermis

Nispeten daha az yağ hücresi içeren fibröz bir yapıdır. Kalınlığı 1-4 mm arasında değişir. Ana bileşeni lif demetleri halinde bulunan kolajendir. Kan damarlarını, sinirleri, uzantıları ve derideki diğer yapıları destekler. Lenf kanallarını içerir. Dermis, mast hücreleri ve makrofajlar yoluyla enflamatuvar reaksiyonun ve immün yanıtın oluşumunu sağlar (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

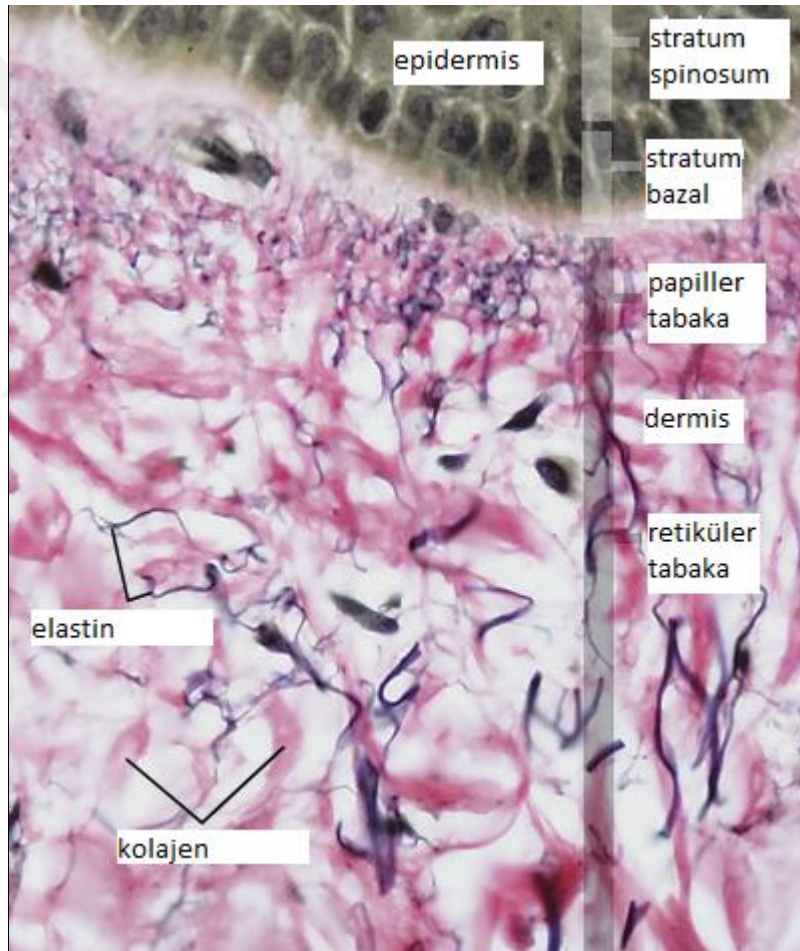
Dermište üç tür bez vardır: Pilosebace bezler (saç foikülleri ve yağ bezleri), Ekrin bezler, Apokrin bezler bulunur. Yağ bezleri, epidermisin girintisidir (invajinasyon). Androjenik hormonlarla uyarılırlar ve trigliseritleri, mum esterleri,

skualen, kolesterol ve esterlerini içeren ve sebum denilen yağlı maddeyi salgırlar. Sebum hem kılları, hem de deri yüzeyini örter (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

Ter Bezleri, Ektrin ve apokrin olmak üzere iki tür ter bezi vardır:

Ektrin ter bezleri, dudaklar ve dış (external) genital bölge gibi birkaç özel bölge hariç vücuttaki tüm deri yüzeyine dağılmışlardır. Kıl folikülü ile ilişkili değildirler. Hatta kılsız ve derinin kalın olduğu bölgelerde sayıları daha fazladır. pH'sı 5 olan, düşük protein içerikli, değişik miktarlarda sodyum klorür, laktat, üre içerikli, değişik miktarlarda sodyum klorür, laktat, üre, ürik asit ve amonyak içeren sulu bir salgı üretirler (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

Dermis ana bileşenleri Şekil 2.5.2'de verilmiştir.



Şekil 2.9 Dermis ana bileşenleri Kaynak :
 “<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/corepages/integumentary/integum.htm#Epidermis>”

Apokrin ter bezleri hayvan türlerinde daha yaygındır. Ancak insanlarda dağılımı sınırlıdır. Ergenlik çağında gelişirler. Cinsiyet hormonlarıyla uyarılırlar. Koltukaltı,

meme başı, anal bölge ve dış genital bölge çevresinde bulunurlar. Yağ bezlerinin ağızlarının üzerindeki kıl folikülüne çıkış veren aynı epidermis girintisinden gelişirler. Protein içeren sıvı salgırlarlar. Kulak kanalındaki (serimînöz bezler) ve göz kapağındaki apokrin ter bezleri (Moll bezleri) özel tip bezleridir (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

Pilosebase ve ekrin bezlerin vücuttaki boyutları ve dağılımı vücut bölgesine göre değişiklik gösterir. Bu yapıların her biri deride potansiyel bir açıklık, yan geçit (shunt, kısa yol) yaratır ve bu da etkin maddelerin geçişleri için bir paralel yol (polar pathway) oluştururlar (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

Sebum, yumuşak ve yağimsı bir yapıdır ve deriden maddelerin geçişinde diğer fiziksel bir engel oluşturur. İnsan sebumu temel olarak trigliserit, skualen, kolesterol ve esterlerinden oluşur (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

1.1.1 Deri altı tabaka (Hipodermis)

Bu doku, dermişin hemen altındadır ve büyük miktarlarda yağ üreten ve depolayan hücrelerden oluşur. Fiziksel destek verir kolajenier yoluyla deriye esneklik sağlar ve ısı yalıtımını temin eder. Ayrıca ana kan damarları bu tabakadadır (Değim, 2004) (Önder ve Öztaş 2010).

1.2 Deriye Uygulanan Yarı Katı Preparatlar

Deriye uygulanan yarı katı preparatlar, deri üzerinde nemlendirme, inflamasyon-yangı ortadan kaldırma gibi belli bir fizyolojik etki göstermesi beklenen; haricen kullanılmak üzere hazırlanmış dozaj tipleridir. Etkin madde ve sıvağdan oluşur. Preparat içinde etkin madde çözünmüş halde veya dağılmış halde bulunabilir (Değim, 2004) (Yener, 2004).

Taşıyıcılar (vesikül, baz, sıvağ) topikal preparatları içindeki aktif maddeyi deriye taşıyan ve homojen olarak dağılmasını sağlayıp emilimine de yardım eden kısımlarıdır. Bu preparatlar, taşıyıcı görevlerinin yanı sıra etkin maddenin kapama, koruma, nemlendirme, soğutma, ısıtma, kaşıntı giderme gibi etkilerini de sağlamasına yardımcı olur. Doğru baz seçildiğinde aktif maddenin etkisine katkıda bulunur veya bazen yalnızca bazlarla dahi bazı terapötik etkiler sağlanabilir. Uygun olmayan sıvağlar ise aksine aktif maddenin etkisini azaltabilir (Değim, 2004) (Yener, 2004).

Yarı katı preparatlarda kullanılan sıvağlar belli özelliklere sahip olmalıdır. Buna göre bir sıvağ:

- Stabil olmalı.
- Sürülmesi ve uzaklaştırılması kolay olmalı.
- Zehirli olmamalı
- İritasyona sebep olmamalı
- Allerji yapmamalı
- Homojen olmalı
- Bakteri üremesine izin vermemeli.
- Etkin madde ile geçimli olmalı.
- Deriden etkin maddenin emilmesini sağlamalıdır (Değim, 2004) (Yener, 2004).

Ayrıca bir ya da birden fazla dozaj tipinin özelliklerini gösteren emul-jel gibi (emülsiyon-jel) yarı katı dozaj şekilleri de bulunur.

Topikal yolla uygulanan yarı katı preparatlar patlar, merhemler, kremler ve jellerdir.

1.2.1 Patlar

İçerisinde yüksek oranda (%15 ve üzeri) çözünmeden dağılmış partiküller içeren koyu kıvamlı yarı katı preparatlardır. İçerdiği partiküller sebebi ile deriyi bir miktar kurutabilir. Genellikle astrenjan ve antiseptik maddeler için sıvağ olarak tercih edilir.

Karakter olarak susuz krem, S/Y ya da Y/S emülsiyon veya jel yapıda olabilir. Bu partiküller çinko oksit gibi örtücü, kalsiyum karbonat gibi fiziksel temizleyici ya da mika gibi ışıltı verici çok çeşitli maddelerle hazırlanıp kullanılabilir. Bebek pişik kremi, diş macunu krem allık en sık karşılaşılan örnekleri olup kozmetikten çok farmasötik dozaj formu olarak kullanılmaktadır (Değim, 2004) (Yener, 2004).

1.2.2 Merhemler

Merhemler homojen, viskoz, genellikle yüksek yağ konsantrasyonuna sahip (%80 ve daha fazla) deri ve mukoz membranlara uygulanan yarı katı topikal formülasyonlardır.

Yağ içeriği yüksek olduğundan çok iyi nemlendirmelerine karşın cilt üzerinde itici kabul edilebilecek bir hissiyat bıraktığından kozmetik preparat olarak sıklıkla tercih edilmez. Koruyucu ya da tedavi edici ilaçların cildi örterek etki göstermesi gerektiği durumlarda yani genellikle farmasötik formülasyonlar için tercih edilir (Değim, 2004) (Yener, 2004).

Etkin madde merhem içinde çözünmüş ya da dağılmış bir biçimde bulunabilir. Derin katmanlara nüfuz etme özellikleri vardır, deri gözeneklerini tıkamazlar.

1.2.2.1 Merhem Sıvağları

1.2.2.1.1 Hidrokarbon sıvağları

Vazelin, parafin gibi hidrokarbon yapıdaki maddelerdir. Zeytin yağı, pamuk tohumu yağı gibi bitkisel, domuz yağı gibi hayvansal yağlardan oluşan sıvağlar da olduğundan, yağlı sıvağ olarak da kabul edilir. Yumuşatıcı özelliktedir ve genellikle antioksidanlar ve diğer koruyucuların ilavesine ihtiyaç duyarlar. İyot, fosfor, fenol ve kükürt için uygun bir taşıyıcıdır (Değim, 2004) (Yener, 2004).

Hidrokarbon sıvağları, örtücü etkiyle deri yüzeyinden su kaybını azaltır, deride nemlenme sağlar, böylece etkin maddenin deriden penetrasyonunu kolaylaştırır.

Hidrokarbon sıvağların stabilite ve yumuşatma gibi avantajları, deride yağlı his bırakma, kıyafetleri lekeleme riski gibi istenmeyen yönleri vardır (Değim, 2004) (Yener, 2004).

Örnek Basit Merhem;

% 5 Balmumu

% 95 Beyaz Vazelin

1.2.2.1.2 Absorbsiyon sıvağları (S/Y Emulsiyonlar)

Bu tip preparatlar, S/Y emulsiyonu oluşturmak üzere suyu absorplayan hidrofilik susuz maddeler veya ilave suyu absorplama yeteneğine sahip emulsiye olmuş S/Y sıvağlarıdır. Absorpsiyonda sadece suyun absorplanması ifade edilmektedir (Değim, 2004) (Yener, 2004).

Üç faz ile de hazırlanabilir, yağ fazı, su fazı ve emulgatör. Etkin madde bu üç fazdan birine ilave edilebileceği gibi oluşan emulsiyon içine de eklenebilir.

Absorpsiyon sıvağları, özellikle emulsiyon sıvağlarıuygulamada mükemmel yumuşaklık ve bir ölçüde örtücülük sağlar. Su varlığında bozunabilen etkin maddeler için susuz tipleri kullanılır. Oldukça yağlı ve bu yüzden deriden uzaklaştırması güç preparatlardır. Buna rağmen hidrokarbon sıvağlardan biraz daha az yağlı his bırakırlar. Yine yağ içeriği sebebiyle tüketici tarafından az tercih edilen preparat tiplerindendir (Değim, 2004) (Yener, 2004). Örnek Hidrofilik Petrolatum:

Kolesterol	%3
Stearil alkol	%3
Beyaz Balmumu	%8
Beyaz Vazelin	%86

S/Y emülsiyon tipi formülasyonların en bilinen örneği Kold Krem TK:

Beyaz Balmumu	%7
Balık Nefsi	%8
Badem Yağı	%60
Su	%25

Tüm bileşenler su banyosunda 70°C derecede eritilip badem yağının ilave edilerek ve karıştırılarak hazırlanan yağ fazına aynı sıcaklıktaki suyun ilave ile elde edilir. Bu kremde emulgatör bal mumu ve balık nefsidir (Değim, 2004) (Yener, 2004).

1.2.2.2 Su ile Yıkanabilen Sıvağlar (Y/S Emulsiyonlar)

Su ile karışabilen, seyreltilebilen sıvağlar, emulsiyon sıvağlar, kremler olarak da adlandırılır. En çok tercih edilen grupta yer alırlar. Ticarileşmiş dermatolojik ürünlerin çoğu krem ya da emulsiyon olarak adlandırılan bu grupta yer alır. Emulsiyonlar yıkanabilir, deri ve giysilerden kolaylıkla uzaklaştırılabilir. Hidrofilik merhem en bilinen örneğidir (Değim, 2004) (Yener, 2004).

1.2.2.3 Suda Çözünen Sıvağlar

Yağsız merhem sıvağlarıdır, yapılarında su bulundurmazlar ancak suda çözünme ya da su ile yıkanma özelliğine sahiptirler. Deri örtücü özellikleri S/Y tipi emülsiyondan daha azdır (Değim, 2004) (Yener, 2004). Örnek Polietilen Glikol Merhem:

Polietilen Glikol 4000	%40
Polietilen Glikol 400	%60

1.2.3 Kremler

Krem terimi genellikle Y/S emülsiyon tipi yarı katı topik formülasyonları tanımlamak için tercih edilir. S/Y tipi olan kremler de bulunur ancak yağ içeriği merhemlere göre daha azdır (Değim, 2004) (Yener, 2004).

Kremler viskozdur ancak kolay yayılım gösterir ve yağlı hissiyat bırakmayıp çabuk emildiğinden en sık tercih edilen kozmetik preparat türlerindedir. İçeriğindeki su fazı genellikle %60-80 aralığındadır (%80 üzerinde su ve suda çözünen madde içeren daha akışkan alt tipi losyon olarak adlandırılır) (Değim, 2004) (Yener, 2004).

Örtücü, yumuşatıcı ve nemlendirici karakteri merhemlerden sonra en iyi olan preparat tipidir.

1.2.4 Jeller

Jel terimi 1800'lü yıllarda ortaya atılmış olan bir terimdir. Küçük katı madde veya çözünemeyen parçacıklarının sıvı ortamda dağılması ile oluşmuş, yapılarına su alarak şişebilen organik molekülü maddelerin oluşturduğu suyla karışabilen yarı katı sistemlerdir (Değim, 2004) (Yener, 2004).

Kozmetik ürünlerde jel tipi sıvağlar hazırlanırken çoğunlukla selüloz türevleri ya da karbomerler kullanılır. Jeller hem klasik kozmetik ürünlerin formülasyonunda yer alırlar, hem de yeni taşıyıcı sistemler bir jel içinde formüle edilebilirler.

Jel oluşturmak için kullanılacak madde grupları; proteinler, polisakaritler, yarısentetik polimerler, sentetik polimerlerdir.

Jel oluşturan proteinlere en iyi örnek kollajen ve jelatindir.

Polisakarit yapıdaki polimerlerden aljinatlar, agar, karragen, kitozan, glisirizin, Arap zımkı, kitre zımkı ve pektin bu grupta yer alır.

Yarı sentetik polimer grubunda sodyum karboksimetilselüloz (Na CMC), metil selüloz (MC), hidroksipropil selüloz (HPC) ve hidroksipropilmetil selüloz gibi polimerler yer alır.

Sentetik polimerler için örnekler polivinil alkol (PVA), poliakrilik asit kopolimerleri (Carbopol veya Carbomer®), poliakrilamitler, poloksamerler olarak sıralanabilir (Değim, 2004) (Yener, 2004).

2.2.2.1. Emul-Jeller

Emulsiyon ve jel tipteki preparatların özelliklerini taşır. Yine Y/S tipi emulsiyonlar gibi 3 faz olarak hazırlanır, genellikle su fazına kıvam artırıcı bir polimer ilavesi ile daha düşük miktarda yağ ile uygun kıvam ve daha iyi stabilite elde edilebilir. Ticari olarak tüketici tarafından en çok tercih preparat tipidir. Sürümü kolay ve

içeriğindeki yağ miktarı düşüktür. Görsel açıdan da en iyi sonucu bu tipte preparatlar verir (Değim, 2004) (Yener, 2004).

2.3. Topikal Preparatlar için Stabilite Kontrolleri

Preparatın etkin ve stabil olduğunu tayin etmek üzere aşağıdaki kontroller yapılır:

Etkin madde miktar tayini

Görsel açıdan ve mikroskop ile homojenite kontrolü

pH kontrolü

Su içeriği

Reolojik kontroller

Mikrobiyolojik kontroller (challenge ve mikrobiyal analiz)

Etkin maddeyi salma özellikleri

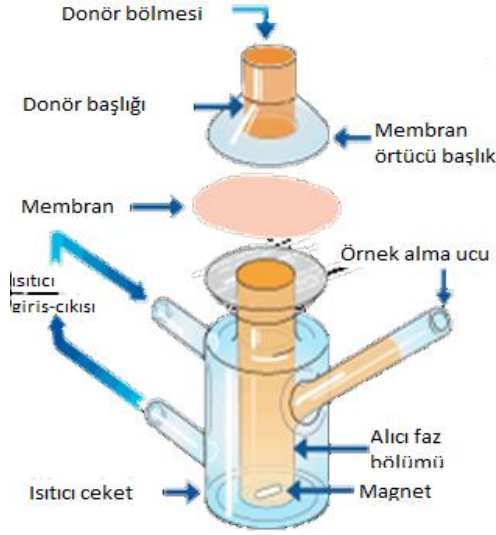
Dermatolojik test (Değim, 2004) (Yener, 2004).

2.4. Topikal Preparatlardan in-vitro Aktif Madde Salımı

Herhangi bir etkin maddenin deriden geçişinin nasıl bir süreç izleyeceğini tahmin edebilmek için in vitro salım çalışmaları tatbik edilir. Frans tipi difüzyon hücreleri bu amaçla en sık kullanılan düzenektir.

Deriden geçişi incelenecek preparatın konulduğu kısım vücut sıvılarını taklit eden sıvıların konulduğu alıcı kısımdan yapay bir zar veya deri dokusu ile ayrılmıştır. Bu düzenekteki maddenin zamana göre alıcı kısma nasıl geçtiği incelenir (Bartosova ve arkadaşları, 2012).

Şekil 2.10'da Franz difüzyon hücresi şematize edilmiştir.



Şekil 2.10 Franz Difüzyon Hücresi

Franz hücreleri ya su banyosuna oturtularak, ya da ısıtma ceketleri yardımı ile sabit sıcaklıkta (34-37°C) çalıştırılırlar. Kan akışını taklit etmek amacıyla, hücre içindeki magnet, çalışma boyunca sabit bir hızla alıcı fazı sirküle eder. Franz hücresinde geçecek maddeyi içeren donör kompartman reseptör kompartmandan bir membran ile ayrılır. Reseptör fazdaki madde konsantrasyonunun artışı, membrandan difüze olan madde miktarının ölçülmesi ve zamana göre grafiğe geçirilmesi ile belirlenir.

Difüze olan madde miktarını tayin etmek üzere belirli zaman aralıkları (30 dk, 1, 2, 3, 4, 5, 6. saatler olmak üzere) ile örnek alma bölgesinden alıcı fazdan numune çekilip birim hacme tamamlanır. Çekilen numunedan hemen sonrasında maddenin çözünme ortamı ilavesi ile alıcı fazın devamlı olarak membran ile temas etmesi sağlanır.

Alıcı fazdan alınıp birim hacme tamamlanan etkin madde içeren numunelerin spektrofotometre ya da bir HPLC cihazı ile miktar tayini yapılır. Zamana göre alıcı fazdaki artış etkin maddenin içinde bulunduğu preparata göre değişkenlik gösterdiğinden, salım grafiği hedefteki uygulamaya en uygun olduğu saptanan formülasyon son ürün olarak belirlenir (Bartosova ve arkadaşları, 2012).

Bazı formülasyonların günler, haftalar gibi uzatılmış salım yapması istenirken, bazılarının etkin maddeyi en kısa sürede bırakması hedeflenebilir. Bu hedef formülasyonun kullanım amacına göre değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin deriden hızlı geçişi irritasyon, kızarıklık yapabilecek maddeler yavaş salım gerektirirken;

antiinflamatuvar etki gösterecek preparatın mümkün olduğunca hızlı bir biçimde maddeyi deriye salması ve dolayısıyla hastayı bir an önce acı hissinden kurtarması beklenebilir.

Maddenin geçiş özellikleri ve permeabilite katsayısı (K_p), permeasyon profilinden, Fick kanunları kullanılarak hesaplanabilir.

Bu tezde topikal yolla uygulanacak olan yarı katı kozmetik preparatlardan AB'nin in-vitro suni membrandan salımı yukarıda çalışma prensibi açıklanan Franz difüzyon hücreleri kullanılarak saptanmıştır.

2.5. Formülasyonların Salım Profillerinin Değerlendirilmesi

Formülasyonların aktif madde salım profilleri sıfıncı derece, birinci derece ve Higuchi kinetikleri kullanılarak hesaplanmıştır.

2.5.1. Sıfıncı Derece Kinetiği

Salım hızı zamandan bağımsız dozaj şekilleri için geçerlidir. Belli zamanda belli miktar etkin madde salınır (Ağabeyoğlu, 2002; Longe ve Robinson, 1990).

$$C_t = C_0 - k_0t$$

C_0 : Başlangıçtaki etkin madde miktarı

C_t : Herhangi bir t anında çözünmeden kalan etkin madde miktarı

k_0 : Sıfıncı derece çözünme hız sabiti

t : Zaman

2.5.2. Birinci Derece Kinetiği

Etkin maddenin salımı önce bir süre sabit bir hızla yürür, sonra hız artar veya azalır (Khan ve Zhu, 1999).

$$\ln (C_t / C_0) = - kt \text{ veya } \log (C_t / C_0) = - kt / 2.303$$

C_0 : Başlangıçtaki etkin madde miktarı

C_t : Herhangi bir t anında çözünmeden kalan etkin madde miktarı

k : Sıfıncı derece çözünme hız sabiti

t : Zaman

2.5.3. Higuchi Kinetiği

Matriks tabletten etkin maddenin salımı ilk defa Higuchi tarafından tanımlanmıştır. Bu eşitlikte salınan etkin madde miktarı zamanın karekökü ile orantılıdır. Bu model salım kinetiğine göre, tabletin yüzeyinde bulunan etkin madde önce çözünerek tableti terkeder. Ardından, etkin maddenin kalanı matriks tabletten difüze olarak salınır. Higuchi kinetiği düz yüzeyli matriks tabletin homojen veya heterojen olmasına göre iki farklı eşitlikle açıklanır (Longer ve Robinson, 1990; Higuchi, 1963).

Homojen matriks tabletler için,

$$Q = [D t (2A - C_s) C_s]^{1/2}$$

Heterojen matriks tabletler için,

$$Q = [D \varepsilon t (2A - C_s) C_s]^{1/2}$$

τ

Q : Birim yüzeyden t zamanında salınan etkin madde miktarı

D : Difüzyon katsayısı

t : Zaman

C_s : Etkin maddenin çözünürlüğü

A : Birim hacimdeki etkin madde miktarı

ε : Gözeneklilik (porozite)

τ : Etkin maddenin sistemden salımı için izlemesi gereken yol, bükümlülük (tortozite)

2.6. Yarı katı formülasyonların hazırlanmasında kullanılan yardımcı maddeler

Beyaz Balmumu: Sarı balmumunun beyazlatılması ile elde edilir. Genelde beyaz veya kırık beyaz mat partikül ya da pellet şeklinde görünür. Isıtıldığında yumuşayıp 65 °C civarında sıvı kıvama geçer. Kokusu sarı balmumuma benzese de daha azdır. Yağda ve sıcak etanolde çözünür, suda çözünmez.

Carbomer®: Yüksek molekül ağırlıklı akrilik asit polimerlerinin polialkenil şeker ya da polialkoller ile çapraz bağlanması ile meydana gelir. Kıvam artırıcı olarak

kullanılır. Beyaz ya da kırık beyaz higroskopik uçuşkan toz şeklinde görünür. Suda ve diğer polar solventlerde dağıtılıp, bazik bir madde ile nötralize edilerek kıvam alması sağlanır. Asit ve tuz yapıdaki maddelerle geçimsizdir.

Ksantan Zamkı: Yüksek molekül ağırlıklı heteropolisakkarit yapıda bir polimerdir. *Xantomonas campestris* türü bir bakteriden fermantasyon yoluyla elde edilir. Çok yönlü bir bileşendir; kıvam artırıcı, emulsiyon stabilize edici, cilt kondüsyonlayıcı ve yüzey etkin madde olarak formülasyonlara ilave edilir.

Gliseril Monosterat: Gıda ve kozmetik formülasyonlarında, yüzey etkin madde, kıvam artırıcı ve emülsifiyer olarak kullanılır. Yağda çözünür ve genellikle S/Y tipi emulsiyon oluşturmada tercih edilir. Oldukça güvenlidir ve irritasyon ya da alerji potansiyeli düşüktür.

Gliserin: yoğun akışkan kıvamlı, renksiz berrak bir sıvıdır. Topikal preparatlarda etkin madde için çözücü ya da deri için nemlendirici olarak kullanılır. Su ve etanol ile karışabilir, yağ ile çözünmez.

HPMC: Yarı sentetik, viskoelastik polimer yapıdadır. Kıvam artırıcı, emulsifiye edici bir ajandır, hayvansal jelatin replasmanı olarak da kullanılır. Oldukça inerttir, kontrollü salım preparatlarında sıkça kullanılır.

İsopropil Miristat: Yağ asidi esteri yapıdadır. Krem formülasyonlarında hissiyatı hafifletir, kolay yayılım göstermesi için tercih edilir.

Metil Paraben: Mikrobiyal koruyucudur. Kozmetik ve farmasötik ürünlerde bakteri üremesini engellemek ve raf ömrünü uzatmak amacıyla tercih edilir.

Sıvı Parafin: Petrokimya rafineri ürünlerindedir. Cildi yumuşatır.

Propil Paraben: Mikrobiyal koruyucudur. Kozmetik ve farmasötik ürünlerde bakteri üremesini engellemek ve raf ömrünü uzatmak amacıyla tercih edilir.

Setil Alkol: Kozmetik ve farmasötik formülasyonlarda, kıvam artırıcı, opaklaştırıcı ve cilt yumuşatıcı olarak kullanılır.

Sodyum Lauril Sülfat: Yüzey etkin madde veya emulsifiyer olarak kullanılır. Y/S tipi emulsiyon oluşturmada ya da temizleme formülasyonlarında kullanılır. İrritatif niteliği fazla olduğundan kozmetik formülasyonlarda yerine daha hafif yapıda emülsifiyerlere bırakmıştır.

Stearik Asit: Kıvam artırıcı, cilt yumuşatıcı olarak kozmetik ve farasötik formülasyonlarda kullanılır.

Tokoferol Asetat: Vitamin E'nin INCI adıdır. Yağ oksitlenmesini önlemek amacıyla, antioksidan olarak kullanılır.

Vazelin: Petrokimya rafinerisi ürünlerindedir. Cilt örtücü ve emolien özelliktedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez kapsamındaki çalışmalar İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı asistan laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Gereç

3.1.1. Kullanılan Alet ve Malzemeler

Tez kapsamında kullanılan malzemeler Tablo. 3.1.'de verilmiştir.

Cam malzemeler	Lamtek	İtalya
Distile su cihazı	PureLab UV/UF Ionpure	ABD
Etüv	WiseVen, Daihan Scientific	Güney Kore
Franz Difüzyon Hücresi	Çalışkan Cam	Türkiye
Hassas terazi	AND GR-200	Japonya
Homojenizatör	IKA (Ultra-Turrax T 18 basic)	Almanya
İklimleme kabini	Nüve	Türkiye
Manyetik karıştırıcı tabla	IKA	Almanya
Mekanik karıştırıcı	WiseStir® HS-100D, DAIHAN Scientific Co, Ltd	Güney Kore
Membran filtreler	Merck Millipore	Almanya
Mikropipet (100, 1000, 5000 µl)	Eppendorf	Almanya
Parafilm	American Can Co	ABD
Pervaneli karıştırıcı	WiseStir HS-100D, Daihan Scientific	Güney Kore
pH Metre	InoLab WTW 82362	InoLab/AB D
Spektrofotometre	Shimadzu UV-1601	Japonya
Su banyosu	WiseBath®, DAIHAN Scientific Co, Ltd	Güney Kore
Ultrasonik banyo	WiseClean®, DAIHAN Scientific Co, Ltd	Güney Kore
Ultraturaks	X620 M. Zipperer GmbH	Almanya
Viskozimetre	Brookfield DV-II Brookfield Engineering Lab.	ABD

Tablo 3.1 Kullanılan laboratuvar cihazları

3.1.2. Kimyasal Malzemeler

Tezde kullanılan kimyasal malzemeler Tablo 3.2’de verilmiştir.

Alfa Bisabolol	Merck	Almanya
Beyaz Balmumu	Sigma Aldrich Chemistry	İsviçre
Carbomer C934	The Lubrizol Corporation	ABD
Etanol (%96)	Tekkim	Türkiye
Ksantan zımkı	Inner Mongolia Jianlong Biochemical Co., Ltd	Çin
Gliseril Monostearat		
Glyserin	Sigma Aldrich Chemistry	İsviçre
HPMC	Sigma Aldrich Chemistry	İsviçre
İzopropil miristat (IPM)	Merck	Almanya
Metil paraben	Sigma Aldrich Chemistry	İsviçre
Parafin	Sigma Aldrich/Fluka	İsviçre
Potasyum fosfat monobazık	Sigma Aldrich Chemistry	İsviçre
Propil paraben	Sigma Aldrich Chemistry	İsviçre
Propilen glikol PG)	Doğa İlaç	Türkiye
Setil alkol	Sigma Aldrich Chemistry	İsviçre
Sodyum Lauril Sülfat	Sigma Aldrich Chemistry	İsviçre
Sodyum hidroksit	LACHEMA	Çek Cumhuriyeti
Stearik Asit	Merck	Almanya
Tokoferol Asetat	Merck	Almanya
Vazelin	EMBOY	Türkiye

Tablo 3.2 Kullanılan kimyasal malzemeler

3.2. Yöntem ve Deneyler

3.2.1. Alfa Bisabololün Fizikokimyasal Özelliklerinin Tayini

3.2.1.1. Alfa Bisabololün UV Spektrumu

Alfa Bisabolol’ün UV spektrum analizi, çözünme ortamı olarak saptanan etanol:propilen glikol:fosfat tamponu (1:1:1 v/v) karışımında 20µg/100ml çözeltisi hazırlanıp 190-400nm dalga boyunda tarama yapılarak belirlendi.

3.2.2. Alfa Bisabololün Miktar Tayini

Alfa Bisabolol’ün miktar tayini UV Spektrofotometre kullanılarak yapıldı. Alfa Bisabolol’ün çözünme ortamı olarak saptanan etanol:propilen glikol:fosfat tamponu (1:1:1 v/v) karışımında en yüksek absorbans gösterdiği dalga boyu belirlenerek kalibrasyon eğrisi çizildi.

3.2.2.1. Alfa Bisabolol'ün Çözünme Ortamında Kalibrasyon Eğrisinin Çizilmesi

Bölüm 3.2.1.2'de anlatıldığı şekilde yapılan çalışmada Alfa Bisabolol'ün 201nm'de maksimum absorbans verdiği tespit edildi. Miktar tayini çalışmaları maksimum absorbans gösterdiği dalga boyunda yapıldı ve kalibrasyon eğrisi çizildi.

AB'ün kalibrasyon eğrisini belirlemek için çözünme ortamı ile 20µ/100ml'lik çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiden 2,4,6,8,10 µg/ml'lik seyreltmeler hazırlanmak üzere 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 ml alınarak 10ml balon jodede çözünme ortamı ile hacmine tamamlandı. Örneklerin UV spektrofotometrede maksimum dalga boyunda okunması ile elde edilen sonuçların ortalaması alınarak kalibrasyon eğrisi çizildi ve doğru denklemi, standart sapması (SD), relatif standart sapma (%RSD), korelasyon katsayısı (r²), determinasyon katsayısı (r) ve eğrinin ekseni kestiği nokta bulundu.

3.2.2.2. Analitik Yönteminin Validasyonu

Analitik yöntemin validasyonu, bir maddenin çözelti konsantrasyonunun tayininde kullanılan miktar tayini yönteminin güvenilirliğinin kanıtlanması için yapılan işlemlerdir. Bir test yönteminin doğru ve kesin bir şekilde her seferinde öngörülen sonuçları gösterdiğinin kanıtlanmasıdır.

Doğrusallık: AB'ün çözünme ortamı olan etanol:propilen glikol:fosfat tamponu (pH:7.4) (1:1:1 v/v) karışımı ile 20µg/ml stok çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiden 2, 4, 6, 8, 10µg/ml konsantrasyonlarda seyreltim yapmak amacı ile 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5ml alınarak 10 ml balon jodede çözünme ortamı ile hacmi tamamlandı. Hazırlanan 2, 4, 6, 8, 10µg/ml çözeltiler ile spektrofotometrede çözünme ortamına karşı okuma yapıldı. Çalışma 6 farklı stok çözeltiden hazırlanan örneklerle toplamda 6 kere tekrarlandı ve kalibrasyon eğrisi çizildi.

Kesinlik ve Doğruluk: Kesinlik, analitik yöntemin tekrar edilebilir ve tekrar elde edilebilir olduğunun göstegesidir.

Gün İçi Kesinlik: Aynı gün içinde AB'ün çözünme ortamı olan etanol:propilen glikol:fosfat tamponu (pH:7.4) (1:1:1 v/v) karışımı ile 20µg/ml stok çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiden 2, 4, 6, 8, 10µg/ml konsantrasyonlarda seyreltim yapmak amacı ile 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5ml alınarak 10 ml balon jodede çözünme ortamı ile hacmi tamamlandı. Hazırlanan 2, 4, 6, 8, 10µg/ml çözeltiler ile UV spektrofotometrede AB'ün maksimum

absorbans gösterdiği dalga boyunda çözünme ortamına karşı okuma yapıldı. Bu işlem 6 kere tekrarlandı.

Günler Arası Kesinlik: Farklı günlerde Alfa Bisabolol'ün çözünme ortamı olan etanol:propilen glikol:fosfat tamponu (pH:7.4) (1:1:1 v/v) karışımı ile 20µg/ml stok çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiden 2, 4, 6, 8, 10µg/ml konsantrasyonlarda seyreltim yapmak amacı ile 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5ml alınarak 10 ml balon jode çözünme ortamı ile hacmi tamamlandı. Hazırlanan 2, 4, 6, 8, 10µg/ml çözeltiler ile UV spektrofotometrede AB'ün en yüksek absorbans gösterdiği dalga boyunda çözünme ortamına karşı okuma yapıldı. Bu işlem 6 kere tekrarlandı.

Seçicilik: Formülasyonlarda yer alan yardımcı maddelerin etkin maddenin en yüksek absorbans gösterdiği dalga boyundaki pikine girişim yapıp yapmadığını tespit etmek için etkin madde içermeyen formülasyonlar kullanıldı.

Güvenilirlik ve Tutarlılık: Çalışmadan toplanan veriler ile miktar tayini yönteminin güvenilir ve tutarlı olup olmadığı tespit edildi.

3.2.3. Formülasyon Çalışmaları

3.2.3.1. Aktif Madde İçermeyen Topikal Formülasyonların Hazırlanması

Çeşitli doğal, yarı sentetik ve sentetik polimerler farklı oranlarda kullanılarak etkin madde içermeyen farklı jel ve emuljel formülasyonları ile emülsiyon tipi (s/y, y/s) ve susuz krem formülasyonları hazırlandı. Bir hafta süresince oda koşullarında bekletilen formülasyonların organoleptik incelemesi yapıldı. Görsel olarak (faz ayrışması olup olmaması, homojenite, sürülebilme/yayılabilme kolaylığı) uygun olanları tespit edildi.

Etilselüloz (EC) ve karboksimetilselüloz (CMC) kullanılarak hazırlanan jel ve emul-jel formülasyonları fazlaca akışkan olması nedeniyle kullanılmadı. Hazırlanan emülsiyonların önemli bir kısmı sürüm ya da deride yayılma açısından uygun bulunmadığı için çalışmadan çıkarıldı.

3.2.3.2. Alfa Bisabolol İçeren Topikal Formülasyonların Hazırlanması

Aktif madde içermeyen formülasyonlardan uygun özelliklere sahip olanları Alfa bisabolol ilavesi ile kimyasal stabilite ve in-vitro salım profilleri açısından incelenmiş tezde kullanılmak üzere 9 adet formülasyon belirlenmiştir.

Buna göre 3 farklı polimer ile jel ve emuljel formülasyonları, Y/S ve S/Y olmak üzere iki farklı tipte emülsiyon kremleri ve bir adet susuz krem formülasyonu hazırlanmıştır. Tüm formülasyonlar 3 ay boyunca 4°C, 25°C, 40°C’de bekletildi. Subjektif ve organoleptik kontroller yapılarak formülasyonlarda ayrışma, agregasyon ve mikrobiyal üreme olup olmadığı gözlemlendi. Formülasyonların pH ve viskozitelerinde değişim olup olmadığı belirli aralıklarla (0. Gün, 1. Hafta, 1., 2., 3. Ay) tayin edildi.

3.2.3.3. Jel Formülasyonlarının Hazırlanması

Formülasyonda belirtilen miktarda maddeler tartıldı. Beher içindeki su üzerine jelleştirici madde olarak polimer ilave edildi, üzeri hava almayacak şekilde parafilm ile kapatılarak 1 gece bekletildi. Ertesi gün su içinde şişen polimer homojen hale getirilmek üzere pervaneli karıştırıcı ile 500 rpm devirde 1 dk karıştırıldı. Daha sonra diğer maddeler ilave edilerek 3 dk daha 500 rpm devirde karıştırılarak krem kavanozlarına aktarıldı.

Jel Formülasyonlar	Su	Gliserin	Metil Paraben	Trietanolamin	Carbomer	HPMC	Ksantan Zamkı	Alfa Bisabolol
1	94,65	3,00	0,10	0,75	0,50	0,00	0,00	0,50
2	93,90	3,00	0,10	0,00	0,00	2,00	0,00	0,50
3	93,90	3,00	0,10	0,00	0,00	0,00	2,00	0,50

Tablo 3.3 Jel Formülasyonlar

3.2.3.4. Emuljel Formülasyonlarının Hazırlanması

Su üzerine belirtilen miktarda polimer ilave edildi, üzeri parafilm ile örtülerek bir gece bekletildi. Ertesi gün karışım pervaneli karıştırıcı ile 500 rpm devirde 2 dk karıştırıldı. Formülasyonun tamamlanması için su ve yağ fazları belirtilen miktarda tartılarak her iki faz su banyosunda 75°C ‘ye ısıtıldı. Bu sıcaklıkta 500 rpm devirde karıştırılırken su fazı yağ fazının üzerine azar azar ilave edildi. Homojen bir formülasyon elde etmek üzere 3 dk 500 rpm devirde karıştırıldı. Preparat 50°C’de iken krem kavanozlarına aktarıldı.

Emul-Jel Formülasyonlar	Maddeler													
	Su	Gliserin	Metil Paraben	Trietano lamin	Carbomer	HPMC	Ksantan Zamkı	Alfa Bisabolol	Setil Alkol	Stearik Asit	Gliseril Monostearat	Propil Paraben	İsopropil Miristat	Likit Parafin
1	84,65	3,00	0,10	0,75	0,10	0,00	0,00	0,50	2,00	0,80	1,50	0,10	1,50	5,00
2	85,20	3,00	0,10	0,00	0,00	0,30	0,00	0,50	2,00	0,80	1,50	0,10	1,50	5,00
3	85,25	3,00	0,10	0,00	0,00	0,00	0,25	0,50	2,00	0,80	1,50	0,10	1,50	5,00

Tablo 3.4 Emuljel formülasyonları

3.2.3.5. Emulsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması

Formülasyondaki maddeler belirtilen miktarlarda tartıldı, su banyosunda su ve yağ fazları ayrı ayrı ısıtıldı. 75°C’de su fazı yağ fazının üzerine azar azar ilave edilirken 500 rpm devirde pervaneli karıştırıcı ile karıştırıldı. Su fazı tamamen ilave edildikten sonra 3 dk daha aynı karıştırıcıda 500 rpm devirde karıştırılmaya devam edildi. Preparat 50°C’de iken krem kavanozlarına aktarıldı.

Tablo 3.5 Emulsiyon formülasyonları

Emülsiyon Formülasyonlar	Su	Propilen Glikol	Metil Paraben	Alfa Bisabolol	Setil Alkol	Beyaz Vazelin	Gliseril Monostearat	Propil Paraben	Likit Parafin	Sodyum Lauril Sülfat	Beyaz Bal Mumu
Y/S	71,30	10,00	0,10	0,50	15,00	0,00	0,00	0,10	0,00	2,00	1,00
S/Y	44,30	12,00	0,10	0,50	20,00	20,00	3,00	0,10	0,00	0,00	0,00

3.2.3.6. Susuz Krem Formülasyonunun Hazırlanması

Formülasyondaki maddeler belirtilen miktarda tartılıp su banyosunda 80 °C’ye ısıtıldı. Bu sıcaklıkta pervaneli karıştırıcı ile 500 rpm devirde 5 dk karıştırıldı 50° sıcaklığa kadar soğutuldu. Bu sıcaklıkta krem kavanozlarına paylaştırıldı.

	Alfa Bisabolol	Setil Alkol	Beyaz Vazelin	Propil Paraben	Tokoferol Asetat	Likit Parafin
Susuz Krem	0,50	25,00	40,00	0,20	0,30	34,00

Tablo 3.6 Susuz krem formülasyonu

3.2.4. Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar

3.2.4.1. In-Vitro Membrandan Salım Çalışmaları

Yarı katı topikal preparatlar üzerinde salım profili tayini için Franz Hücresi ve Spektrofotometre kullanıldı. Bu çalışmanın amacı formülasyonlardaki aktif maddenin in-vitro membran kullanarak incelemek ve buna dayanarak en uygun formülasyonu tespit etmektir.

Bu çalışmada , şekilde altta cam bölüm içine alıcı faz yani maddenin çözünme ortamı konur, manyetik karıştırıcı aparat ile kan dolaşımını taklit etmek amacıyla sabit bir değerde sürekli olarak karıştırılır. Cam aparatın dışındaki ısıtıcı ceketinde bulunan su, bir su banyosu aracılığı ile süreç boyunca devamlı 37°C olacak şekilde devirdaim olur. Ağzına kadar çözünme ortamı ile doldurulan cam aparat üzerine membran, membran üzerine de yarı katı topikal preparat yerleştirilir. Preparatın bütünlüğü ve dış ortamdan izole edilebilmesi için üzeri genellikle camdan yapılmış bir kapak ile örtülür.

Manyetik karıştırıcı ve su banyosu çalıştırılarak alıcı fazın 37°C sıcaklığa ulaşması beklenir. Ardından yukarıda anlatıldığı üzere verici faz yani yarı katı preparat membran üzerine yerleştirilir. Membranın tam performans ile geçirgenliğini inceleyebilmek için mümkünse bir gece önceden alıcı yani maddenin çözünme ortamı içinde bekletilmelidir.

Yarı katı preparat, Franz Hücresi üzerine yerleştirildiğinde saat kontrol edilir; 0,5. saat, 1. saat, 2. saat, 3. saat... gibi belirli aralıklarla belirli miktarda alıcı faz içinden numune alınır, bu işlem her gerçekleştirdikten sonra alıcı faz ile membran arasında hava kabarcığı oluşturmamaya ya da oluşan kabarcıkları gidermeye dikkat edilir.

Alınan numuneler belirli hacme tamamlanarak spectroforometrede maddenin çözünme ortamına karşı okuma gerçekleştirilir.

Alfa bisabolol içeren tüm yarı katı topikal preparat formülasyonlarından 0,5 gr tartılmış, nitroselüloz membran ve çözünme ortamı olarak (fosfat tamponu (pH:7.4):etanol:propilen glikol, 1:1:1) kullanıldı. Manyetik karıştırıcı devri 250rpm olarak belirlendi. 0,3ml numune 0.5, 1, 2, 3 ve 4. Saatlerde alınarak 10 ml hacme tamamlandı. Spektrofotometrede maksimum absorbans verdiği dalga boyu olan 201 nm dalga boyunda çözünme ortamına karşı okuma yapıldı.

Jel Formülasyonların In-Vitro Membrandan Salım Çalışmaları

Bölüm 3.2.4.1 de anlatıldığı üzere çalışma gerçekleştirildi.

Emül-Jel Formülasyonların In-Vitro Membrandan Salım Çalışmaları

Bölüm 3.2.4.1 de anlatıldığı üzere çalışma gerçekleştirildi.

Emülsiyon Formülasyonların In-Vitro Membrandan Salım Çalışmaları

Bölüm 3.2.4.1 de anlatıldığı üzere çalışma gerçekleştirildi.

Susuz Krem Formülasyonlarının In-Vitro Membrandan Salım Çalışmaları

Bölüm 3.2.4.1 de anlatıldığı üzere çalışma gerçekleştirildi.

3.2.4.2. Yarı Katı Topikal Preparatların in-vitro Salım Kinetiklerinin Hesaplanması

Başlık 2.9'da anlatıldığı üzere sıfırıncı derece, birince derece ve Higuchi kinetikleri hesaplanmıştır.

3.2.4.3. Stabilité Testleri

Hazırlanan formülasyonlar hava almayacak şekilde uygun kaplara alınarak 4, 25 ve 40°C sıcaklıklarda bekletilerek fiziksel kararlılıkları organoleptik (görüntü, koku, faz ayrışması, mikrobiyoloji) ve objektif (pH ve viskozite kontrolü) olarak değerlendirildi. Bu amaçla formülasyonlar 0. Gün, 1. Hafta, 1, 2 ve 3. Ay boyunca takip edildi.

Organoleptik kontroller: Yarı katı topikal preparatlar hazırlandığı gün krem kavanozlarına paylaştırıldı. Yukarıda belirtilen aralıklarla duyuşal (görüntü, koku ve deri üzerine uygulanma hissiyatı) kontrolleri gerçekleştirildi. Net bir sonuç alınamasa da, faz ayrışması, viskozitenin oldukça fazla değişimi, yüzeysel küf üremesi, koku ve renk değişimi gibi durumlar formülasyonun stabilitesi açısından fikir vericidir.

pH Ölçümü:

pH, formülasyonun asidik ve bazik dengesi hakkında bilgi verir. Topikal formülasyonlar cildin pH değeri olan 5.5 değerine mümkün olduğunca yakın olarak tasarlanır ve raf ömrü boyunca bu değeri koruması beklenir. Bu değerdeki değişiklik mikrobiyal üreme ya da kimyasal bileşenlerin bozunup bozunmadığı konusu hakkında fikir verir.

Yukarıda belirtilen aralıklarla, bir miktar preparat 1/10 oranında saf su ile seyreltilerek pHmetre ile ölçüldü.

Viskozite Ölçümü:

Viskozite madenin akmaya karşı gösterdiği dirençtir. Topikal formülasyonlar için karakterinin belirlenmesinde ayırt edicidir ve topikal formülasyonların stabilitesinin tayininde kontrol edilmesi gereken parametrelerden biridir. Viskozite değerinin de pH değeri gibi, raf ömrü boyunca sabit kalması gerekmektedir, değişmesi halinde mikrobiyal üreme ve bileşenlerden biri ya da birkaçı için bozunma ihtimalini düşünmek gerekir.

Yukarıda belirtilen aralıklarla viskozimetre kullanılarak ölçüm gerçekleştirildi.

Stabilite tayinine alınan preparatlardan, herhangi bir açıdan uygunsuzluğu saptanan formülasyonun takibi bırakıldı.

4. BULGULAR

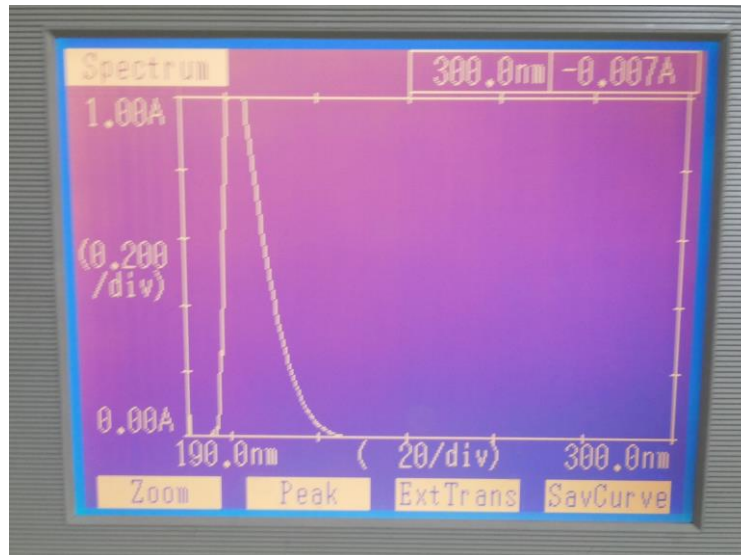
4.1. Alfa Bisabolol'ün Fizikokimyasal Özelliklerinin Tayinine Ait Bulgular

4.1.1. Alfa Bisabolol'ün UV Spektrumuna Ait Bulgular

3.2.1.1 nolu maddede anlatıldığı üzere Alfa Bisabolol'ün UV spektrum analizi, çözünme ortamı olarak saptanan etanol:propilen glikol:fosfat tamponu (1:1:1 v/v) karışımında $20\mu\text{g}/100\text{ml}$ çözeltisi hazırlanıp 190-400nm dalga boyunda tarama yapılarak belirlendi. Alfa bisabololün UV spektrumunda 201 nm dalga boyunda en yüksek absorbans gösterdiği saptandı. Şekil 4.1.1 a ve b'de AB'nin UV spektrumunda en yüksek absorbans gösterdiği değerler yer almaktadır.



Şekil 4.1 Alfa bisabololün en yüksek absorbans verdiği dalga boyu



Şekil 4.2 Alfa bisabololün 201 nm dalga boyunda verdiği pik

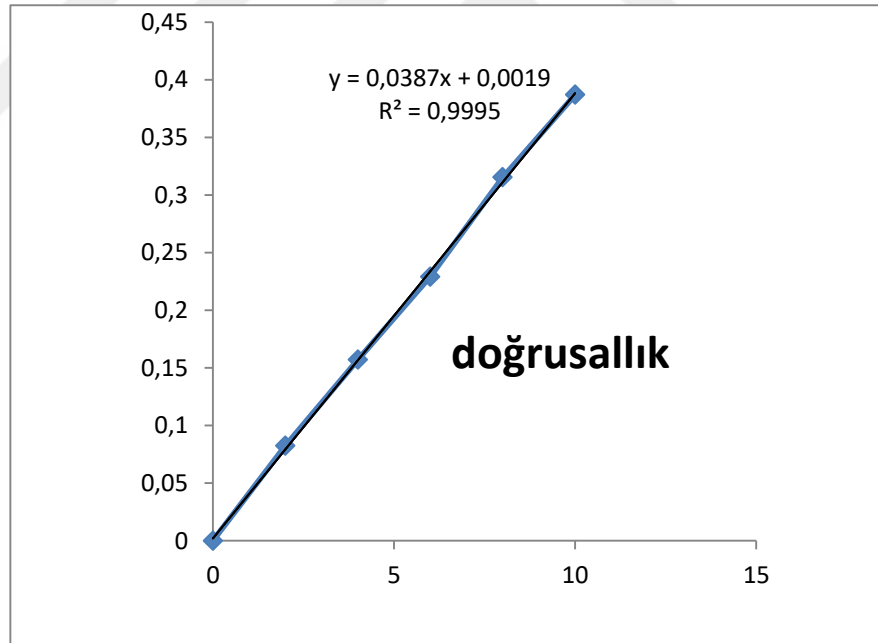
4.1.2. Alfa Bisabololün Çözünme Ortamındaki Kalibrasyon Eğrisi

Alfa bisabololün 201 nm dalga boyunda verdiği absorbans değerleri Tablo 4.1.2'de verilmiştir.

Konsantrasyon (mcg/ml)	Absorbans (201 nm)	Standart sapma
2	0,0825	0,0011
4	0,1570	0,0029
6	0,2292	0,0033
8	0,3153	0,0012
10	0,3870	0,0040

Tablo 4.1 Analitik yöntem validasyonu doğrusalılık verileri

Bölüm 3.2.1.2.1'de anlatıldığı üzere saptanan Alfa bisabololün kalibrasyon eğrisi Şekil 4.1.2'de verilmiştir.



Şekil 4.3 Alfa bisabololün kalibrasyon eğrisi

$$y=0,0387x+0,0019$$

$$r=0,9997 \text{ (Korelasyon katsayısı)}$$

$$R^2=0,9995 \text{ (Determinasyon katsayısı)}$$

4.1.3. Analitik Yöntemin Validasyonuna Ait Bulgular

Analitik yöntemin validasyonu bölüm 3.2.1.3'te anlatıldığı gibi; doğruluk, kesinlik, seçicilik ve güvenilirlik-tutarlılık açısından değerlendirildi.

1- Doğrusallık

Bölüm 3.2.1.3'te açıklandığı üzere Alfa Bisabololün kalibrasyon eğrisi, çözünme ortamı (propilen glikol:etanol:fosfat tamponu pH:7,4 1:1:1) içindeki alfa bisabololün konsantrasyona bağlı absorbans değerleri ile çizildi.

SD ve RSD değerleri hesaplandı, doğru denklemi $y=0,0387x+0,0019$

olarak saptandı. $R^2=0,9995$ olduğu bulunarak yöntemin doğruluğu kanıtlandı.

Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbans	SD (\pm)	% RSD
2	0,0825	0,0011	1,355
4	0,1570	0,0029	1,872
6	0,2292	0,0033	1,434
8	0,3153	0,0012	0,396
10	0,3870	0,0040	1,034

Table 4.1.3 Analitik yöntemin validasyonuna ait doğruluk verileri

2- Kesinlik

Gün İçi Kesinlik: Aynı gün içinde Alfa Bisabolol'ün çözünme ortamı olan etanol:propilen glikol:fosfat tamponu (pH:7.4) (1:1:1 v/v) karışımı ile $20\mu\text{g/ml}$ stok çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiden 2, 4, 6, 8, $10\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonlarda seyreltim yapmak amacı ile 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5ml alınarak 10 ml balon jodede çözünme ortamı ile hacmi tamamlandı. Hazırlanan 2, 4, 6, 8, $10\mu\text{g/ml}$ çözeltiler ile spektrofotometrede çözünme ortamına karşı okuma yapıldı. Bu işlem 6 kere tekrarlandı.

Gün İçi Kesinlik değerlerine ilişkin tablo aşağıda verilmiştir.

Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbans	SD (\pm)	% RSD
2	0,104	0,0016	1,570
4	0,205	0,0041	2,007
6	0,278	0,0055	1,980
8	0,320	0,0029	0,895
10	0,374	0,0071	1,903

Table 4.2 Analitik yöntemin validasyonuna ait gün içi kesinlik verileri

Günler Arası Kesinlik: Farklı günlerde Alfa Bisabolol'ün çözünme ortamı olan etanol:propilen glikol:fosfat tamponu (pH:7.4) (1:1:1 v/v) karışımı ile $20\mu\text{g/ml}$ stok çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiden 2, 4, 6, 8, $10\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonlarda seyreltim yapmak amacı ile 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5ml alınarak 10 ml balon jodede çözünme ortamı ile hacmi tamamlandı. Hazırlanan 2, 4, 6, 8, $10\mu\text{g/ml}$ çözeltiler ile spektrofotometrede çözünme ortamına karşı okuma yapıldı. Bu işlem 6 kere tekrarlandı.

Günler arası kesinlik değerleri Tablo 4.3'de verilmiştir.

Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbans	SD (\pm)	% RSD
2	0,094	0,002	1,737227
4	0,267	0,004	1,538219
6	0,239	0,003	1,231766
8	0,290	0,003	0,904019
10	0,385	0,003	0,764655

Table 4.3 Analitik yöntemin validasyonuna ait günler arası kesinlik verileri

4.2. Alfa Bisabolol İçeren Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Alfa bisabolol içeren formülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalar bölüm 3.2.3'te ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Bu çalışmalara ait bulgular aşağıdaki gibidir.

4.2.1. In Vitro Membrandan Salım Çalışması Bulguları

Etkin madde içeren formülasyonlarla yapılan in vitro salım çalışmaları ayrıntıları bölüm 3.2.3.1'de verilmiştir. Bu çalışmalar her bir formülasyon için çalışma 6 Franz hücresi ile gerçekleştirilmiştir.

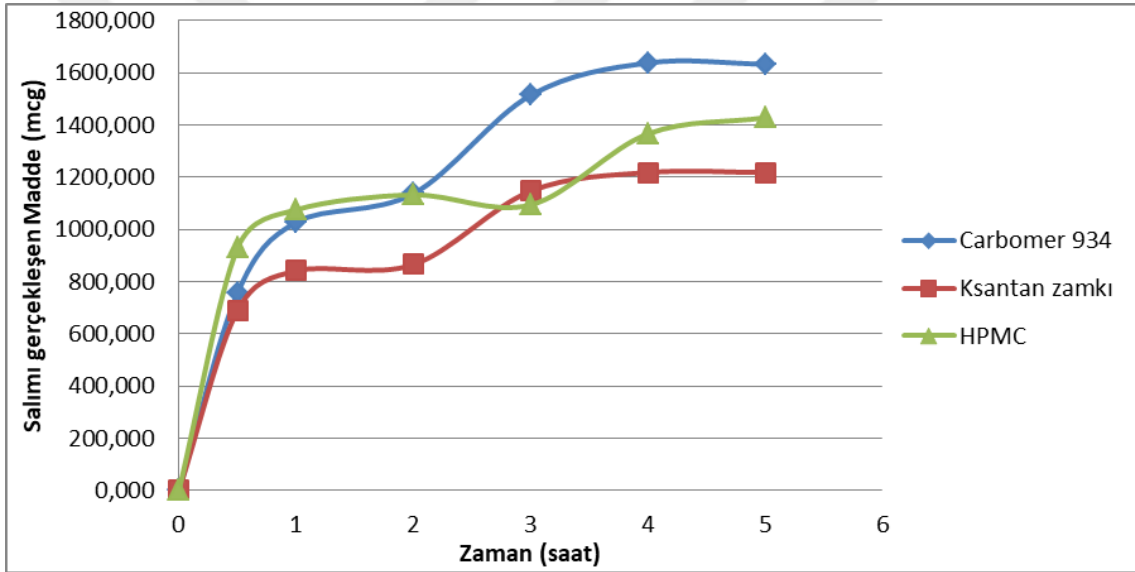
4.2.1.1. Jel Formülasyonların In Vitro Membrandan Salım Çalışmaları

Jel formülasyonlara ait salım verileri Tablo 4.4'te verilmiştir.

Zaman (saat)	Carbomer		Ksantan zamkı		HPMC	
	Absorbans	Salınan madde (mcg)	Absorbans	Salınan madde (mcg)	Absorbans	Salınan madde (mcg)
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,5	0,028	755,881	0,026	689,158	0,034	928,409
1	0,038	1027,541	0,031	841,668	0,040	1075,200
2	0,042	1137,158	0,032	865,498	0,042	1132,392
3	0,055	1513,668	0,042	1146,690	0,040	1094,264
4	0,059	1637,583	0,045	1218,179	0,050	1365,924
5	0,059	1632,817	0,045	1218,180	0,052	1427,881

Table 4.4 Jel formülasyonlarına ait in-vitro salım verileri

Jel formülasyonların in-vitro salım grafiği Şekil 4.2.1.1’de verilmiştir.



Şekil 4.4 Jel formülasyonların in-vitro salım profilleri

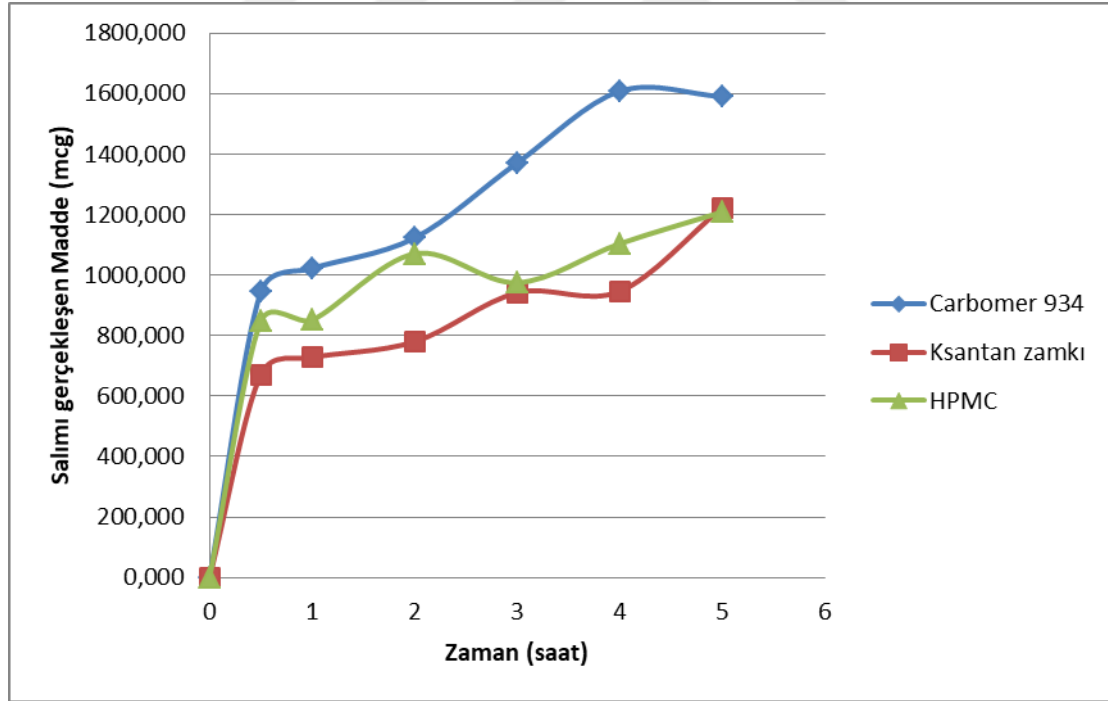
4.2.1.2. Emul-Jel Formülasyonların In Vitro Membrandan Salım Çalışmaları

Emul-Jel formülasyonlara ait in-vitro salım verileri Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Zaman (saat)	Carbomer		Ksantan zamkı		HPMC	
	Absorbans	Salınan madde (mcg)	Absorbans	Salınan madde (mcg)	Absorbans	Salınan madde (mcg)
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,5	0,035	943,564	0,025	670,094	0,032	846,434
1	0,038	1021,440	0,027	727,285	0,032	851,200
2	0,041	1122,860	0,029	779,711	0,039	1070,434
3	0,050	1370,976	0,035	941,753	0,036	975,115
4	0,058	1607,850	0,035	946,519	0,041	1103,796
5	0,058	1590,276	0,045	1222,945	0,044	1208,647

Tablo 4.2 Emul-Jel formülasyonlara ait in-vitro salım verileri

Emul-jel formülasyonların in-vitro salım grafiği Şekil 4.5'de verilmiştir.



Şekil 4.5 Emul-Jel formülasyonların in-vitro salım profili

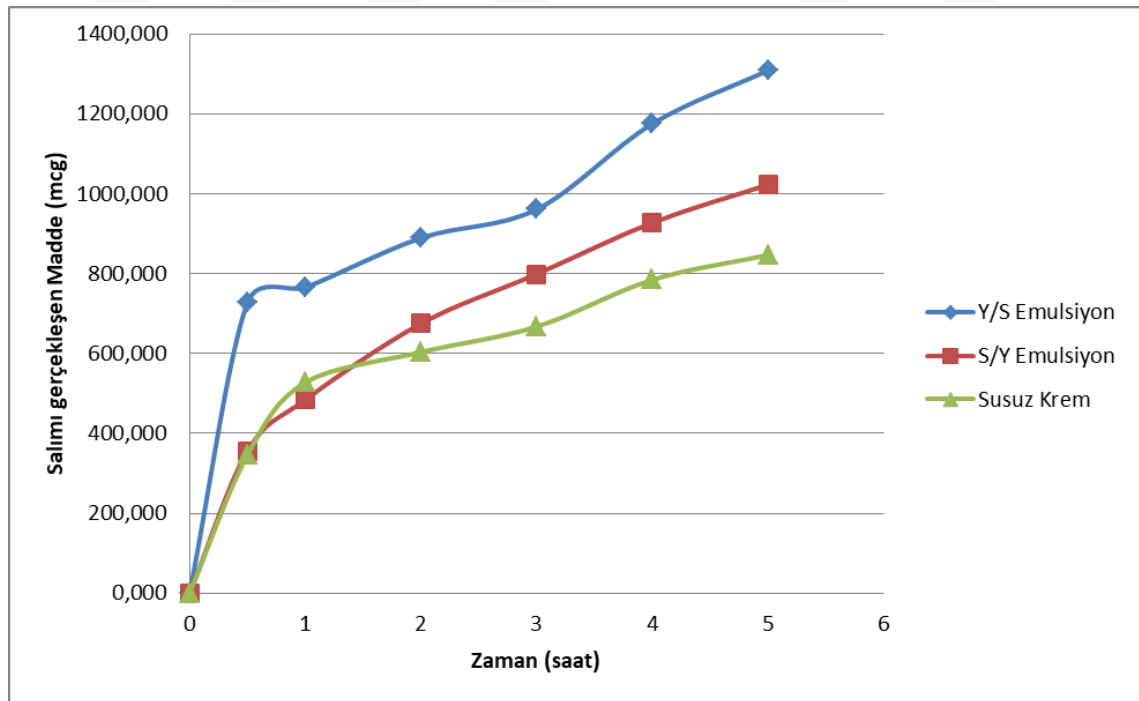
4.2.1.3. Emulsiyon ve Susuz Krem Formülasyonların In Vitro Membrandan Salım Çalışmaları

Emulsiyon ve susuz krem formülasyonlarına ait salım verileri Tablo 4.3'te verilmiştir.

Zaman (saat)	Y/S Emulsiyon		S/Y Emulsiyon		Susuz Krem	
	Absorbans	Salınan madde (mcg)	Absorbans	Salınan madde (mcg)	Absorbans	Salınan madde (mcg)
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,5	0,027	727,285	0,014	355,541	0,014	346,009
1	0,029	765,413	0,019	484,221	0,020	527,115
2	0,033	889,328	0,026	674,860	0,023	603,370
3	0,036	960,817	0,030	798,775	0,025	667,234
4	0,043	1175,285	0,034	927,456	0,029	784,477
5	0,048	1308,732	0,038	1022,775	0,032	846,434

Tablo 4.3 Emulsiyon ve susuz krem formülasyonlarına ait salım verileri

Emulsiyon ve susuz krem formülasyonların in-vitro salım profili Şekil 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.6 Emulsiyon ve susuz krem formülasyonların in-vitro salım profili

4.2.2. Formülasyonların In Vitro Membrandan Salım Kinetiklerinin İncelenmesi

Formülasyonların salım kinetiklerinin incelemesine ait bulgular Tablo 4.2.2’de verilmiştir.

Formülasyon	0. Derece	1. Derece	Higuchi
Carbomer jel	0,9529	0,9638	0,9819
Ksantan zamkı jel	0,949	0,9326	0,9625
HPMC jel	0,9481	0,9392	0,9195
Carbomer emuljel	0,9746	0,9759	0,9625
Ksantan zamkı emuljel	0,9591	0,9746	0,9295
HPMC emuljel	0,9138	0,9119	0,9144
Y/S emulsiyon	0,9888	0,9948	0,9633
S/Y emulsiyon	0,9885	0,9574	0,9997
Susuz krem	0,9708	0,9251	0,9838

Tablo 4.4 in-vitro salım kinetiği hesaplamaları

Formülasyonların salım kinetiği hesaplamalarına göre tüm formülasyonların salım profilinin aktif madde için uygun olduğu görüldü. HPMC jel 0. derece, Carbomer emuljeli, ksantan zamkı emuljeli ve Y/S emulsiyon 1. derece, carbomer jeli, Ksantan zamkı jeli, HPMC emuljeli, S/Y emulsiyon ve susuz kremin Higuchi kinetiğine uygun salım yaptığı saptandı.

4.2.3. Stabilite Test Bulguları

Stabilite bulguları aşağıda belirtilmiştir.

4.2.3.1. Organoleptik Kontrol Bulguları

Jel formülasyonlarının organoleptik kontrol bulguları aşağıda verilmiştir.

Kontrol	Formülasyon:	4°C			25°C			40°C		
		Görünüm	Renk	Koku	Görünüm	Renk	Koku	Görünüm	Renk	Koku
1. gün	Carbomer Jel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	Ksantan Zamk Jel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	HPMC Jel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
1. hafta	Carbomer Jel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	Ksantan Zamk Jel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	HPMC Jel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
1. ay	Carbomer Jel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	Ksantan Zamk Jel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	HPMC Jel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
2. ay	Carbomer Jel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	Ksantan Zamk Jel	H	B	K	H	B	K	M	-	K
	HPMC Jel	H	B	K	H	B	K	M	-	K
3. ay	Carbomer Jel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	Ksantan Zamk Jel	H	B	K	H	B	K	M	-	K
	HPMC Jel	H	B	K	H	B	K	M	-	K

H: Homojen, B: Beyaz, K: Karakteristik, M: Mikrobiyal üreme, A: Ayrışma

Tablo 4.5 Jel formülasyonların organoleptic kontrol bulguları

Jel formülasyonların formülasyon stabilitesi görsel olarak incelendiğinde ilk 1 ay herhangi bir değişiklik olmadığı, preparatların stabil olduğu gözlemlendi. 2 ve 3. ay gözlemlerinde HPMC ve Ksantan Zamk ile hazırlanan preparatlarda yüzeysel küf üremesi gözlemlendiğinden takibi bırakıldı.

Emul-jel formülasyonlarının organoleptik kontrol bulguları tabloda verilmiştir.

Kontrol	Formülasyon:	4°C			25°C			40°C		
		Görünüm	Renk	Koku	Görünüm	Renk	Koku	Görünüm	Renk	Koku
1. gün	Carbomer Emuljel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	Ksantan Zamk Emuljel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	HPMC Emuljel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
1. hafta	Carbomer Emuljel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	Ksantan Zamk Emuljel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	HPMC Emuljel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
1. ay	Carbomer Emuljel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	Ksantan Zamk Emuljel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	HPMC Emuljel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
2. ay	Carbomer Emuljel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	Ksantan Zamk Emuljel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	HPMC Emuljel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
3. ay	Carbomer Emuljel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	Ksantan Zamk Emuljel	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	HPMC Emuljel	H	B	K	H	B	K	H	B	K

H: Homojen, B: Beyaz, K: Karakteristik, M: Mikrobiyal üreme, A: Ayrışma

Tablo 4.6 Emuljel formülasyonların organoleptic kontrol bulguları

Emul-jel formülasyonlarının 3 aylık stabilite takibi sonucu herhangi bir kararsızlık tespit edilmedi.

Emulsiyon formülasyonlarının organoleptik kontrol bulguları tabloda verilmiştir.

Kontrol	Formülasyon:	4°C			25°C			40°C		
		Görünüm	Renk	Koku	Görünüm	Renk	Koku	Görünüm	Renk	Koku
1. gün	Y/S Emulsiyon	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	S/Y Emulsiyon	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	Susuz Krem	H	B	K	H	B	K	H	B	K
1. hafta	Y/S Emulsiyon	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	S/Y Emulsiyon	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	Susuz Krem	H	B	K	H	B	K	H	B	K
1. ay	Y/S Emulsiyon	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	S/Y Emulsiyon	H	B	K	H	B	K	A	-	K
	Susuz Krem	H	B	K	H	B	K	A	-	K
2. ay	Y/S Emulsiyon	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	S/Y Emulsiyon	A	B	K	H	B	K	A	-	K
	Susuz Krem	A	B	K	H	B	K	A	-	K
3. ay	Y/S Emulsiyon	H	B	K	H	B	K	H	B	K
	S/Y Emulsiyon	A	B	K	H	B	K	A	-	K
	Susuz Krem	A	B	K	H	B	K	A	-	K

H: Homojen, B: Beyaz, K: Karakteristik, M: Mikrobiyal üreme, A: Ayrışma

Tablo 4.7 Emulsiyon ve susuz krem formülasyonlarının organoleptik kontrol bulguları

Emulsiyon ve susuz krem formülasyonlarının 3 aylık takibi ile 4 ve 25 °C’de bekletilen preparatların organoleptik açıdan karakteristik özelliklerini korudukları, 40°’de bekletilen Y/S emulsiyon ve Susuz Krem preparatının bütünlüğünü koryuramadığı yani ayrışma gösterdiği tespit edildi.

4.2.3.2. pH Kontrol Bulguları

Jel formülasyonlarının pH kontrolü bulguları aşağıda verilmiştir.

Formülasyon:		4 °C	25 °C	40 °C
1. gün	Carbomer Jel	6,52	6,52	6,52
	Ksantan Zamkı Jel	7,23	7,23	7,23
	HPMC Jel	7,32	7,32	7,32
1. hafta	Carbomer Jel	6,57	6,54	6,59
	Ksantan Zamkı Jel	7,15	7,41	7,25
	HPMC Jel	7,12	7,38	7,45
1. ay	Carbomer Jel	6,63	6,21	6,55
	Ksantan Zamkı Jel	7,23	7,14	7,4
	HPMC Jel	7,34	7,36	7,24
2. ay	Carbomer Jel	6,68	6,25	6,53
	Ksantan Zamkı Jel	7,15	7,29	-
	HPMC Jel	7,12	7,28	-
3. ay	Carbomer Jel	6,71	6,37	6,61
	Ksantan Zamkı Jel	7,15	7,35	-
	HPMC Jel	7,13	7,31	-

Tablo 4.8 Jel formülasyonlarının pH kontrolü bulguları

Jel formülasyonların 3 aylık pH kontrolünde, Carbomer jelinin 4°C'deki preparatının pH değerinin 3 ay içerisinde 0.20 puanlık bir artış gösterdiği, buna karşılık 25 ve 40°C'de saklanan preparatlarda belirgin bir değişiklik göstermediği saptandı. Ksantan Zamkının 40°C'deki preparatı, organoleptik kontrollerdeki mikrobiyal üreme sebebiyle takibi bırakılmıştı. 40 °C'deki preparat ilk 1 ay için, 4 ve 25°C'deki preparatlar 3 ay boyunca pH değerinde belirgin bir artış olmadığı kaydedildi. HPMC formülasyonunun 4°C'de saklanan preparatının pH değerinde yaklaşık 0.20 puanlık bir düşüş gözlemlendi, 25°C'deki preparatın pH değerinin 3 aylık kontrol boyunca koruduğu, 40°C'de saklanan preparatın (takibi 1. Ay gerçekleşen mikrobiyal üreme nedeniyle bırakılmıştı) pH değerinde 1.hafta kontrolünde yaklaşık 0.20 puanlık artış olsa da 1. Ay kontrolünde bu artışın bertaraf olduğu gözlemlendi. Preparattaki bu tek ölçümlük artışın, hatalı ölçümden kaynaklandığını tahmin etmekteyiz.

Emul-jel formülasyonların pH kontrolü bulguları aşağıda verilmiştir.

Formülasyon:		4 °C	25 °C	40 °C
1. gün	Carbomer Emuljel	6,48	6,48	6,48
	Ksantan Zamkı Emuljel	7,48	7,48	7,48
	HPMC Emuljel	7,34	7,34	7,34
1. hafta	Carbomer Emuljel	6,32	6,61	6,45
	Ksantan Zamkı Emuljel	7,38	7,51	7,51
	HPMC Emuljel	7,34	7,41	7,38
1. ay	Carbomer Emuljel	6,58	6,37	6,88
	Ksantan Zamkı Emuljel	7,47	7,41	7,4
	HPMC Emuljel	7,35	7,39	7,41
2. ay	Carbomer Emuljel	6,62	6,82	6,74
	Ksantan Zamkı Emuljel	7,44	7,4	7,26
	HPMC Emuljel	7,61	7,54	7,53
3. ay	Carbomer Emuljel	6,74	6,85	6,78
	Ksantan Zamkı Emuljel	7,68	7,54	7,24
	HPMC Emuljel	7,54	7,51	7,51

Tablo 4.9 Emuljel formülasyonlarının pH kontrolü bulguları

Emul-Jel formülasyonların 3 aylık pH kontrolünde, Carbomer emul-jelinin 4, 25 ve 40°C'deki preparatlarının pH değerinin 0.20-0.30 puanlık bir artış gösterdiği tespit edildi. Nötr pH değerine oldukça yaklaşmış olması, bakteriyel üreme olasılığını düşündürse de viskozitede belirgin bir düşüş olmaması nedeniyle kesin bir görüş bildirilemedi. Ksantan Zamkının Emul-jel formülasyonunun 4°C'deki preparatın pH değeri 0.20 puan artmış, 25 °C'deki preparatın pH'sı yaklaşık olarak değişmemiş, 40 °C'deki preparatın pH'sının 0.20 puan düşmüş olduğu kaydedildi. HPMC emul-jel formülasyonunun tüm saklama sıcaklıklarındaki preparatları için 0.15-0.20 puanlık pH düşüşü gözlemlendi.

Emulsiyon tpi krem ve susuz krem formülasyonların pH kontrolü bulguları aşağıda verilmiştir.

Formülasyon:		4°C	25°C	40°C
1. gün	Y/S Emulsiyon	6,78	6,78	6,78
	S/Y Emulsiyon	6,95	6,95	6,95
	Susuz Krem	6,91	6,91	6,91
1. hafta	Y/S Emulsiyon	6,87	6,91	6,84
	S/Y Emulsiyon	6,79	7,04	-
	Susuz Krem	6,99	7,1	-
1. ay	Y/S Emulsiyon	6,87	6,91	6,84
	S/Y Emulsiyon	6,79	7,04	-
	Susuz Krem	6,99	7,1	-
2. ay	Y/S Emulsiyon	6,97	7,06	6,98
	S/Y Emulsiyon	-	7	-
	Susuz Krem	-	7,05	-
3. ay	Y/S Emulsiyon	7,13	7,11	7
	S/Y Emulsiyon	-	6,98	-
	Susuz Krem	-	6,88	-

Tablo 4.10 Emulsiyon ve susuz krem formülasyonlarının pH kontrolü bulguları

Emulsiyon ve susuz krem formülasyonu preparatlarının stabilite takibi verilerine göre Y/S tipi emulsiyon kremin pH derecesi 4 °C ve 25°C için 0.30 puan, 40°C için 0.20 puanlık bir artış gözlemlenmiştir. S/Y emulsiyon krem preparatlarının 4°C'de saklanan örnekleri ile 2 ve 3. Ay kontrolleri, 40 °C'deki preparatın 1-3. Ay kontrolleri ayrışma nedeniyle yapılmadı. Susuz krem formülasyonunun 25°C'de saklanan preparatının tüm ölçümleri arasında 0.20 puanlık oynama meydana geldiği görüldü. 4°C'deki preparat 1. Ay kontrolüne kadar ölçümlendirilebildi, ayrışma nedeniyle sonraki takipler gerçekleştirilemedi.

4.2.3.3. Viskozite Kontrol Bulguları

Jel formülasyonlarının viskozite kontrolü bulguları aşağıda verilmiştir.

Formülasyon	4°C			25°C			40°C			
	Rot. Hızı	Verim %	Değer cP	Rot. Hızı	Verim %	Değer cP	Rot. Hızı	Verim %	Değer cP	
1. gün	Carbomer Jel	50 rpm	45	18110	50 rpm	45	18110	50 rpm	45	18110
		100 rpm	60	12080	100 rpm	60	12080	100 rpm	60	12080
	Ksantan Zamkı Jel	50 rpm	51	4020	50 rpm	51	4020	50 rpm	51	4020
		100 rpm	67	2640	100 rpm	67	2640	100 rpm	67	2640
	HPMC Jel	50 rpm	42	15420	50 rpm	42	15420	50 rpm	42	15420
		100 rpm	49	9000	100 rpm	49	9000	100 rpm	49	9000
1. hafta	Carbomer Jel	50 rpm	42	6220	50 rpm	47	18540	50 rpm	60	17680
		100 rpm	48	3400	100 rpm	54	10640	100 rpm	64	9066
	Ksantan Zamkı Jel	50 rpm	58	4580	50 rpm	49	4150	50 rpm	58	4022
		100 rpm	64	2526	100 rpm	56	2342	100 rpm	62	2084
	HPMC Jel	50 rpm	44	16380	50 rpm	48	16270	50 rpm	65	14830
		100 rpm	49	8934	100 rpm	53	8830	100 rpm	71	8080
1. ay	Carbomer Jel	50 rpm	46	5810	50 rpm	51	20690	50 rpm	62	20490
		100 rpm	60	3260	100 rpm	56	10980	100 rpm	68	11120
	Ksantan Zamkı Jel	50 rpm	52	4860	50 rpm	42	4352	50 rpm	47	3540
		100 rpm	58	2710	100 rpm	62	3716	100 rpm	56	2086
	HPMC Jel	50 rpm	54	16140	50 rpm	58	14692	50 rpm	42	15320
		100 rpm	70	8990	100 rpm	70	8936	100 rpm	49	8936
2. ay	Carbomer Jel	50 rpm	54	4336	50 rpm	60	21048	50 rpm	60	24000
		100 rpm	70	2800	100 rpm	73	14760	100 rpm	69	13860
	Ksantan Zamkı Jel	50 rpm	40	3006	50 rpm	55	4432	50 rpm	*	-
		100 rpm	44	1780	100 rpm	60	2412	100 rpm	*	-
	HPMC Jel	50 rpm	40	3370	50 rpm	*	-	50 rpm	*	-
		100 rpm	58	2288	100 rpm	48	9640	100 rpm	*	-
3. ay	Carbomer Jel	50 rpm	47	5160	50 rpm	60	23648	50 rpm	58	22942
		100 rpm	52	2768	100 rpm	71	13790	100 rpm	70	13844
	Ksantan Zamkı Jel	50 rpm	40	3496	50 rpm	48	4864	50 rpm	*	-
		100 rpm	44	1925	100 rpm	64	3200	100 rpm	*	-
	HPMC Jel	50 rpm	60	3742	50 rpm	44	10742	50 rpm	*	-
		100 rpm	68	2152	100 rpm	51	6230	100 rpm	*	-

Tablo 4.11 Jel formülasyonlarının viskozite kontrolü bulguları

Tüm jel formülasyonların örnek preparatları, viskozite ölçümünün karıştırma hızına ters orantıda direnç gösterdiği, kuvvet arttıkça daha akışkan bir karakter gösterdikleri gözlemlendi. Carbomer jel formülasyonunun 4°C'de saklanan preparatlarının, ilk gün ölçümlerinin ardından viskozite kaybına uğradığı, 25 °C ve 40°'de saklanan preparatların viskozitelerini 3 ay boyunca koruyabildiği görüldü. Ksantan zamkının 4°C, 25°C ve 40°C'de saklanan preparatlarının sıcaklık ve zamana bağlı olarak viskozitelerinin değişmediği gözlemlendi. HPMC jelinin 1. Ay kontrolüne kadar stabilitesinin sıcaklığı bağlı olarak değişmediği, 2 ve 3. Ay kontrollerinde viskozitesinin belirgin bir şekilde düşüşe uğradığı saptandı. Organoleptik kontrollerde 40°C'de saklanan preparatta yüzeysel küf üremesine da rastlandığından, değişimin mikrobiyik kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Emul-jel formülasyonlarının viskozite kontrolü bulguları aşağıda verilmiştir.

Formülasyon	4°C			25°C			40°C			
	Rot. Hızı	Verim %	Değer cP	Rot. Hızı	Verim %	Değer cP	Rot. Hızı	Verim %	Değer cP	
1. gün	Carbomer Emul-Jel	50 rpm	58	3600	50 rpm	58	3600	50 rpm	58	3600
		100 rpm	63	1954	100 rpm	63	1954	100 rpm	63	1954
	Ksantan Zamkı Emul-Jel	50 rpm	44	1520	50 rpm	44	1520	50 rpm	44	1520
		100 rpm	52	898	100 rpm	52	898	100 rpm	52	898
	HPMC Emul-Jel	50 rpm	50	3400	50 rpm	50	3400	50 rpm	50	3400
		100 rpm	57	1938	100 rpm	57	1938	100 rpm	57	1938
1. hafta	Carbomer Emul-Jel	50 rpm	52	4150	50 rpm	60	3860	50 rpm	51	3420
		100 rpm	56	2340	100 rpm	68	2090	100 rpm	58	1944
	Ksantan Zamkı Emul-Jel	50 rpm	48	1600	50 rpm	62	1630	50 rpm	41	1264
		100 rpm	54	933	100 rpm	67	9210	100 rpm	46	670
	HPMC Emul-Jel	50 rpm	60	3860	50 rpm	41	3640	50 rpm	58	3040
		100 rpm	66	2128	100 rpm	50	2196	100 rpm	65	1610
1. ay	Carbomer Emul-Jel	50 rpm	42	4360	50 rpm	46	3274	50 rpm	50	2960
		100 rpm	50	2678	100 rpm	59	2098	100 rpm	62	1798
	Ksantan Zamkı Emul-Jel	50 rpm	46	1640	50 rpm	45	2400	50 rpm	49	2242
		100 rpm	58	1008	100 rpm	58	1546	100 rpm	58	1258
	HPMC Emul-Jel	50 rpm	48	4160	50 rpm	52	1380	50 rpm	56	2160
		100 rpm	60	2500	100 rpm	65	2080	100 rpm	70	1312
2. ay	Carbomer Emul-Jel	50 rpm	40	3180	50 rpm	43	3448	50 rpm	40	3212
		100 rpm	44	1764	100 rpm	56	2244	100 rpm	48	1920
	Ksantan Zamkı Emul-Jel	50 rpm	60	4810	50 rpm	58	2328	50 rpm	58	2336
		100 rpm	70	2824	100 rpm	60	1180	100 rpm	40	1588
	HPMC Emul-Jel	50 rpm	44	3520	50 rpm	44	3450	50 rpm	55	2216
		100 rpm	60	2424	100 rpm	51	2028	100 rpm	40	1612
3. ay	Carbomer Emul-Jel	50 rpm	60	3408	50 rpm	49	4010	50 rpm	62	3980
		100 rpm	72	2042	100 rpm	63	2576	100 rpm	72	2258
	Ksantan Zamkı Emul-Jel	50 rpm	48	4964	50 rpm	54	2694	50 rpm	59	2694
		100 rpm	56	2978	100 rpm	61	1506	100 rpm	45	994
	HPMC Emul-Jel	50 rpm	62	3540	50 rpm	43	3876	50 rpm	46	2794
		100 rpm	71	2064	100 rpm	52	2146	100 rpm	57	1858

Tablo 4.12 Emuljel formülasyonlarının viskozite kontrolü bulguları

Tüm emul-jel formülasyonların örnek preparatları, viskozite ölçümünün karıştırma hızına ters orantıda direnç gösterdiği, kuvvet arttıkça daha akışkan bir karakter gösterdikleri gözlemlendi. Carbomer emul-jelinin 3 ay boyunca sıcaklık ve zamana bağlı olarak viskozitesinin değişmediği görüldü. Ksantan zamkı emul-jel formülasyonunun 4°C'de saklanan preparatının özellikle 2 ve 3. Ay kontrollerinde viskozitelerinin arttığı saptandı. 25 °C ve 40°C'de saklanan preparatların viskozitelerinde belirgin bir değişiklik olmadığı görüldü. Bu durumun nedeninin ksantan zamkının sıcaklıkla viskozitesinin azalması olduğu söylenebilir. HPMC emul-jel formülasyonlarının sıcaklık ve zamanla viskozitelerinin değişmediği gözlemlendi.

Emulsiyon ve susuz krem formülasyonlarının viskozite kontrolü bulguları aşağıda verilmiştir.

Formülasyon	4°C			25°C			40°C			
	Rot. Hızı	Verim %	Değer cP	Rot. Hızı	Verim %	Değer cP	Rot. Hızı	Verim %	Değer cP	
1. gün	Y/S Emulsiyon	50 rpm	45	36200	50 rpm	45	36200	50 rpm	45	36200
		100 rpm	51	20540	100 rpm	51	20540	100 rpm	51	20540
	S/Y Emulsiyon	50 rpm	58	38700	50 rpm	58	38700	50 rpm	58	38700
		100 rpm	66	20010	100 rpm	66	20010	100 rpm	66	20010
	Susuz Krem	50 rpm	64	35040	50 rpm	64	35040	50 rpm	64	35040
		100 rpm	71	19162	100 rpm	71	19162	100 rpm	71	19162
1. hafta	Y/S Emulsiyon	50 rpm	*	-	50 rpm	*	-	50 rpm	42	29860
		100 rpm	*	-	100 rpm	*	-	100 rpm	49	17500
	S/Y Emulsiyon	50 rpm	*	-	50 rpm	*	-	50 rpm	60	30470
		100 rpm	*	-	100 rpm	*	-	100 rpm	66	17000
	Susuz Krem	50 rpm	*	-	50 rpm	48	38630	50 rpm	61	27480
		100 rpm	*	-	100 rpm	56	23700	100 rpm	70	14918
1. ay	Y/S Emulsiyon	50 rpm	*	-	50 rpm	*	-	50 rpm	39	15764
		100 rpm	*	-	100 rpm	*	-	100 rpm	51	9800
	S/Y Emulsiyon	50 rpm	*	-	50 rpm	*	-	50 rpm	*	-
		100 rpm	*	-	100 rpm	*	-	100 rpm	*	-
	Susuz Krem	50 rpm	*	-	50 rpm	40	35990	50 rpm	*	-
		100 rpm	*	-	100 rpm	54	24300	100 rpm	*	-
2. ay	Y/S Emulsiyon	50 rpm	*	-	50 rpm	*	-	50 rpm	*	-
		100 rpm	*	-	100 rpm	*	-	100 rpm	70	72700
	S/Y Emulsiyon	50 rpm	*	-	50 rpm	*	-	50 rpm	*	-
		100 rpm	*	-	100 rpm	*	-	100 rpm	*	-
	Susuz Krem	50 rpm	*	-	50 rpm	40	39990	50 rpm	*	-
		100 rpm	*	-	100 rpm	54	27000	100 rpm	*	-
3. ay	Y/S Emulsiyon	50 rpm	*	-	50 rpm	*	-	50 rpm	49	95640
		100 rpm	*	-	100 rpm	*	-	100 rpm	60	58558
	S/Y Emulsiyon	50 rpm	*	-	50 rpm	*	-	50 rpm	*	-
		100 rpm	*	-	100 rpm	*	-	100 rpm	*	-
	Susuz Krem	50 rpm	*	-	50 rpm	*	-	50 rpm	*	-
		100 rpm	*	-	100 rpm	*	-	100 rpm	*	-

Tablo 4.13 Emulsiyon ve susuz krem formülasyonlarının viskozite kontrolü bulguları

Emulsiyon ve susuz krem formülasyonlarının 2. Aydan itibaren 4°C ve 40°C'de saklanan preparatlarının ayrıştığı organoleptik bulgularda verilmişti. Diğer preparatların ise çok önemli bir kısmı, cilt üzerinde yağılmasına rağmen viskozimetre ile ölçümlenemedi. Vücut sıcaklığının kremleri kısmen eriterek sürülebilir hale getirdiğine dair görüşümüze, viskozitenin 4 °C'de hiç ölçümlenemezken 25 °C ve 40 °C'de kısmen ölçümlenebilmesi de desteklemektedir.

5. TARTIŞMA

Alfa Bisabolol; optik olarak aktif, esansiyel yağlardan doğrudan distilasyon yöntemi ile elde edilmiş, doymamış seskiterpen alkoldür. Tıbbi bitkilerden papatyanın (*Matricaria chamomilla*) başlıca aktif bileşeni olan Bisabolol yüzyıllardır geleneksel tıp formüllerinde kullanılmaktadır. Cildi stresin etkilerinden koruduğu ve tedavi ettiğinden özellikle topikal preparatlarda sıklıkla başvurulan bir moleküldür. Bebek ürünleri, traş sonrası ürünler, güneş sonrası vb. dermatolojik, kozmetik ve ev temizlik ürünü formülasyonlarında geniş çapta kullanılagelen bir aktif olmuştur.

Çevresel stresin cilt üzerinde oluşturduğu olumsuz koşullara karşı koruma elde etmek amacıyla antiinflamatuvar, antiirritan, antibakteriyel ve antialerjik ürünlerde sıklıkla tercih edilir. Farmasötik formülasyonlarda parfümleyici, penetrasyon artırıcı ve kurt düşürücü etkisi nedeniyle de kullanılır.

Yüksek miktarda AB içeren Alman papatyası dünyanın birçok bölgesinde her yerde deva (üniversal) ilaç (panacea) olarak görülmekte ve antiinfektif, antikanser, antiinflamatuvar, antiasetilkolinesteraz ve transdermal ilaç permeasyonunu artırıcı etkide olduğu bildirilmektedir. Ayrıca lösemi ve glioma hücre hatları ile yapılan çalışmalar, kanserleşmiş hücrelerde apoptozisi tetiklediğini ancak sağlam hücrelere sitotoksik etkide olmadığını kanıtlamıştır. Bu çalışmalar ışığında Alfa bisabololün deri yaşlanmasında önleyici ya da iyileştirici etkinliği olduğu ve UV kaynaklı yaşlanma belirtilerini geciktirici etkilerinden de bahsedilebilir.

Parfümleyici karakteri sayesinde böcek kovucu olarak meyve sineklerinde etkili olduğu bilinmektedir. Sarıhumma hastalığına sebep olan *Aedes aegypti* cinsi meyve sineği için larvasidal etkinliği kanıtlanmıştır.

Bunun yanında yeni dönem çalışmalarında Alfa Bisabololün pigmentasyon azaltıcı etkileri de bilim insanlarınca ortaya konmuştur.

Cosmetic Ingredient Review Komisyonu tarafından Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu'na (FDA) sunulan verilere göre 1997 yılında 184 FDA kayıtlı ürün piyasada bulunurken, bu sayı 2015 yılı itibariyle 999 adet ürüne ulaşmıştır. Sayıca bu denli artışın en önemli sebeplerinden bir tanesi Alfa Bisabololün oldukça etkin ve güvenli olması olarak kabul edilebilir.

Bu çalışmada alfa bisabololün antiinflamatuvar özellikleri göz önüne alınarak, cildi stresin olumsuz etkilerinden koruyacak, meydana gelmiş olumsuzlukları tedavi

edecek, kızarıklık, kaşıntı irritasyon gibi bulguları ortadan kaldıracak özellikte, alfa bisabololün tek aktif bileşen olarak kullanıldığı çeşitli topikal formülasyonlar geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada, öncelikle AB'nin fizikokimyasal özellikleri tayin edilmiştir. Analitik yöntem validasyon çalışmaları için AB'nin çözünürlük ortamı olarak tayin edilmiş olan, etanol, propilen glikol ve pH 7,4 fosfat tamponu (1:1:1 v/v) karışımında 201 nm'de absorbans verdiği saptanmıştır. Çözünürlük ortamı verileri ve Spektroskopi yöntemi ile AB'ün analitik yöntemi valide edilmiş; linearite, kesinlik (gün içi- günler arası), seçicilik ve doğruluk-tutarlılık açısından değerlendirilip yöntemin valide olduğuna kanaat edilmiştir.

Etkin madde olarak AB'ün kullanıldığı S/Y ve Y/S tipi emülsiyon krem, susuz krem ile Carbomer, Ksantan zamkı ve HPMC polimerleri kullanılarak jel ve emul-jel formülasyonları tasarlanarak yarı katı topikal formülasyonlar oluşturulmuştur. Bu formülasyonlarla in-vitro salım çalışmaları ve stabilite kontrolleri gerçekleştirilmiştir.

Formülasyonların salım profili ve verileri incelendiğinden yüksek aktif madde salımının Carbomer jel ve Carbomer emuljel formülasyonlarıyla gerçekleştiği saptandı. Her bir Franz hücreğine 0,5 gr preparat bırakılıp, teorik olarak 2500 mcg madde salımı gerçekleşmesi beklendi. Carbomer jeli ile 1632,8 mcg, Carbomer emul jeli ile 1590.2 mcg AB salımı gerçekleşti.

Polimer içeren formülasyonlardan Carbomer ve Ksantan zamkının jel (1632,817, 1218,180 mcg) ve emuljel (1590,276, 1222,945 mcg) formülasyonlarında belirgin bir farklılık yokken, HPMC polimerinin jel (1427,881) ve emuljeli (1208,647 mcg) arasında 220 mcg'lık bir aktif madde salımı farkı görüldü.

Öte yandan emülsiyon ve susuz krem formülasyonları jel ve emuljel formülasyonları ile kıyaslandığında, formülasyondaki su miktarı azaldıkça aktif maddenin salımında da azalma gerçekleştiği gözlemlendi.

Formülasyonların salım kinetiği hesaplamalarına göre tüm formülasyonların salım profilinin aktif madde için uygun olduğu görüldü. HPMC jel 0. derece, Carbomer emuljeli, ksantan zamkı emuljeli ve Y/S emülsiyon 1. derece, carbomer jeli, Ksantan zamkı jeli, HPMC emuljeli, S/Y emülsiyon ve susuz kremin Higuchi kinetiğine uygun salım yaptığı saptandı.

Jel formülasyonların formülasyon stabilitesi görsel olarak incelendiğinde ilk 1 ay herhangi bir değişiklik olmadığı, preparatların stabil olduğu gözlemlendi. 2 ve 3. ay gözlemlerinde HPMC ve Ksantan Zamkı ile hazırlanan preparatlarda yüzeysel küf üremesi gözlemlendiğinden takibi bırakıldı.

Emul-jel formülasyonlarının 3 aylık stabilite takibi sonucu herhangi bir kararsızlık tespit edilmedi.

Emulsiyon ve susuz krem formülasyonlarının 3 aylık takibi ile 4 ve 25 °C’de bekletilen preparatların organoleptik açıdan karakteristik özelliklerini korudukları, 40°’de bekletilen Y/S emulsiyon ve Susuz Krem preparatının bütünlüğünü koryuramadığı yani ayrışma gösterdiği tespit edildi.

Jel formülasyonların 3 aylık pH kontrolünde, Carbomer jelinin 4°C’deki preparatının pH değerinin 3 ay içerisinde 0.20 puanlık bir artış gösterdiği, buna karşılık 25 ve 40°C’de saklanan preparatlarda belirgin bir değişiklik göstermediği saptandı. Ksantan Zamkının 40°C’deki preparatı, organoleptik kontrollerdeki mikrobiyal üreme sebebiyle takibi bırakılmıştı. 40 °C’deki preparat ilk 1 ay için, 4 ve 25°C’deki preparatlar 3 ay boyunca pH değerinde belirgin bir artış olmadığı kaydedildi. HPMC formülasyonunun 4°C’de saklanan preparatının pH değerinde yaklaşık 0.20 puanlık bir düşüş gözlemlendi, 25°C’deki preparatın pH değerinin 3 aylık kontrol boyunca koruduğu, 40°C’de saklanan preparatın (takibi 1. Ay gerçekleşen mikrobiyal üreme nedeniyle bırakılmıştı) pH değerinde 1.hafta kontrolünde yaklaşık 0.20 puanlık artış olsa da 1. Ay kontrolünde bu artışın bertaraf olduğu gözlemlendi. Preparattaki bu tek ölçümlük artışın, hatalı ölçümden kaynaklandığını tahmin etmekteyiz.

Emul-Jel formülasyonların 3 aylık pH kontrolünde, Carbomer emul-jelinin 4, 25 ve 40°C’deki preparatlarının pH değerinin 0.20-0.30 puanlık bir artış gösterdiği tespit edildi. Nötr pH değerine oldukça yaklaşmış olması, bakteriyel üreme olasılığını düşündürse de viskozitede belirgin bir düşüş olmaması nedeniyle kesin bir görüş bildirilemedi. Ksantan Zamkının Emul-jel formülasyonunun 4°C’deki preparatın pH değeri 0.20 puan artmış, 25 °C’deki preparatın pH’sı yaklaşık olarak değişmemiş, 40 °C’deki preparatın pH’sının 0.20 puan düşmüş olduğu kaydedildi. HPMC emul-jel formülasyonunun tüm saklama sıcaklıklarındaki preparatları için 0.15-0.20 puanlık pH düşüşü gözlemlendi.

Emulsiyon ve susuz krem formülasyonu preparatlarının stabilite takibi verilerine göre Y/S tipi emulsiyon kremin pH derecesi 4 °C ve 25°C için 0.30 puan, 40°C için 0.20 puanlık bir artış gözlemlenmiştir. S/Y emulsiyon krem preparatlarının 4°C'de saklanan örnekleri ile 2 ve 3. Ay kontrolleri, 40 °C'deki preparatın 1-3. Ay kontrolleri ayrışma nedeniyle yapılmadı. Susuz krem formülasyonunun 25°C'de saklanan preparatının tüm ölçümleri arasında 0.20 puanlık oynama meydana geldiği görüldü. 4°C'deki preparat 1. Ay kontrolüne kadar ölçümlendirilebildi, ayrışma nedeniyle sonraki takipler gerçekleştirilemedi.

Tüm jel formülasyonların örnek preparatları, viskozite ölçümünün karıştırma hızına ters orantıda direnç gösterdiği, kuvvet arttıkça daha akışkan bir karakter gösterdikleri gözlemlendi. Carbomer jel formülasyonunun 4°C'de saklanan preparatlarının, ilk gün ölçümlerinin ardından viskozite kaybına uğradığı, 25 °C ve 40°'de saklanan preparatların viskozitelerini 3 ay boyunca koruyabildiği görüldü. Ksantan zankının 4°C, 25°C ve 40°C'de saklanan preparatlarının sıcaklık ve zamana bağlı olarak viskozitelerinin değişmediği gözlemlendi. HPMC jelinin 1. Ay kontrolüne kadar stabilitesinin sıcaklığı bağlı olarak değişmediği, 2 ve 3. Ay kontrollerinde viskozitesinin belirgin bir şekilde düşüşe uğradığı saptandı. Organoleptik kontrollerde 40°C'de saklanan preparatta yüzeysel küf üremesine da rastlandığından, değişimin mikrobiyik kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Tüm emul-jel formülasyonların örnek preparatları, viskozite ölçümünün karıştırma hızına ters orantıda direnç gösterdiği, kuvvet arttıkça daha akışkan bir karakter gösterdikleri gözlemlendi. Carbomer emul-jelinin 3 ay boyunca sıcaklık ve zamana bağlı olarak viskozitesinin değişmediği görüldü. Ksantan zankı emul-jel formülasyonunun 4°C'de saklanan preparatının özellikle 2 ve 3. Ay kontrollerinde viskozitelerinin arttığı saptandı. 25 °C ve 40°C'de saklanan preparatların viskozitelerinde belirgin bir değişiklik olmadığı görüldü. Bu durumun nedeninin ksantan zankının sıcaklıkla viskozitesinin azalması olduğu söylenebilir. HPMC emul-jel formülasyonlarının sıcaklık ve zamanla viskozitelerinin değişmediği gözlemlendi.

Emulsiyon ve susuz krem formülasyonlarının 2. Aydan itibaren 4°C ve 40°C'de saklanan preparatlarının ayrıştığı organoleptik bulgularda verilmişti. Diğer preparatların ise çok önemli bir kısmı, cilt üzerinde yağılmasına rağmen viskozimetre ile ölçülenemedi. Vücut sıcaklığının kremleri kısmen eriterek sürülebilir hale getirdiğine

dair görüşümüzü, viskozitenin 4 °C’de hiç ölçümlenemezken 25 °C ve 40 °C’de kısmen ölçümlenebilmesi de desteklemektedir.

Tüm bu veriler ışığında; salım profili ve kinetiği, stabilite özellikleri ve kozmetik kullanım amacı da düşünülerek alfa bisabolol için en uygun formülasyonun Carbomer Jeli ve Carbomer emuljeli olduğunu öne sürmekteyiz.



KAYNAKLAR

Ağabeyoğlu İ., 2002. Kontrollü Salımın Farmakokinetik Temelleri. Gürsoy A.Z., editor. Kontrollü Salım Sistemleri. İstanbul: Elma Bilgisayar ve Ambalaj San. Tic. Ltd. Şti. Bölüm 1.

Alvarez-Gonzalez I, Uc-Artigas E, Moreno LM, Madrigal-Bujaidar E (2006) Inhibitory effect of alpha-bisabolol on the genotoxic damage induced by daunorubicin in mouse. *Toxicol Lett* 164:S268

Anter J., Romero-Jiménez M., Fernández-Bedmar Z., Villatoro-Pulido M., Analla M., Alonso-Moraga A, and Muñoz-Serrano A. (2011), Antigenotoxicity, Cytotoxicity, and Apoptosis Induction by Apigenin, Bisabolol, and Protocatechuic Acid. *Journal of Medicinal Food* Vol. 14, No. 3

Antonella Rigo, Fabrizio Vinante (2016), The antineoplastic agent α -bisabolol promotes cell death by inducing pores in mitochondria and lysosomes. *Apoptosis*, Volume 21, Issue 8, pp 917–927

Aron de Miranda H. Alves, Juan Carlos R.Gonçalves, Jader Santos Cruz Demetrius Antônio M.Araújoac (2010), Evaluation of the sesquiterpene (–)- α -bisabolol as a novel peripheral nervous blocker. *Neuroscience Letters* Volume 472, Issue 1, Pages 11-15

Bartosova L, Bajgar J (2012), Transdermal Drug Delivery In Vitro Using Diffusion Cells. *Current Medicinal Chemistry* 19(27):4671-7.

Baylac S, Racine P (2003) Inhibition of 5-lipoxygenase by essential oils and other natural fragrant extracts. *Int J Aromather* 13:138–142

Berry M (1995) The chamomiles. *Pharm J* 254:191–193

Bezerra S.B., Leal L.K.A.M, Nogueira N.A.P., and Campos A.R. (2009), Bisabolol-Induced Gastroprotection Against Acute Gastric Lesions: Role of Prostaglandins, Nitric Oxide, and K⁺ATP Channels. *Journal of Medicinal Food* Vol. 12, No. 6

Bhatia S.P., McGinty D., Letizia C.S., Api A.M. (2008), Fragrance material review on a-bisabolol. *Food and Chemical Toxicology* 46 (2008) S72–S76

Blumenberg M., Tomic-Canic M., (1997). Human epidermal keratinocyte: keratinization processes. In: Zahn H, Jolles HHP, eds. Formation and structure of human hair. Birkhauser Verlag: Basel 1-29.

Braga PC, Dal Sasso M, Fonti E, Culici M (2009) Antioxidant activity of bisabolol: inhibitory effects on chemiluminescence of human neutrophil bursts and cell-free systems. *Pharmacology* 83:110–115

Brehm-Stecher BF, Johnson EA (2003) Sensitization of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* to antibiotics by the sesquiterpenoids nerolidol, farnesol, bisabolol, and apritone. *Antimicrob Agents Chemother* 47:3357–3360

Brunke EJ, Hammaerschmidt FJ (1985) Constituents of the essential oil of *Salvia stenophylla*—first identification of the (?) α -bisabolol in nature. In: Svendsen AB, Scheffer JJC (eds) *Essential oils and aromatic plants*. Martinus Nijhoff/Dr. Junk W

Cavalieri E, Mariotto S, Fabrizi C, Carcereri de Prati A, Gottado R, Leone S, Berra LV, Lauro GM, Ciampa AR, Suzuki H (2004) α -Bisabolol, a nontoxic compound, strongly induces apoptosis in glioma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 315:589–594

Cornwell PA, Barry BW (1994) Sesquiterpene components of volatile oils as skin penetration enhancers for the hydrophilic permeant 5-fluorouracil. *J Pharm Pharmacol* 46:261–269

De Souza AT, Benazzi TL, Grings MB, Cabral V, da Silva EA, Cardozo-Filho L, Antunes OAC (2008) Supercritical extraction process and phase equilibrium of Candeia (*Eremanthus erythropappus*) oil using supercritical carbon dioxide. *J Supercrit Fluids* 47:182–187

Değim T., 2004 *Modern Farmasötik Teknoloji, Deriden Emilim ve Deriye Uygulanan Yarı Katı Preparatlar*, Bölüm 18.

Duke JA, Bogenschutz-Godwin MJ, DuCellier J, Duke P-AK (2002) *Handbook of medicinal herbs*, 2nd edn. CRC Press, Boca Raton

Fiume M. M. (2017), Bisabolol. *International Journal of Toxicology* 2017, Vol. 36(Supplement 2) 24S-25S

Forrer M, Kulik E. M., Filippi A., Waltimo T. (2012), The antimicrobial activity of α -bisabolol and tea tree oil against *Solobacterium moorei*, a Gram-positive bacterium associated with halitosis. *Archives of Oral Biology* 58 10-16

Furtado RF, De Lima MGA, Neto MA, Bezerra JNS, Silva EMG (2005) Atividade larvicida de óleos essenciais Contra *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae). *Neotrop Entomol* 34:843–847

Gennaro A., editor. Remington's Pharmaceutical Sciences. 18th Ed. Easton: Mack Publishing Co.1676-1693.

Gomes-Carneiro M. R, Dias DMM, De-Oliveira ACAX, Paumgarten FJR (2005) Evaluation of mutagenic and antimutagenic activities of α -bisabolol in the Salmonella/microsome assay. *Mutat Res* 585:105–112

Guy P. P. Kamatou • Alvaro M. Viljoen (2009), A Review of the Application and Pharmacological Properties of α -Bisabolol and α -Bisabolol-Rich Oils. *J Am Oil Chem Soc* (2010) 87:1–7 DOI 10.1007/s11746-009-1483-3

Harborne JB, Toma's-Barbera'n FA (1991) Ecological chemistry and biochemistry of plant terpenoids. Oxford University Press, New York Publishers, Dordrecht, pp 37–43

Herna'ndez-Ceruelos A, Sa'nchez-Gutie'rrez M, Mojica-Villegas A, Chamorro-Cevallos G (2007) Chemoprotection of fertility by chamomile essential oil over the toxic effect. *Toxicol Lett* 172:S185–S186 Longer M.A., Robinson J.R., 1990. Sustained-Release Drug Delivery Systems.

Higuchi T., 1963. Mechanism of sustained-action medication, Theoretical analysis of rate of release of solid dispersed in solid matrices. *J Pharm Sci* 52:1145-1149.

Isaac O, Thiemer K (1975) [Biochemical studies on camomile components/III. In vitro studies about the antipeptic activity of (-)- α -bisabolol (author's transl)]. *Arzneimittelforschung* 25:1352–1354

Issac O (1979) Pharmacological investigations with compounds of chamomile. I. On the pharmacology of (-)- α -bisabolol and bisabolol oxides (review). *Planta Med* 35:118–124

Kadir R, Barry BW (1991) α -Bisabolol, a possible safe penetration enhancer for dermal and transdermal therapeutics. *Int JPharm* 70:87–94

Kamatou GPP, Viljoen AM, Lourens ACU, Bas,er KHC, Demirci B, Lindsey KL, Van Staden J, Steenkamp P (2005) The in vitro pharmacological activities and a chemical investigation of three South African *Salvia* species. *J Ethnopharmacol* 102:382–390

Khan G.M., Zhu J.B., 1999. Studies on drug release kinetics from ibuprofen–carbomer hydrophilic matrix tablets: influence of co-excipients on release rate of the drug. *J. Contr. Rel.* 57:197-203

Kim S., Jung E., Young-Ho Park J. H., Lee J., Park D.; 2011; Inhibitory effects of (-)- α -bisabolol on LPS-induced inflammatory response in RAW264.7 macrophages; *Food and Chemical Toxicology* 49 (2011) 2580–2585

Koch C, Reichling J, Kehm R, Sharaf MM, Zentgraf H, Schnee J, Schnitzler P (2008) Efficacy of anise oil, dwarf-pine oil and chamomile oil against thymidine-kinase-positive and thymidinekinase- negative herpesviruses. *J Pharm Pharmacol* 60:1545–1550

Koch C, Reichling J, Schnee J, Schnitzler P (2008) Inhibitory effect of essential oils against herpes simplex virus type 2. *Phytotherapy* 15:71–78

Madhavan BN (1999) Final report on the safety assessment of bisabolol. *Int J Toxicol* 18(Suppl. 3):33–40 11.

Merck KGaA, Bisabolol Product Information File

Morris JA, Khettry A, Seitz EW (1979) Anti-microbial activity of aroma chemicals and essential oils. *J Am Oil Chem Soc* 56:595–603

Niederhofer H (2009) Observational study: Matricaria chamomilla may improve some symptoms of attention-deficit hyper activity disorder. *Phytotherapy* 16:284–286

Önder M., Öztaş M. O., 2010. *Kozmetoloji Bilimi*, Yazan Y. Editör. *Kozmetoloji ve Deri*, Bölüm 2.

Piochon M, Legault J, Gauthier C, Pichette A (2009) Synthesis and cytotoxicity evaluation of natural α -bisabolol β -D-fucopyranoside and analogues. *Phytochemistry* 70:228–236

Safayhi H, Sabieraj J, Sailer E, Chamazulene AH (1994) An antioxidant-type inhibitor of leukotriene B₄ formation. *PlantaMed* 60:410–413

Sell CS (1999) Ingredients for the modern perfumery industry. In: Pybus DH, Sell CS (eds) *The chemistry of fragrances*. The Royal Society of Chemistry, UK

Siegenthaler G, Saurat JH, Ponc M (1988) Terminal differentiation in cultured human keratinocytes is associated with increased levels of cellular retinoic acid-binding protein. *Exp Cell Res* 178:114–126

Tobin, D.J. (2006), *Biochemistry of human skin—our brain on the outside*, *Chemical Society Reviews*, 35, 52-67.

Van Zyl RL, Seatholo ST, Van Vuuren SF, Viljoen AM (2006) The biological activities of 20 nature identical essential oil constituents. *J Essent Oil Res* 18:129–133

Viljoen AM, Gono-Bwalya AB, Kamatou GPP, Bas,er KHC, Demirci B (2006) The essential oil komposition and chemotaxonomy of *Salvia stenophylla* and its allies *S. repens* and *S. runcinata*. *J Essent Oil Res* 18:37–45

Villegas LF, Marc,alo A, Martin J, Ferna´ndez ID, Maldonado H, Vaisberg AJ, Hammond GB (2001) (?)-epi-Alpha-bisabolol [correction of bisbolol] is the wound-healing principle of *Peperomia galioides*: investigation of the in vivo wound-healing activity of related terpenoids. *J Nat Prod* 64:1357–1359

Yener G., 2004, *Farmasötik Teknoloji-Temel Konular ve Dozaj Şekilleri*. Gürsoy A.Z., editör. *Merhemler, Kremler, Jeller ve Patlar*, Bölüm 22.

Yonzon M, Dong JL, Yokochi T, Kawano Y, Nakahara T (2005) Antimicrobial activities of essential oils of Nepal. *J Essent Oil Res* 17:107–111

Zheng Y, Niyonsaba F, Ushio H, Ikeda S, Nagaoka I, Okumura K, Ogawa H (2008) Microbicidal protein psoriasin is a multifunctional modulator of neutrophil activation. *Immunology* 124:357–367

HAM VERİLER



FORMLAR

ETİK KURUL KARARI



PATENT HAKKI İZİNİ



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ALFA BİSABOLOL İÇEREN FARKLI TOPİKAL PREPARATLARININ HAZIRLANMASI VE OPTİMİZASYONU

ORJİNALLİK RAPORU

% 10 BENZERLİK ENDEKSİ	% 10 İNTERNET KAYNAKLARI	% 2 YAYINLAR	% 2 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
----------------------------------	---------------------------------------	------------------------	--------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 6
2	www.e-kutuphane.teb.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	www.banrep.gov.co İnternet Kaynağı	<% 1
4	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	<% 1
5	tel.archives-ouvertes.fr İnternet Kaynağı	<% 1
6	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
8	www.slideserve.com İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Merve	Soyadı	Öztürk
Doğ.Yeri	Bakırköy	Doğ.Tar.	29.07.1988
Uyruğu	TC	TC Kim No	72262109784
Email	tuncmerve@hotmail.com	Tel	05388247747

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İÜ Farmasötik Teknoloji ABD Kozmetoloji Programı	2018
Lisans	İÜ Moleküler Biyoloji ve Genetik	2010
Lise	Vefa Lisesi	2006

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Ar-Ge Müdürü	Sanitrum Biyoteknoloji AŞ	2017-2018
2.	Medikal Müdür	Via Kozmetik ve Gıda Ltd Şti.	2015-2016
3.	Uygulama Lab. Sorumlusu	Ejder Kimya Danışmanlık Ltd. Şti.	2012-2015

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	ÜDS 75	
Almanca	Zayıf	Zayıf	Zayıf		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	72	75	75
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	Çok iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Müzik, yemek

