

**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİRİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SAÇA UYGULANAN KOZMETİK ÜRÜNLERDE SIVI
KRİSTAL KULLANARAK ETKİNLİĞİN
ARTIRILMASINA YÖNELİK ÇALIŞMA**

Ecz. Kamer MUT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Altan YÜKSEL

MERSİN-2008

**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİRİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SAÇA UYGULANAN KOZMETİK ÜRÜNLERDE SIVI
KRİSTAL KULLANARAK ETKİNLİĞİN
ARTIRILMASINA YÖNELİK ÇALIŞMA**

Ecz. Kamer MUT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Altan YÜKSEL

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından BAB-SBE ET(KM) 2007-1 YL nolu proje olarak desteklenmiştir.

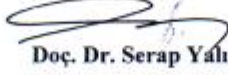
Tez No:.....

Mersin-2008

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “Saça Uygulanan Kozmetik Ürünlerde Sıvı Kristal Kullanılarak Etkinliğin Arttırılmasına Yönelik Çalışma” başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18/06/2008



Doç. Dr. Serap Yalın

Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı

Jüri Başkanı



Yrd. Doç. Dr. Nefise Özlen Şahin

Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi



Yrd. Doç. Dr. Altan Yüksel

Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulununtarih vesayılı kararı ile kabul edilmiştir.



TEŞEKKÜR

Tez projemle ilgili çalışmaların yürütülmesi ve yönlendirilmesinde bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Altan Yüksel'e şükranlarımı ve saygılarımı sunarım.

Tüm tez sürem boyunca ihtiyacım olan her an desteğine ve bilgisine başvurduğum Sayın Yrd. Doç. Dr. Nefise Özlen Şahin'e çok teşekkür ederim.

Pantenolün IR spektrumu çekilmesinde destek olan Farmasötik Kimya Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Öztekin Algül'e çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamın tüm aşamalarında ihtiyacım olan her an desteğini esirgemeyen değerli arkadaşım Araş. Gör. Tuba Cüez'e teşekkür ederim.

Aynı dönem tez çalışmalarına başladığımız Araş. Gör. Cankat Erdoğan'a desteğinden dolayı teşekkür ederim. Tez çalışmam süresince desteğini esirgemeyen Araş. Gör. Belma Korkmaz'a ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hiçbir zaman sevgi, anlayış ve desteğini esirgemeyen, tüm tez süresi boyunca her konuda destek olan aileme sevgi ve saygılarımı sunarım.

Bu tez esnasında doğrudan veya dolaylı olarak emeği geçen herkese çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	2
2.1 Sıvı Kristaller	2
2.1.1 Sıvı Kristallerin Tanımı	2
2.1.2 Sıvı Kristallerin Sınıflandırılması	3
2.1.3 Sıvı Kristallerin Özellikleri	4
2.1.4 Sıvı Kristallerin Tanınması	5
2.1.4.1 Polarize Işık Mikroskobu Yöntemi	5
2.1.4.2 X-Işını Difraktometrisi	6
2.1.4.3 Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi	6
2.1.4.4 Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi	6
2.1.5 Sıvı Kristallerin Avantajları	6
2.2 Emülsiyonlar	8
2.2.1 Emülsiyon Tipleri	8
2.2.2 Emülsiyonların Hazırlanması	9
2.2.3 Emülsiyonların Üstünlükleri	9
2.2.4 Emülsiyonların Klinikte Uygulamaları	10
2.2.5 Yüzey Etkin Maddeler	10
2.2.5.1 Yüzey Etkin Maddelerin Sınıflandırılması	11
2.2.5.1.1 Amfoterikler	11
2.2.5.1.2 Anyonikler	11

2.2.5.1.3 Katyonikler	11
2.2.5.1.4 Noniyonikler	12
2.2.5.2 Yüzey Etkin Madde Seçimi	12
2.3 Pantenol	13
2.3.1 Pantenolün Tanımı	13
2.3.2 Pantenolün Fizikokimyasal Özellikleri	14
2.3.3 Pantenolün Metabolizması	14
2.3.3.1 Absorbsiyonu ve Biyoyararlanımı	14
2.3.3.2 Dağılma	15
2.3.3.3 Metabolizma	15
2.3.3.4 Atılma	15
2.3.4 Etkileşimleri	15
2.3.5 Endikasyonları	15
2.3.6 Kontrendikasyonları	15
2.3.7 Kullanım Dozu	16
2.3.8 Yan Etkileri	16
2.3.9 Miktar Tayin Yöntemleri	16
2.3.10 Pantenolün Saç ve Vücut Bakımında Kullanım oranları	17
2.4 Saç	17
2.4.1 Saçın Yapısı	17
2.4.1.1 Kütikül	18
2.4.1.2 Korteks ve Medulla	19
2.4.2 Kılın Kimyasal Yapısı(kozmetoloji)	19
2.4.2.1 Protein	20
2.4.2.2 Lipitler	20
2.4.2.3 Eser Elementler	20
2.4.3 Kılın Fiziksel Özellikler	21
2.4.3.1 Renk	21
2.4.3.2 Parlaklık	21
2.4.3.3 Esneklik	21
2.4.3.4 Statik Elektrik	21
2.4.3.5 Nem Oranı	22

2.4.3.6 Porozite	22
2.4.4 Saç Etkileyen Çevresel Faktörler	22
2.4.5 Saç Üzerinde Kullanılan Ürünler	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1 Gereç	23
3.2 Yöntem	23
3.2.1 Etkin Madde Üzerinde Yapılan Çalışmalar	23
3.2.1.1 Pantenolün UV Spektrumunun Belirlenmesi	24
3.2.1.2 Pantenolün IR Spektrumunun Belirlenmesi	24
3.2.1.3 Pantenolün Standart Eğrisinin Hazırlanması	24
3.2.2 Formülasyon Üzerinde Yapılan Çalışmalar	25
3.2.2.1 Formülasyon Çalışmaları	25
3.2.2.2 Üçgen Faz Diyagramlarının Hazırlanması	30
3.2.2.3 Formülasyonların Hazırlanması	31
3.2.2.4 Preparatlarda Sıvı Kristal Oluşumunun Tespiti	32
3.2.2.5 Formülasyonlarda Stabilite Çalışması	32
3.2.2.6 Pantenol İçeren Formülasyonların Topik Amaçlı	33
Kullanılmak Üzere Salım Profilinin İncelenmesi	
3.2.3 Saç Örnekleriyle İlgili Çalışmalar	33
3.2.3.1 İşlem Görmemiş Saç Teli Kalınlıklarının Ölçülmesi	33
3.2.3.2 Saç Tellerine Numune Uygulanması	33
3.2.3.3 Numune Sürülmüş Saç Teli Kalınlıklarının Ölçülmesi	34
4. BULGULAR	35
4.1 Etkin Madde Üzerinde Yapılan Çalışmalar	35
4.1.1 Pantenolün UV Spektrumunun Belirlenmesi	35
4.1.2 Pantenolün IR Spektrumunun Belirlenmesi	35
4.1.3 Pantenolün Standart Eğrisinin Belirlenmesi	35
4.2 Preparatın Hazırlanmasına İlişkin Bulgular	37
4.3 Preparatların Saça Uygulanmasıyla İlgili Bulgular	40
4.4 Stabilite Çalışmasına Ait Bulgular	43
4.5 Franz Hücresi İle Yapılan Salım Değerlerine Ait Bulgular	44
	45

5. TARTIŞMA	
5.1 Etken Maddeye Ait Bulguların Değerlendirilmesi	46
5.2 Etken ve Yardımcı Madde Seçiminin Değerlendirilmesi	46
5.3 Formülasyonların Hazırlanması Üzerinde Yapılan Çalışmalar	47
5.4 Hazırlanan Sıvı Kristallerle Preparatif Çalışmalar	48
5.5 Stabilite Çalışması Ait Bulguların Değerlendirilmesi	48
5.6 Franz Hücresiyle Salım Profilinin Belirlenmesine Ait Bulguların	49
Değerlendirilmesi	
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR	51
ÖZGEÇMİŞ	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	Sıvı kristallerin yapısı	2
Şekil 2.2	Sıvı kristal çeşitleri	3
Şekil 2.3	Pantenolün kimyasal yapısı	13
Şekil 2.4	Pantotenik asidin kimyasal yapısı	13
Şekil 2.5	Saçın yapısı	18
Şekil 3.1	Üçgen faz diyagramı	31
Şekil 4.1	Pantenole ait UV Spektrumu	35
Şekil 4.2	Pantenole ait IR spektrumu	36
Şekil 4.3	Pantenole ait standart eğri	36
Şekil 4.4	Sıvı kristal hazırlamak için seçilen noktaların üçgen faz diyagramında gösterimi	37
Şekil 4.5	Hint yağı/Texapone/Su kullanarak hazırlanan numunelerde sıvı kristal oluşumunun üçgen faz diyagramında gösterilmesi	38
Şekil 4.6	Hint yağı/SLS/Su kullanarak hazırlanan numunelerde sıvı kristal oluşumunun üçgen faz diyagramında gösterilmesi	38
Şekil 4.7	Sıvı vazelin/SLS/Su kullanarak hazırlanan numunelerde sıvı kristal oluşumunun üçgen faz diyagramında gösterilmesi	39
Şekil 4.8	Sıvı vazelin/Texapone/Su kullanarak hazırlanan numunelerde sıvı kristal oluşumunun üçgen faz diyagramında gösterilmesi	39
Şekil 4.9	Sıvı kristal formülasyona ait salım profili	44
Şekil 4.10	Emülsiyon formülasyona ait salım profili	44

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1	Yüzey etkin maddelerin HLB değerleri	12
Çizelge 2.2	Pantotenik asidin kullanım dozları	16
Çizelge 2.3	Pantenolün saç ve vücut bakım ürünlerinde kullanım oranları	17
Çizelge 3.1	Hazırlanan formülasyon yüzdeleri	25
Çizelge 3.2	Kullanılan maddelere göre formülasyon içerikleri	25
Çizelge 3.3	Pantenol eklenmiş formülasyon içerikleri	26
Çizelge 3.4	A0 formülasyonundaki madde miktarları	26
Çizelge 3.5	B0 formülasyonundaki madde miktarları	27
Çizelge 3.6	C0 formülasyonundaki madde miktarları	27
Çizelge 3.7	D0 formülasyonundaki madde miktarları	28
Çizelge 3.8	A formülasyonundaki madde miktarları	28
Çizelge 3.9	B formülasyonundaki madde miktarları	29
Çizelge 3.10	C formülasyonundaki madde miktarları	29
Çizelge 3.11	D formülasyonundaki madde miktarları	30
Çizelge 4.1	İşlem görmemiş saç teli kalınlıkları	40
Çizelge 4.2	Hazırlanan formülasyon içerikleri	40
Çizelge 4.3	Sıvı kristal içeren numune uygulanmış saç kalınlıkları ölçüm değerleri	41
Çizelge 4.4	Sıvı kristal içeren numune uygulanıp yıkanmış saç kalınlıkları ölçüm değeri	41
Çizelge 4.5	Emülsiyon içeren numune uygulanmış saç kalınlığı ölçüm değerleri	42
Çizelge 4.6	Emülsiyon içeren numune uygulanıp yıkanmış saç kalınlığı ölçüm değerleri	42
Çizelge 4.7	60 °C' de stabilite çalışmasına ait bulgular, LC: Sıvı Kristal, E: Emülsiyon	43
Çizelge 4.8	4 °C' de stabilite çalışmasına ait bulgular	43

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CoA	Koenzim A
DSC	Diferansiyel tarama kalorimetrisi
HLB	Hidrofil lipofil denge
E	Emülsiyon
LC	Sıvı kristal
NMR	Nükleer magnetik rezonans
RIA	Radyoimmunoassay
s/y	su/yağ
s/y/s	su/yağ/su
SLS	Sodyum lauril sülfat
USP	Amerikan Farmakopesi
y/s	yağ/su
y/s/y	yağ/su/yağ
YEM	Yüzey etkin madde

ÖZET

Saça Uygulanan Kozmetik Ürünlerde Sıvı Kristal kullanılarak Etkinliğin Arttırılmasına Yönelik Çalışma

Bu çalışmada kozmetik endüstrisinde saç bakım ürünlerine sıkça katılan pantenolun sıvı kristal formları hazırlanmıştır. Pantenol, saçı kırılmaya, yıpranmaya karşı korur. Pantenol, yıpranmış saç üzerinde iyileştirici ve saç hacmini artırıcı etkilerinden dolayı kozmetik alanında geniş bir kullanım alanı bulmaktadır. Çalışma süresince saç üzerinde daha kalıcı olan ince bir film tabakası halinde homojen yayılan, emülsiyonların stabilite ve homojenite problemlerini göstermeyen, pantenolün sıvı kristal yapı içerisinde tutulduğu formülasyonlar hazırlanmıştır. Bu amaçla yağ fazı olarak sıvı vazelin ve hint yağı, yüzey etken madde olarak sodyum lauril sülfat ve teksapon kullanılarak hazırlanan üçgen faz diyagramlarında sıvı kristal bölgeler belirlenerek pantenol içeren sıvı kristaller hazırlanmıştır. Bu sıvı kristal formülasyonlar üzerinde salım, viskozite gibi kontroller yapılarak seçilen formüller in vitro olarak çeşitli saç tiplerine uygulanmış ve emülsiyonlara göre saç üzerinde daha kalıcı bir film oluşturduğu ve yıkamayla uzaklaştırılmaya daha fazla direnç gösterdiği gösterilmiştir.

ABSTRACT

A Study for Enhancement of the Efficacy Using Liquid Crystals in Hair Cosmetic Products

In this study, liquid crystal forms of panthenole which has been widely used in the formulation of hair care products in cosmetic industry were prepared. Panthenole protects hair against hair breakage and damage. Panthenole has wide usage in the field of cosmetics as it possesses treating and volumizing effect on damaged hair. Liquid crystal formulations bearing panthenole which form more stable and homogenously spreading thin film layer on hair follicles have been prepared throughout the study. These formulations do not exhibit the stability and homogeneity problems of conventional emulsions. For this purpose, liquid paraffin and castor oil were used as the oil phase whereas sodium lauryl sulfate and texapon were included to the formulations as surface active agents. Triangular phase diagrams were prepared to determine the regions in which liquid crystals form. Later, the panthenole bearing formulations were prepared. Those formulations selected according to the outcome of the release and viscosity studies were applied on varies types of hair and their effect was compared to conventional emulsions. It was found out that the formulations of liquid crystals bearing panthenole form more permanent film layer on hair follicles and are more resistant to water upon washing up.

1. GİRİŞ

Saç, fonksiyonel olarak insan organizmasında çok büyük bir işleve sahip olmasa da sosyal yaşamdaki ve insan psikolojisindeki etkileri çok yoğundur. Günümüz modern insanı saçı estetik unsur yanında bir moda aracı hatta bireyler arasındaki bir iletişim aracı olarak kullanmaktadır. Bu nedenle piyasada saça uygulanan ve saç bakım ürünleri kozmetik ürünler içinde temizlik ürünlerinden sonra en yaygın kullanıma sahiptir.

Pantenol, günümüz saç bakım ürünlerinde pantotenik asidin biyolojik etkilerini göstermek üzere provitamin olarak kullanılan, saç bakım ürünlerine yaygın bir şekilde ilave edilen bir maddedir. Günümüz saç bakım ürünlerinin hemen her türdeki dozaj formuna katılabilmektedir. Saça etkileri saçı koruyucu, kırılmaya karşı engelleyici, yıpranmış saçlarda düzeltici ve önemli bir şekilde saç hacmini çoğaltıcı olarak sıralanabilir. Bunun yanında suda çözünür bir madde olması nedeniyle saçın yıkanması esnasında suyla uzaklaşmakta ve yeterli etkinlik elde edilememektedir. Sıvı kristaller ise günümüz kozmetik endüstrisinde gittikçe popülerlik kazanan ve uygulama alanı bulan yapılardır. Su ve yağ fazını, emülsiyonlara göre daha düzgün, daha homojen, stabilite problemleri daha az bir şekilde bir araya getiren yapılar olarak çok geniş bir kullanım alanı bulmaktadır. Emülsiyonlardan farklı olarak tek tür bir madde gibi davranması, saç gibi uygulanması zor yüzeylere homojen yayılmasını, istenen ölçüde bir film oluşturabilmesini ve emülsiyonlara göre daha kalıcı bir şekilde içerisindeki maddeleri yüzeyde vermesini sağlamaktadır.

Çalışmamızda saç bakım ürünleri içerisinde yaygın olarak kullanılan pantenolün sıvı kristal formlarının hazırlanarak günümüz preparatlarından farklı bir yaklaşımla daha etkin kullanılabilir bir formulasyon geliştirilmesi hedeflenmiştir.

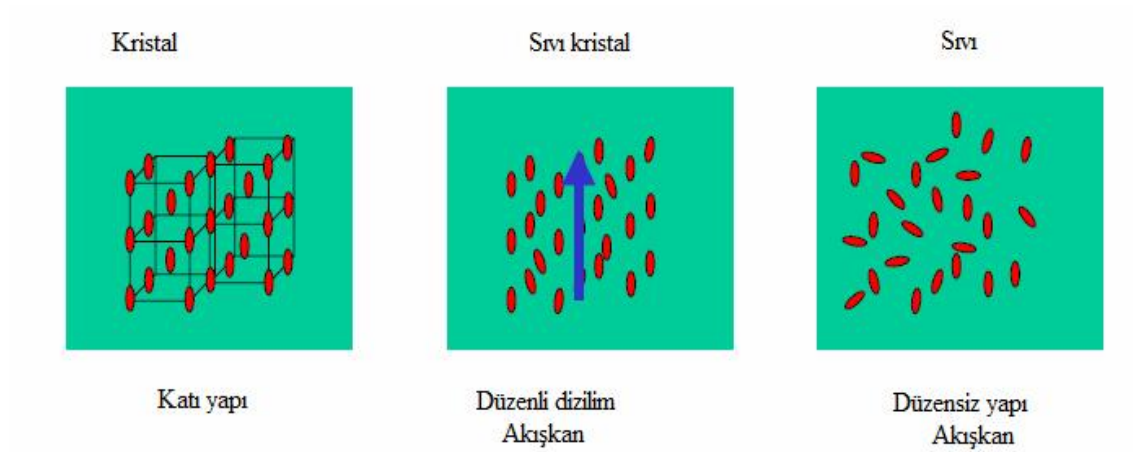
Çalışmamızın hedefi doğrultusunda öncelikle pantenol ile üçgen faz diyagramları oluşturularak sıvı kristal fazın hazırlanmasına çalışılmıştır. Hazırlanan sıvı kristaller üzerinde preparatif olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirleyebilmek için viskozluk ölçümleri ve Franz hücresinden salım deneyleri yapılmıştır. Daha sonra oluşturulan formüllerin saç üzerinde etkilerini görebilmek için seçilen formüller çeşitli saç tiplerine uygulanmış ve sonuçları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Sıvı Kristaller

2.1.1. Sıvı Kristallerin Tanımı

Sıvı kristaller, katı kristallerin düzenli sıralanmış yapısı ile izotropik sıvılar arasında bir geçiş formudur(1). Sıvı kristaller katıların optik özelliklerini(anizotropi, birefringence), sıvıların mekanik özelliklerini(akıcılık, yüzey gerilimi) gösterirler(2). Sıvı kristaller termodinamik olarak stabildirler ve erimenin tamamlanmadığı faz olarak ifade edilebilirler(3).



Şekil 2.1. Sıvı kristallerin yapısı

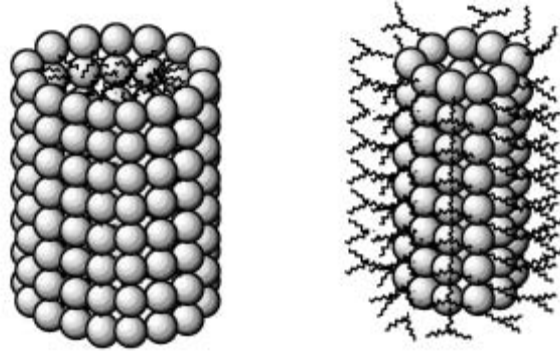
Sıvı kristaller, mezomorfik faz ya da sıvı kristalin faz olarak da adlandırılmaktadır. Sıvılar ve katılar arasında geçiş fazıdır ve her iki fazın özelliklerini taşırlar. Emülsiyonlarda üçüncü faz olarak değerlendirilirler ve yağ/su arayüzünde oluşurlar(4).

Emülsiyonlar uzun zamandır farmasötik preparatlarda kullanılan bir sıvı fazın diğer sıvı faz içerisinde dağılmasıyla oluşan sistemlerdir. Bazı formülasyonlarda emülsiyonun içinde üçüncü faz gözlenir. Bu faz “sıvı kristal” olarak adlandırılır. Sıvı kristaller, katı kristaller ile izotropik sıvılar arasında bir geçiş fazıdır. Bu faz, emülsiyonların iç ve dış fazından farklılık gösterir(2).

Sıvı kristaller ilk olarak 1888 yılında botanist Reinitzer tarafından bulundu(5). Sıvı kristal adı ilk olarak Lehmann tarafından önerildi(6). 1922’de Frieden mezomorfik yapı terimini öne sürdü(7). 1969 yılında Friberg, sıvı kristallerin emülsiyonların stabilitesini artırdığını ifade etti(8).

2.1.2. Sıvı Kristallerin Sınıflandırılması

Sıvı kristaller, termotropik ve liyotropik sıvı kristaller olarak iki ana gruba ayrılır(3, 9,10).



Liyotropik sıvı kristal

Termotropik sıvı kristal

Şekil 2.2. Sıvı kristal çeşitleri

Termotropik sıvı kristaller kendi içinde üç gruba ayrılır:

1. Simektik sıvı kristaller
2. Nematik sıvı kristaller
3. Kolesterik sıvı kristaller

Liyotropik sıvı kristaller de 3 gruba ayrılır.

1. Hekzagonal sıvı kristaller
2. Lamellar sıvı kristaller
3. Kübik sıvı kristaller

Termotropik sıvı kristaller, uygun bir organik molekülün ısıtılmasıyla oluşurlar(11). Simektik sıvı kristaller, kısa eksenleri boyunca hizalanmışlardır. Nematik sıvı kristaller ise, uzun eksenleri birbirine paralel olacak şekilde hizalanmışlardır. Kolesterik sıvı kristaller, nematik sıvı kristallere benzerlik göstermekle birlikte bazı

özelliklerinden dolayı nematik sıvı kristallerden ayrılırlar(12). Kolesterik sıvı kristaller, termotropik sıvı kristaller içinde en karmaşık yapıya sahip olan gruptur. Tabakalar halinde bulunurlar. Moleküllerin uzun eksenleri birbirine ve içinde buldukları tabakalara paraleldir(13, 14). Belirli bir sıcaklıkta zincir diziliminin uzaması daha kararlı bir yapı oluşmasına neden olur. Nematik sıvı kristallerde zincir yapısı kısayken, simektik sıvı kristallerde bu yapı uzar(15).

Liyotropik sıvı kristaller, doğada kendiliğinden var olan yapılardır(16,17,18). Bu gruptaki kristaller, iki ya da daha fazla maddenin karıştırılmasıyla oluşurlar. Bileşenlerden biri amfifilik madde diğeri ise sudur(19,20). Hekzagonal sıvı kristaller, silindirik agregatlardan oluşurlar(21,22). Hekzagonal faz, YEM(yüzey etkin madde) miktarının fazla, yağ miktarının az olduğu durumlarda gözlenir ve akıcılıkları azdır(23). Lamellar sıvı kristaller, birbiri üzerinde kayabilen tabakalardan oluşur. Bu fazda, hidrokarbon zincirleri düzenli bir dizilim gösterir. Bu faz, daha az şeffaftır ve vizkozitesi azdır(7, 24, 25). Kübik sıvı kristallerde, moleküller küresel şekilde bulunurlar. Vizkoziteleri yüksek ve genelde şeffaftırlar(22).

2.1.3. Sıvı Kristallerin Özellikleri

Sıvı kristaller, katı kristaller ile izotropik sıvılar arasında bir geçiş fazıdır. Sıvı kristaller katıların optik özelliklerini, sıvıların mekanik özelliklerini gösterirler(2,26,27).

Biyolojik yapılara benzerlik gösterirler. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, hücrelerde bulunan sıvı kristal yapıya benzerlik gösteren seramid gibi lipidlerin deri hidrasyonunu azalttığını ortaya koymuştur(4).

Sıvı kristallerin optik özellikleri incelendiğinde optik rotasyon, dikromizm, birefringence(çift kırınım) özelliği gösterdiği görülmüştür. Sıvı kristaller, karşılıklı polarizatör arasına konulduğu zaman görünür hale gelir(23). Dikromizm, polarize ışığın bileşenlerinden birinin diğeri göre daha kuvvetli olmasıdır. Bileşenlerden birinin vektörü saat yönünde, diğeri saat yönünün tersi yönünde hareket eder(28). Birefringence özelliği, ışık ışınlarının farklı kırılma indekslerine sahip olmasıdır(23). Birefringence özelliğinden dolayı polarize ışık mikroskopunda kolayca tanınabilirler(2).

Sıvı kristallerin termal özellikleri incelendiğinde, ısı etkisiyle sıvı kristallerin çeşitli fazlara dönüştüğü gözlenmiştir. Sıvı kristaller ısıtıldığında izotropik sıvılara, soğutulduğunda katı kristallere dönüşür. Ayrıca ısı uygulaması sıvı kristallerin, farklı sıvı kristal fazlara geçmesine de sebep olabilir(29).

Sıvı kristaller elektiriksel özellik gösterirler. Bu özelliklerinden dolayı elektronik teknolojisinde tercih edilirler. Bu özelliği en fazla gösteren grup nematik sıvı kristallerdir. Bunlar elektriği iletme özelliğine sahiptirler ve uniform dizilim gösterirler. Bu sayede iletkenlik düzenlilik gösterir(5).

Sıvı kristaller, sıvıların akış özelliğini gösterirler(2). Hekzagonal fazda, YEM miktarın fazla, yağ miktarın az olması sebebiyle akıcılıkları azdır(23). Lamellar sıvı kristaller, birbiri üzerinde kayabilen tabakalardan oluşur. Bu faz, daha az şeffaftır ve vizkozitesi azdır(7). Kübik sıvı kristallerde, moleküller küresel şekilde bulunurlar. Vizkoziteleri yüksek ve genelde şeffaftırlar(22). Termotropik sıvı kristallerde ise simetik faz, daha kısa zincirlerden oluştuğu için nematik fazdan daha viskoz bir yapıya sahiptir. Kolesterik fazın viskozitesi, bu iki faz arasındadır(12).

2.1.4. Sıvı Kristallerin Tanınması

Sıvı kristallerin fizikokimyasal özellikleri X-ışını difraktometrisi, NMR(Nükleer magnetik rezonans) spektroskopisi, DSC(diferansiyel tarama kalorimetrisi) ve reolojik testlerle ölçülebilmektedir. Ayrıca polarize ışık mikroskobu altında tanınmaktadır(4).

2.1.4.1. Polarize Işık Mikroskobu Yöntemi

Sıvı kristallerin belirlenmesi için en yaygın olarak kullanılan yöntem polarize ışık mikroskobu yöntemidir. Yöntem ucuz, kolay bulunabilir ve basittir.

Sıvı kristali görebilmek amacıyla cihaza polarizatör takılmaktadır. Sıvı kristaller çift kırınım özelliği gösterdikleri için polarize ışık altında görünür hale gelirler.

Polarize ışık mikroskobu, sıvı kristal varlığını saptayabilmekle birlikte, sıvı kristal tipini çok iyi bir şekilde tespit edemez. Sistemdeki sıvı kristal tipini tespit etmek için diğer yöntemlere ihtiyaç duyulur(23).

2.1.4.2. X-Işını Difraktometrisi

X-ışınları, boşlukta yol alabilen ve bazı maddelerden geçebilen yüksek enerjili dalgalardan oluşur. X-ışını, maddelerin kristal ve molekül yapısını incelemekte kullanılan bir yöntemdir. Kristallerdeki atomlar düzenli bir yerleşim içindedir ve X ışınlarını kırılmaya uğratabilecek kadar birbirlerine yakındırlar. Bunun sonucu olarak, bir kırınım deseni oluşur(29). Sıvı kristal tiplerinin belirlenmesinde kullanılan en yaygın yöntemdir(30,31).

2.1.4.3. Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi

DSC yönteminde, örnek ve referans maddeye sürekli ve sabit hızda artan sıcaklık uygulanmaktadır. Burada birbiri ile eşdeğer ısı veren iki ayrı ısıtıcı ile ısıtılan örnek ve referansı aynı sıcaklıkta tutmak için örnek veya referans maddeye ısı eklenmektedir. Kaybedilen bu ısı, örnekte oluşan endotermik ya da ekso termik reaksiyonlar sonucu kazanılan ısıyı kompanse etmektedir(32,33).

2.1.4.4. Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi

NMR spektroskopisi, son yıllarda yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. NMR yönteminde elektromanyetik radyasyon, radyofrekans alanında absorblanır. Radyofrekans alanına konan bir analiz örneğinin elektromanyetik radyasyonu absorblaması, bu örneğin karakterine bağlıdır. Absorbsiyon, molekülde bulunan bazı atom çekirdeklerinin bir fonksiyonu olup bu absorpsiyondan elde edilen pik yüksekliklerine karşı frekansların işaretlenmesiyle oluşan grafiğe 'NMR spektrumu' denir(34,35).

2.1.5. Sıvı Kristallerin Avantajları

Sıvı kristaller, emülsiyonların stabilitesini artırır. Bu olay iki farklı mekanizma ile gerçekleşir. İlk mekanizmaya göre, sıvı kristaller emülsiyonlar içinde tabakalar halinde bulunduğu için fiziksel bir bariyer oluştururlar. Bu bariyer, emülsiyon

damlacıkları arasına girerek damlacıkların hareketlenmesini ve emülsiyonun dalgalanmasını önler. İkinci mekanizmaya göre ise; sıvı kristaller damlacıklar arasındaki mesafeyi uzatarak Van der Waals güçlerini azaltıp viskozitenin artmasına neden olurlar. Böylece damlacıkların kümeleşme eğilimi azalarak stabilite artar. Stabilite, sıcaklığa bağlı olarak değişir. Uç sıcaklık noktalarında sıvı kristallerin koruyucu bariyeri oluşturamadıkları gözlenmiştir(2,3,8).

Sıvı kristaller, stratum corneum tabakasıyla çok büyük benzerlik gösterir.

Bu iki faz arasındaki etkileşim, ürünün deri üzerine iyi penetre olmasını ve uzatılmış kontrollü salım yapmasını sağlar(2). Maddelerin sıvı kristal içine hapsedilmesi, lipolilik maddelerde çözünmesine oranla, stratum corneumdan daha fazla geçer(36). Sıvı kristaller, derinin hidrasyonunu önlerler. Kontrollü salım sistemleri gibi hareket ederler. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, hücrelerde bulunan sıvı kristal yapıya benzerlik gösteren seramid gibi lipidlerin deri hidrasyonunu azalttığını ortaya koymuştur(4). Lamellar sıvı kristaller stratum corneumun esnekliğini ve yumuşaklığını artırarak transepidermal sıvı kaybını azaltırlar(2).

Sıvı kristaller, vitaminler, antioksidanlar ve bazı yağların fotodegradasyonunu ve termodegradasyonunu önlerler. Çevre koşullarına hassas bu maddeler, sıvı kristal içerisine hapsedilerek çevre şartlarından korunurlar(2,3,4).

Sıvı kristaller, birefringence ve dikromizm özelliğinden dolayı kozmetik preparatların renklendirilmesinde avantaj sağlarlar. Bu amaçla en çok kolesterik sıvı kristaller kullanılır. Kolesterik sıvı kristallerde bulunan sarmal yapı sayesinde, ürünler farklı sıcaklıklarda farklı ışımalar yaparak uzun süre renk canlılığını korurlar(3,16).

Sıvı kristaller, çözünürlüğü az olan bazı maddelerin çözünürlüğünü artırır. Sıvı kristallerde hem su hem de yağ fazı bulunur. Bu özellik sayesinde çözünürlüğü zor olan maddeler sıvı kristal içine hapsedilir ve her iki fazda da çözünmesi sağlanır(36).

Yapılan incelemeler, sıvı kristallerin maddeyi kontrollü ve uzun sürede saldıgını göstermiştir(37). Sıvı kristal tekniğiyle hazırlanan ürünlerde etki süresi uzar ve etken maddenin salınımı sıvı preparatlara göre daha homojendir(4).

2.2. Emülsiyonlar

Emülsiyonlar, birbirleriyle karışmayan iki sıvının birbiri içinde dağılmasıyla oluşan heterojen sistemlerdir. Termodinamik olarak dayanıklı değildirler(38).

Emülsiyonlar 3 kısımdan oluşur:

- 1- Dispersiyon fazı(dış faz ya da devamlı faz)
- 2- Dispers faz(iç faz)
- 3- YEM(39)

2.2.1. Emülsiyon Tipleri

Emülsiyonlar, dispersiyon ortamı ve emülsiyon damlacıkları olarak iki fazdan oluşur. Su içinde yağ (y/s) ve yağ içinde su (s/y) emülsiyonları olarak iki sınıfa ayrılırlar.

Hidrofilik emülsiyon yapıcı kullanıldığında, su sürekli fazdır ve y/s emülsiyonları hazırlanır. Lipofilik emülsiyon yapıcı kullanılması durumunda ise, yağ sürekli fazdır ve s/y emülsiyonu hazırlanır(40).

Basit ve karmaşık emülsiyonlardan başka, daha karmaşık yapıya sahip emülsiyon sistemleri de geliştirilmiştir. Bunlar, çoklu emülsiyonlar, mikroemülsiyonlar, florokarbon emülsiyonlar kuru emülsiyonlar ve submikron emülsiyonlardır.

Aynı anda s/y ve y/s tipindeki emülsiyonları bulunduran sistemlere çoklu emülsiyonlar denir. Bunlar s/y/s ve y/s/y tipi emülsiyon oluştururlar. Çok küçük damlacık boyutuna sahip (<140 nm), saydam ve dayanıklı dispersiyonlara mikroemülsiyonlar denir. Çeşitli yöntemlerle veya adsorban ilavesiyle katı hale getirilen emülsiyon tipi kuru emülsiyonlardır. Kurutma işlemi sonucunda su fazı uzaklaşmakta ve katı taşıyıcı yağ fazını içine almaktadır. Bu sistemler toz halindedir ve in vivo ortamlarda veya sulu çözelti ile temas ettiğinde kolayca y/s emülsiyonuna dönüşür. Submikron emülsiyonlar ise, son yıllarda çeşitli terapötik uygulamalar için kolloidal ilaç taşıyıcı sistemler olarak önem kazanmıştır. Damlacıkların koalesansını önlemek için negatif zeta potansiyele sahiptirler. Düşük biyoyararlanım gösteren ve kısa yarı ömürlü etkin maddelerin farmakolojik etkilerini ve biyoyararlanımını artırır(38).

2.2.2. Emülsiyonların Hazırlanması

Emülsiyonlar termodinamik olarak kararsız sistemlerdir. Hızlı bir şekilde, oluştukları iki faza ayrılırlar. Bir emülsiyon oluşturmada yağ ve su fazları arasındaki yüzeylerarası alan artırılmaya çalışılır. Böylece emülsiyon, ayrı ayrı fazlardan daha büyük yüzeylerarası alana sahip olur. Yüzeylerarası gerilimin şiddeti doğrudan yüzeylerarası alan ile orantılıdır. Bir emülsiyon oluşurken, yüzeylerarasındaki ciddi artış, emülsiyon sisteminde büyük oranda enerji artışı olduğunu gösterir. Dağılan damlacıklar birleşince, bu enerji kaybolur. Bu nedenle, emülsiyon kararlılığını sağlamak zordur. Emülsiyon oluşturmak için gereken enerjiye oluşturma enerjisi denir. Oluşturma enerjisi, mekanik ve kimyasal enerjinin toplamıdır. Yüzey etkin maddeler ve sürfaktanlar, yüzeylerarası gerilimi düşürme özelliği taşır. Yüzey etkin maddelere emülsiyon yapıcı ajan da denir(40).

YEM'lerin emülsiyon oluşturma mekanizması üç teori ile açıklanır:

- 1- Arayüzey gerilimini düşürmek ve termodinamik stabilizasyonu sağlamak,
- 2- Bir arayüzey filmi oluşturmak ve koalesansa karşı mekanik bariyer sağlamak,
- 3- Bir elektriksel çifte tabaka oluşturmak ve elektriksel bariyer sağlamak(38).

2.2.3. Emülsiyonların Üstünlükleri

-Tadı kötü olan etkin maddelerin oral yolla kullanımlarında istenmeyen tat ve kokular maskelenebilir.

-Etkin maddelerin katı ilaç şekillerine göre emilimleri artırılabilir.

-Etkin maddenin emilimi ve penetrasyonu kontrol edilebilir.

-Peptitler(insülin, kalsitonin, vb) ve heparin gibi makromoleküllü maddelerin gastro intestinal sistem kanalında emilimi artırılabilir.

-Çözeltilere oranla etkin maddenin kimyasal stabilitesi sağlanabilir(38).

2.2.4. Emülsiyonların Eczacılıkta Uygulamaları

Emülsiyonlar, oral, topikal ve parenteral yoldan kullanılabilirler. Oral yoldan kullanımdaki amaç, tadı kötü olan maddelerin tadını maskeleyerek, bazı etkin maddelerin emilimini ve biyoyaralanımını artırmaktır. Topikal uygulananların çoğu deriye ve mukozaya uygulanır ve kozmetik amaçla kullanılır. Bu tip emülsiyonların, kolay uygulanabilir olması için viskozitenin kontrol edilmesi ve görünüşünün kullanıcı tarafından kabul edilebilir özellikte olması gerekir. Parenteral emülsiyonlar, yağda çözünebilen etkin maddenin uygun bir taşıyıcı ile çözünmesi ve karışımın emülsifiye edilmesi sonucu hazırlanırlar. Parenteral emülsiyon hazırlamak çok kolay değildir.

Emülsiyonların klinikte kanser kemoterapisi, antimikrobial ilaç tedavisi, diagnostik görüntüleme, oftalmik hastalıkların tedavisi, kan yedeği ve aşı olarak kullanım potansiyeli bulunmaktadır.

Emülsiyonların nazal yoldan uygulamalarıyla ilgili çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin insulin içeren lipid emülsiyon ile insulinin nazal emilimi artmıştır(38).

2.2.5 Yüzey Etkin Maddeler

Polariteleri farklı iki fazın yüzeylerarası özelliklerinin değişmesine yol açan amfifilik maddeler, yüzey etkin madde olarak tanımlanır. YEM'ler, yüzeylerarası gerilimi düşürürler.

Gibbs adsorbsiyon izotermi kuralına göre, yüzeylerarasında tabakalar ve yüksek değişimlerde miseller agregatlar oluştururlar. Bu termodinamik eşitliğe göre, YEM, iki bileşenli bir sistemin yüzeylerarasındaki serbest enerjiye katkıda bulunan maddedir.

YEM'lerin kimyasal yapılarında, bir hidrofilik bir de hidrofobik olmak üzere iki grup bulunur(40).

2.2.5.1. Yüzey Etkin Maddelerin Sınıflandırılması

Yüzey etkin maddeler amfoterikler, anyonikler, katyonikler ve noniyonikler olarak 4 ana gruba ayrılır.

2.2.5.1.1. Amfoterikler

Hidrofilik grubun taşıdığı yük, ortamın pH'sına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bu tip YEM'ler, düşük pH değerinde pozitif yük, yüksek pH'da ise negatif yük taşırlar. Orta pH değerinde yük nötralleşir. Kozmetik alanda kullanımları azdır. Cilt ve saç preparatlarında zayıf temizleyici olarak kullanılırlar. Bu grup 3 ana gruba ayrılır: açil/dialkil etilendiaminler ve türevleri, N-alkilamino asitler, fosfatidler.

2.2.5.1.2. Anyonikler

Hidrofilik grubu oluşturan molekülde negatif yük taşıyan YEM'lerdir. Kozmetik preparatlarda çok yaygın olarak kullanılırlar. Başlıca kullanım amaçları temizlemedir. Bu grup YEM'lerde karboksilatlar, sülfürik asit esterleri, sülfonik asit türevleri ve fosforik asit esterleri yer alır.

2.2.5.1.3. Katyonikler

Noniyonik ve amfoterik yüzey etkin maddelerle geçimli olan katyonik YEM'ler, anyonik YEM'lerle suda çözünmeyen kompleks oluşturdukları için birlikte kullanılmazlar. Cilt, saç ve mikroorganizmalar gibi negatif yüklü organizma ve maddelere kuvvetli adsorbe olurlar. Kozmetik amaçla kullanılan başlıca yüzey etkin maddeler, katerner amonyum tuzlarıdır. Bu grupta yer alan diğer YEM'ler alkil aminler ve alkil imidazolinlerdir.

2.2.5.1.4. Noniyonikler

Kozmetik kullanımında geçerli pH değerlerinde, amfifilik molekülde hiçbir yük olmaması durumunda, maddeye noniyonik denir. Yapılarına bağlı olarak HLB değerleri 2 ve 8 olabilir. Diğer sınıf yüzey etkin maddelerle geçimlidirler. Bu sınıfa ait maddelerin yüzey etkin özellik gösterebilmeleri için, serbest OH grubu veya eter grubu içermeleri gerekmektedir. Kimyasal yapılarına göre sınıflandırılırlar. Alkoller, esterler, eterler, amin oksitler ve alkanolamidler bu gruba girer(40).

2.2.5.2. Yüzey Etkin Madde Seçimi

Emülsiyon seçiminde en çok kullanılan yöntem, HLB(Hidrofil lipofil denge) sistemidir. YEM'lerin suda ve yağda çözünen kısımları arasındaki dengedir ve bir YEM'in fonksiyonunu belirler. HLB'ye göre YEM'ler 1-40 arası numara alır. Değerleri 1-10 arasında olanlar lipofil, 10-40 arasında olanlar hidrofildir(39).

Çizelge 2.1. Yüzey etkin maddelerin HLB değerleri

HLB	Suda dağılımı	Emülsiyon Tipi
1-3	Hiç	-
3-6	Zayıf	s/y
6-8	Çalkalama ile sütsü dağılım	Islatma ajanı
8-10	Dayanıklı sütsü dağılım	Islatma ajanı, y/s
10-13	Yarısaydam-berrak dağılımlar	y/s
>13	Berrak çözelti	y/s, çözündürme ajanı

Bir YEM'in taşınması gereken özellikler şunlardır:

1. Yüzey etkin olmalı ve yüzey gerilimini 10 dyn/cm'nin altına düşürebilmelidir,
2. Disperse olan damlacıklar etrafında adsorbe olmalı, arayüzeyde film oluşturmali ve koalesansa engel olmalıdır,
3. Emülsiyon viskozitesini artırmalıdır,

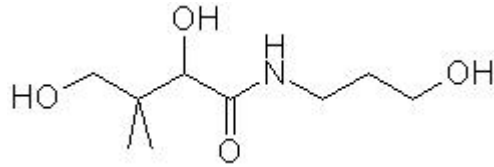
4. Düşük derişimlerde bile emülsiyon oluşturuucu etkisi olmalıdır,
5. Suyu seven polar ucu ve yağı seven nonpolar ucu olmalıdır,
6. Toksik olmamalıdır(38).

2.3. Pantenol

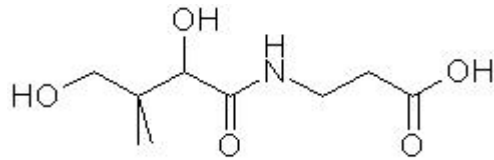
2.3.1. Pantenolün Tanımı

Pantenol, pantotenik asidin biyolojik olarak aktif olan alkol türevidir ve saç ve derinin doğal yapısında bulunur(41,42). Pantotenik asit, vücutta karbonhidrat, yağ ve nitrojen bileşiklerinin metabolizmasında önemli bir rol oynayan koenzim A(CoA)'nın bileşenidir(43-45).

Pantenol, kozmetik preparatlarda, multivitaminlerde ve bazı parenteral preparatlarda kullanılır ve pantotenik asit kadar biyolojik aktivite gösterir. Sulu çözeltileri pantotenik asidin sulu çözeltilerinden daha stabildir(7). Preparatlarda % $\leq 0,1$ – 5 oranında bulunur(46).



Şekil 2.3. Pantenolün kimyasal yapısı



Şekil 2.4. Pantotenik asidin kimyasal yapısı

Pantenolün diğer isimleri;

- Butanamide, 2,4-dihidroksi-N-(3-hidroksipropil)-3,3-dimetil-, (R)-
- Butiramide, 2,4- dihidroksi-N-(3-hidroksipropil)-3,3-dimetil -, D-(+)-
- Butanamide, 2,4- dihidroksi-N-(3-hidroksipropil)-3,3-dimetil -, (2R)-
- D-Pantenol
- Dekspantenol
- Dekspantenolum
- Pantenol
- Propanolamin, N-pantol-
- d-Pantothenil alkol (47,48)

2.3.2. Pantenolun Fizikokimyasal Özellikleri

Pantenol, 2,4-dihidroksi-3,3-dimetilbütirik asit ile β -alaninin bir amid bağıyla birleşmesi sonucu oluşur(49-51).Pantenol, stabil olmayan pantotenik asidin alkol formudur, vücutta pantotenik aside dönüşür. Pantenolun formülü $C_9H_{19}NO_4$ dur. Molekül ağırlığı 205,25 g/ moldür. Sıvı halde bulunur. Su, metanol ve propilen glikolde iyi çözünür; etanol ve kloroformda çözünür; gliserinde zor çözünür ve yağlarda çözünmez. pH'sı asidiktir(52).

2.3.3. Pantenolün Metabolizması

2.3.3.1. Absorbsiyonu ve Biyoyararlanımı

Diyetle alınan pantotenik asit bağlı ve serbest halde bulunur. Bağlı form CoA'da bulunurken serbest form kalsiyum-D-pantetonat olarak bulunur. CoA, intestinal kanalda defosfo-CoA, fosfopantein ve pantetine dönüşür. Pantetin, pantotenik aside hidroliz olur. Pantotenik asit ince barsaktan absorbe olur. Absorbsiyonun büyük kısmı pasif difüzyonla olurken küçük bir bölümü aktif transportla gerçekleşir(52). Pantotenik asidin biyoyararlanımı hakkındaki bilgiler kısıtlıdır(41,49). Bir çalışma doğal gıdalardan alınan pantotenik asidin biyoyararlanımının %50 olduğunu göstermiştir(41).

2.3.3.2. Dağılma

Pantotenik asit ilk olarak portal dolaşım ile karaciğere gelir. Buradan vücuda dağılır(52). Hem plazmada hem de eritrositlere bağlı olarak bulunur(41,49). Diyetle alınan oran ile plazma konsantrasyonu arasında paralellik bulunmaz. Pantotenik asidin hücrelere geçişi sodyum kanallarıyla olur. Kalp ve böbrekte yoğun olarak bulunur(41).

2.3.3.3. Metabolizma

Pantotenik asit, pantotenat kinaz katalizörlüğünde CoA sentezine katılır.

2.3.3.4. Atılma

Pantotenik asit, üriner sistem ile atılır. İdrarda atılma seviyesi diyetle alınan pantotenik asit seviyesine bağlı olarak değişir(41).

2.3.4. Etkileşimleri

Pantenol, askorbik asit ve diğer B grubu vitaminlerin etkisini indükler(41). Biotin ve pantotenik asit gastrointestinal kanalda aynı bölgede absorbe olurlar. Bu nedenle yüksek oranda pantotenik asit, biotin absorpsiyonuna engel olabilir(52). Yüksek oranda yağ, düşük oranda protein içeren diyetlerle beslenmek pantotenik asit eksikliğine yol açar(41).

2.3.5. Endikasyonları

Pantotenik asit, romatoid artrit vakalarında, CoA sentezi ile enerji metabolizmasında, yanıklarda, cilt irritasyonlarında, hepatit A'da, kas distrofilerde kullanılır. Pantotenik asit, saç için çok önemli bir maddedir. Saç bakımında ve kayıpların önlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır(41).

2.3.6. Kontrendikasyonları

Oral ve parenteral pantenol, barsak tıkanıklığı ve hemofili durumlarında kontrendikedir. Ayrıca pantenol içeren preparatlara karşı duyarlılığı olanlar kullanmamalıdır(52).

2.3.7. Kullanım Dozu

Çizelge 2.2. Pantotenik asidin kullanım dozları

Pantotenik asidin kullanım dozları	
Yenidoğan	
0 – 6 ay	1,7 mg/gün ~ 0.2 mg/kg
7 – 12 ay	1,8 mg/gün ~ 0.2 mg/kg
Çocuk	
1 – 3 yaş	2 mg/gün
4 – 8 yaş	3 mg/gün
9 – 13 yaş	4 mg/gün
14 - 18 yaş	5 mg/gün
Erkek	
≥ 19 yaş	5 mg/gün
Bayan	
≥ 19 yaş	5 mg/gün
Gebe	
14 - 50 yaş	6 mg/gün
Emziren	
14 - 50 yaş	7 mg/gün

2.3.8. Yan Etkileri

Pantenolün topikal kullanımında kontakt dermatit vakaları gözlenmiştir.

2.3.9. Miktar Tayin Yöntemleri

Kan, idrar ve dokulardaki pantotenik asit miktarı bira mayası veya lactobacillus assay yöntemiyle ya da RIA(radyoimmunoassay) yöntemiyle ölçülür.

Preparatlarda pantenol ölçümü USP XXIV'e(Amerikan Farmakopesi) göre susuz titrasyon ile yapılmalıdır(53,54). Ancak çeşitli çalışmalarda pantenolün gaz kromatografisi, ince tabaka kromatografisi ve kolorimetrik ve volumetrik titrasyon gibi yöntemlerle de miktar tayininin yapılabileceği gösterilmiştir(46,54,55).

2.3.10. Pantenolün Saç ve Vücut Bakımında Kullanım Oranları

Pantenol çeşitli saç ve vücut bakım ürünlerinin içeriğinde yer almaktadır. Preparatlarda kullanılan pantenol yüzdeleri aşağıdaki çizelgede verilmiştir.

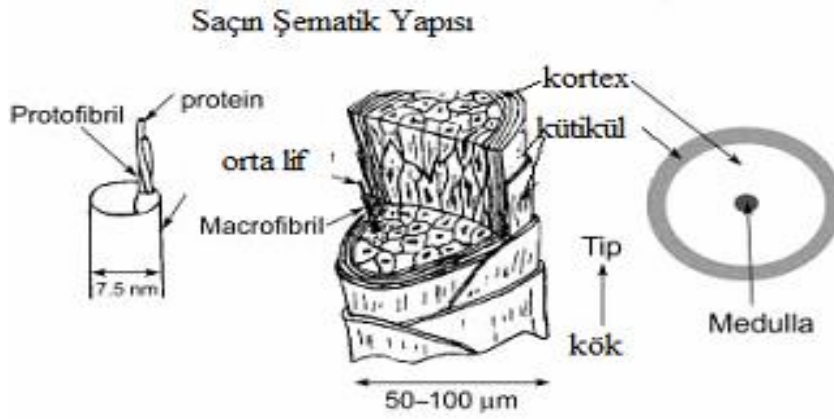
Çizelge 2.3. Pantenolün saç ve vücut bakım ürünlerinde kullanım oranları

Pantenolün saç ve vücut bakım ürünlerinde kullanım oranları	
Ürün	Oran
Durulanan saç bakım kremleri	% 1,0-5,0
Durulanmayan saç bakım kremleri	% 0,1-5,0
Saç toniği/Serum	% 0,3-1,0
Yüz ve vücut losyonu	% 0,2-1,0
Anti-aging serum	% 0,4-2,0
Güneş sonrası losyonu	% 0,5-2,0

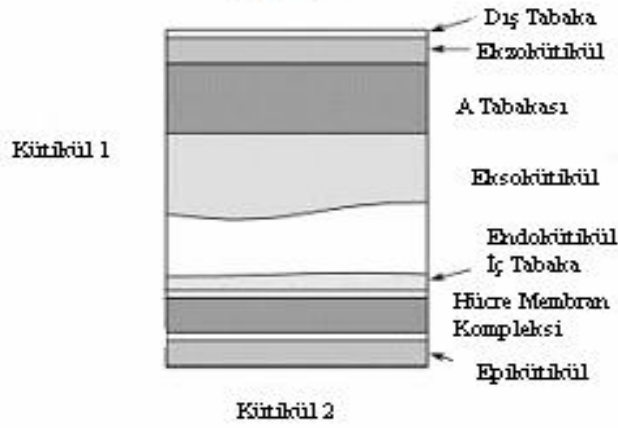
2.4. Saç

2.4.1. Saçın Yapısı

İnsan saçı çok sayıda değişik bileşenden oluşur. Her bileşen kendine özel değişik kimyasal özellikler gösterir. Saçın %65-95'ini aminoasit polimerlerinin bir araya gelmesiyle oluşan proteinler oluşturur. Saçın geriye kalanı su, yağ, pigment ve eser elementlerden oluşur. Saçtaki en önemli amino asitlerden biri sistindir. Saçtaki sistin miktarına göre saç değişik fiziksel özellikler gösterir(56,57).



Kütikül Tabakasının Şematik Yapısı
saç yüzeyi



Şekil 2.5. Saçın yapısı

Saç, korteks ve kütikül tabakasından oluşur. Bazı durumlarda ortada medulla tabakası gözlenir(57).

2.4.1.1. Kütikül

Kütikül, üst üste dizilmiş doku katmanlarından oluşur. Her bir kütikül hücresi 0,3-0,5 µm kalınlığında, 5-10 µm uzunluğundadır. Her hücre çeşitli katmanlardan oluşur. Bu katmanlar epikütikül, A tabakası, eksokütikül, endokütikül, iç tabaka ve hücre zarıdır(57).

Kütikül hücrelerinin en dışında epikütikül tabakası bulunur. Bu tabakanın üstünde ince bir tabaka halinde 18-Metil Eikosanoik asit (18-MEA) bulunur. A tabakası çok yüksek oranda (%30) sistein içerir ve her hücrenin dış kısmında yer alır. A tabakası saça mekanik direnç ve elastikiyet kazandırır. Eksokütikül, A tabakasına komşudur ve yüksek oranda sistein içerir(%15). Kütikül hücrelerinin en içinde yer alan ince tabaka iç tabaka olarak adlandırılır. Eksokütikül ve iç tabaka arasında %3 oranında sistein içeren endokütikül tabakası vardır. Hücre zarı kendi içinde katmanlara ayrılır. Bunlar iç β -fazı, δ -fazı ve dış β -fazıdır(57).

2.4.1.2. Korteks ve Medulla

Korteks, kortikal hücreler, hücreler arası bağlar ve hücre zar kompleksinden oluşur. Kortikal hücreler 1 - 6 μm kalınlığında ve 100 μm uzunluğundadır. Korteks, saç teli boyunca uzanır ve saç telinin iç tabakasını oluşturur. Kortikal hücrelerin büyük bölümünü 0,1 – 0,4 μm çapındaki makrofibriller oluşturur. Her makrofibril iç kısımda 7,5 nm çapında mikrofibril tabakası ve matriks içerir. Mikrofibrillerde %6 , matrikste %21 oranında sistein bulunur. Hücre zar kompleksi, hücre zarı ve kütikül ile kortikal hücreleri bağlayan zarlardan oluşur(57).

Medulla, saçın çok küçük bir kısmını oluşturur. Saçın mekanik özelliklerinin oluşmasında rol oynadığı sanılmaktadır(57).

Kütikül saçın dış tabakasını oluştururken keratinin neredeyse tamamının yer aldığı korteks saçın sertliğini oluşturur(58).

2.4.2. Kılın Kimyasal Yapısı

Kılların kimyasal yapısının en önemli bileşeni, kıl ağırlığının %65-95'ini oluşturan proteinlerdir. Diğer kısımlar su, pigment, yağlar ve eser elementlerden oluşur.

2.4.2.1. Protein

Kıl yapısında bulunan aminoasitler, peptit bağlarıyla birbirlerine bağlanarak uzun zincirli proteinler oluştururlar. Saç keratini suda çok az çözünen kararlı ve proteolize dirençli bir yapı gösterir. Bunu sağlayan disülfir bağlarıdır. Keratinin büyük bir kısmı kortikal hücrede bulunur. Kütükül tabakasında da protein bulunurken medulladaki protein içeriği önemsiz denebilecek kadar azdır. Bu protein karakteristik olarak çözünmez.

Kıl aminoasit içeriği sistein, treonin, fenilalanin, arginin ve triptofandan oluşur. Sistein, saçta en çok bulunan aminoasittir. Kütükül tabakasında en çok sistein, sisteik asit, prolin, treonin, izolösin, metyonin, fenilalanin ve arginin bulunur. Medulladaki protein içeriğini analiz etmek güçtür. Az miktarda sistein, sülfir ve asidik/bazik hidroksiaminler bulunur.

Keratinin su tutma kapasitesinden amino ve guanido gruplarına bağlanma sorumluyken, nem oranı %25'in altında olduğu zaman su molekülleri hidrofilik yapılara bağlanır. Nem arttıkça kılın emme yeteneği de artar ve su bağlama enerjisi azalmaya başlar. Nem oranı %80'nin üzerine çıkarsa, saç sağlığı olumsuz etkilenir(40).

2.4.2.2. Lipitler

Kıl yağ içeriği sebum ve daha az miktarda serbest yağ asitleri, esterler, gliseril, hidrokarbonlar ve alkol gibi nötral yağlardan oluşur. İnsan saçında kıl yağ içeriğinin önemi azdır. Yaşla beraber kıl yağ miktarı azalır. Bu azalma kadınlarda daha belirgindir(40).

2.4.2.3. Eser Elementler

Eser elementler, saçlarla hem eksojen hem de endojen yollardan etkileşebilirler. Endojen kaynaklar olarak matriks, bağlayıcı doku papillası, sebase, erkin ve apokrin bezler ile yüzey epidermisi önemlidir. Endüstriyel maddeler ve saç kozmetikleri eksojen kaynakları oluşturur(40).

2.4.3 Kılın Fiziksel Özellikler

2.4.3.1. Renk

Saç rengi korteksteki pigment dağılımına bağlıdır. Pigmentler iki sınıfa ayrılır: Eumelanin ve feomelanin. Eumelanin saça kahverengi-siyah renk verirken, feomelanin saça kırmızı-sarı renk verir. Saçın son rengi eumelanin-feomelanin oranına bağlıdır.

2.4.3.2. Parlaklık

Saç, sağlıklı koşullarda gövdeyi saran kütükül tabakası sayesinde oldukça parlak görünür. Kütükül, ışığı düzenli bir şekilde yansıtır. Saç uzadıkça fiziksel olarak zarar görür ve kütükül pulları verisizleşip dökülür. Bu durumda saç donuk görünür.

2.4.3.3. Esneklik

Saçın şeklini veren ve esnekliği sağlayan tabaka kortektir. Saçın esneme özelliği sayesinde saç şekil değiştirebilir ve hasar görmeden kısa bir süre sonra eski halini alabilir. Saç ıslatılırsa boyu uzar. Ancak çok fazla gerilim saçın kopmasına neden olur. Saçın esnekliğini korteksteki uzun keratin fibriller sağlar. Kalıcı kimyasal uygulamalar korteksi etkiler; dolayısıyla saç esnekliği bozulur. Hem doğal hem de yapay ışık kaynakları, kıldaki kimyasal maddelerle etkileşerek esnekliği etkiler.

2.4.3.4. Statik Elektrik

Kuru saç fırçalandığında statik elektrik oluşur. Kıllar birbirini iterler ve yüklenen kıllar saçların tamamından ayrı durur ve uçuşur. Nemlendiriciler ve şampuanlardaki çeşitli maddeler, statik elektrik oluşumunu azaltır.

2.4.3.5. Nem Oranı

Saçların su içeriği nemli ortamlarda artar. Nemli ve sıcak ortamlarda saçlarda fazla nem az statik elektrik bulunduğundan saç hacmi azalır. Kuru ve sıcak ortamda ise az nem yüksek statik enerji olduğundan saç hacmi artar. Saç ıslakken korteks şişer ve kıl yüzeyi kayganlığını ve düzgünlüğünü geçici olarak yitirir.

2.4.3.6. Porozite

Hasarsız saçlarda kortekse giren ve çıkan su oranı oldukça azdır. Bunu sağlayan kütikül tabakasıdır. Saçlara şekil vermek için kullanılan bazı maddeler, rüzgar ve aşırı güneş kıllardaki poroziteyi artırır. Suyun kortekse giriş çıkışı artar. Por sayısı fazla olan kıllar kurudur ve uçları kırıktır. Islakken korteks daha çok su tutar; kurutulduğunda ise daha çok su kaybeder. Her yıkamada saç daha çok hasar görür(40).

2.4.4. Saçı Etkileyen Çevresel Faktörler

- Sıcaklık
- Su
- Asit ve alkaliler
- Anyonik ve katyonik maddeler
- Redüktör maddeler

2.4.5. Saç Üzerinde Kullanılan Ürünler

Saç üzerinde yıllardan beri yapılan araştırmalar sonucunda saçın daha sağlıklı ve daha iyi bir görünüm kazanması için çeşitli ürünler geliştirilmiştir. Bunlar şampuanlar, saç bakım kremleri, jöleler, spreylar ve saç boyaları gibi günlük hayatta sıklıkla kullanılan ürünlerdir. Şampuanlar saçın temizlenmesi amacıyla kullanılırken saç bakım kremleri saçın görünümünü parlaklığını, esnekliğini korumak amacıyla kullanılır. Diğer ürünler genel olarak saçın görüntüsünü düzeltmek amacıyla kullanılan ürünlerdir. (59,60).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Kullanılan Cihazlar

Hassas Terazı	: Kern PLS, Almanya
Polarize Işık Mikroskopu	: Nikon, Almanya
Etüv	: Memmert, Almanya
Buzdolabı	: Regal, Almanya
UV Spektrofotometre	: TU 1880 Double Beam, İspanya
pH Metre	: Mettler Toledo, Almanya
Franz Cell	: İLDAM(Özel İmalat), TR
Membran Filtre	: Sartorius, Almanya
Termostatlı Su Banyosu	: Memmert, Almanya
IR Spektrofotometre	: Perkin Emler, ABD

Kimyasal Maddeler

Texapone	: Aklar Kimya, TR
D-panthenol	: Doğa İlaç, TR
Sıvı vazelin	: Merck, Almanya
Hint yağı	: Aklar Kimya, TR
SLS	: Merck, Almanya
Sodyum Hidroksit	: Merck, Almanya
Potasyum Dihidrojen Fosfat	: Merck, Almanya

3.2. Yöntem

3.2.1. Etken Madde Üzerinde Yapılan Çalışmalar

3.2.1.1. Pantenolün UV Spektrumunun Belirlenmesi

Pantenolün, distile suda 4 mg/ml konsantrasyonundaki stok çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan çözeltinin UV spektrofotometresinde 200-300 nm dalga boyu arasındaki bölge taranarak pantenolün spektrumu alındı.

3.2.1.2. Pantenolün IR Spektrumunun Belirlenmesi

Pantenolün 4000-500 cm^{-1} dalga boyunda IR spektrumu çekildi. Pantenol, sıvılar için özel olan daire şeklindeki plastik plakaya yayılarak sürüldü; 4000-500 cm^{-1} dalga boyu arasındaki alan taranarak IR spektrumu alındı.

3.2.1.3. Pantenolün Standart Eğrisinin Hazırlanması

Pantenol hassas olarak 400 mg tartıldı, 100 ml'lik balon jøjeye konarak distile su ile 100 ml'ye tamamlandı. Bu stok çözeltiden 1,2,3,4,5 ml çözelti alınarak balon jøjelerde distile su ile 25 ml'ye tamamlandı. Hazırlanan çözeltilerin 220 nm dalga boyunda absorbansları ölçülerek kaydedildi. Elde edilen verilerin bilgisayar yardımıyla lineer regresyon analizi yapılarak doğru denklemi bulunup kalibrasyon doğrusu çizildi.

3.2.2. Formülasyon Üzerinde Yapılan Çalışmalar

3.2.2.1. Formülasyon Çalışmaları

Çizelge 3.1. Hazırlanan formülasyon yüzdeleri

Formülasyon	Su(%)	Yağ(%)	YEM(%)
F1	80	10	10
F2	70	20	10
F3	60	10	30
F4	50	30	20
F5	40	20	40
F6	30	50	20
F7	30	10	60
F8	20	40	40
F9	10	60	30
F10	10	30	60
F11	10	10	80
F12	10	80	10

Yağ fazı olarak sıvı vazelin ve hint yağı, YEM fazı olarak Teksapon ve SLS(sodyum lauril sülfat) kullanıldı.

Çizelge 3.2. Kullanılan maddelere göre formülasyon içerikleri

Formülasyon	Su	Yağ	YEM
A0	Distile su	Hint yağı	Teksapon
B0	Distile su	Hint yağı	SLS
C0	Distile su	Sıvı vazelin	Teksapon
D0	Distile su	Sıvı vazelin	SLS

Çizelge 3.3. Pantenol eklenmiş formülasyon içerikleri

Formülasyon	Su	Yağ	YEM
A	Distile su D-pantenol	Hint yağı	Teksapon
B	Distile su D-pantenol	Hint yağı	SLS
C	Distile su D-pantenol	Sıvı vazelin	Teksapon
D	Distile su D-pantenol	Sıvı vazelin	SLS

Çizelge 3.4. A0 formülasyonundaki madde miktarları

Formülasyon	Su (g)	Hint yağı (g)	Teksapon (g)
F1-A0	0,8	0,1	0,1
F2-A0	0,7	0,2	0,1
F3-A0	0,6	0,1	0,3
F4-A0	0,5	0,3	0,2
F5-A0	0,4	0,2	0,4
F6-A0	0,3	0,5	0,2
F7-A0	0,3	0,1	0,6
F8-A0	0,2	0,4	0,4
F9-A0	0,1	0,6	0,3
F10-A0	0,1	0,3	0,6
F11-A0	0,1	0,1	0,8
F12-A0	0,1	0,8	0,1

Çizelge 3.5. B0 formülasyonundaki madde miktarları

Formülasyon	Su (g)	Hint yağı (g)	SLS (g)
F1-B0	0,8	0,1	0,1
F2-B0	0,7	0,2	0,1
F3-B0	0,6	0,1	0,3
F4-B0	0,5	0,3	0,2
F5-B0	0,4	0,2	0,4
F6-B0	0,3	0,5	0,2
F7-B0	0,3	0,1	0,6
F8-B0	0,2	0,4	0,4
F9-B0	0,1	0,6	0,3
F10-B0	0,1	0,3	0,6
F11-B0	0,1	0,1	0,8
F12-B0	0,1	0,8	0,1

Çizelge 3.6. C0 formülasyonundaki madde miktarları

Formülasyon	Su (g)	Sıvı vazelin (g)	Teksapon (g)
F1-C0	0,8	0,1	0,1
F2-C0	0,7	0,2	0,1
F3-C0	0,6	0,1	0,3
F4-C0	0,5	0,3	0,2
F5-C0	0,4	0,2	0,4
F6-C0	0,3	0,5	0,2
F7-C0	0,3	0,1	0,6
F8-C0	0,2	0,4	0,4
F9-C0	0,1	0,6	0,3
F10-C0	0,1	0,3	0,6
F11-C0	0,1	0,1	0,8
F12-C	0,1	0,8	0,1

Çizelge 3.7. D0 formülasyonundaki madde miktarları

Formülasyon	Su (g)	Sıvı vazelin (g)	SLS (g)
F1-D0	0,8	0,1	0,1
F2-D0	0,7	0,2	0,1
F3-D0	0,6	0,1	0,3
F4-D0	0,5	0,3	0,2
F5-D0	0,4	0,2	0,4
F6-D0	0,3	0,5	0,2
F7-D0	0,3	0,1	0,6
F8-D0	0,2	0,4	0,4
F9-D0	0,1	0,6	0,3
F10-D0	0,1	0,3	0,6
F11-D0	0,1	0,1	0,8
F12-D0	0,1	0,8	0,1

Çizelge 3.8. A formülasyonundaki madde miktarları

Formülasyon	Pantenol (g)	Su (g)	Hint yağı (g)	Teksapon (g)
F1-A	0,1	0,7	0,1	0,1
F2-A	0,1	0,6	0,2	0,1
F3-A	0,1	0,5	0,1	0,3
F4-A	0,1	0,4	0,3	0,2
F5-A	0,1	0,3	0,2	0,4
F6-A	0,1	0,2	0,5	0,2
F7-A	0,1	0,2	0,1	0,6
F8-A	0,1	0,1	0,4	0,4
F9-A	0,1	0,0	0,6	0,3
F10-A	0,1	0,0	0,3	0,6
F11-A	0,1	0,0	0,1	0,8
F12-A	0,1	0,0	0,8	0,1

Çizelge 3.9. B formülasyonundaki madde miktarları

Çizelge 3.9. B formülasyonundaki madde miktarları

Formülasyon	Pantenol(g)	Su (g)	Hint yağı (g)	SLS (g)
F1-B	0,1	0,7	0,1	0,1
F2-B	0,1	0,6	0,2	0,1
F3-B	0,1	0,5	0,1	0,3
F4-B	0,1	0,4	0,3	0,2
F5-B	0,1	0,3	0,2	0,4
F6-B	0,1	0,2	0,5	0,2
F7-B	0,1	0,2	0,1	0,6
F8-B	0,1	0,1	0,4	0,4
F9-B	0,1	0,0	0,6	0,3
F10-B	0,1	0,0	0,3	0,6
F11-B	0,1	0,0	0,1	0,8
F12-B	0,1	0,0	0,8	0,1

Çizelge 3.10. C formülasyonundaki madde miktarları

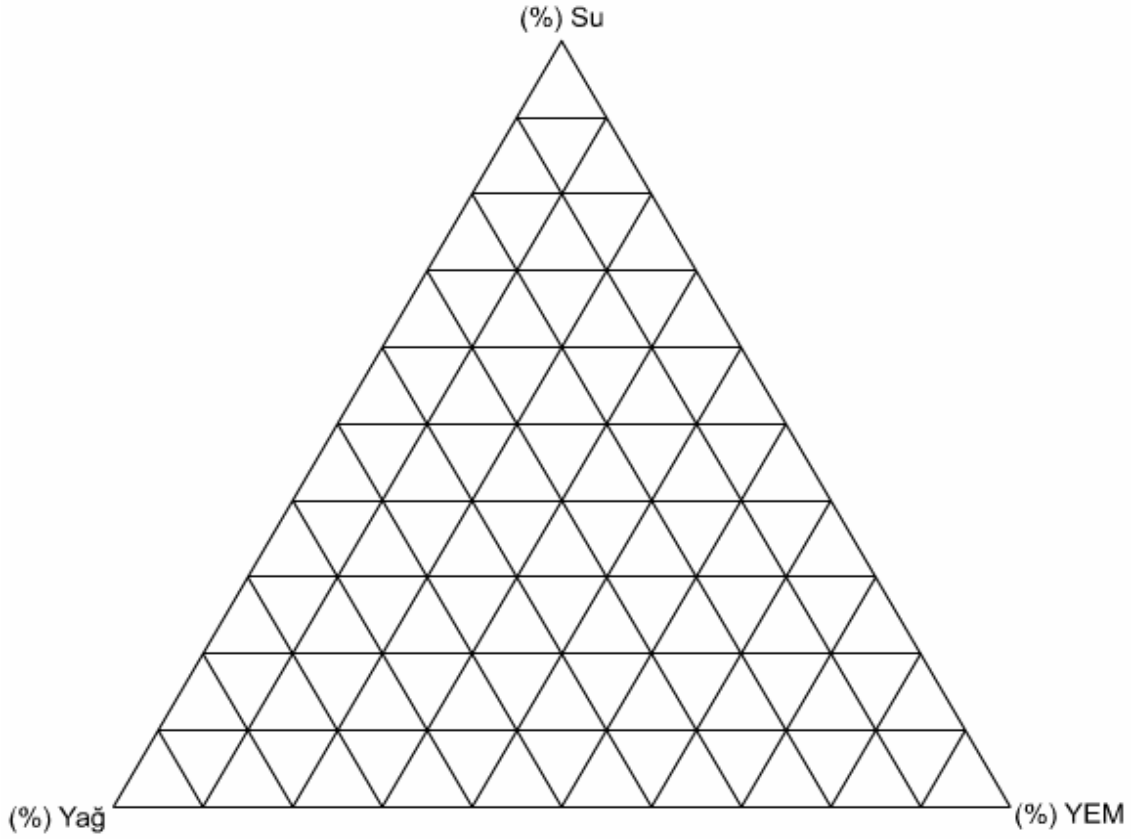
Formülasyon	Pantenol (g)	Su (g)	Sıvı vazelin (g)	Teksapon (g)
F1-C	0,1	0,7	0,1	0,1
F2-C	0,1	0,6	0,2	0,1
F3-C	0,1	0,5	0,1	0,3
F4-C	0,1	0,4	0,3	0,2
F5-C	0,1	0,3	0,2	0,4
F6-C	0,1	0,2	0,5	0,2
F7-C	0,1	0,2	0,1	0,6
F8-C	0,1	0,1	0,4	0,4
F9-C	0,1	0,0	0,6	0,3
F10-C	0,1	0,0	0,3	0,6
F11-C	0,1	0,0	0,1	0,8
F12-C	0,1	0,0	0,8	0,1

Çizelge 3.11. D formülasyonundaki madde miktarları

Formülasyon	Pantenol (g)	Su (g)	Likit parafin(g)	SLS (g)
F1-D	0,1	0,7	0,1	0,1
F2-D	0,1	0,6	0,2	0,1
F3-D	0,1	0,5	0,1	0,3
F4-D	0,1	0,4	0,3	0,2
F5-D	0,1	0,3	0,2	0,4
F6-D	0,1	0,2	0,5	0,2
F7-D	0,1	0,2	0,1	0,6
F8-D	0,1	0,1	0,4	0,4
F9-D	0,1	0,0	0,6	0,3
F10-D	0,1	0,0	0,3	0,6
F11-D	0,1	0,0	0,1	0,8
F12-D	0,1	0,0	0,8	0,1

3.2.2.2. Üçgen Faz Diyagramlarının Hazırlanması

Bir üçgen faz diyagramı üzerinde, homojen dağılmış 12 nokta seçildi. Seçilen noktaların su/yağ/YEM yüzdeleri belirlendi. Belirlenen yüzdeler oranında formülasyonlar hazırlandı(Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Üçgen faz diyagramı

3.2.2.3. Formülasyonların Hazırlanması

Pantenolün sıvı kristal formülasyonlarının hazırlanması için yağ fazı olarak hint yağı ve sıvı vazelin; YEM olarak ise teksapone ve SLS seçildi. Formülasyonlar oda ısısında hazırlandı(Çizelge 3.4-3.11).

İlk olarak sıvı kristal oluşumunu gözlemek amacıyla pantenolsuz formülasyonlar(A0, B0, C0, D0) hazırlandı(Çizelge 3.2). Belirlenen noktalardaki yüzdelere karşılık gelen miktarlar hesaplandı. Her formülasyonun toplam miktarı 1 g olacak şekilde maddeler hassas terazide tartıldı. İlk olarak yağ ve YEM fazı flakonda baget yardımıyla homojen hale gelinceye kadar karıştırıldı. Daha sonra su fazı eklenerek formülasyon homojen hale gelinceye kadar karıştırılmaya devam edildi. İyice homojen hale gelen formülasyonlar 25 °C'lik oda sıcaklığında flakonların ağzı kapatılarak 1 saat bekletildi.

İkinci grupta su fazına 0,1 g pantenol eklenmiş formülasyonlar hazırlandı(A, B, C, D)(Çizelge 3.2). Üçgen faz diyagramında seçilen noktalara göre her formülasyon 1 g

olacak şekilde hesap yapıldı. İlk gruptan farklı olarak, bu grupta her formülasyonun su fazından 0,1 g su çıkartılıp yerine 0,1 g pantenol eklendi. İlk olarak yağ ve YEM fazı baget yardımıyla homojen hale gelinceye kadar karıştırıldı. Ardından su ve 0,1 g'lık pantenolden oluşan su fazı karışıma eklenip homojen karıştırıldı. Flakonların ağzı kapatılarak oda sıcaklığında 1 saat bekletildi.

3.2.2.4. Preparatlarda Sıvı Kristal Oluşumunun Tespiti

Hazırlanan preparatlarda sıvı kristal oluşup oluşmadığı polarize ışık mikroskobu yöntemiyle belirlendi.

Sıvı kristal oluşup oluşmadığını görmek amacıyla mikroskoba polarizör takıldı. Polarizör döndürülerek görüntünün kararması sağlandı. Her örnek için netlik ayarı yapıldı. Mikroskopta incelenecek örnekler, her incelemeden önce homojen karıştırıldı. Örnek içerisinden homojen bir damla alınarak lam üzerine damlatıldı ve örnek lamel ile hava kabarcığı kalmayacak şekilde kapatıldı. Örnekler, polarize ışık altında görünürlüklerine göre sıvı kristal, emülsiyon, sıvı kristal+emülsiyon olarak ayrıldı. Sıvı kristaller, polarize ışık altında verdikleri renklenmeye bakılarak ayırt edildi. Tespit edilen noktalar, üçgen faz diyagramında işaretlenerek hangi bölgelerde sıvı kristal oluştuğu bulundu. Oluşan yapının sıvı kristal olduğundan emin olmak için polarizör açılıp kapatılarak normal ışıktaki numune görüntüleri incelendi.

3.2.2.5. Formülasyonlarda Stabilite Çalışması

Üçgen faz diyagramında sıvı kristal oluşan ve oluşmayan birer nokta seçildi. Bu iki nokta için daha önce hazırlanmış olan tüm formülasyonlar 5 g olacak şekilde hesap yapılarak yeniden hazırlandı. Numuneler aynı teknikle karıştırıldı. Her formülasyon için biri 60 °C'ye, diğeri 4 °C'ye konmak üzere ikişer numune hazırlandı. Numunelerin yarısı 60 °C'lik etüve, diğeri yarısı 4 °C'lik buzdolabına kondu. Numuneler, her hafta polarize ışık mikroskobu ile incelenerek oluşan değişimler kaydedildi. Stabilite çalışması toplam 4 hafta sürdü.

3.2.2.6. Pantenol İçeren Formülasyonların Topik Amaçlı Kullanılmak zere Salım Profiline İncelenmesi

Topik olarak kullanılmak amacıyla geliştirilen pantenol içeren formülasyonların salım profilini incelemek amacıyla Franz hücresi kullanıldı. Sıcaklık $37 \pm 0,5$ °C'ye ayarlandı. Alt bölmeye pantenolün salınacağı ortam olarak pH 6,8 tamponu kondu. Bunun hazırlanması için 6,8 g potasyum dihidrojen fosfat, 250 ml distile suda üzüldü ve 112 ml 0,1 N NaOH zeltisi ilave edilerek distile su ile 1 litreye tamamlandı. zeltinin pH'sı pH metre ile ollerek 6,8'e ayarlandı ve alt kompartmana eklendi. st kompartmana pantenol içeren formülasyon hassas tartılarak eklendi. Ortamdan belirli zaman aralıklarında numune alındı ve aynı oranda tampon zelti alt kompartmana eklendi. Tüm numuneler 220 nm dalga boyunda spektrofotometrede okundu.

3.2.3. Sa rnekleriyle İlgili alışmalar

Numuneleri uygulamak üzere değişik sa tiplerinde 9 örnek toplandı.

3.2.3.1. İşlem Görmemiş Saç Teli Kalınlıklarının Ollmesi

Çalışmada kullanılan saç teli örnekleri, ilk olarak hiçbir uygulama görmeden mikroskop altında incelenerek saç teli kalınlıkları olld. Her sa örneğinden üçer tel alınarak olm yapıldı. Daha sonra yapılan olmlerin ortalaması ve standart sapması hesaplandı.

3.2.3.2. Sa Tellerine Numune Uygulanması

Sa tellerine uygulanmak üzere sıvı kristal oluşan ve oluşmayan birer numune noktası seçildi. Seçilen her nokta için çalışmada kullanılan tüm formülasyonlara ait numuneler hazırlandı. Hazırlanan numuneler bir baget yardımıyla homojen şekilde saçlara sürüldü. Her numune için üçer saç teli kullanıldı. Numune sürülen salar 1 saat bekletildi.

3.2.3.3. Numune Sürülmüş Saç Teli Kalınlıklarının Ölçülmesi

Sıvı kristal oluşan ve oluşmayan numuneler saçlara sürüldükten sonra 1 saat beklendi ve saç telleri mikroskop altında ölçüldü. Her örnek için üçer saç teli kalınlığı ölçüldü. Değerler kaydedildi. Ölçüm değerlerinin ortalaması ve standart sapması hesaplandı.

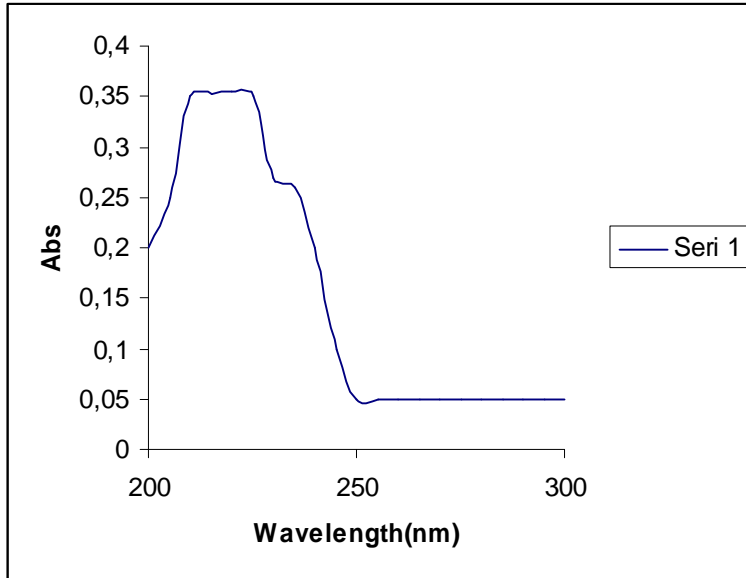
Numune sürülen saçlar 1 saat bekletildikten sonra her saç teli aynı şekilde yıkandı. Yıkanan saçlardaki fazla su alındı ve saç kalınlıkları mikroskop altında yeniden ölçüldü. Ölçüm değerleri kaydedildi. Her örneğin ortalaması ve standart sapması hesaplandı.

4. BULGULAR

4.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Çalışmalar

4.1.1. Pantenolun UV Spektrumunun Belirlenmesi

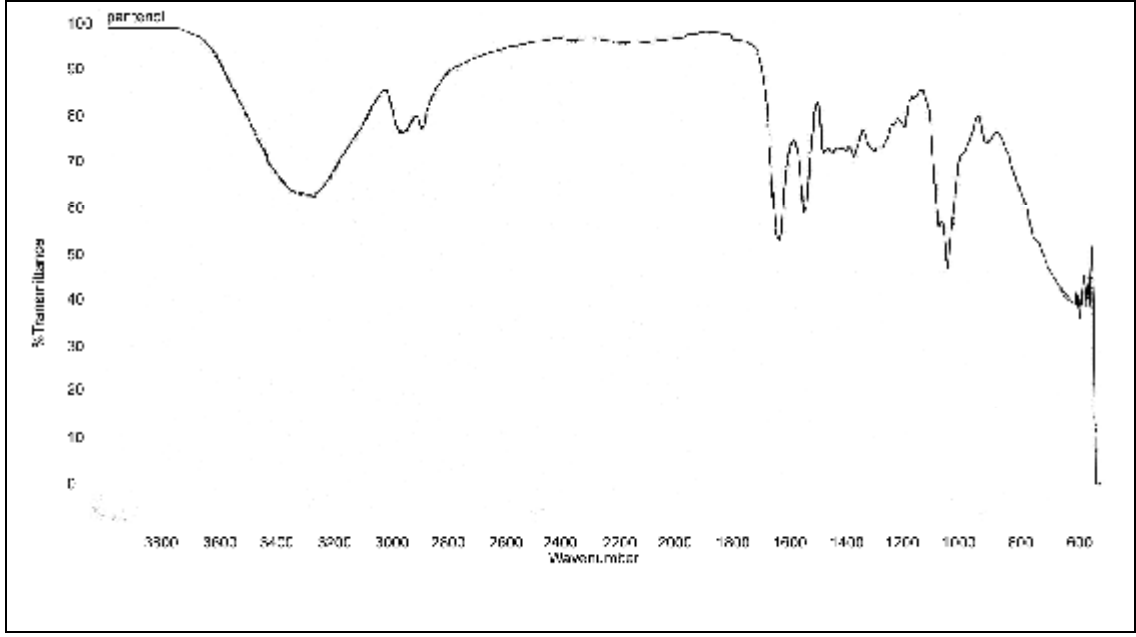
Pantenolun daha önce belirtildiği şekilde hazırlanan çözeltileriyle elde edilen spektrumu Şekil 4.1’de verilmiştir. Buna göre maksimum absorbans verdiği dalga boyu 220 nm’dir.



Şekil 4.1. Pantenole ait UV Spektrumu

4.1.2. Pantenolun IR Spektrumunun Belirlenmesi

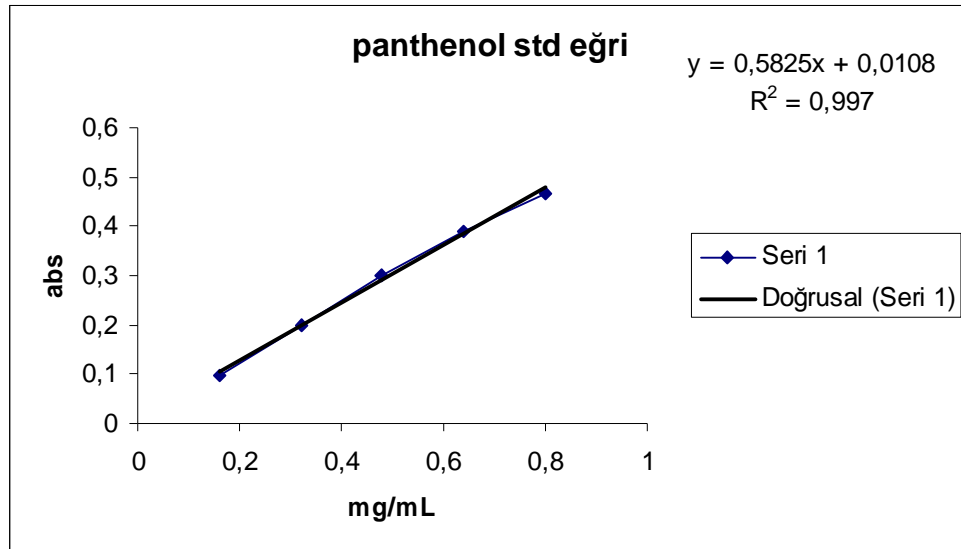
Çalışmada kullanılan pantenol, bölüm 3.2.1’ de anlatıldığı gibi hazırlandı ve IR spektrumu çekildi. Çekilen spektrumun literatürlere uygun olduğu saptandı(Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Pantenole ait IR spektrumu

4.1.3. Pantenolun Standart Eğrisinin Belirlenmesi

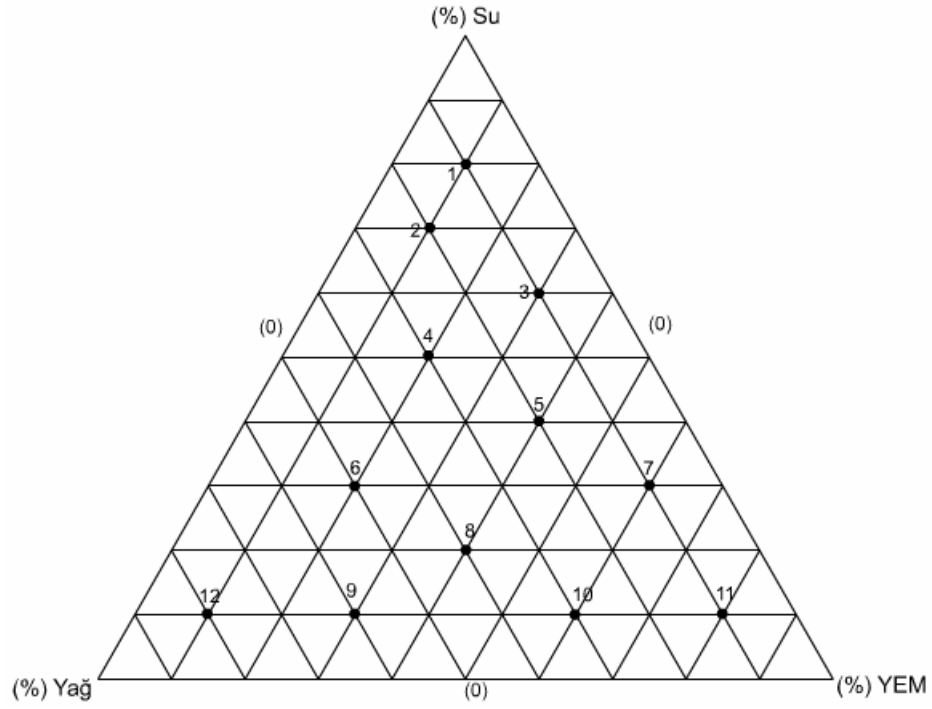
Bölüm 3.2.1.3’de belirtildiği şekilde hazırlanan pantenole ait standart eğri Şekil 4.3’de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Pantenole ait standart eğri

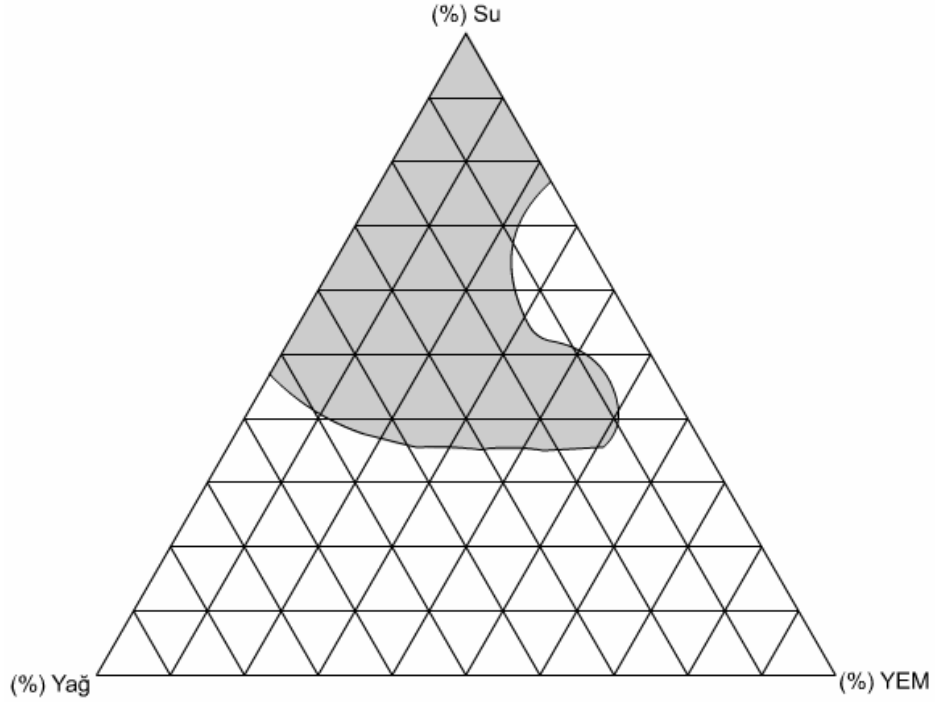
4.2. Preparatın Hazırlanmasına İlişkin Bulgular

Hazırlanan preparatlarda polarize ışık mikroskobu ile sıvı kristal tayini bölüm 3.2.1.4' de ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Seçilen noktalar Şekil 4.4'te gösterilmiştir.

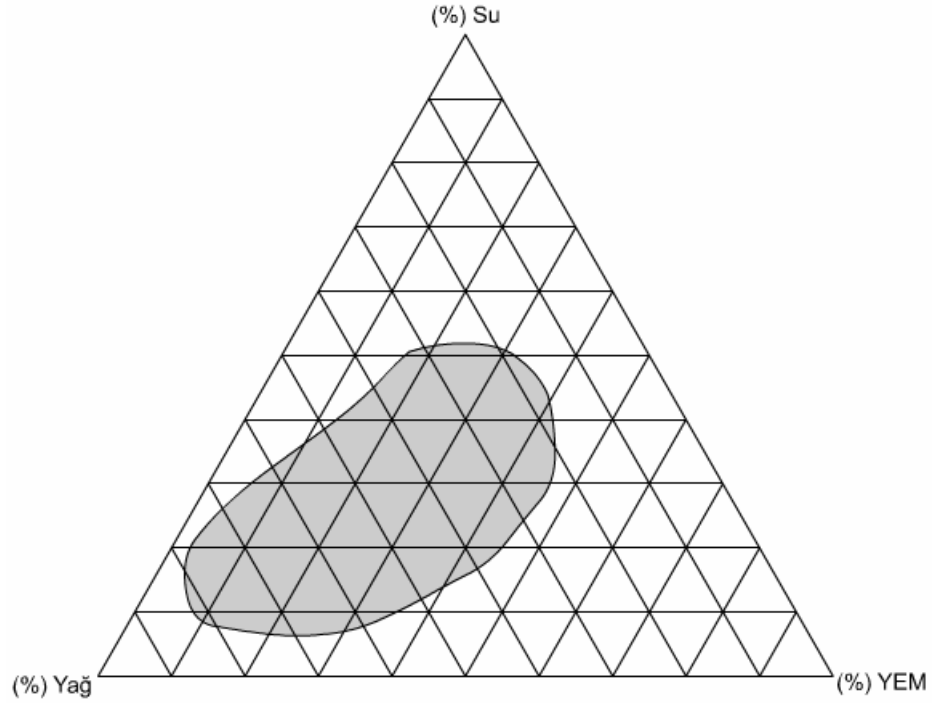


Şekil 4.4. Sıvı kristal hazırlamak için seçilen noktaların üçgen faz diyagramında gösterimi

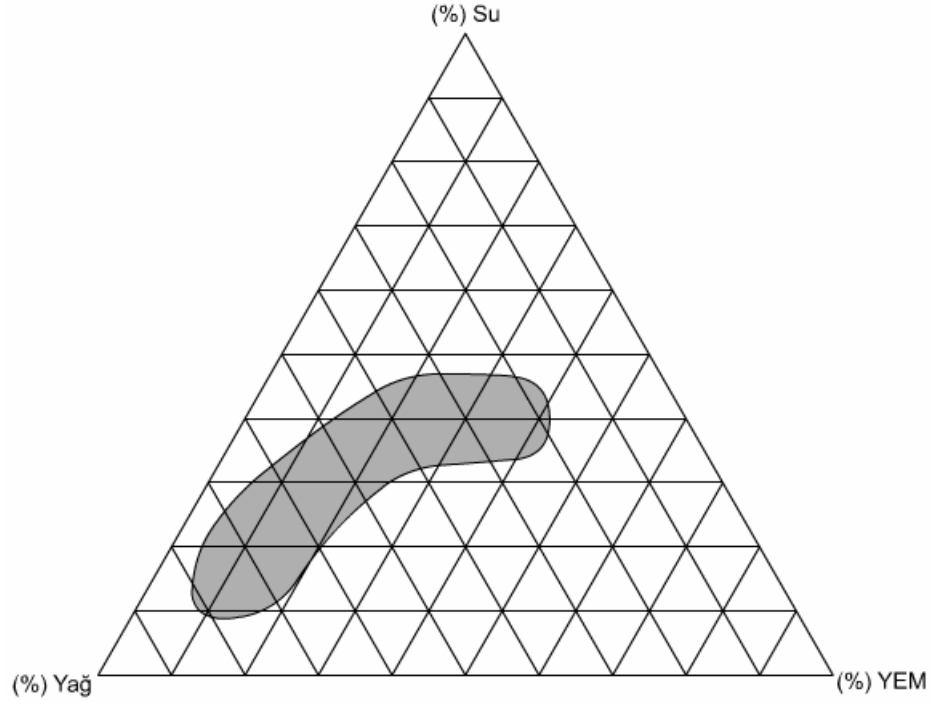
Polarize ışık mikroskobunda sıvı kristal oluşumu gösteren bölgeler üçgen faz diyagramında işaretlenmiştir(Şekil 4.5-4.8).



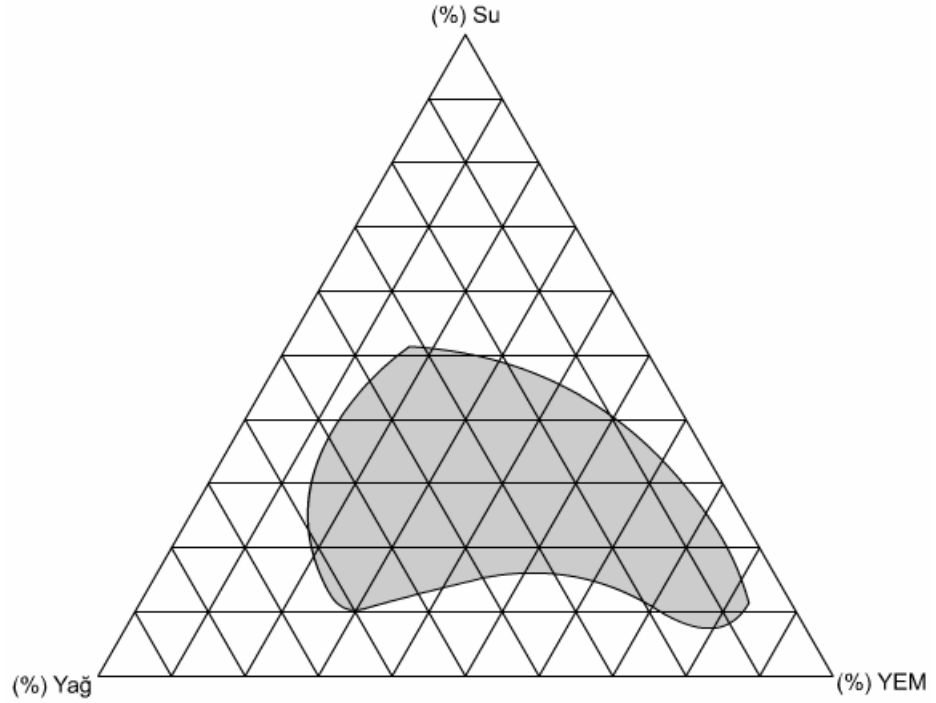
Şekil 4.5. Hint yağı/Teksapon/Su kullanarak hazırlanan numunelerde sıvı kristal oluşumunun üçgen faz diyagramında gösterilmesi



Şekil 4.6. Hint yağı/SLS/Su kullanarak hazırlanan numunelerde sıvı kristal oluşumunun üçgen faz diyagramında gösterilmesi



Şekil 4.7. Sıvı vazelin/SLS/Su kullanarak hazırlanan numunelerde sıvı kristal oluşumunun üçgen faz diyagramında gösterilmesi



Şekil 4.8. Sıvı vazelin/Teksapon/Su kullanarak hazırlanan numunelerde sıvı kristal oluşumunun üçgen faz diyagramında gösterilmesi

4.3. Preparatların Saça Uygulanmasıyla İlgili Bulgular

Sıvı kristal tespit edilen ve edilmeyen noktaların hazırlanıp saça uygulanmasıyla ilgili ayrıntılı bilgi bölüm 3.2.2' de anlatılmıştır. Sıvı kristal tespit edilen 5 numaralı numune ve sıvı kristal tespit edilmeyen 3 numaralı numune saça uygulanacak preparatlar olarak belirlendi. İşlem görmemiş saç kalınlıklarına ait değerler çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. İşlem görmemiş saç teli kalınlıkları

Örnek	Saç Kalınlığı(μ)			Ortalama(μ)
S1	62,50	75,00	62,50	66,67
S2	50,00	50,00	50,00	50,00
S3	75,00	75,00	62,50	70,83
S4	50,00	62,50	50,00	58,33
S5	62,50	75,00	62,50	66,67
S6	50,00	50,00	50,00	50,00
S7	75,00	75,00	75,00	75,00
S8	62,50	50,00	62,50	58,33
S9	75,00	62,50	62,50	66,67

Saç örneklerine uygulanmak üzere sıvı kristal oluşan 5 numaralı numune ve sıvı kristal oluşmayan 3 numaralı numune seçildi. Numunelerin 4 ayrı formülasyonu hazırlandı. Alınan sonuçlar Çizelge 4.2'de sunulmuştur.

Çizelge 4.2. Hazırlanan formülasyon içerikleri

Formülasyon	Su	Yağ	YEM
A	Distile su+D-pantenol	Hint yağı	Teksapone
B	Distile su+D-pantenol	Hint yağı	SLS
C	Distile su+D-pantenol	Sıvı vazelin	Teksapone
D	Distile su+D-pantenol	Sıvı vazelin	SDS

Sıvı kristal ve emülsiyon içeren formlasyonların saça uygulanması sonucu elde edilen değerler Çizelge 4.3-4.6’da verilmiştir.

Çizelge 4.3 Sıvı kristal içeren numune uygulanmış saç kalınlıkları ölçüm değerleri

Numune	A _{Ort} (μ)	A _{SD}	B _{Ort} (μ)	B _{SD}	C _{Ort} (μ)	C _{SD}	D _{Ort} (μ)	D _{SD}
S1	70,83	2,8868	69,18	2,5166	95,83	2,8868	94,18	2,5166
S2	62,50	0,0000	58,33	2,8868	91,68	2,8868	95,83	2,8868
S3	75,00	5,0000	75,00	0,0000	108,33	2,8868	116,68	2,8868
S4	64,18	2,8868	65,83	2,5166	91,67	2,8868	91,68	2,8868
S5	79,18	2,8868	75,00	5,0000	104,18	2,8868	102,50	3,6056
S6	54,18	2,8868	55,83	2,5166	94,18	2,5166	95,83	2,8868
S7	79,18	2,8868	80,83	2,5166	108,33	2,8868	112,50	0,0000
S8	66,68	2,8868	70,83	2,8868	95,83	2,8868	100,00	5,0000
S9	75,00	0,0000	70,83	2,8868	98,33	1,1547	108,33	5,7735

Tablo 4.4. Sıvı kristal içeren numune uygulanıp yıkanmış saç kalınlıkları ölçüm değeri

Numune	A _{Ort} (μ)	A _{SD}	B _{Ort} (μ)	B _{SD}	C _{Ort} (μ)	C _{SD}	D _{Ort} (μ)	D _{SD}
S1	70,83	2,8868	66,67	2,8868	83,33	2,8868	81,67	2,5166
S2	58,33	2,8868	58,33	2,8868	73,33	1,1547	73,33	1,1547
S3	73,83	2,8868	70,83	2,8868	83,33	2,8868	87,50	0,0000
S4	61,17	2,8868	62,17	2,8868	76,67	2,8868	76,67	2,8868
S5	75,00	0,0000	70,83	2,8868	87,50	0,0000	90,00	1,7320
S6	54,17	2,8868	54,17	2,8868	66,67	2,8868	66,67	2,8868
S7	76,50	3,6055	79,17	2,8868	87,50	0,0000	91,67	2,8868
S8	66,67	2,8868	66,67	2,8868	87,50	0,0000	95,83	2,8868
S9	75,00	0,0000	68,67	2,8868	80,83	2,5166	83,33	2,8868

Çizelge 4.5. Emülsiyon içeren numune uygulanmış saç kalınlığı ölçüm değerleri

Numune	A _{Ort} (μ)	A _{SD}	B _{Ort} (μ)	B _{SD}	C _{Ort} (μ)	C _{SD}	D _{Ort} (μ)	D _{SD}
S1	66,68	2,8868	69,18	2,5166	70,83	2,8868	71,68	1,1547
S2	54,33	2,8868	50,00	0,0000	55,83	2,5166	62,50	0,0000
S3	71,68	2,8868	73,38	5,7735	71,68	2,8868	73,38	2,8868
S4	60,00	0,0000	61,18	2,8868	61,18	2,8868	62,83	2,5166
S5	66,68	2,8868	67,50	0,0000	70,83	2,8868	70,68	2,8868
S6	54,18	2,8868	58,33	2,8868	58,33	2,8868	58,33	2,8868
S7	76,83	2,8868	76,83	2,8868	79,18	2,8868	79,18	2,8868
S8	60,18	2,8868	61,33	2,8868	61,33	2,8868	61,33	2,8868
S9	69,18	2,5166	66,68	2,8868	69,18	2,5166	66,68	2,8868

Çizelge 4.6. Emülsiyon içeren numune uygulanıp yıkanmış saç kalınlığı ölçüm değerleri

Numune	A _{Ort} (μ)	A _{SD}	B _{Ort} (μ)	B _{SD}	C _{Ort} (μ)	C _{SD}	D _{Ort} (μ)	D _{SD}
S1	66,67	2,8868	67,17	2,8868	68,00	1,7320	67,50	0,0000
S2	54,17	2,8868	50,00	0,0000	55,83	1,1547	57,50	1,7320
S3	71,50	1,7320	72,33	2,8868	71,50	0,0000	72,00	1,7320
S4	58,33	1,1547	59,67	1,1547	59,67	1,1547	60,33	1547
S5	66,68	1,7320	67,00	2,5166	68,33	2,8868	68,50	0,0000
S6	50,00	0,0000	51,67	1,1547	51,67	1,1547	53,33	1,1547
S7	75,17	2,5166	75,00	2,5166	76,00	1,7320	76,67	2,8868
S8	59,67	1,1547	59,37	1,1547	59,68	2,8868	58,33	2,8868
S9	67,50	1,7320	66,67	1,7320	67,00	1,7320	66,67	1,7320

4.4. Stabilite Çalışmasına Ait Bulgular

Stabilite çalışmaları 60°C ve 4°C sıcaklıklarında yapılmıştır. Çalışmalarda sıvı kristal oluşumu gözlenen 5 numaralı ve sıvı kristal oluşmayan 3 numaralı numune kullanılmıştır. Stabilite çalışmasına ait bulgular Çizelge 4.7 ve 4.8’de verilmiştir.

Çizelge 4.7. 60 °C’ de stabilite çalışmasına ait bulgular, LC: Sıvı Kristal, E: Emülsiyon

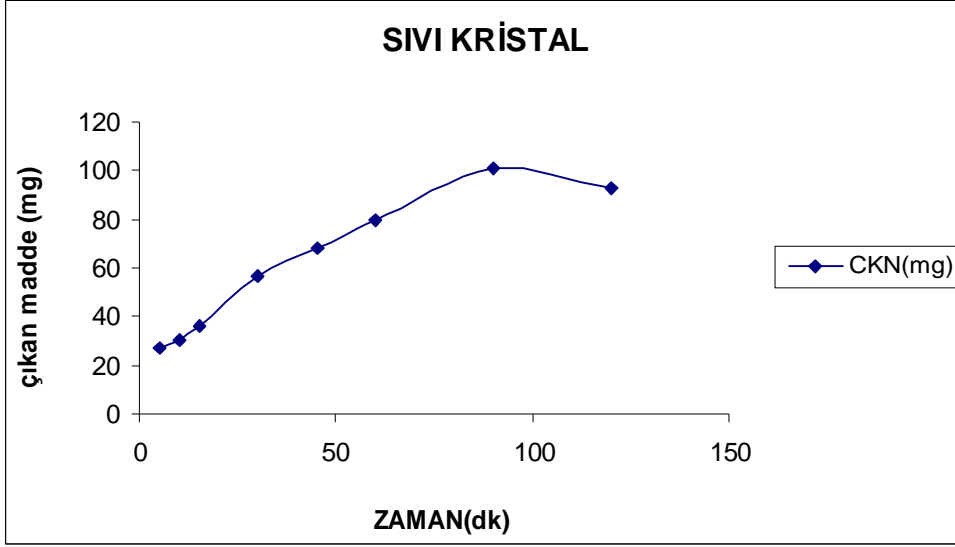
60 °C	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta
3A	E	E	E	Faz ayrışması
3B	E	E	E	E
3C	E	E	E	Faz ayrışması
3D	E	E	E	E
5A	LC+E	LC+E	LC+E	LC+E
5B	LC	LC	LC	LC
5C	LC+E	LC+E	LC+E	LC+E
5D	LC	LC	LC	LC

Çizelge 4.8. 4 °C’ de stabilite çalışmasına ait bulgular

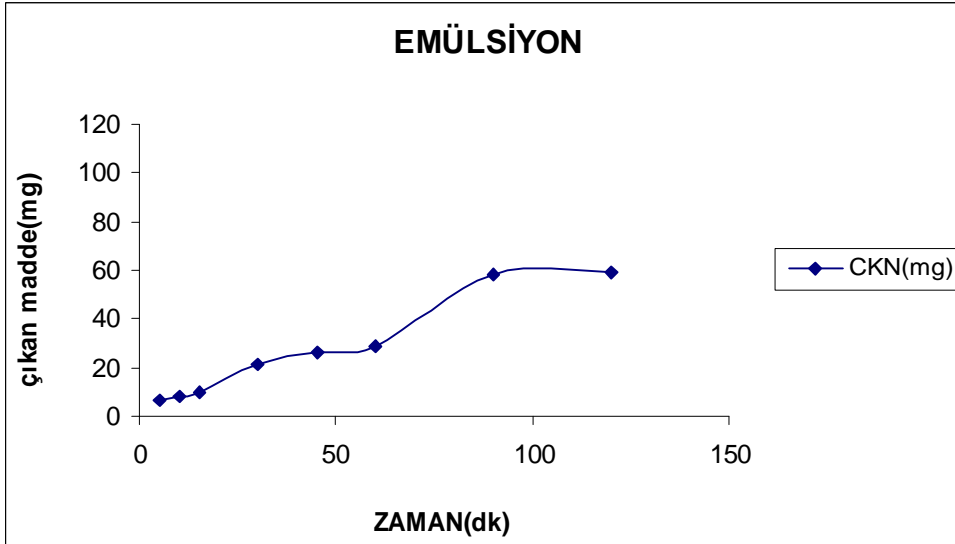
4 °C	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta
3A	E	E	E	Faz ayrışması
3B	E	E	E	E
3C	E	E	E	Faz ayrışması
3D	E	E	E	E
5A	LC+E	LC+E	LC+E	LC+E
5B	LC	LC	LC	LC
5C	LC+E	LC+E	LC+E	LC+E
5D	LC	LC	LC	LC

4.5. Franz Hücresi İle yapılan Salım Değerlerine Ait Bulgular

Bölüm 3.2.2.6’da anlatıldığı gibi yapılan deneyler sonucu pantenolun sıvı kristal ve emülsiyon şeklindeki formülasyonlarına ait salım profilleri Şekil 4.9 ve 4.10’da gösterilmiştir.



Şekil 4.9. Sıvı kristal formülasyona ait salım profili



Şekil 4.10. Emülsiyon formülasyona ait salım profili

5. TARTIŞMA

Pantotenik asit, vücutta nitrojen bileşiklerinin metabolizmasında önemli bir rol oynayan KoA' nın bileşenlerinden biridir. Bu sebepten dolayı provitamin olarak da adlandırılır. Pantenol, pantotenik asit kadar biyolojik aktiviteye sahip bir pantotenik asit türevidir ve günümüzde değişik preparatlara katılmaktadır.

Pantotenik asit, saç için önemli bir maddedir. Saç bakımında ve kayıplarının önlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bunun dışında, romatoid artrit vakalarında, yanıklarda, cilt irritasyonlarında, hepatit A tedavisinde ve musküler distrofilerde kullanımı bulunmaktadır.

Pantenol, günümüzde daha çok kozmetik endüstrisi tarafından ilgi görmektedir. Özellikle saç yapımı ve bakımı açısından çok önemli bir maddedir. Yukarıda da bahsettiğimiz gibi pantenolün kullanıldığı farklı preparat şekilleri bulunmaktadır. Pantenolün emildikten sonra saç yapımı üzerindeki etkileri yanında saç korteksine girer ve saçın üzerini kaplayarak saçın kırılmaya karşı direnç ve hacim kazanmasını sağlar. Bu amaçla preparatlarda sıklıkla kullanılır. Ancak pantenolün suda çözünür bir madde olması nedeniyle saç üzerinde uzun süre kalıcı bir şekilde tutulmasında zorluklar bulunmaktadır. Sorun pantenolu çok düşük konsantrasyonlarda homojen bir şekilde saç üzerine yayacak şekilde formüle edilmesindeki güçlükten kaynaklanmaktadır. Çünkü saçın üst tabakası, sebum adı verilen deri yağı ile kaplıdır. Sebum, saçın birbirine sürtünmesinde zarar görmesini ve elektriklenmesini engelleme açısından mutlaka bulunması gereken bir yapıdır. Saçın çok sık yıkanması sebum eksikliğine yol açar ve saç zarar görür. Sebumun varlığı her ne kadar saçı koruyucu bir etki yapsa da saçta uygulanan formulasyonlarda sorunlar çıkarmaktadır. Saç jölesi ve şampuanlar gibi su içeriği fazla formulasyonlarda, pantenol formulasyonlara kolay katılabilmekte ancak, sebum nedeniyle saçın içine zor girmekte ve suda çözünen pantenolün saçın her tarafına homojen dağıtılmasında sorunlar meydana gelmektedir. Bunu giderebilmek için en yaygın uygulama pantenölü emülsiyon tarzı formulasyonlar halinde saçta uygulamaktır. Pantenol içeren saç bakım kremleri , saç bakım tonikleri bunlara iyi örneklerdir. Ancak emülsiyonlar stabilite sorunları bulunan, fazların damlacıklar halinde bulunduğu formulasyonlardır. Su ve yağ içerikleri nedeniyle saç üzerinde daha iyi dağılmalarına

rağmen stabilite problemleri ve yine de saçın üzerine homojen yayılmadaki problemleri nedeniyle yetersiz kalabilmektedirler.

Sıvı kristaller ise yine su, yağ ve YEM'in oluşturduğu, ancak emülsiyonlardan farklı olarak homojen görünen ve tek fazlı sistemler gibi davranan yapılardır. Mikroskop altında incelendiğinde emülsiyonlar iki fazlı sistemler olarak damlacıklar halinde görünürken sıvı kristallerde herhangi bir damlacık yapısı göstermezler. Sıvı kristaller, su ve yağ fazının YEM'in de yardımıyla özel dizilimlerle maddenin 4. hali gibi davranan yapılardır. Dolayısıyla homojendirler. Su ve yağ yapısında buldukları için hidrofilik ve lipofilik yüzeylere yayılırlar. Suyla temasta kolay çözünürler.

Çalışmamızda pantenolün sıvı kristal formlarının hazırlanarak yukarıda bahsettiğimiz problemlerin çözülmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla pantenol içeren saçta uygulanabilir sıvı kristal formülasyonların hazırlanarak denenmesine karar verildi.

5.1. Etken Maddeye Ait Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda temin edilen pantenolün çalışma amacımıza uygun saflıkta olup olmadığını belirleyebilmek için pantenolün IR spektrumu alındı. Literatür bulgularıyla karşılaştırıldığında elimizdeki spektrumun pantenole ait olduğu ve yeterli saflıkta olduğuna karar verilerek çalışmada kullanıldı.

5.2. Etken ve Yardımcı Madde Seçiminin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda sıvı kristallerin hazırlanmasında yağ fazı olarak inert ve farmasötik-kozmetik endüstride yaygın olarak kullanılan, güvenilirliği kanıtlanmış kolay bulunabilen yağların kullanılması düşünüldü. Sıvı parafin ve hint yağı, bu amaçlara çok uygun olmaları nedeniyle kullanılacak yağ fazları olarak seçildi. Her ikisi de günümüzde kozmetik ve farmasötik bir çok preparatın yapısına güvenle girmektedir. YEM olarak ise SLS ve analoglarının kullanılmasına karar verildi. Pantenolün su fazına katılması ya da su fazı olarak denenmesine karar verildi. Ancak pantenol kıvamlı bir sıvı olması nedeniyle ve su fazı olarak kullanıldığında çok yüksek konsantrasyonlar gerektirmesi nedeniyle ve bu yüksek konsantrasyonlarda kullanımının problemlere neden olabileceği düşünüldüğünden su fazı yerine su fazı içerisinde belli oranlarda

kullanılmasına karar verildi. SLS ve analogları günümüzde saç ve vücut temizliğinde neredeyse tüm preparatlarda sıklıkla kullanılmaktadır ve özellikleri iyi bilinen toksik etkileri az YEM'lerdir.

5.3. Formülasyonların Hazırlanması Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Sıvı kristaller daha öncede söylediğimiz gibi su, yağ ve YEM'lerin özel dizilimlerinden oluşan ve homojen görünümlü sistemlerdir. Bu nedenle sıvı kristaller normal ışık mikroskobu altında incelendiğinde geleneksel emülsiyonlarda görünen dış faz içindeki damlacıklar şeklinde görünmezler. Böylelikle önemli ölçüde sıvı kristal ve emülsiyon fazının ayrılması kolaydır. Bununla beraber sıvı kristallerin optik bir özelliği katı kristaller gibi ışığı kırmalarıdır. Bunu gözlemleyebilmek için polarize ışık ataçmanı bulunan ışık mikroskobuyla incelenmeleri gerekir. Sıvı kristaller bu tip bir mikroskopta bakıldığında parlak noktalar veya yapılar olarak görünürken tek başına veya emülsiyon şeklinde su, yağ ve YEM karanlık bir zemin olarak görünürler.

Çalışmamızda seçtiğimiz yağ ve YEM'le sıvı kristal oluşumunun belirlenmesi için üçgen faz diyagramlarının hazırlanması ve seçilen noktalardaki oranlarda hazırlanan formülasyonların polarize ışık mikroskobuyla incelenmesine karar verildi. Başlangıç için üçgen faz diyagramlarında sıvı kristal oluşum bölgelerini belirleyebilmek için 12 nokta seçildi. Kararsız kaldığımız bölgelerde aradaki noktalarda da oranlarda yeni formülasyonlar hazırlanarak incelendi. Yaptığımız çalışma içerisinde hint yağı ile sıvı vazelin YEM olarak da Teksapon ve SLS kullanarak formülasyonlar belirlenen oranlarda oda sıcaklığında karıştırma yöntemiyle hazırlandı. Buradaki amaç sıvı kristallerden oda sıcaklığında kendi kendine oluşan liyotropik sıvı kristallerin hazırlanmasına çalışıldı. Yaptığımız çalışma sonucunda farklı YEM ve farklı yağ fazları kullanılarak sıvı kristal içeren bölgeler belirlendi. Daha sonra sıvı kristalin en yoğun görüldüğü noktalarda seçtiğimiz formülasyonlar içerisine formülasyonların %10 olacak şekilde su fazı içerisine pantenol ilave edildi ve yeniden sıvı kristal yapının oluşup oluşmadığını kontrol edildi. Gözlemlerimiz sonucunda aynı şekilde yoğun bir sıvı kristal yapının oluştuğunu belirledik ve çalışmamızın diğer bölümlerine bu formülasyonlar üzerinde devam etmeye karar verdik. Seçtiğimiz sıvı kristal yapı yanında karşılaştırma yapabilmek ve sıvı kristal yapının yanında sıvı kristal

formulasyonların avantajlarını gözlemleyebilmek amacıyla ve referans olarak kullanabilmek için bir tane de emülsiyon formulasyon seçildi. Seçtiğimiz emülsiyon formülleri sıvı kristale en yakın, homojen, stabil ve iyi emülsiyon özellikleri gösteren formüllerden seçildi.

5.4. Hazırlanan Sıvı Kristallerle Preparatif Çalışmalar

Hazırladığımız sıvı kristal formulasyonlar yapı olarak krem görünüşlü çok viskoz olmayan yapılar şeklindedir. Pantenol günümüzdeki kozmetik preparatlarda saçta uygulanan ürünlerde yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. Bu nedenle saç kremi şeklinde saçta uygulanmasına karar verildi. Saç üzerindeki kalıcılığını belirleyebilmek için 9 ayrı saç tipi belirlenerek saç örnekleri toplandı. Bunlar dalgalı, düz, kıvrıkcık, boyalı ve boyasız saçlardan oluşturuldu. Saçlar mikroskop altında incelendi; çap ve kalınlıkları ölçüldü. Daha sonra saçlara numuneler teker teker uygulandı

5.5. Stabilité Çalışması Ait Bulguların Değerlendirilmesi

Stabilite çalışmalarında, seçtiğimiz saçta uygulanabilir emülsiyon ve sıvı kristal formulasyonlar karşılaştırma yapabilmek amacıyla aynı şartlarda 4 °C ve 60 °C'lik stabilite ortamlarına konuldu. Dört haftalık inceleme sonunda 3A ve 3C kodlu emülsiyon formulasyonlarının 1 ayın sonunda tamamıyla bozdukları ve faz ayrışmasına uğradıkları görüldü. Bunun yanında 5A ve 5C kodlu LC formulasyonlarının uyguladığımız stres şartlarında önemli ölçüde stabilitelerini koruduklarını gözlemledik. Bu formulasyonlarda polarize ışık mikroskobu altında yaptığımız incelemelerde LC yapının devam ettiğini, çok az miktarda maddenin sıvı kristalden E şekline dönmüş olduğunu gördük. Bu bulgular çalışmamızın amacını oluşturan E tarzı preparatların stabilite problemlerinin çözülmesinde LC oluşumu tarzındaki yaklaşımımızı desteklemektedir. LC formulasyonlarımızda bir miktar E fazına dönüşüm görülse de emülsiyon tarzının da kullanılabilirliği dikkate alınırsa formulasyonlarımızın kullanım amacına yönelik emülsiyonlara göre daha iyi bir performans gösterdiğini düşünmekteyiz. LC formulasyonlarımızın, stres altında ve daha çok yüksek sıcaklıklarda E tarzına dönüşmesi beklediğimiz bir durumdur. Çünkü LC yapıların

termodinamik özellikleri yüksek ısılarda YEM, su ve yağ dizilimlerinde değişimlere neden olabilmektedir. Sıvı kristaller ısı değişimleri ile farklı LC tiplerine dönüşebilmektedir. Ancak bu dönüşüm üçgen faz diyagramlarında farklı alanlara kayabilmekte ve bir kısım karışımlar E şekline geçerken bir kısım formülasyonlarda termotropik(ısı yardımıyla oluşan) sıvı kristal şekillerinin oluşumu gerçekleşmektedir. Çoğu kez sıcaklık şartları normal şartlara geldiğinde LC oluşumu ya kendiliğinden ya da basit bir karıştırma ile tekrar oluşabilmektedir. Ancak çalışmamızda bozulan formülasyonlarda yeniden LC ye dönüşüm gözlenememiştir.

5.6. Franz Hücresiyle Salım Profilinin Belirlenmesine Ait Bulguların Değerlendirilmesi

Franz Hücresinde yapılan çalışmada yapay deri olarak selofan zar kullanıldı. Bu zar selüloz asetat tabanlı olup birçok çalışmada bu amaçla kullanıldığı için seçildi. Penetrasyon ortamı olarak derinin hafif asidik olması sebebiyle pH 6,8 fosfat tamponu kullanılmasına karar verildi. Franz hücresinin sıcaklığı vücut sıcaklığı olan 37 °C' ye ayarlandı.

Deneyde kullanılmak üzere bir sıvı kristal ve bir emülsiyon şeklinde numune seçilerek birbirlerine göre salım profillerinin incelenmesine çalışıldı. İki örnek 120 dakika boyunca gözlemlendi. Sıvı kristal numunenin emülsiyona göre daha yüksek oranda madde saldığı görüldü. Ayrıca sıvı kristal numune kısa sürede salıma başlarken emülsiyon formülasyonunun daha geç sürede daha az miktarda madde saldığı gözlemlendi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın temel hedeflerinden bir tanesi, pantenol içeren sıvı kristallerin hazırlanmasıdır. Bu çalışma sonucunda su fazında pantenolün kullanılmasıyla sıvı kristal formülasyonların oda sıcaklığında çok kapsamlı bir ekipman gerektirmeden ve görece basit formülasyonlar olarak hazırlanabildiği gösterildi. Yine bu çalışma içerisinde hazırlanan sıvı kristal formülasyonların preparatif olarak saçta uygulanabilir yapıda oldukları görüldü. Çalışmamızın hedeflerinden biri olan emülsiyon tarzı formülasyonlara göre sıvı kristal formülasyonların hazırlanmasının ve kullanılmasının belirgin ölçülebilir bir farklılık yarattığını düşünmekteyiz. Bu çalışma sonucunda günümüzde yaygın olarak kullanılan saç ürünlerinde pantenolün emülsiyon tarzı yanında sıvı kristal olarak kullanımının artması için endüstriye bilimsel bir veri sağladığımızı ve üreticilerin benzer maliyetlerle daha etkili formülasyonlar tasarlanabilmesinin yolunun açılacağını düşünmekteyiz. Çalışma süresi içerisinde yapılması mümkün olmayan in vivo saha çalışmasının ileride yapılmasıyla çalışmamızda elde ettiğimiz olumlu sonuçların pratikte de uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. **Gray G.** *Liquid crystals and plastic crystal*, 1st Ed., England: Ellis Horwood Ltd., **1974**.
2. **Mason DS, Morais GG, Morais JM, Andrade FF, Dos Santos ODH, Oliveira WP, Filho PAR.** Polyhydroxy Alcohols and Peach Oil Addition Influence on Liquid Crystal Formation and Rheological Behavior of O/W Emulsions. *Journal of Dispersion Science and Technology*, **2005**; 26: 463-468.
3. **Patravale VB, Mandawgade SD.** Novel cosmetic delivery systems: an application update. *International Journal of Cosmetic Science*, **2008**; 30: 19–33.
4. **Andrade FF, Santos ODH, Oliveira WP, Rocha-Filho PA.** Influence of PEG-12 Dimethicone addition on stability and formation of emulsions containing liquid crystal. *International Journal of Cosmetic Science*, **2007**; 29: 211–218.
5. **Heckmeier M, Lüssem G, Tarumi K, Becker W.** Liquid crystals for active matrix display. *Germain-Bunsen Magazine*, **2002**; 5:106-116.
6. **Florance A.** *Physicochemical Principles of Pharmacy*, 1st Ed., London:Macmillan Press Ltd., **1981**.
7. **Rosof M.** *Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems*, 1st Ed., New York: VCH Pub. Comp., **1989**.
8. **Henrique dos Santos OD, Alves da Rocha-Filho P.** Influence of Surfactant on the Thermal Behavior of Marigold Oil Emulsions with Liquid Crystal Phases. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **2007**; 33:543–549.
9. **Comelles F, Sánchez-Leal J, González JJ.** Influence of glycols on the formation of lamellar liquid crystals with an anionic surfactant, oleic acid, and water. *Journal Of Surfactants And Detergents*, **2005**; 8(1): 59-64.
10. **Boiko NI, Kitaev VV, Shibaev VP.** Specific optical properties of blends of cholesteric copolymers. *Liquid Crystals*, **1997**; 22(6): 705-710.
11. *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 18th Ed., Pennsylvania: Mack Pub. Co.,**1990**.
12. Cholesteric Liquid Crystal Polymer Pigments Overview
Erişim: http://www.chelix.com/pdfs/HPP_pigment_overview.pdf#section 1.0.1. 2002. Erişim tarihi: 20.03.2008
13. **Refioğlu H.** Sıvı kristaller ve uygulamaları. *Bilim ve Teknik Dergisi*, **1974**; 7: 11-15
14. **Thiemann T, Vill V.** Preliminary communication. Development of an incremental system for the prediction of the nematic isotropic phase transition temperature of liquid crystals with two aromatic rings. *Liquid Crystals*, **1997**; 22(4): 519-523.
15. **Nolte RJM, van der Pol JF, Neeleman E, Zwikker JW, Nolte RJM, Drenth W, Aerts J, Visser, Picken SJ.** Liquid-crystalline phthalocyanines revisited. *Liquid Crystals*, **2006**; 33(11–12): 1373–1377.
16. **Liu J, Wei X, Yin B, Sun D, Wang Z, Gan-zuo L.** Lyotropic liquid crystal phases of the 3-heptaoxy-2-hydroxypropyl trimethyl ammonium bromide—n-butanol—water system. *Soft Materials*, **2007**; 5(4): 197–206.
17. **Allia P, Taverna P, Trossi L.** Optical noise and dynamical properties of liquid crystal comb polymers with different mesogenic groups. *Liquid Crystals*, **1997**; 22(3): 279-286.

18. **Bobrovsky AY, Boiko NI, Shibaev VP.** Photochromism in mixtures of liquid crystalline chiral copolymers with a photosensitive chiral dopant. *Liquid Crystals*, **1998**; 25(6): 679-687.
19. **Stewart GT.** Liquid crystals in biology II. Origins and processes of life. *Liquid Crystals*, **2004**; 31(4): 443-471.
20. **Chandrasekhar S.** *Liquid Crystals*, 2nd Ed., Great Britain: Cambridge University Press.,**1992**.
21. **Goodby JW.** Liquid-crystalline glycolipids: towards understanding the roles of liquid crystals in biological and life processes. *Liquid Crystals*, **2006**; 33(11-12): 1229-1237.
22. **Franz T.** Percutaneous absorption on the relevance of in vitro data. *J. Investigative Dermatology*, **1975**; 64(3): 190-195
23. Rawlins EA., *Bentley's Textbook of Pharmaceutics*. London: Cassell and Corlier Macmillan Pub.Ltd., **1977**.
24. **Blanc C, Meyer C, Asnacios XC, Kleman M, Lelidis I, Martin JL.** Do lamellar liquid crystals flow like solids? *Philosophical Magazine Letters*, **2005**; 85(12): 641-648.
25. **Vona AS, Friberg ES, Brin A.** Location of fragrance molecules within lamellar liquid crystals. *Colloids and Surfaces*, **1998**; 137: 79-89.
26. **İbrahim HG.** Release Studies from Lyotropic Liquid Crystals Systems. *J. Pharm. Sci.*,**1989**; 78: 683-687.
27. **Iwai H, Fukasawa J, Suzuki T.** A liquid crystal application in skin care cosmetics. *International Journal of Cosmetic Science*, **1998**; 20: 87-102.
28. **Cioca G, Calvo L.** Liquid Crystals and Cosmetic Applications. *Cosmetics and Toiletries*. **1990**; 105: 57-62.
29. **Skoog A, West D.** *Principles of Instrumental Analysis*. 2nd Ed., Japan: Holt-Saunders International Editions, **1981**: 427-457
30. **Gray G.** *Liquid crystals and plastic crystal*, Vol 2, England: Ellis Horwood Ltd., **1974**.
31. **Mueller G, Hamann HC.** Interaction of Lidocaine and Lidocaine-HCL with the Liquid Crystal Structure of Topical Preparations. *J Int. Pharm.*, **1986**; 29:147-159.
32. **Mattai J, Froebe CL, Rhein LD, Simion FA, Ohlmeyer H, Su td, Friberg SE.** Prevention of Model Stratum Corneum Lipid Phase Transitions In Vitro by Cosmetics Additives-Differential Scanning Calorimetry, Optical Microscopy and Water Evaporation Studies. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **1993**; 44:89-100.
33. **Şenel S, Çapan Y, Hıncal A.** Termal analiz yöntemlerinin farmasötik alanda kullanımı. *FABAD Farm. Bil. Der.*, **1992**; 17(3): 45-58
34. **Blume A, Jansen M, Ghyczy M, Gareiss J.** Interaction of Phosfolipid Liposomes with Lipid Model Mixtures for Stratum Corneum Lipids. *J Int. Pharm.*, **1993**; 99: 219-228
35. **Gündüz T.** Instrumental Analiz. 1. Baskı, Ankara: Bilge Yayıncılık, **1990**.
36. **Garti N, Ostfeld D.** Solubilization oh hydrocortisone in lyotropic liquid crystals. *J. Disper. Sci. Technol.*, **1991**; 12(3): 321-335.

37. **Henrique dos Santos OD, Miotto JV, Moreira de Morais J, Alves da Rocha-Filho P.** Attainment of emulsions with liquid crystal from marigold oil using the required HLB method. *Journal of Dispersion Science and Technology*, **2005**; 26:243–249.
38. **Yazan Y.** *Kozmetik Bilimi*. 1st. Ed., Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri, **2004**.
39. **Geçgil S.** *Farmasötik Teknolojiye Başlangıç*. İstanbul: Cihan Matbaacılık, **1991**.
40. **Acartürk F, Ağabeyoğlu I.** *Modern Farmasötik Teknoloji*. 1st. Ed., Ankara: TEB Eczacılık Akademisi Yayınları, **2007**.
41. Pantothenic Acid. Erişim: <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/evm-pantothenicacid.pdf#section> 1.0.1. 2003. Erişim tarihi: 20.03.2008.
42. **Hui X, Hornby SB, Wester RC, Barbadillo S, Appa Y, Maibach H.** In vitro human nail penetration and kinetics of panthenol. *International Journal of Cosmetic Science*, **2007**; 29: 277–282.
43. **Lehane AM, Marchetti RV, Spry C, Schalkwyk DA, Teng R, Kirk K, Saliba KJ.** Feedback of pantothenate kinase regulates panthenol uptake by the malaria parasite. *The Journal of Biological Chemistry*, **2007**; 282(35): 25395–25405.
44. **Christopher JB.** Analytical procedures for water-soluble vitamins in foods and dietary supplements: A review. *Anal Bioanal Chem*, **2007**; 389: 63–76.
45. **Kulikov AU, Zinchenko AA.** Development and validation of reversed phase high performance liquid chromatography method for determination of dexpanthenol in pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2007**; 43: 983–988.
46. **Wang L, Tseng S.** Direct determination of D-panthenol and salt of pantothenic acid in cosmetic and pharmaceutical preparations by differential pulse voltammetry. *Analytica Chimica Acta*, **2001**; 432(1): 39–48.
47. Pantothenic Acid. Erişim: http://en.wikipedia.org/wiki/Pantothenic_acid#section 1.0.1. 2008 Erişim tarihi: 21.03.2008.
48. **Schittl H, Quint RM, Getoff N.** Products of aqueous vitamin B5 (pantothenic acid) formed by free radical reactions. *Radiation Physics and Chemistry*, **2007**; 76(10): 1594–1599.
49. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Pantothenic Acid. Erişim: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html#section 1.0.1. 2002. Erişim tarihi: 21.03.2008.
50. **Phillips KM, Wolf WR, Patterson KY, Sharpless KE, Holden JM.** Reference materials to evaluate measurement systems for the nutrient composition of foods: results from USDA's National Food and Nutrient Analysis Program (NFNAP). *Anal Bioanal Chem*, **2007**; 389: 219–229.
51. **Schalock PC, Storrs FJ, Morrison L.** Contact urticaria from panthenol in hair conditioner. *Contact Dermatitis*, **2000**; 43: 223–251.
52. Panthenol is a Nutrient. Erişim: <http://www.snowdriftfarm.com/panthenol.html#section> 1.0.1. 2007. Erişim tarihi: 20.03.2008.
53. **Kretz A.** Panthenol. *J. Szappan Kozmetica*, **2001**; 50 (3): 94–96.
54. **Kulikov AU, Zinchenko AA.** Development and validation of reversed phase high performance liquid chromatography method for determination of dexpanthenol in pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2007**; 43(3): 983–988.

55. **Shehata MAM, Tawakkol SM, Abdel Fattah LE.** Colorimetric and fluorimetric methods for determination of panthenol in cosmetic and pharmaceutical formulation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2002**; 27(5): 729-735.
56. **Chen N, Bhushan B.** Morphological, nanomechanical and cellular structural characterization of human hair and conditioner distribution using torsional resonance mode with an atomic force microscope. *Journal of Microscopy*, **2005**; 220(2): 96-112.
57. **LaTorre CA.** Nanotribological characterization of human hair and skin using atomic force microscopy (AFM). Doktora Tezi, The Ohio State University, Ohio, **2005**.
58. **Schlake T.** Determination of hair structure and shape. Seminars in Cell & Developmental Biology. Freiburg, 23 January 2007: 267-273.
59. **Bolduc C, Shapiro J.** Hair care products: waving, straightening, conditioning, and coloring. *Clinics in Dermatology*, **2001**; 19: 431–436.
60. **Trüeh R.** Shampoos: Ingredients, efficacy and adverse effects. *Cosmetics & Toiletries*, **2007**; 5: 356-365.

ÖZGEÇMİŞ

Ecz. Kamer Mut, 05 Ocak 1984 tarihinde Tarsus'ta doğmuştur. İlkokul öğrenimini Çukurova Sanayi İlkokulu'nda, orta ve lise öğrenimini Abdulkerim Bengi Anadolu Lisesi'nde tamamlamıştır. 2001 yılında girdiği Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesini 2005 yılında tamamlamış; aynı sene güz döneminde Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Teknolojisi Bölümü'nde yüksek lisansa başlamıştır. 2005 yılından bu yana kendisine ait olan eczanesinde serbest eczacı olarak görev yapmaktadır.