



**LAVANTA UÇUCU YAĞI İÇEREN KOZMETİK AMAÇLI
FORMÜLASYON ÇALIŞMALARI**

Yüksek Lisans Tezi

Fatma Büşra KÖRHÜSEYİN

Eskişehir 2025

**LAVANTA UÇUCU YAĞI İÇEREN KOZMETİK AMAÇLI
FORMÜLASYON ÇALIŞMALARI**

Fatma Büşra KÖRHÜSEYİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı

Kozmetoloji Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ebru BAŞARAN

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Haziran 2025

Eskişehir

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Fatma Büşra KÖRHÜSEYİN'in "Lavanta Uçucu Yağı İçeren Kozmetik Amaçlı Formülasyon Çalışmaları" başlıklı tezi 17/06/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı / Kozmetoloji Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

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

Prof. Dr. Nafiz Öncü CAN
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ÖZET

LAVANTA UÇUCU YAĞI İÇEREN KOZMETİK AMAÇLI FORMÜLASYON ÇALIŞMALARI

Fatma Büşra KÖRHÜSEYİN

Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı

Kozmetoloji Bilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Haziran 2025

Danışman: Prof. Dr. Ebru BAŞARAN

Uçucu bir yağ olan Lavanta yağının anksiyolitik, antiinflamatuvar, antinosiseptif, antioksidan ve antimikrobiyal etkileri olduğu bilinmektedir. Lavanta esansiyel yağları gibi ürünler, antibiyotik direnci, istilacı tedaviler, yan etkiler ve hatta uyuşturucu bağımlılığı sorununa çözüm sunabilmekte ve bu nedenle gıda, kozmetik ve tıp alanlarında geniş bir kullanım alanına sahiptir. Ancak uçucu yağların doğrudan uygulanması, bileşenlerinin hızlı bir şekilde buharlaşmasına neden olabilmekte ve etkinliklerini azaltabilmektedir. Bu nedenle, tez çalışmaları kapsamında uçucu bir yağ olan Lavanta yağının daha uzun süreli etki sağlayabileceği yeni taşıyıcı sistemlere yüklenmesi planlanmıştır. Bu amaçla lavanta yağı içeren mikroemülsiyon ve nano yapılı lipit taşıyıcı sistemlerin (NLC) hazırlanması ve *in vitro* karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Lavanta, uçucu yağ, mikroemülsiyon, nano yapılı lipit taşıyıcı sistemler

ABSTRACT

COSMETIC PURPOSE FORMULATION STUDIES CONTAINING LAVENDER ESSENTIAL OIL

Fatma Büşra KÖRHÜSEYİN

Department of Pharmaceutical Technology

Anadolu University, Graduate School of Education, June 2025

Supervisor: Prof. Dr. Ebru BAŞARAN

Lavender oil, an essential oil, is known to have anxiolytic, anti-inflammatory, antinociceptive, antioxidant and antimicrobial effects. Products such as lavender essential oils can provide solutions to antibiotic resistance, invasive treatments, side effects and even drug addiction, and therefore have a wide range of use in the food, cosmetics and medical fields. However, direct application of essential oils can cause rapid evaporation of their components and reduce their effectiveness. Therefore, within the scope of the thesis studies, it was planned to load lavender oil, an essential oil, into new carrier systems that can provide longer-lasting effects. For this purpose, preparation of microemulsion and nanostructured lipid carrier systems (NLC) containing lavender oil and *in vitro* characterization studies were carried out.

Keywords: Lavender, essential oil, microemulsion, nanostructured lipid carrier systems

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez çalışmam için bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleri sayesinde çalışma sürecimi kolaylaştıran, desteğini samimiyetle hissettiğim, verdiği bilgiler ile meslek hayatıma yön veren çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Ebru BAŞARAN'a; bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. Evrim AKYIL' a ve Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı' nın değerli hocalarına teşekkürlerimi sunarım.

Tüm yüksek lisans sürecimde desteklerini esirgemeyen ve yanımda olan eşime, dostum Feyzanur ÜLGER'e ve sevgili arkadaşım Emel YOLDAŞ 'a teşekkür ediyorum.

Ve her zaman yanımda olan, beni bu günlere getiren, maddi ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim canımdan çok sevdiğim sevgili kardeşlerime ve babama, her zaman yolumu aydınlatan, varlığıyla güç veren canım anneme sonsuz teşekkür ederim.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

Fatma Büşra KÖRHÜSEYİN

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

Bu tezi hazırlarken ChatGPT üretken yapay zekâ programlarından destek aldığımı/almadığımı beyan ederim. Tezin hazırlığı aşamasında üretken yapay zekâ programlarından destek aldığımı beyan ederim. Üretken yapay zekâ programlarından aldığım bilgilerin doğruluğunu kontrol ettiğimi bildiririm. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Fatma Büşra KÖRHÜSEYİN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 KAYNAK BİLGİSİ.....	3
2.1 Deri.....	3
2.1.1 Derinin yapısı.....	3
2.1.2 Derinin katmanları	3
2.1.2.1 Epidermis	3
2.1.2.2 Dermis.....	4
2.1.2.3 Hipodermis (Subcutis)	5
2.1.3 Derinin görevleri (madde değil de paragraf halinde yazalım)	5
2.2 Uçucu Yağlar	6
2.2.1 Uçucu yağların eldesi.....	6
2.2.2 Uçucu yağların aktivitesi	7
2.3 Lavanta Yağı.....	9
2.3.1 Lavanta yağı ve eldesi.....	9
2.3.2 Lavanta yağının biyolojik aktiviteleri.....	10
2.3.3 Lavanta yağı ile yapılan çalışmalar	11
2.4 Kozmetik Maddeleri Taşıyışı Sistemler	12
2.4.1 Lipit bazlı taşıyıcı sistemler (Kontrol et).....	13
2.4.1.1 Nanoyapılı lipid taşıyıcılar (NLC)	13
2.4.1.1.1 NLC çeşitleri.....	14
2.4.1.1.2 NLC Üretim yöntemleri	15
Yüksek basınçlı homojenizasyon yöntemi	15
Sıcak homojenizasyon yöntemi	15

Soğuk homojenizasyon yöntemi.....	15
Emülsifikasyon-çözücü uçurma yöntemi.....	16
Çifte emülsiyon yöntemi.....	16
Çözücü enjeksiyon yöntemi.....	16
Mikroemülsiyon yöntemi.....	16
2.4.1.2 Mikroemülsiyonlar.....	16
2.4.1.2.1 Mikroemülsiyon bileşenleri	17
Yağ Fazı	17
Su Fazı	18
Yüzey etkin maddeler (YEM).....	18
Yardımcı Yüzey etkin madde (YYEM)	19
2.4.1.2.2 Mikroemülsiyonların yapısı.....	19
2.4.1.2.3 Mikroemülsiyonların çeşitleri.....	20
2.4.1.2.4 Mikroemülsiyonların oluşum mekanizmaları.....	20
2.4.1.2.5 Mikroemülsiyon hazırlanması	21
Faz titrasyon metodu.....	22
Faz İnversiyon Sıcaklık Yöntemi (PIT).....	23
2.4.1.2.6 Mikroemülsiyonların uygulama alanları.....	23
2.4.1.2.7 Mikroemülsiyonların avantajları.....	23
2.4.1.2.8 Mikroemülsiyonların dezavantajları	24
3 GEREÇLER	25
3.1 Kullanılan Maddeler.....	25
3.2 Kullanılan Cihazlar	26
4 Yöntem	27
4.1 Lavanta yağı üzerinde yapılan çalışmalar.....	27
4.1.1 FT-IR analizi	27
4.1.2 NMR analizi.....	27
4.2 NLC üzerinde yapılan çalışmalar.....	27
4.2.1 NLC Ön Formülasyon Çalışmaları	27
4.2.1.1 Termal anali	27
4.2.1.2 FT-IR analizi	27
4.2.1.3 ¹ H-NMR analizi	28
4.2.2 Nano yapıli lipit taşıyıcı sistemlerin hazırlanışı	28
4.2.3 NLC karakterizasyon çalışmaları.....	28

4.2.3.1	Partikül boyutu, dağılımı ve zeta potansiyeli	28
4.2.3.2	Morfolojik analizler	29
4.2.3.3	Termal analiz.....	29
4.2.3.4	FT-IR analizi	29
4.2.3.5	¹ H-NMR analizi	29
4.2.3.6	Gravimetrik miktar tayini	29
4.3	Mikroemülsiyon üzerinde yapılan çalışmalar.....	30
4.3.1	Mikroemülsiyon formülasyonlarının hazırlanışı	30
4.3.2	Mikroemülsiyon karakterizasyon çalışmaları	30
4.3.2.1	Fiziksel görünüş.....	30
4.3.2.2	Tip tayini.....	30
4.3.2.3	Santrifüj	30
4.3.2.4	pH değerlerinin ölçülmesi.....	30
4.3.2.5	Damlacık boyutu dağılımının ölçülmesi.....	31
4.3.2.6	Reolojik analiz	31
5	BULGULAR	31
5.1	Ön formülasyon Çalışmaları	31
5.1.1	Lavanta yağı üzerinde yapılan çalışmalar	31
5.1.1.1	FT-IR analizi	31
5.1.1.2	¹ H-NMR analizi	31
5.1.2	Polimerler üzerinde yapılan çalışmalar.....	32
5.1.2.1	Termal analiz.....	32
5.1.2.2	FT-IR analizi	32
5.1.2.3	¹ H-MR analizi	33
5.2	LAVA NLC sistemlerin hazırlanışı.....	34
5.2.1	LAVA NLC karakterizasyon çalışmaları.....	35
5.2.1.1	Partikül boyutu, dağılımı ve zeta potansiyeli	35
5.2.1.2	Termal analiz.....	35
5.2.1.3	FT-IR analizi	37
5.2.1.4	NMR analizi.....	38
5.2.1.5	Partiküllerin morfolojik tayini	40
5.2.1.6	Gravimetrik analiz	41
5.3	Mikroemülsiyon üzerinde yapılan çalışmalar	42
5.3.1	Formülasyon Çalışmaları.....	42

5.3.2	YEM/YYEM oranının belirlenmesi.....	42
5.3.3	Faz diyagramının çizilmesi	43
5.3.4	Faz diyagramları sonuçlarının yorumlanması.....	45
5.3.5	Mikroemülsiyona yapılan karakterizasyon çalışmaları	46
5.3.5.1	Partikül boyutu, dağılımı ve zeta potansiyeli	46
5.3.5.2	Reolojik analiz	46
5.3.5.3	pH değerlerinin ölçülmesi.....	47
5.3.5.4	Santrifüj	47
5.3.5.5	Tip Tayini.....	47
5.3.5.6	Fiziksel görünüş.....	48
6	TARTIŞMA	49
7	SONUÇ.....	53
	KAYNAKÇA.....	55
	ÖZGEÇMİŞ ⁶⁴	

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1 Esansiyel Yağ Eldesinde Kullanılan Yöntemler	6
Tablo 2.2 Uçucu Yağların Aktivite Örnekleri	8
Tablo 2.3 NLC Formülasyonunda Kullanılan Maddeler	13
Tablo 5.1 LAVA NLC Formülasyondaki Madde Miktarları.....	34
Tablo 5.2 Hazırlanan Partiküllerin Ortalama Partikül Boyutu, Dağılımı ve Zeta Potansiyel.....	35
Tablo 5.3 Hazırlanan Lava NLC Formülasyonuna Ait Gravimetrik Analiz	43
Tablo 5.4 Hazırlanan Lava NLC Formülasyonuna Ait Verimlilik	44
Tablo 5.5 Lavanta Yağı Emülsiyon (1/1)	44
Tablo 5.6 Lavanta Yağı Emülsiyon (2/1).....	43
Tablo 5.7 Lavanta Yağı Emülsiyon (3/1)	46
Tablo 5.8 Lavanta Yağı Formülasyon Madde Yüzdeleri (1/1).....	35
Tablo 5.9 Lavanta Yağı Formülasyon Madde Yüzdeleri (2/1).....	44
Tablo 5.10 Lavanta Yağı Formülasyon Madde Yüzdeleri (3/1).....	45
Tablo 5.11 Lavanta Yağı Faz diyagramlarına Ait Alan Yüzdeleri.....	46
Tablo 5.12 Hazırlanan Mikroemülsiyonun Ortalama Partikül Boyutu, Dağılımı ve Zeta Potansiyeli.....	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Derinin katmanları	4
Şekil 2.2 Kusurlu, Amorf ve Çoklu Tip NLC'lerin Diyagramatik Gösterimi	15
Şekil 2.3 Yağ/Sürfaktan/Su Sisteminin Şematik Bir Pseudo-Üçlü Faz Diyagramı	20
Şekil 5.1 Lavanta yağı' e ait FT-IR Spektrumu	31
Şekil 5.2 Lavanta yağı' e ait ¹ H-NMR Spektrumu	32
Şekil 5.3 Compritol® 888 ATO' e ait DSC Termogramı	32
Şekil 5.4 Compritol® 888 ATO' e ait FT-IR Spektrumu	33
Şekil 5.5 Myritol® 331 ' e ait FT-IR Spektrumu	33
Şekil 5.6 Compritol® 888 ATO ' e ait ¹ H-NMR Analiz Spektrumu	33
Şekil 5.7 Myritol® 331 ' e ait ¹ H-NMR Analiz Spektrumu	34
Şekil 5.8 YEM/YYEM (1/1) Mikroemülsiyon Faz Diyagramı	44
Şekil 5.9 YEM/YYEM (2/1) Mikroemülsiyon Faz Diyagramı	45
Şekil 5.10 YEM/YYEM (3/1) Mikroemülsiyon Faz Diyagramı	45
Şekil 5.11 LAVANLC_0 Formülasyonuna ait DSC Termogramları	35
Şekil 5.12 LAVANLC_1 Formülasyonuna ait DSC Termogramları	36
Şekil 5.13 LAVANLC_2 Formülasyonuna ait DSC Termogramları	36
Şekil 5.14 LAVANLC_3 Formülasyonuna ait DSC Termogramları	36

Şekil 5.15 LAVA NLC Formülasyonunun Fiziksel Karışımının FT-IR Spektrumu	37
Şekil 5.16 LAVA NLC – 0 Formülasyonunun FT-IR Spektrumu	37
Şekil 5.17 LAVA NLC1 Formülasyonunun FT-IR Spektrumu.....	37
Şekil 5.18 LAVA NLC2 Formülasyonunun FT-IR Spektrumu.....	38
Şekil 5.19 LAVA NLC3 Formülasyonunun FT-IR Spektrumu.....	38
Şekil 5.20 LAVANLC-0 formülasyonuna ait ¹ H-NMR Analiz Spektrumu.....	38
Şekil 5.21 LAVANLC-1 formülasyonuna ait ¹ H-NMR Analiz Spektrumu.....	39
Şekil 5.22 LAVANLC--2 formülasyonuna ait ¹ H-NMR Analiz Spektrumu	39
Şekil5.23 LAVANLC--3 formülasyonuna ait ¹ H-NMR Analiz Spektrumu	39
Şekil 5.24 LAVANLC-0 Partiküllerine ait SEM.....	40
Şekil 5.25 LAVANLC-1 Partiküllerine ait SEM.....	40
Şekil5.26 LAVANLC-2 Partiküllerine ait SEM.....	40
Şekil 5.27 LAVANLC-3 Partiküllerine ait SEM.....	41
Şekil 5.28 Lavanta Yağı Mikroemülsiyonuna ait Reoloji Akış Grafiği	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

DLS	: Dinamik Işık Saçılımı
DSC	: Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi
FT-IR	: Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
NLC	: Nanoyapılı Lipit Taşıyıcı
PEG 400	: Polietilen Glikol 400
PDI	: Polidispersite İndeksi
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
YEM	: Yüzey Etkin Madde
YYEM	: Yardımcı Yüzey Etkin Madde

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Lamiaceae familyasına ait lavanta veya *Lavandula*, üzerinde en çok araştırma yapılan şifalı bitkilerden biridir. En sık kullanılan lavanta türleri arasında *Lavandula angustifolia*, *Lavandula latifolia*, *Lavandula stoechas* ve *Lavandula intermedia* bulunur. Lavanta uçucu yağında bulunan en önemli iki bileşen linalil asetat (%20-60) ve linalool (%20-35)'dur (Hui vd., 2010). Özellikle linalil asetat, lavanta yağının kalitesini belirleyen en önemli bileşendir. Çünkü lavanta uçucu yağına karakteristik özelliğini kazandıran linalil asetat olup, bu bileşenin uçucu yağın içerisindeki oranının yüksek olması yağa kozmetik ve özellikle parfümeri endüstrisinde kullanımı açısından değer kazandırmaktadır. Lavanta yağının antibakteriyel, antifungal, gaz giderici (düz kas gevşetici), sedatif, antidepresif, yanıklara ve böcek ısırıklarına karşı etkili olduğu iddiaları arasında yer almaktadır (Başer, 1993; Sönmez vd., 2018).

Mikroemülsiyonlar, iyi görünüşleri, yüksek çözündürme özellikleri, termodinamik kararlılıkları ve deri penetrasyonunu arttırmaları nedeniyle dermokozmetik uygulamalar için ilgi çekici formülasyonlar olarak kabul görmektedir. Formülasyon bileşenleri, ideal oranlarda bir araya geldiklerinde, mikroemülsiyonlar basit bir şekilde karıştırıldığında dahi kendiliğinden oluşabilmektedir (Wuttikul vd., 2016). Mikroemülsiyon sistemi içerisinde dağılmış haldeki sıvı damlacıkların çapı 100 nm'den küçük ve homojen görünümlüdür. Mikroemülsiyon oluşumu, enkapsüle edilecek faz damlacıklarının yüzey etkin maddeler tarafından hapsedilmesi prensibine dayanır (Çomoğlu ve Gönül, 1997). Mikroemülsiyonların hazırlanmasında pek çok yağ kullanılabilmektedir. Kullanılan yağlar, mikroemülsiyon oluşumunda önemli bir rol oynamakta ve etki yerinde etkin maddenin emilimini arttırmaktadır (Thakur vd., 2021).

Yağ haricinde mikroemülsiyonların hazırlanmasında yüzey etkin madde (YEM) ve yardımcı yüzey etkin madde (YYEM) kullanılmaktadır. Kullanılabilecek YEM' ler arasında, Tween 80 ve Kolliphor EL, Span 20, Labrasol, Plurol oleik (Kogan vd., 2006) örnek gösterilebilir. YYEM' ler olarak da propilen glikol gibi kısa zincirli alkoller kullanılır. Katyonik özelliğe sahip YEM'ler, pH 3-7 aralığında, anyonik olanlar pH 8'den büyük pH'larda, non-iyonik YEM' ler ise pH 3-10 arasında etkilidir. Formülasyonların kararlılıklarını arttırmak amacı ile iyonik ve non-iyonik YEM' ler bir arada karışım halinde kullanılabilmektedir. İyonik YEM' ler kuvvetli hidrofiliktir. Bunlar lipofilik non-iyonik YEM' ler ile kullanılırsa çözünürlükleri artmaktadır (Çomoğlu ve Gönül, 1997).

Bu tez kapsamında uçucu bir yağ olan Lavanta yağının mikroemülsiyon formülasyonları şeklinde enkapsülasyonu ve NLC enkapsülasyonu in vitro karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirilecektir. Mikroemülsiyon formülasyonu için farklı YEM-YYEM kombinasyonları kullanılarak üçgen faz diyagramları oluşturulacaktır. Daha sonraki çalışmalarda kullanılmak üzere, en dayanıklı formülasyonlar olan mikroemülsiyon alanlarının ağırlık merkezinde yer alan konsantrasyonlardaki formülasyonlar hazırlanacak ve seçilen formülasyonların in vitro karakteristik özellikleri, damlacık büyüklüğü, damlacık büyüklüğü dağılımı, zeta potansiyel, pH, elektriksel iletkenlik, reolojik analizler ve in vitro salım çalışmaları ile belirlenecektir. Yapısal özelliklerini belirlemek ve olası kimyasal etkileşimleri belirlemek amacı ile ¹H-NMR analizleri gerçekleştirilecektir. Elde edilen formülasyonlar, uçucu yağın enkapsülasyonu sonucunda, güzel kokusunu uzun süre koruyan tek başına veya başka kozmetik uygulamalar için kozmetik taşıyıcı olarak kullanılabilecek şekilde hazırlanacaktır.

2 KAYNAK BİLGİSİ

2.1 Deri

2.1.1 Derinin yapısı

Deri vücuttaki en büyük organdır ve vücut ağırlığının yaklaşık %15'ini teşkil etmektedir. Kimyasal içerik açısından Deri yaklaşık %70'i su, %25'i protein ve %2'si lipid içermektedir. Deri kalınlığı ise, vücut bölgelerine göre farklılık gösterir ve bu farklılık epidermal ve dermal katmanların yapısal özelliklerinden kaynaklanır. Avuç içi ve ayak tabanı gibi tüysüz bölgelerde, epidermiste yer alan *stratum lucidum* adlı ekstra katman nedeniyle deri en kalın halini alır. *Stratum lucidum* bulunmayan alanlar ise ince deri olarak tanımlanır (Bonifant & Holloway, 2019)

Deri, vücudun birincil koruyucu organıdır, tüm dış yüzeyini kaplar ve çevreye karşı birinci dereceden fiziksel bir bariyer sağlar. İşlevleri arasında sıcaklık düzenlemesi ve ultraviyole (UV) ışığa, patojenlere, mikroorganizmalara, toksinlere ve travmaya karşı koruma bulunur. Deri ayrıca immünolojik gözetim, duyuşsal algı, duyarsız sıvı kaybının kontrolü ve genel olarak homeostazda rol oynar. Deri ayrıca farklı kalınlıklarda ve vücudun farklı bölgelerinde uzmanlaşmış işlevlerle oldukça uyumludur (Lopez-Ojeda vd.,2022).

2.1.2 Derinin katmanları

Deri temel olarak üç katmandan oluşmaktadır. İlk katman epidermis, epidermisin altındaki dermis ve onunda altında en derin katman ise deri altı doku yani hipodermistir. Derinin en dış tabakası olan epidermis, suya karşı bir bariyer oluşturarak deri tonunun düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Epidermisin altında bulunan dermis; bağ dokusu, kıl kökleri, kan damarları, lenf damarları ve ter bezlerini içerir. Daha derindeki deri altı dokusu (*hipodermis*) yağ ve bağ dokusundan oluşur (Lopez-Ojeda vd.,2022).

2.1.2.1 Epidermis

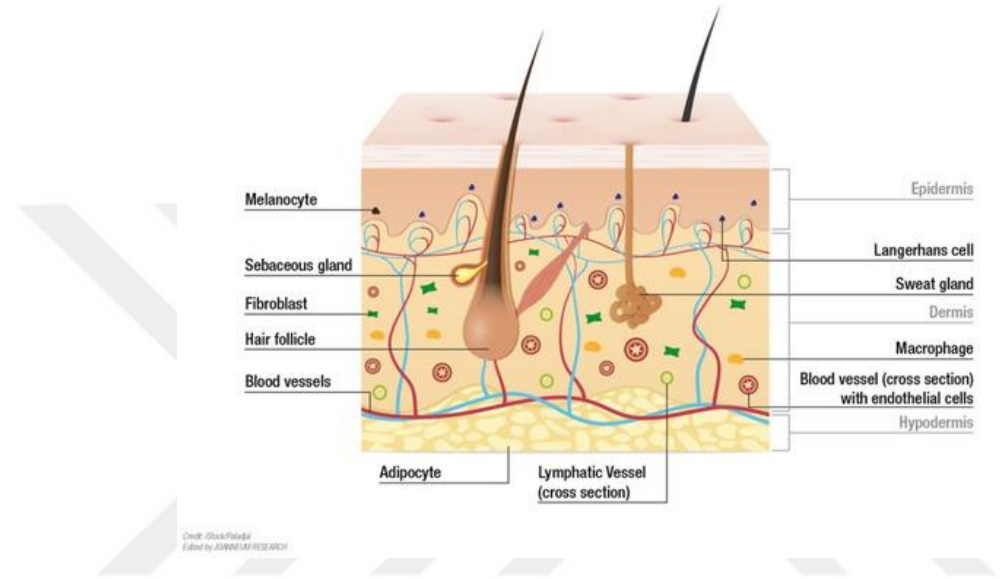
Epidermis patojenlerin kimyasal tahriş edici madde ve toksinlerin vücuda girişini engeller, güneş ışığı ve UV ışını absorbe ve bloke eder ve ayrıca su kaybını engeller. Derinin en dıştaki tabakasıdır. Asıl olarak “Keratinosit” adı verilen hücrelerden oluşur. Kalınlığı vücutta bulunduğu bölüme, canlının yaşına ve cinsiyetine bağlı olarak değişir (Goldsmith vd., 2012).

Epidermis daimî olarak kendini yenileyebilen, 5 tabaka şeklinde hücrelerden oluşur. Bu tabakalar sırasıyla dıştan içe doğru; *Stratum corneum*, *Stratum lucidum*, *Stratum granulosum*, *Stratum spinosum*, *Stratum basale* (Jones vd., 1993).

Derinin katmanları Şekil 2.1’de gösterilmiştir.

Şekil 2.1

Derinin Katmanları



Kaynak: Proksch vd., 2008

Epidermiste bulunan melanosit adı verilen deriye renk veren pigment hücreleri ile korunmada rol oynayan Meckel hücreleri, Lenfositler ve Langerhans hücreleri mevcuttur. Dermis’ ten farklı olarak damarlar bulunmaz (Goldsmith vd., 2012).

2.1.2.2 Dermis

Dermis epiderminin altındaki yapıdır. Dermisin bileşenleri fibröz doku ve interstisyel bileşenlerdeki hücreler tarafından oluşturulan dermal matristir. Ana bileşenler ağırlıklı olarak kollajen lifler (esas olarak I ve III tipleri), daha az miktarda elastik lifler, retiküler lifler ve matristen oluşmaktadır. Matrisk genel olarak proteoglikanlar, jelatin, fibroblastlar, makrofajlar, mast hücreleri, plazma 5 hücreleri, vasküler kanallar ve sinirlerden oluşmaktadır (Herskovitz vd., 2016).

Asıl deriyi oluşturan “alt deri (*dermis*)” deriye elastikliğini veren lif,damar ve sinirleri içeren bir dokudur ve iki tabakadan oluşmaktadır: “*stratum papillare*” ve “*stratum reticulare*”. İnce yüzey tabakası olan *stratum papillare* ince elastik lifler içerir ve parmak

benzeri çıkıntılar oluşturarak daha üstteki tabakanın deriye sağlam bir şekilde tutunmasını sağlamaktadır. Bu parmaksı çıkıntıların içinde yoğun bir kılcal damar ağı vardır ve epidermise kan gitmesini sağlamaktadır. *Stratum papillare* aynı zamanda çeşitli savunma hücreleride içermektedir. Bu hücreler histositler, fibroblastlar, mast hücreleri ve bağışıklık hücreleridir. Bunların yanı sıra hissetmemizi sağlayan serbest sinir uçları ile dokunma ve basınç algılayıcıları gibi yapılar da bu tabakada bulunmaktadır (Michalun at al.,2001).

2.1.2.3 Hipodermis (Subcutis)

Subcutis denilen deri altı tabakası *dermisin* altında bulunmaktadır. *Dermisin* altında bulunan deri altı doku; sinirler ve kan damarları tarafından geçilen yağ hücrelerinin lobüller halinde düzenlenmiş adipositler ve bağ dokusu septalarından oluşmaktadır. Subcutis yapı olarak yağ ve bağ dokusundan oluşur. Temel işlevi taşımak ve bağlamaktır. Mekanik olarak vücudu korurken bir başka görevide enerji depolamaktır. Bu tabaka bir altta yer alan kas tabakanın etrafındaki fasya adı verilen kılıfa kadar uzanır. Bu tabakada kan damarları, lenf damarlarının geçtiği bağ dokularına köprü oluşturan yağ dokusu birikintileri (lobüller) ve sinirler bulunur (Zaid at al.,2010).

2.1.3 Derinin görevleri

Deri, insan vücudunun dış ortama karşı sahip olduğu ilk fiziksel bariyer olup, mikroorganizmalara, susuzluğa, ultraviyole ışığa ve mekanik hasara karşı koruma sağlar. Aynı zamanda acı, sıcaklık, dokunma ve derin basınç hissiyatı gibi duyuşsal algılar deride başlar. Deri, sıcaklık düzenlemesi yaparak, vücuda ısıyı koruyup salarak termal dengeyi sağlar ve su ile homeostatik dengenin korunmasına yardımcı olur. Vücudun rahat hareket etmesini sağlayarak hareketliliği artırır ve önemli endokrin aktiviteler gerçekleştirir; örneğin, derinin D vitamini üretiminde rol oynaması, kalsiyum emilimi ve kemik metabolizması için kritik biyokimyasal süreçlerin başlatılmasına katkıda bulunur. Ekzokrin aktivite olarak, deri; su, üre ve amonyak gibi maddelerin salınımını gerçekleştirir ve sebum, ter, feromon gibi ürünler ile immünolojik işlevleri düzenler. Ayrıca, bağışıklık sistemi patojenlere karşı savunma geliştirir. (Maranduca at al.,2019; Someya at al.,2019)

2.2 Uçucu Yağlar

Uçucu yağlar, en belirgin özelliği güçlü bir koku olan uçucu, doğal, karmaşık bileşiklerdir ve aromatik bitkiler tarafından ikincil metabolitler olarak üretilirler (Bakkali at al., 2008).

2.2.1 Uçucu yağların eldesi

Uçucu yağlar, kokulu uçucu yağlar olarak da adlandırılır. Bunlar aromatik bitkilerin gövde, kök, yapraklar, kabuklar, çiçekler, tomurcuklar, meyveler, tohumlar vb. organlarından elde edilen aromatik yağlı sıvılardır. Buhar damıtma, sıkma vb. gibi çeşitli yöntemlerle uçucu yağlar bitkisel kaynaklardan elde edilir (Tablo 2.1). Tüm yöntemler arasında, buhar damıtma yöntemi, özellikle ticari ölçekli üretim için en çok tercih edilen yöntemdir (Cassel ve Vargas, 2006; Di Leo Lira ve diğerleri, 2009).

Tablo 2.1

Esansiyel Yağ Eldesinde Kullanılan Yöntemler

Damıtma(destilasyon) yöntemi: Bileşenleri kaynama noktaları arasındaki farklardan yararlanarak ayırma işlemidir.	a)Su buharında damıtma (Steam distillation) b)Vakum altında damıtma (Vacuum distillation)
	c)Su ile damıtma (hydrodistilasyon)
Ekstraksiyon yöntemi: Uçucu yağın bir çözücü içerisinde çözündürülerek alınması işlemidir	a)Çözücü ekstraksiyonu (Solvent extraction)
	b)Süperkritik sıvı ekstraksiyonu (Supercritical fluid extraction)
	c)Mikrodalga yardımıyla ekstraksiyon (Microwave-assisted extraction)
	d)Sıkıştırılmış çözücü ekstraksiyonu (Pressurised solvent extraction)
	e)Katı faz mikro ekstraksiyon (Solid phase microextraction)
	f)Çok yönlü ekstraksiyon (Simultaneous distillation extraction)
3. Presleme yöntemi (mekanik ekstraksiyon): Ürünün bez torba içerisinde hidrolik pres altında sıkılmasıyla uçucu yağlarının alınması işlemidir.	

Kaynak:Sankarikutty,1993

Uçucu yağ eldesi için en çok kullanılan familyalar *Meliaceae*, *Rutaceae*, *Asteraceae*, *Annonaceae*, *Labiatae*, *Aristolochiaceae* ve *Malvaceae*'dir. Eski çağlardan beri tıbbi ve kokulu bitkiler, kullanılmaktadır. Bugüne kadar bilinen 3000 uçucu yağdan yalnızca 300'ü tarımsal, farmasötik, gıda muhafazası, kozmetik, parfüm gibi çeşitli sektörlerde

ticari olarak önemlidir. Ülkemiz doğal florasında bulunan 9000 bitki türünden yüksek oranda doğal yetişen 500' e yakını tıbbi olarak kullanılmaktadır. İnsanlık tarihi kadar eski dönemlerden beri, *Lamiaceae (Labiatae)* familyasına ait; nane, biberiye (*Rosmarinus officinalis L.*), adaçayı (*Salvia officinalis L.*), lavanta (*Lavandula angustifolia Mill.*), kekik (*Thymus vulgaris L.*), mercanköşk/ kekik (*Origanum vulgare subsp. hirtum Ietswaart*), oğulotu (*Melissa officinalis L.*) gibi bazı bilinen kokulu ve aromalı bitkiler büyük çoğunluğu oluşturmaktadır (Ellialtıoğlu ve ark., 2007). Örneğin, d-limonen, d-karvon ve geranil gibi uçucu yağlar parfümlerde, sabunlarda, kremlerde, endüstriyel çözücülerde, ev temizlik ürünlerinde koku olarak ve gıdalarda tatlandırıcı katkı maddesi olarak bahsedildiği gibi daha birçok alanda güncel olarak kullanıma sahiptir. Uçucu yağların diğer bir kullanımı ise günümüzde tedavi amaçlıda kullanılan aromaterapi, bitkisel yağ karışımlarıyla masaj yer almaktadır (Kar at al.,2018).

Farklı coğrafi bölgelerde bitkileri belirli iklim koşullarına uyarlayarak uçucu yağların; verimini ve yağ kalitesini arttırmak için denemeler yapılarak çeşitlilik sağlanmıştır. Uçucu yağın nitel ve nicel bileşimini iklimden başka etkileyen diğer faktörler genetik yapı, üreme, morfoloji çeşidi, hasat zamanı, toprak pH'ı, besin bulunabilirliğidir. Bunlara ek olarak, ekstraksiyon yöntemi ve damıtma süresi de uçucu yağ bileşimi üzerinde etkilidir (Rathore vd.,2023).

2.2.2 Uçucu yağların aktivitesi

Bitki uçucu yağları sağlık, tarım, kozmetik ve gıda endüstrileri başta olmak üzere çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Geleneksel tıp uygulamalarında uçucu yağların kullanımı insanlık tarihinin eski zamanlarına dayanmaktadır (Tablo 2.2). Dünyanın dört bir yanından araştırmacılar, uçucu yağların aktivitelerini ve diğer biyolojik özelliklerini karakterize etmeye çalışmaktadır (Bayaz,2014). Bu aktiviteler arasında kanser karşıtı aktivite, antimikrobiyal aktivite, proapoptotik aktivite (fizyolojik veya patolojik süreçlerde meydana gelen düzenli ve programlı bir hücre ölümünün engellenmesi), anti-inflamatuar aktivite, farmakolojik aktivite (terapötik etki), antioksidan aktivitesi, antiviral aktivite, antidiyabetik aktivite, antimutajenik aktivite, antiprotozoal aktivite, immünomodülatör aktivite sayılabilmektedir (Bayaz,2014)

Tablo 2.2*Uçucu Yağların Aktivite Örnekleri*

Bitki	Terapötik Aktivitesi
Nane yağı	Mikrop öldürücü, migren ağrısını giderici etkisi
Okaliptüs yağı	Ağrı giderici özelliği
Lavanta yağı	Baş ağrılarını giderici ve uykusuzluk giderilmesinde
Anason yağı	Uyku verici, gaz söktürücü, süt artırıcı
Aloe vera yağı	Cildin nem oranını düzenleyici
Biberiye yağı	Dolaşım sistemini uyarıcı, antibakteriyel, antifungal
Karanfil yağı	Ağrı kesici, antiseptik ve hazım kolaylaştırıcı
Kekik yağı	Kas ve eklem ağrılarında, antiromatizmal

Kaynak: (Yaylı, 2013)

Uçucu yağların antimikrobiyal ve antifungal etkisi nedeniyle çeşitli kozmetik preparatlar, aktif madde olarak esansiyel yağ veya tek bir bileşik içeriyorsa (örneğin lavanta yağı, okaliptüs yağı) ekstra bir kimyasal koruyucuya ihtiyaç duymazlar (Sticker at all., 2015). Ağız bakım ürünlerinde kullanılan uçucu yağlar koku verici özelliklerinden dolayı plak bakterilerine karşı etkinlik göstermekle birlikte, diş eti iltihabını ve ağız kokusunu azaltmada da kullanılmaktadır (Claffey, 2003). Ayrıca nane ve okaliptüs yağı gibi uçucu yağlar, deride ve ağızda uzun süreli ferahlık hissi vermeleri sebebiyle soğutma etkilerinden de faydalanılmaktadır (Aburjai&Natsheh, 2003; Adwan vd., 2012).

Uçucu yağlardan birçoğu saç bakım ürünlerinde; parlaklık sağlamak (defne yağı), yumuşatıcı etkilerinden faydalanmak, saç derisini korumak aynı zamanda kepek kontrolüne yardımcı olmak (bergamot yağı), sağlıklı uzama sağlamak (biberiye yağı) ve iyileştirmek için (papatya yağı) kullanılmaktadır (Aburjai vd., 2003; Lall vd., 2014).

Bazı uçucu yağlar ve bileşenleri için önemli antimutajenik aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. *Melaleuca alternifolia* ve Lavanta (*L. Angustifolia*) uçucu yağları E. Coli ‘nin neden olduğu mutasyonlara karşı güçlü inhibitör aktivite sergilemiştir (Evandri vd., 2005). Diyabetin, kandaki normal glikoz seviyesinin normalin üzerinde artış ve azalış göstermesi kaynaklı kronik bir hastalıktır. Çeşitli bitki türlerinin antidiyabetik açıdan etkili olduğu gözlenmiştir. Örneğin; Yalancı kekik (*Satureja khuzestanica*) yağı diyabetik sıçanlarda açlık kan glikoz seviyelerinde düşüşe neden olmaktadır (Abdollahi vd.,2003).

Yapılan çalışmalarında gösterdiği gibi uçucu yağların birçok farmasötik etkisi bulunmaktadır. Bakteri, mantar, parazit, virüs gibi farklı mikrobiyal etkeni çeşitli mekanizmalar ile inhibe etmektedir. Çalışmaların bazılarında gözlenen antioksidan, antienflamatuvar ve antikanser etki hücresel oksidatif stres ile ilgili olan hastalıklar konusunda da umut vermektedir (El Menyiy vd., 2022).

2.3 Lavanta Yağı

2.3.1 Lavanta yağı ve eldesi

L. angustifolia Mill., *L. stoechas* L., *L. latifolia* ve *L. X intermedia*, lavanta yağı için en yaygın şekilde yetiştirilen dört *Lavandula* türüdür. En çok tercih edileni, İngiliz lavantası olarak bilinen, eskiden *Lavandula vera* veya *Lavandula officinalis* olarak bilinen *Lavandula angustifolia* Mill'dir (Pokajewicz at al,2021).

Lavanta esansiyel yağı, *Lavandula angustifolia* Mill'in iekli tepelerinden buhar damıtılmasıyla elde edilen, kendine has kokusu olan, berrak, renksiz ya da soluk sarı bir sıvıdır. *L. angustifolia'* dan elde edilen uçucu yağın içeriğinde her biri kendine özgü aromasına ve terapötik özelliklerine etki gösterecek 100'den fazla kimyasal bileşenden oluşur. Temel standart göz önüne alındığında ISO standardına göre, yağ linalil asetat (%25–47), linalol (%45 maks.), terpinen-4-ol (%8 maks.), kafur (%1,5 maks.), limonen (%1 maks.) ve 1,8-sineol (%3 maks.) içermelidir (ISO 3515).

Klasik lavanta yağı *L.angustifolia* iek kısmından elde edilir. Yüksek oranda ester içerir bu içerik çoğunluk olarak linalil asetattır, diğer lavanta türlerinin aksine kafur içermemektedir. Yağ bileşimi duyuusal olarak ieksidir (Nikio at al.,2016).

Spike lavanta esansiyel yağ içeriği açısından ise diğer türlerden ayrılan diğer bir lavanta türüdür. İçeriğinde yüksek oranlarda 1,8- sineol ve kafur içermesi dolayısıyla da güçlü bir kokuya sahiptir. Bu özelliği kaynaklı ağrı kesici olarak baş ağrısı semptomlarında, kesikler, yanıklar, böcek sokması gibi durumlarda etkinlik açısından geri dönüşlerinin daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Aromaterapide en çok kullanılan ve araştırılmış yağlardan biridir. Hoş bir aroması vardır. Farmasötik ürünlerde, sabun, kozmetik ve parfümeride de kullanılmaktadır. Ayrıca farmakolojik olarak ise rahatlatıcı olarak, burun ve boğaz enfeksiyon tedavisinde, cilt bakımı, yara tedavisi, mide sorunları, antibakteriyel etkisi, antimikotik ve besleyici özelliklere de sahiptir (Steflitsch at al., 2013).

2.3.2 Lavanta yağının biyolojik aktiviteleri

Lamiaceae ailesine ait olan lavanta veya *Lavandula*, yaygın olarak araştırılan tıbbi bitkilerden biridir. Lavanta uçucu yağı, birçok özelliğe sahiptir. Bunlar; antibakteriyel, antiviral, antifungal, antienflamatuvar etkilerdir. Bunların yanı sıra lavanta uçucu yağı anti alerjen etkilidir. Bu nedenle alerji durumlarında kullanımı mevcuttur. Antialerjen etkisini vücutta savunma amaçlı bulunan mast hücrelerinden histamin salınımını azaltarak yaptığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada farelerde oluşturulan astım modelinde lavanta uçucu yağının T Helper hücre ve Muc5b gen ekspresyonunu baskılayarak alerjik enflamasyon ve mukoza hücre hiperplazisini engellediği gösterilmiştir. Bu etki nedeniyle de lavanta uçucu yağının inhalasyon yolu ile kullanılarak astım için alternatif tıbbi bir ürün olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Ueno-Iio T at al,2014). Ayrıca lavanta yağının yatıştırıcı, karminatif, anti-depresif ve anti-inflamatuvar özelliklere sahip olduğu bilinmektedir (Donelli vd., 2019).

L. angustifolia'dan elde edilen uçucu yağ, antimikrobiyal etkinliği nedeniyle tanınmaktadır. Ayrıca tedavi edici uygulamalarda kandidiyazis gibi dermatolojik enfeksiyonların yanı sıra solunum yolu rahatsızlıklarında etkili olduğu görülmüştür. Ek olarak, *L. angustifolia*'dan elde edilen uçucu yağın psikolojik ve nörolojik durumların; depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları ve yorgunluk gibi problemlerde de etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca yatıştırıcı, anksiyolitik, antispazmodik, yara iyileştirici ve migren ataklarının tedavisinde de kullanılmaktadır (Abdalhai vd., 2024, Burić vd., 2024, Chen&Chen, 2015).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda *L. angustifolia* ekstraktlarının sahip olduğu farmakolojik özellikler arasında analjezik, antidiyabetik, antienflamatuvar, antitümör, antioksidan, antifungal, antiviral, antiseptik, antibakteriyel, antidepresan, sitotoksik, hepatoprotektif ve immün modülatör aktiviteler bulunur. Diğer bir özelliği ise adet ağrısını hafifletmedir (Adaszyńska vd., 2013, Nikolić vd., 2014). *L. stoechas* ve *L. dentata* gibi diğer lavanta türleri de antispazmodik özellikleri nedeniyle tercih edilmektedir (Gilani vd., 2000).

Son olarak Endüstriyel alanda lavanta çiçekleri veya esansiyel yağları tatlandırıcı maddeler olarak kullanılmaktadır. Kozmetik endüstrisinde yüksek seviyelerde linalil asetat ve linalool, düşük seviyelerde kafur içeren ürünler aranmaktadır (Bratovcic,2024). Bunun yanı sıra esansiyel yağ eldesi sırasında bir yan ürün olarak oluşan katı kalıntıdan

elde edilen fenolik bileşikler, antibakteriyel ve antioksidan özellikleri nedeniyle gıda sektöründe çeşitli uygulamalarda değerlendirilmektedir. Antiseptik ve antibakteriyel özellikleri dolayısıyla ambalajlı gıda ürünlerinde koruyucu olarak kullanılmaktadır. Polifenol içeren kısımları %2,5 lavanta yan ürünü içeren ekmekler üretilerek aynı zamanda da daha uzun raf ömrüne sahip ürünler elde edilmiştir (Habán M vd.,2023).

2.3.3 Lavanta yağı ile yapılan çalışmalar

Birçok kozmetik preperatta mikroemülsiyonların avantajları ve uygulama kolaylığı kaynaklı tercih sebebi olmuştur. Mikromülsiyon çalışmalarında uçucu yağların kullanımı araştırılarak sonuçlar karşılaştırılmıştır. Mikroemülsifiye sistemlerde uçucu yağların etkinlik ve stabilitesi arttığı için bizde çalışmamızdaki lavanta uçucu yağının stabilitesini bu sistem ile sağlamayı amaçladık.

Miastkowska ve ark bir çalışmada lavanta içeren nanoemülsiyon ile oluşturulacak preperat ile pansuman ve yanık yarası iyileşmesinde biyogüvenilir ve etkin bir ürün elde etmeyi amaçlamışlardır. Oluşturulan nanoemülsiyon etkinlik ve yararlanımı için makroemülsiyon ile karşılaştırılmış. Her iki formülasyonunda cildin canlı katmanlarına iletildiği Raman spektroskopisi ile tespit edilmiştir. Sonraki aşamada ise emülsifiye inflamatuvar reaksiyonu hafifletilmesi ve yara iyileşme süreci üzerindeki geri dönüşümsel etkisi karşılaştırılarak nanoemülsiyon formun daha etkin olduğu verisine ulaşılmıştır.

Hosny ve ark. Lavanta yağının biyoyararlanımı artırmak ve herpes labialis ile ilişkili ağrıyı hafifletmek için pensiklovir-lavanta yağı nanoemülsiyonu ile yüklenmiş oral jel yapmışlardır. Pensiklovirin Herpes üzerinde etlili fakat zayıf oral biyoyararlanıma sahip olması kaynaklı aynı zamanda antimikrobiyal etkiyede sahip lavanta yağı ile sinerjistik etkisi olması amaçlanmıştır. Bunun sağlanması için nanoemülsiyon taşıma sistemi tercih edilmiştir. Sonuç olarak PV geçirgenliğinin neredeyse iki katı ve %180'lik bir göreceli biyoyararlanım sergilediği bulunmuştur. Lee ve ark. Lavanta, nane ve okaliptus yağı ile oluşturdukları mikroemülsiyonlar ile cilt bakımı ve kozmetik formülasyonlarında uygulanabilirliğini araştırmışlardır.

Mikrokapsüllenmiş lavanta yağının kullanım alanları, gıda uygulamaları, yara pansumanları, cilt bakımı ürünleri, çevre dostu ot ve haşere yok etme yöntemi, koku salan tekstil ürünleri ve terapötik uygulamalar dahil olmak üzere pek çok alanda kullanılmaktadır. Aktif gıda ambalajlarında, mikrokapsüllenmiş yenilebilir filmler ve

yenilebilir kaplamalar, lezzet verici aromatik boncuk jeller şeklinde de kullanımı mevcuttur. Ayrıca, antibakteriyel özellikleri sayesinde gıda ürünlerinde koruyucu rolleriyle raf ömrünü uzatmak ve meyve ve sebzelerin mikrobiyal bozulmasını önlemek için kullanılmaktadır (Hedayati vd., 2024).

Özellikle, uçucu yağ bazlı O/W yağ içinde su mikroemülsiyonları çeşitli araştırma grupları tarafından geliştirilmiş ve böcek öldürücü veya böcek kovucu olarak incelenmiştir. 2017 yılında Navayan ve arkadaşları, okaliptüs uçucu yağının mikroemülsiyonuna dayalı uzun süreli korumaya sahip güvenli bir kovucu geliştirdiklerini bildirmiştir. Mevcut çalışmada O/W mikroemülsiyonları topikal böcek kovucu olarak uygulanmak üzere üretilmiştir. Birkaç aromatik bitkinin uçucu yağlarında bulunan, çalışılmış ve ticari açıdan önemli bir terpen alkolü olan geraniol, model yağ fazı olarak seçildi. Geraniol (3,7-dimetilokta-trans-2,6-dien-1-ol), gül, lavanta ve limon otu gibi aromatik bitkilerden elde edilen uçucu yağlarda bulunan doğal olarak oluşan bir monoterpenik alkoldür. Araştırmacılar, geraniolün antifungal, antibakteriyel, antikanser ve nöroprotektif özellikler de dahil olmak üzere birçok farmakolojik aktivite gösteren etkili bir bitki bazlı böcek kovucu olduğunu göstermiştir (Maria D., 2022; Chatzidaki vd., 2022).

2.4 Kozmetik Maddeleri Taşıyıcı Sistemler

Yeni nesil kozmetik taşıyıcı sistemler, geleneksel taşıyıcılara kıyasla birçok önemli avantaja sahiptir. Bu sistemler, aktif bileşenlerin biyoyararlanımını artırmak, hedefe yönelik salımını sağlamak ve istenmeyen yan etkileri en aza indirmek amacıyla geliştirilmiştir. Hedeflenen cilt bölgesine seçici olarak yönlendirilmesi sağlanmaktadır. Hedefe yönelik bu kontrollü salım mekanizması, daha düşük dozlarda etkin madde kullanımını mümkün kılarak hem ürün güvenliğini hem de maliyet etkinliğini artırmaktadır. Ayrıca, bu durum kullanıcıda tahriş ya da alerjik reaksiyon gibi istenmeyen durumların önüne geçilmesine de katkı sağlamaktadır (Wilczewska vd., 2012).

Nanopartiküller, nanoyapılı lipid bazlı taşıyıcılar, nanoemülsiyonlar ve mikroemülsiyonlar gibi nanoteknoloji tabanlı taşıyıcı sistemler, özel yöntemlerle kaplanmış etkin maddeler için koruyucu bir yapı oluşturarak, aynı zamanda biyoaktif ürünlerin taşınmasında etkili ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılmaktadır (Mitsou vd., 2020).

2.4.1 Lipit bazlı taşıyıcı sistemler

Son yıllarda kullanılan taşıyıcı sistemlerden biri de nano ve mikro boyuttaki lipid bazlı ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Çoğunlukla doğal ve biyo-bozunabilir polimerler kullanılarak hazırlanmaktadır. Lipit bazlı taşıyıcı sistemler, bitkisel ve hayvansal yağlarla maksimum düzeyde formüle edilir ve yüksek biyo-uyumluluğa ve azaltılmış toksisiteye sahiptir. Lipozomlar, dendrimerler, nanojeller, miseller, nanoemülsiyon, mikroemülsiyon, polimerik nanopartiküller ve katı lipid nanopartiküller bu taşıyıcı sistem prensibi ile etkin maddelerin taşınmasını sağlamaktadır (Gao H., 2016; Kumar Srivastav vd.,2023).

2.4.1.1 Nanoyapılı lipid taşıyıcılar

Nanoyapılı lipid taşıyıcı sistemler (NLC) lipozomlara ve emülsiyon sistemlere alternatif olarak geliştirilen ve aynı zamanda katı lipid nanopartiküllerin dezavantajlarının iyileştirilmesi alanında kullanılan sistemlerdir. NLC sistemleri başlangıç olarak lipofilik maddeler için tasarlanmış olsa da hidrofilik maddeler içinde sistemin uygunluğu tespit edilmiştir. Bu sayede farmasötik stabilite artmaktadır. Sistemin tercih edilmesinin en önemli etkisi ise biyolojik olarak uyumlu olması ve immünojenik olmamasıdır. Fiziksel ve kimyasal olarak stabil yapıya sahiptirler (Chauhan vd., 2020).

Tablo 2.3

NLC Formülasyonunda Kullanılan Maddeler

Bileşen	Örnekler
Katı lipid	Arı mumu, Caranauba mumu 2442, Stearik asit, Setil Palmitat, Apifil®, Cutina CP®, Dynasan® 116, Dynasan® 118, Precifac ATO, Compritol® 888 ATO, Elfacos® C 26, Imwitor 900®, Precirol® ATO 5, tristearin, kolesterol, Palmitik asit
Sıvı lipitler	Cetiol V, Myritol® 331, Hint yağı, oleik asit, Davana yağı, Palmiye yağı, Zeytinyağı, İzodecyl oleat, Parafin yağı, propilen glikol dikaprilokapat, linoleik asit, dekanolik asit, Argan yağı, Hindistan cevizi yağı
Emülgatör maddeler	Pluronic® F68 (poloksamer 188), Pluronic® F127 (poloksamer 407), Tween® 20, Tween® 40, Tween® 80, polivinil alkol, Solutol® HS15, trehaloz, sodyum deoksikolat, Sodyum glikokolat, sodyum oleat, poligliserol metil glukoz distearat, Tego® Care 450, Tween® 80, Maquat® SC, Maquat® BTMC-85%, Yumurta lesitini, soya lesitini, fosfatidilkolinler, fosfatidiletanolaminler, Gelucire® 50/13, Miranol ultra
Karşı iyonlar	Sodyum heksadeasil fosfat, Monodeasil fosfat, Mono heksadeasil fosfat, Mono oktil fosfat, Dekstran sülfat sodyum tuzu, Hidrolize ve polimerize epoksitlenmiş soya fasulyesi yağı

Kaynak: Chauhan vd., 2020

NLC sistemleri etkin maddelerin değişkenlik gösteren oranlarda katı ve sıvı lipid karışımlarına eklenilmesi prensibine dayanmaktadır. NLC' ler etkin maddeyi sıvı ve katı lipid karışımında çözülmüş veya eritilmiş ve yüzey etkin madde içeren sulu fazda dağılmış

halde içermektedir. Hazırlama yöntemleri katı lipid nanopartiküller (KLN)'ler ile benzer şekilde; soğuk homojenizasyon, sıcak homojenizasyon, sıcak emülsifikasyon-ultrasonikasyondur. KLN hazırlanmasında katı lipitte çözündürülen etkin madde optimum düzeyde kristal yapıya ulaşmaktadır ve bu durum dispersiyon ortamına kaçak oluşması riski taşımaktadır. Etkin maddenin yüklenebilmesi için daha az alan kalmaktadır. NLC sistemlerinde ise katı ve sıvı lipidlerin beraberliği kaynaklı optimum seviyede kristal yapı oluşmamaktadır. Kusurlu oluşan çekirdek ve çoğu zaman amorf olan yapıya etkin madde yüksek oranlarda yüklenebilmektedir dispersiyon ortamına kaçaklar minimuma indirgenmektedir.

2.4.1.1.1 Nanoyapılı lipid taşıyıcı çeşitleri

3 tip NLC çeşidi bulunmaktadır.

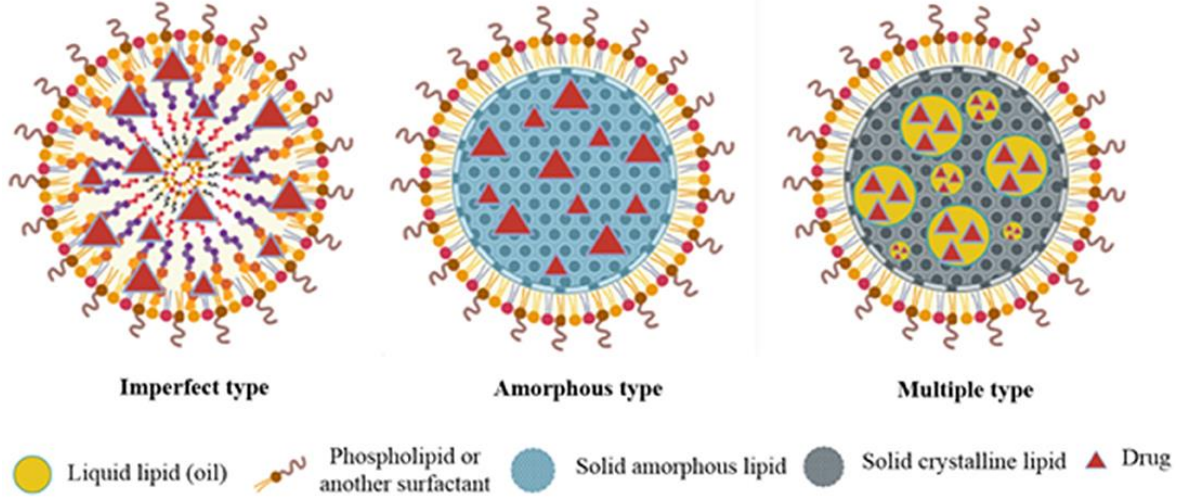
TİP I : Katı lipidin bir miktar sıvı lipid ile karıştırılması ile kusurlu yapıda kristal oluşumu sonrası etkin maddelerin yüksek oranda yüklenebileceği NLC çeşididir (Khosa vd., 2018).

TİP II : Katılaşma ve depolama sonrası alfa polimorfunda kalan katı lipidlerin sıvı lipidlerle birleşmesi sonrası amorf çekirdek yapısı oluşmaktadır. Kristal bir yapı meydana gelmediği için etkin madde amorf yapıya gömülmektedir. Tip I NLC sistemlerine göre daha avantajlıdır (Khosa vd., 2018).

TİP III : S/Y/S emülsiyon tipinden geliştirilmiş çoklu tip NLC sistemidir. Temelinde katı içindeki yağ veya su içindeki yağ tipi NLC' dir. Faz ayırma tekniği ile elde edilmektedir (Muller vd., 2002).

Şekil 2.2

Kusurlu, Amorf ve Çoklu Tip NLC'lerin Diyagramatik Gösterimi



Kaynak: Dhiman vd., 2021

2.4.1.1.2 Nanoyapılı lipid taşıyıcı hazırlama yöntemleri

Yüksek basınçlı homojenizasyon yöntemi

Ticari ölçekte kabul gören bir yöntem olan yüksek basınçlı homojenizasyon yöntemi, organik çözücü kullanımının gerekmemesi ve ölçeklendirilmesinin kolay olması nedeniyle tercih edilmektedir (Chauhan vd., 2020).

Sıcak homojenizasyon yöntemi

Sıcak homojenizasyon yönteminde katı lipit erime derecesinin üzerinde ısıtılarak sıvılaştırılır ve etkin maddenin çözünmesi sağlandıktan sonra sıvı lipit ile karıştırılarak dispersiyon ortamı oluşturulmaktadır. Aynı saçaklıktaki yüzey etkin madde ile yüksek karıştırma hızına sahip bir karıştırıcı yardımıyla çözücüye dağıtımı sağlanmaktadır. Oluşan karışım yüksek basınçlı homojenizatöre uygun sıcaklıkta eklenerek 500-1500 bar basınç ile 3 veya 5 devir uygulanmaktadır. Nanoemülsiyon soğudukça kristalleşme meydana gelerek NLC oluşturmaktadır (Chauhan vd., 2020).

Soğuk homojenizasyon yöntemi

Soğuk homojenizasyon yöntemi de sıcak homojenizasyon yöntemi prosedürüne benzemektedir, hazırlanan emülsiyon sıvı nitrojen veya kuru buz kullanılarak hızla soğutulup, bir öğütücü yardımıyla daha küçük partiküllere ayrıştırılıp soğuk yüzey aktif

madde içinde dağıtılarak oda sıcaklığında homojenize edilmektedir. 1500 bar basınç ile işlem 5-10 devir uygulanmaktadır (Chauhan vd., 2020).

Emülsifikasyon-çözücü uçurma yöntemi

Bu yaklaşım herhangi bir termal stresi önler, ancak dezavantajı ise organik çözücü kullanımını gerekmektedir. Katı lipit, sıvı lipit ve etkin madde su ile karışmayan organik bir çözücüde çözündürülmektedir. Çözücü buharlaştırılarak Y/S emülsiyonu elde edilmektedir. Buharlaştırma nanopartiküllerin sulu ortamda dağılmasına neden olmaktadır (Duong vd., 2020).

Çifte emülsiyon yöntemi

Bu yöntem genellikle hidrofilik maddeler için kullanılmaktadır. Etkin madde ve yüzey etkin madde su fazında çözündürülerek bu karışım yağ fazına eklenerek (S/Y) tipinde emülsiyon elde edilmektedir. Elde edilen emülsiyon başka bir su fazına eklenerek (erimiş katı lipit + sıvı lipit + lipofilik yüzey etkin madde + lipofilik aktif kısım) (S/Y/S) tipinde emülsiyon elde edilmektedir. Organik faz buharlaştırılarak NLC elde edilmektedir (Duong vd., 2020).

Çözücü enjeksiyon yöntemi

Katı ve sıvı lipit karışımı su ile karışabilen (etanol, metanol, aseton veya izopropil alkol gibi) çözücüde sürekli karıştırılarak yüzey etkin madde çözeltisi hızlı şekilde karışıma eklenmektedir. Ortamdaki fazla lipit uzaklaştırılarak filtrelenmektedir. Kullanılan organik çözücünün çözücü lipit arayüzündeki difüzyon hızına göre de NLC parçacık boyutu oluşmaktadır (Duong vd., 2020).

Mikroemülsiyon yöntemi

Katı lipit eritildikten sonra sırasıyla sıvı lipit ve etkin madde eklenmektedir. Yüzey etkin madde ve yardımcı yüzey etkin madde ve su karışımı ilk hazırlanan karışım ile aynı sıcaklığa getirilerek doğru oranda iki karışım birleştirilmektedir. Hafifçe çalkalamak suretiyle yağ- su karışımından oluşan çözelti mikroemülsiyona dönüştürülmektedir. Oluşan sıcak mikroemülsiyon, kuvvetlice karıştırılarak buzlu suya (0-4 °C) hızla dağıtılarak NLC oluşumu gerçekleştirilmektedir (Chauhan vd., 2020).

2.4.1.2 Mikroemülsiyonlar

Su ve yağ ile karışmayan iki bileşen içeren karalı karışımlar için mikroemülsiyon terimini

ilk olarak Schulman kullanılmıştır (Schulman, 1959). Mikroemülsiyonlar, yaklaşık olarak 100 ila 200 nm arasında çap ölçüsüne sahip, izotropik, termodinamik olarak kararlı, yağ, su ve yüzey etkin maddenin sıvı karışımlarıdır. Yapısal olarak üç ana kategoriye ayrılırlar: su içinde yağ (O/W), yağ içinde su (W/O) ve eşit hacimli su ve yağ fraksiyonları olarak çeşitlenmektedir. Bir emülsiyonun oluşumunda etkili olan faktörler; yağ ve su faz arasındaki hacimsel oran, yüzey etkin maddenin miktarı, karıştırma hızı ve süresi önemlidir (Khan vd., 2014).

Mikroemülsiyonlar, kendiliğinden oluşan, termodinamik olarak kararlı, optik berrak, üretimi kolay ve ölçeklendirme avantajı sunan biyoaktif bileşiklerin potansiyel olarak mükemmel taşıyıcı sistemleridir. Paralel olarak, mikroemülsiyonlar hem lipofilik hem de hidrofilik bileşikler taşıma yeteneğini göstermektedir. Mikroemülsiyonların suda çözünmeyen molekülleri yükleme ve taşıma mevcut olan yüksek yüzey alanı ve hazırlanmalarının kolaylığı ise bir diğer avantajıdır. Bu avantajlar nedeniyle, birçok araştırmacı mikroemülsiyonların uçucu yağların ve uçucu yağ bileşiklerinin etkili bir şekilde iletilmesi için en uygun taşıyıcılar arasında olduğunu ve endüstriyel uygulamalar için çok iyi bir potansiyele sahip olduğunu bildirmiştir. Mikroemülsiyonlar, dağılmış fazda büyük miktarda uçucu yağ bileşimini kapsülleyen çok küçük damlacıklar içerir, böylece taşınması hedeflenen yerlere iletilmesi için güvenilir bir yaklaşımı desteklemektedir (Maria D. Chatzidaki vd., 2022).

Mikroemülsiyon oluşurken düşük yüzey gerilimi gerekli bir unsurdur. Yüzey etkin madde iç tarafta bir film oluştururken, bu oluşum esnasında oluşabilecek arayüz tarafından uygulanabilecek yüzey gerilimini düşürmek için genellikle bir yardımcı yüzey etkin madde gerekmektedir (Lv vd., 2006) ve dolayısıyla sistemin kararlılığı artmaktadır. Yüzey etkin maddeler hidrofilik gruplar suda, hidrofobik kısmı yağda kalacak şekilde yağ-su ara yüzüne yerleşim sağlar, ara yüzey gerilimi azalır ve suyun ayrılma kuvveti azaltılarak yağ-su fazının ayrımını engellemektedir (Mena 2014).

2.4.1.2.1 Mikroemülsiyon bileşenleri

Yağ Fazı

Yağ fazı seçimi, etkin maddenin kimyasal yapısı ve uygulanacağı yol göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Seçilen yağ, etkin madde için etkili bir çözücü özellik göstermeli ve aynı zamanda mikroemülsiyon sisteminde geniş bir oluşum bölgesi

sağlamalıdır. Üçgen faz diyagramında yağın mikroemülsiyon alanını genişletmesi, sistemin stabilitesini ve taşıma kapasitesini artıracak için tercih edilmektedir. Bu amaçla, literatürde çeşitli özelliklere sahip farklı yağ fazları kullanılmıştır. Kullanılan yağların çoğu, klasik nötr ve apolar yapıdaki yağlardan ziyade, düşük suda çözünürlük göstermelerine rağmen penetrasyon artırıcı özellikleri nedeniyle tercih edilen bileşiklerdir (Lopes, 2014).

Lipofilik etkin maddeler, çözünürlüklerinin yüksek olduğu ortamlarda daha etkin bir şekilde taşınabildiklerinden, tercih edilen taşıyıcı sistemlerden biri yağ/su (Y/S) tipi mikroemülsiyonlardır. Mikroemülsiyon formülasyonunda yağ fazının seçimi, ilacın yağ içindeki çözünürlüğüne bağlı olarak belirlenmektedir. Etkin maddenin yağ fazında yüksek çözünürlük göstermesi, hem maddenin etkin bir şekilde enkapsüle edilmesini hem de terapötik dozun taşınması için gereken formülasyon hacminin minimize edilmesini sağlamaktadır (Talegaonkar vd.,2008).

Su Fazı

Mikroemülsiyon formülasyonlarında, genellikle yüksek saflıkta işlenmiş su kullanılmaktadır. Sulu faz, hidrofilik ilaçların ve çeşitli koruyucu ajanların çözündüğü ortam olarak işlev görmektedir. Yağ/su (Y/S) tipi mikroemülsiyonlarda, seyreltme işlemi sırasında damlacık yapısı su fazı tarafından korunurken, su/yağ (S/Y) tipi mikroemülsiyonlarda bunun tersi bir durum gözlenmektedir. S/Y mikroemülsiyonlarında, sulu faz hacmindeki artış, sistemdeki yüzey etkin madde/su oranının azalmasına neden olmaktadır. Bu durum damlacık boyutunun büyümesine yol açmaktadır. Seyreltme işleminin devam etmesi halinde ise faz inversiyonu (fazın tersine dönmesi), faz ayrılması veya mikroemülsiyonun özgün özelliklerinin kaybı gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkabilmektedir. Bu da sistemin bütünlüğünü olumsuz etkileyerek formülasyonun stabilitesini bozmaktadır (Sharma vd.,2016).

Yüzey etkin maddeler

Yüzey etkin maddeler (YEM), genellikle lipofilik aktif bileşenleri çözündürmek için formülasyonlara eklenmektedir. YEM'lerin büyük kısmı, temel olarak doğrusal (lineer) bir yapıya sahiptir. Tanımlayacak olursak moleküllerin uzunluğu, genişliğinden çok fazladır. Yapı karakteri değerlendirildiğinde bir uç zayıf değerlik kuvvetleri ile hidrofobik yapıda hidrokarbon grubu iken, diğer uç güçlü değerlik kuvvetleri olan hidrofilik bir

yapıdır. Molekölün hidrokarbon kısmı, yağda çözünmesini sağlamaktadır. (-COOH) veya (-OH) gruplarının da polar olmayan kısa hidrokarbon zincirini sulu çözeltiyi beraberinde çekebilmeye yetecek kadar suya ilgisi vardır. YEM'ler etkin maddelerin çözünme derecesini ve ilgili yüzeye nüfuz etmesini etkilemektedir. Bu maddelerin seçimi yapılırken uygulama yoluna, hidrofilik-lipofilik denge (HLB) değerine, parçacık boyutu üzerindeki etkisine ve kullanılacak etkin maddenin seçimine göre değişmektedir. Yüzey etkin maddeler amfipatik yapıları nedeniyle yağlı ve sulu faz arasındaki gerilimi azaltarak arayüze adsorbe olmaktadır. Noniyonik yüzey etkin maddeler genellikle tercih edilmesinin nedeni diğer gruplara göre güvenli kabul edilmektedir. Yüzey etkin maddeler genellikle düşük kronik toksisiteye sahiptir (Tupker, Pinnagoda, & Nater, 1990).

Yardımcı Yüzey etkin madde

Yardımcı yüzey etkin madde (YYEM) genellikle sistemik ve transdermal uygulamalar için kullanılan mikroemülsiyon formülasyonlarına eklenmektedir. Amfifilik özellikleri sayesinde, YYEM yüzeyler arası tabakalarda birikerek, YEM tabakasına penetrasyon sağlamaktadır ve böylece mikroemülsiyonun akışkanlığını artırmaktadır. YYEM genellikle kısa ve orta zincirli alkoller gibi maddeleri içermektedir (Tupker, Pinnagoda, & Nater, 1990).

2.4.1.2.2 Mikroemülsiyonların yapısı

Mikroemülsiyon, yağ içinde su (o/w) veya su içinde yağ (s/o) damlacıkları (Akter ve ark. 2014) ve yağın ve YEM'lerin özelliklerine bağlı olarak çok çeşitli bileşimlerde bir dizi farklı tipte çeşitli emülsiyonlar oluşturmaktadır (Ke vd., 2005). Formülasyonda kullanılan maddeler yağ fazı, su fazı, YEM ve YYEM (Lawrence ve Rees, 2012).

Mikroemülsiyonlar yağ su ve yüzey etkin madde bileşiminin belli oranlarda bir araya gelmesinden oluşmaktadır. Bu oranları etkileyen kriterler arasında ; yağ ve su fazlarındaki yüzey etkin maddenin kritik agregasyon konsantrasyonu istenirken yağ-su arayüzeyinde maksimum yüzey etkin madde adsorpsiyonunun minimum arayüzey gerilimine ulaşılmadan önce olması aranmaktadır (Leung vd., 1986). Sistemin hidrofillik-lipofillik dengesi (HLB) ile ilişik yüzey etkin madde ve yardımcı yüzey etkin madde tabakasının eğriliği sıfıra yakın bir değer tercih edilmelidir (Bourrel & Schechter, 1980). Tercih edilen eğri amfifilik gücü bir başka ifade ile etkin madde su için hidrofil grubu yağ için hidrofob grubu yapısında farklı sürfaktanları kullanarak sağlanmaktadır (Strey, 1994).

2.4.1.2.3 Mikroemülsiyonların çeşitleri

Mikroemülsiyonların çeşitlerini belirlemede en önemli faktörlerden biri YEM cinsi ve karışımında kullanıldığı orandır.

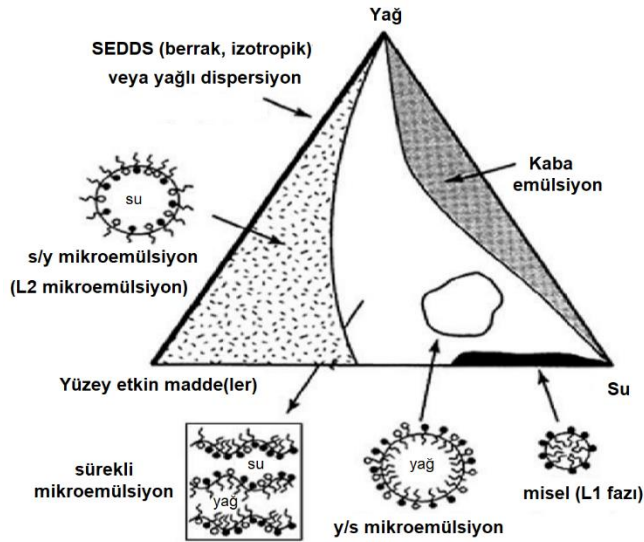
Mikro emülsiyonlar 3 çeşittir;

- Y/S (su içinde yağ tipi) mikroemülsiyonlar
- S/Y (yağ içinde su tipi) mikroemülsiyonlar
- Bikontinyus mikroemülsiyonlar (yağ ve su fazı birbirinin içine geçmiş emülsiyonlar).

Mikroemülsiyon formülasyonlarına bir iç faz eklenmesi veya YEM değiştirilmesi mikroemülsiyon tipinin değişmesi mümkündür. İç fazın eklenmesi ile viskoelastik hal alacak olan mikroemülsiyon jel kıvamına geçerek işleme devam edilirse mikroemülsiyon tipi tersine dönüşebilmektedir (SCHOTT,2000).

Şekil 2.3

Yağ/Sürfaktan/Su Sisteminin Şematik Bir Pseudo-Üçlü Faz Diyagramı



Kaynak: Pouton,2008

2.4.1.2.4 Mikroemülsiyonların oluşum mekanizmaları

Mikroemülsiyonlar, kendiliğinden oluşan, termodinamik olarak kararlı, optik berraklığa sahip, üretim kolaylığı ve ölçeklendirme avantajı itibarıyla en çok tercih edilen taşıyıcı sistemlerdir. Ek olarak, mikroemülsiyonlar hem lipofilik hem de hidrofilik bileşikleri taşıyabilmesi açısından da diğer bir tercih sebebidir. Mikroemülsiyon damlacıklarının çok

küçük olması sebebiyle arayüzey alanı fazladır. Mikroemülsiyon oluşumu ve stabilitesinin artması için ;

a) Arayüzey veya karışık film teorileri

b) Çözünürlük teorileri

c) Termodinamik işlemler (Lawrence ve Rees, 2012).

Mikroemülsiyonlar, sürfaktant ve kosürfaktan moleküllerinin ara yüzeyli bir filmi ile stabilize edilmiş tek bir faz oluşturmak üzere karıştırılmış iki karışmaz sıvı (su ve yağ) tarafından oluşturulmaktadır (Lawrence vd., 2012; Singh vd., 2011).

Genellikle farmasötik ve kozmetik uygulamalarda iyonik olmayan yüzey etkin maddeler kullanılmaktadır. İyonik olmayan yüzey etkin maddeler (şeker esterleri, polioksietilen sorbitan esterleri, Tween 20 vb) ve polioksietilen eterleridir nispeten düşük toksisite ve düşük tahriş potansiyelleri nedeniyle tercih edilmektedirler. İyonik olmayan yüzey etkin maddelerin özellikleri güvenli ve biyoyumlu olmaları ve ayrıca yüksüz özellikleri nedeniyle pH adaptasyonundan daha az etkilenmektedir (Cho vd., 2008). Yardımcı yüzey etkin madde olarak ise kısa ila orta zincirli alkoller (C3-C8) arayüz yüzey gerilimini düşürmek için tercih edilmektedir (Azeem vd., 2008).

2.4.1.2.5 Mikroemülsiyon hazırlanması

Mikroemülsiyonlar belirli bir oranda karıştırıldığında kendiliğinden oluşan sistemlerdir. Üçgen faz diyagramlarının çizilmesinde en fazla titrasyon yöntemi kullanılmaktadır. Titrasyon yöntemi ile üçgen faz diyagramı çizilmesi ve mikroemülsiyon alanının saptanması aşağıda belirtilen aşamalara göre yapılmaktadır: En büyük mikroemülsiyon bölgesi veren YEM/YYEM oranı belirlenmektedir. Belirli yüzdelerde (%10 yağ: %90 YEM/YYEM %90 yağ: %10 YEM/YYEM aralığında), yağ fazı ile YEM/YYEM içeren tek fazlı karışımlar hazırlanmaktadır. Mikroemülsiyon oluşan her bir yağ, YEM/YYEM oranları grafiğe geçirilir ve en geniş mikroemülsiyon alanını oluşturan konsantrasyonlar üçgen faz diyagramı çizilerek belirlenmektedir. Elde edilen mikroemülsiyon alanının ağırlık merkezi belirlenerek veya mikroemülsiyon alanı içerisinde olan bir nokta hesaplanarak optimum formülasyon belirlenmektedir. Bu yöntemde, işlemler sırasında su kaybı en aza indirilmektedir. Sistemde buharlaşma olmamalı, sistemin akış özellikleri, stabilitesi ve berraklığı değişmemelidir (Çomoğlu ve Gönül, 1997; Kogan vd., 2006; Thakur vd., 2021). Optimum mikroemülsiyon oluşum bölgesinin tespiti için yağ, su,

yüzey etkin madde ve yardımcı yüzey etkin madde karışımı arasındaki oranlar üçgen faz ya da pseudo üçlü faz diyagramlarında grafiksel olarak gösterilmektedir. Üçgen faz diyagramında, diyagramın köşeleri yüzey etkin madde, yardımcı yüzey etkin madde, su fazı/ etkin madde veya yağ fazı/etkin madde olarak belirlenmektedir. Üçgenin her bir köşesi o köşeye karşılık gelen maddenin %100'ünü temsil etmektedir. Üçgen faz diyagramı yağ fazı, yüzey etkin madde ve yardımcı yüzey etkin madde karışımının su ile titrasyonunu analizinin bir sonucudur (Attwood vd.,1974).

Faz titrasyon metodu

Su (A), yağ (B) ve noniyonik amfifil (C)'den oluşan üçlü karışım, sıcaklık (T), basınç (P) ve iki kompozisyon değişkeni olmak üzere dört bağımsız termodinamik değişkene sahiptir. Üçlü faz diyagramı mikroemülsiyonların optimum oluşum noktasının saptanmasını sağlamaktadır. Bu diyagram çizilirken her bir kenarı iki ayrı sisteme karşılık gelecek şekilde üç bileşenin (yağ, su, yüzey etkin madde karışımı) grafiğe aktarılmaktadır. Oluşturulan üçgen sadece faz davranışını değil emülsiyonların kararlılığını ve karakterini belirlemektedir (J. Ahmad vd., 2013). Üçgenlerin tepe noktası saf bileşenlerin olduğu yerlerdir, %100 olarak bilinmektedir. Faz diyagramı analiz edilirse bir bileşenin konsatrasyonu %100'den 0 'a doğru düşerken aynı şekilde diğer kenardaki bileşende 0'dan %100'e doğru artış göstermektedir (Bhargava vd., 1987).

Üçgen faz diyagramı çizilebilmesi için en fazla titrasyon tekniği kullanılmaktadır. İlk olarak en büyük mikroemülsiyon bölgesi veren yüzey etkin madde/yardımcı yüzey etkin madde oranı belirlenmektedir. Bu oranlar genelde 0.5,1,1.5,2 şeklindedir. Belirli yüzdelerde yağ fazı ile belirtilen oranlardaki YEM/YYEM oluşan karışımlar hazırlanmaktadır. (%10 yağ fazı: %90 YEM/YYEM, %20 yağ fazı: %80 YEM/YYEM, %30 yağ fazı: %70 YEM/YYEM, %40 yağ fazı: %60 YEM/YYEM, %50 yağ fazı: %50 YEM/YYEM, %60 yağ fazı: %40 YEM/YYEM, %70 yağ fazı: %30 YEM/YYEM, %80 yağ fazı: %20 YEM/YYEM). Hazırlanan karışımlar sabit sıcaklıkta karıştırılırken üzerine damla damla su eklenmektedir. Sistemin bulanık olduğu noktada harcanmış olan su ,yağ, YEM/YYEM miktarı hesaplanmaktadır. Bu işlem her bir YEM/YYEM oranı için tekrarlanarak, ayrı diyagramlar oluşturulmaktadır. Oluşturulan diyagramlar karşılaştırılarak en yüksek mikroemülsiyon alanı veren YEM/YYEM oranı belirlenmektedir. Belirlenen oranda YEM/YYEM mikroemülsiyon bölgesi veren üçgen faz diyagramı çizilmektedir. Ağırlık merkezi veya hesaplanmış mikroemülsiyon alanı

içerisinde bir nokta belirlenerek, optimum formülasyon hesaplanmaktadır (Bhargava vd., 1987).

Bu yöntem uygulanırken su kaybı en aza indirilmeli, doğru ve güvenilir sonuçlar için buharlaşma olmamalı, sistemin akış özellikleri ve stabilitesi değişmemelidir (Attwood vd.,1974).

Faz İnversiyon Sıcaklık Yöntemi

Mikroemülsiyonların faz inversiyonu, sistemin y/s tipinden s/y sistemine dönüştürülmesi anlamına gelmektedir. Bu dönüşüm sisteme aşırı miktarda YEM eklenerek veya iyonik olmayan YEM kullanılması durumunda sisteme sıcaklık uygulanarak sağlanmaktadır. Bu yöntem, sistemdeki damlacık boyutunun değişken olduğunu ve salım modellerinde değişikliğe yol açmasına neden olmaktadır (Mehta & Kaur, 2010).

2.4.1.2.6 Mikroemülsiyonların uygulama alanları

Mikroemülsiyonlar oral, topikal uygulama yolları dışında paranteral (Park vd.,1999) oküler (Habe vd.,1997), rektal (Ritschel vd.,1991), pulmoner yollar ile de verilebilmektedir (Patel vd.,1999)

Mikroemülsiyonun geleneksel emülsiyonlara göre birçok avantajı vardır, örnek vermek gerekirse düşük viskozite, küçük damlacık boyutu ve dışardan uygulanacak bir enerji olmadan kendiliğinden oluşmaktadır (Lawrence & Rees 2012). Mikroemülsiyon, 1-100 nm aralığında parçacık boyutlarına sahip termodinamik olarak kararlı, şeffaf görünüme sahiptir ve izotropik bir dispersiyondur (Joshi & Bhagwat 2013). Genellikle içerik olarak YYEM kombinasyonunda su, yağ ve YEM' lerden oluşmaktadır. (Mohd Nadzir vd., 2017).

2.4.1.2.7 Mikroemülsiyonların üstünlükleri

Mikroemülsiyonlar, termodinamik olarak kararlı sistemlerdir ve kendiliğinden oluşabildikleri için klasik emülsiyonlara kıyasla daha basit hazırlanmaktadır. Optik geçirgenlikleri sayesinde, sistemin homojenlik durumu kolaylıkla değerlendirilmektedir (Çilek vd.,2002). Bu sistemler yüksek derecede difüzyon kabiliyetine sahip olup, taşıdıkları etkin maddelerin cilt veya diğer yüzeylere hızlı ve etkili bir şekilde nüfuz etmesini sağlamaktadır. Mikroemülsiyonlar, düşük arayüz gerilimleri sayesinde yıkama çözeltileri (örneğin sıvı deterjanlar gibi) olarak da kullanılabilir (Mishra vd.,2014)

2.4.1.2.8 Mikroemülsiyonların sakıncaları

Mikroemülsiyonların ilaç taşıyıcı sistemler olarak sahip olduğu birçok avantaja rağmen, bazı sınırlayıcı faktörler de mevcuttur. Özellikle nanoparçacıkların stabilitesini sağlamak amacıyla yüksek oranda YEM veya YYEM kullanılması gerekebilmektedir. Bu durum, formülasyonda toksik olmayan ve farmasötik açıdan kabul edilebilir yüzey etkin maddelerin seçimini zorunlu kılmaktadır. Ayrıca, yüksek erime noktasına sahip maddelerin çözünmesinde mikroemülsiyonların sunduğu çözünme aralığı yetersiz kalabilmektedir. Bunun yanında, mikroemülsiyonların stabilitesi çevresel faktörlere, özellikle pH ve sıcaklık değişimlerine karşı oldukça hassastır; bu da formülasyonun kararlılığını olumsuz etkilemektedir. Tüm bu faktörler, mikroemülsiyonların farmasötik uygulamalarda dikkatle değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır (Agrawal & Agrawal, 2012).

3 GEREÇLER

3.1 Kullanılan Maddeler

Madde adı

Caprylic Triglyceride	: CRODA, İngiltere
Compritol® 888 ATO	: Gattefossé, Fransa
Lavanta yağı	: Bade Naturel, Türkiye
Myritol® 331	: CRODA, İngiltere
Tween® 20	: Merck, Almanya
Tween® 80	: Merck, Almanya
Polietilen glikol (PEG 400)	: Merck, Almanya

3.2 Kullanılan Cihazlar

<u>Cihaz Adı</u>	<u>Firma</u>
Buzdolabı	: Arçelik, Türkiye
Diferansiyel taramalı kalorimetre	: Shimadzu, DSC-60, Japonya
Distile Su Cihazı	MiliQ Milipore, Fransa
mgylol	Barnstead, ABD
Etüv	FN 500, Nüve, Türkiye
Foton Korelasyon Spektrometresi	Zetasizer Nano ZS, Malvern, Birleşik Krallık
Fourier dönüşümlü kızılötesi	IRPrestige-21, Shimadzu, Japonya
Hassas Terazı	AM100, Mettler Toledo, ABD
Liyofilizatör	Operon, Güney Kore
Manyetik karıştırıcı	IKA, Almanya
Manyetik Karıştırıcı Çoklu	MS-53M, Jeio Tech, Güney Kore
Manyetik Isıtıcı	Heidolph MR 3001K, Almanya IKA® - Werke, Almanya
Mikropipet seti	Eppendorf, Almanya
Nükleer Manyetik Rezonans Spektrofotometresi	Ultra Shield CPMAS NMR, Almanya
Parçacık Büyüklüğü Analiz Cihazı	Malvern-Zetasizer Nano Series, İngiltere
pH Metre	WTW Profi Lab pH 597 cihazı (Weilheim, Almanya)
Taramalı elektron mikroskobu	TM3030 Plus, Hitachi Japonya
Ultrasonik banyo	Bandelin, Almanya
Ultraturrax® T-65	IKA, Almanya
Vorteks çalkalayıcı/karıştırıcı	MX-S, Scilogex, Almanya

4 Yöntem

4.1 Lavanta yağı üzerinde yapılan çalışmalar

4.1.1 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi analizi

Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FT-IR) analizleri, 4000–500 cm^{-1} dalga boyu aralığında IR Prestige-21 cihazı (Shimadzu, Tokyo, Japonya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Lavanta yağına ait FT-IR spektrumları, etkin maddenin formülasyon aşamalarından etkilenip etkilenmediğinin belirlenmesi amacıyla referans olarak kullanılmıştır.

4.1.2 Proton Nükleer Manyetik Rezonans analizi

Maddelerin yapısal özelliklerinin belirlenmesi amacıyla, 25 °C sıcaklıkta döterokloroform (CDCl_3) içerisinde çözündürülerek, Proton Nükleer Manyetik Rezonans (^1H -NMR) spektroskopisi ile gerçekleştirilmiştir. Analizler, Ultra-Shield™ CPMAS NMR cihazı (Bruker, Rheinstetten, Almanya) ile yapılmıştır. Lavanta yağının ^1H -NMR spektrumları, formülasyon işlemleri sırasında maddenin kimyasal yapısında herhangi bir değişiklik olup olmadığını değerlendirmek amacıyla karşılaştırma standardı olarak kullanılmıştır.

4.2 NLC üzerinde yapılan çalışmalar

4.2.1 NLC Ön Formülasyon Çalışmaları

4.2.1.1 Termal analizi

Katı lipid olarak seçilen Compritol® 888 ATO'nun erime derecesini belirlemek amacıyla, alüminyum kapların içine 5 mg toz formundaki Compritol® 888 ATO tartılarak, alüminyum kap sıkıca kapatılmıştır. Cihazın numune bölgesine yerleştirilerek örnek referansa karşı Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC-60, Shimadzu, Japonya) cihazı ile 50 mL/dakika azot gazı akış hızı ve 10 °C/dakika sıcaklık artışıyla, 30-300 °C aralığında, basınçla kapatılmış şekilde ve alüminyum referansa karşı analizi yapılmış olup, termogramlar elde edilmiştir. Elde edilen termogramlar, hazırlanma aşamalarındaki saf maddelerde oluşan kararlılık problemlerinin belirlenebilmesi amacıyla referans olarak kullanılmıştır.

4.2.1.2 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi analizi

FT-IR analizleri, 4000–500 cm^{-1} dalga boyu aralığında IR Prestige-21 cihazı (Shimadzu, Tokyo, Japonya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Compritol® 888 ATO ve Myritol®

331'e ait FT-IR spektrumları, maddelerin formülasyon aşamalarından etkilenip etkilenmediğinin belirlenmesi amacıyla referans olarak kullanılmıştır.

4.2.1.3 Proton Nükleer Manyetik Rezonans analizi

Compritol® 888 ATO ve Myritol® 331' in yapısal özelliklerinin belirlenmesi amacıyla, 25 °C sıcaklıkta döterokloroform (CDCl₃) içerisinde çözündürülerek, ¹H-NMR spektroskopisi ile gerçekleştirilmiştir. Analizler, Ultra-Shield™ CPMAS NMR cihazı (Bruker, Rheinstetten, Almanya) ile yapılmıştır. Saf maddelerin ¹H-NMR spektrumları, formülasyon işlemleri sırasında maddenin kimyasal yapısında herhangi bir değişiklik olup olmadığını değerlendirmek amacıyla karşılaştırma standardı olarak kullanılmıştır.

4.2.2 Nano yapılı lipit taşıyıcı sistemlerin hazırlanışı

Tez çalışmaları kapsamında lavanta uçucu yağını taşıyıcı sistem olarak ayrıca nanoyapılı lipit taşıyıcı sistemler (NLC: Nanostructured Lipid Carrier) hazırlanmıştır. Formülasyonlarda katı lipid olarak Compritol® 888 ATO, sıvı lipid olarak Myritol® 331 N, yüzey etkin madde olarak ise Tween® 80 kullanılmıştır. Compritol® 888 ATO' in erime derecesi dikkate alınarak işlemler 80°C' de gerçekleştirilmiştir. Yağ fazı için 4 gr Compritol® 888 ATO ve 1gr Myritol® 331 ve değişen oranlarda lavanta yağı hassas terazide tartılarak, yaklaşık 80 °C sıcaklığa ayarlanmış sıcak su banyosu üzerinde eritilerek yağ fazı hazırlanmıştır. Etkin maddenin uçucu yağ olması göz önünde bulundurularak yağ fazı karışımına lavanta yağı, en son eklenmiştir. %1 Tween® 80 içeren su fazı (90 °C) ile hazırlanmış olan yağ fazı Ultraturrax® (T65, IKA, Almanya) ile 8000 rpm karıştırma hızında 5 dk süre ile karıştırılarak emülsiyon oluşturulmuştur. Elde edilen NLC dispersiyonu oda sıcaklığına gelinceye kadar kapalı bir ortamda tutularak soğutulmuş ve bu esnada partiküllerin oluşması sağlanmıştır. Elde edilen formülasyon dondurarak kurutma cihazı (Operon, Güney Kore) kullanılarak toz hale getirilmiş, partiküller elde edilmiştir (Puglia vd., 2014).

4.2.3 Nano yapılı lipit taşıyıcı sistemlerin karakterizasyon çalışmaları

4.2.3.1 Partikül boyutu, dağılımı ve zeta potansiyeli

Hazırlanan NLC'lerin partikül boyutu ve PdI ölçümleri, Malvern Zetasizer (Zetasizer Nano Series, İngiltere) cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Numuneler, distile su içerisinde süspande edilerek hazırlanmış ve büyük agregatların uzaklaştırılması amacıyla 0,45 µm

por çapına sahip naylon şırınga filtresinden geçirilmiştir. Tüm lmler 25  C’de, her numune için üç tekrar şeklinde uygulanmıştır.

4.2.3.2 Morfolojik analizler

Hazırlanan partikül sistemlerin parçacık şekil ve yüzey özelliklerini incelemek amacıyla, karbon bant (SPC-900, Karaltay, in) zerine yayılmalarının ardından, taramalı elektron mikroskobu (SEM; TM3030 Plus, Hitachi, Japonya) ile detaylı görüntüleme gerçekleştirilmiştir.

4.2.3.3 Termal analiz

Hazırlanan NLC’lerin termal davranışları, DSC cihazı kullanılarak analiz edilmiştir. Ölçümler, 30–300  C sıcaklık aralığında, 10  C/dakika ısı artış hızı ve 50 mL/dakika azot gazı akışı altında, alüminyum kaplarda ve alüminyum referansla karşılaştırmalı olarak gerçekleştirilmiştir. Bu analizler sonucunda formülasyonlara ait termogramlar elde edilmiştir.

4.2.3.4 FT-IR analizi

Hazırlanan partiküllerin FT-IR analizleri 4000-500 cm⁻¹ dalga boyu aralığında gerçekleştirilmiştir.

4.2.3.5 ¹H-NMR analizi

Hazırlanan NLC’lerin yapısal özellikleri ile etkin maddenin polimerlerle olası kimyasal etkileşimleri, örneklerin CDCl₃ içerisinde zndrlmesinden sonra 25 C’de gerçekleştirilen ¹H-NMR analizleri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

4.2.3.6 Gravimetrik miktar tayini

Formülasyonlara yüklenen lavanta yağının miktarı gravimetrik yöntem ile belirlenmiştir (Altıok vd.,2010). İlk olarak darası alınmış cam tüplere her bir NLC formülasyonu için hassas terazide 50 mg madde tartılmıştır. Formülasyonlar 70 C’de 30 dk (Heidolph MR 3001K, Almanya IKA[®]-Werke, Almanya) cihazıyla ısıtarak içerisindeki lavanta yağının uçması sağlanmıştır. Formlasyonlardan son kalan kütle hassas terazide tartılarak, cam tüplerin darası bu kütleden çıkarılarak uzaklaştırılmış olan lavanta yağının miktarı tespit edilmiştir. Analizler her formülasyon için 3 kez tekrarlanmıştır.

4.3 Mikroemülsiyon üzerinde yapılan çalışmalar

4.3.1 Mikroemülsiyon formülasyonlarının hazırlanışı

Mikroemülsiyonların hazırlanmasında su titrasyonu yöntemi kullanılmış; lavanta yağı etkin madde olarak, Caprylic triglyceride yağ fazı olarak, Tween® 20 yüzey etkin madde olarak ve PEG® 400 yardımcı yüzey etkin madde olarak kullanılarak üçgen faz diyagramları hazırlanmıştır. Titrasyon işlemleri, 25 °C oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir.

Mikroemülsiyon oluşumunu değerlendirmek amacıyla, yüzey etkin madde/yardımcı yüzey etkin madde (YEM/YYEM) karışımları farklı oranlarda (3:1, 2:1 ve 1:1, ağırlıkça) hazırlanarak faz diyagramları oluşturulmuştur. Her bir diyagram için, yağ ile yüzey etkin madde veya (YEM/YYEM) karışımları arasındaki oranlar 1:9'dan 9:1'e kadar (a/a) kademeli olarak değiştirilmiştir. Her yeni oran için hazırlanan karışımlar, su ilavesinden önce 10 dakika süreyle oda sıcaklığında bekletilerek faz ayrımı olup olmadığı gözlemlenmiştir. Karışımlar dengelendikten sonra, görsel olarak akışkanlık, optik izotropi ve faz homojenliği yönünden değerlendirilmiştir (Ramli vd., 2015; 2017; Zainuddin vd., 2017).

4.3.2 Mikroemülsiyon karakterizasyon çalışmaları

4.3.2.1 Fiziksel görünüş

Taze hazırlanmış formülasyonların, normal koşullardaki görünüşleri incelenmiş, faz ayrımı olup olmadığı ve saydamlıkları gözlenmiştir.

4.3.2.2 Tip tayini

Taze hazırlanmış formülasyonların tipi, dış fazları su ile seyreltilerek belirlenmiştir.

4.3.2.3 Santrifüj

Taze hazırlanmış formülasyonlar 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Faz ayrımı olup olmadığı incelenmiştir.

4.3.2.4 pH değerlerinin ölçülmesi

Taze hazırlanmış formülasyonlarda pH analizleri 25°C oda sıcaklığında WTW Profi Lab pH 597 cihazı (Weilheim, Almanya) cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

4.3.2.5 Damlacık boyutu dağılımının ölçülmesi

Hazırlanan mikroemülsiyonların partikül boyutu ve PDI ölçümleri, Malvern Zetasizer (Zetasizer Nano Series, İngiltere) cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Tüm ölçümler 25 °C’de, her numune için üç tekrar şeklinde uygulanmıştır.

4.3.2.6 Reolojik analiz

Hazırlanan mikroemülsiyonun reolojik analizi vücut sıcaklığı baz alınarak 32°C’de Reometre (Brookfield,Almanya) cihazı kullanılarak analiz edilerek, kesme gerilimi veya kesme hızı altındaki akış ve deformasyon davranışları incelenmiştir. Mikroemülsiyona ait akış ve vizkozite grafiği elde edilmiştir.

5 BULGULAR

5.1 Ön formülasyon Çalışmaları

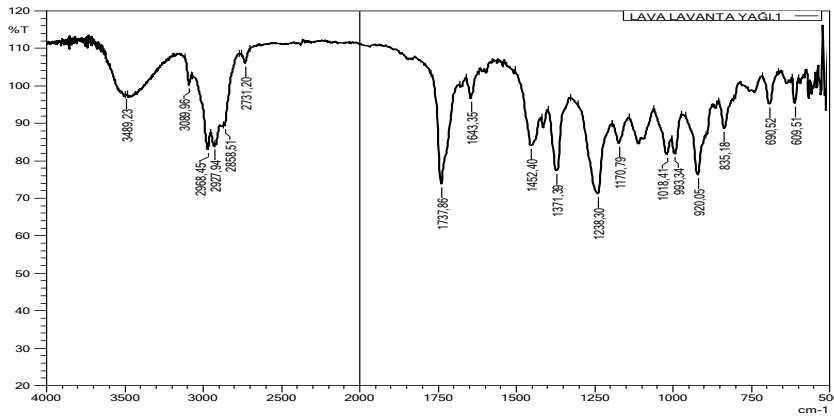
5.1.1 Lavanta yağı üzerinde yapılan çalışmalar

5.1.1.1 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi analizi

NLC Lavanta yağı’ in 4000-500 cm⁻¹ dalga boyu arasındaki FT-IR spektrumu Şekil 5.1’ de sunulmuştur.

Şekil 5.4

Lavanta Yağı’ e ait FT-IR Spektrumu

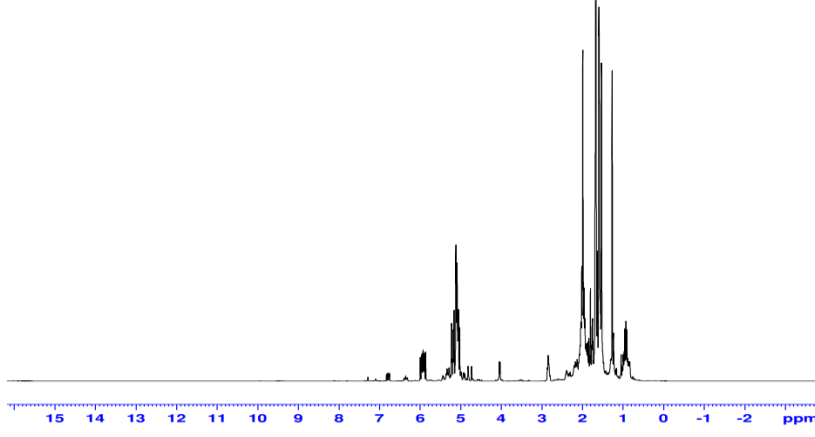


5.1.1.2 Proton Nükleer Manyetik Rezonans analizi

Lavanta yağı ’ e ait ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.2’de sunulmuştur.

Şekil 5.5

Lavanta Yağı'ne ait ^1H -NMR Spektrumu



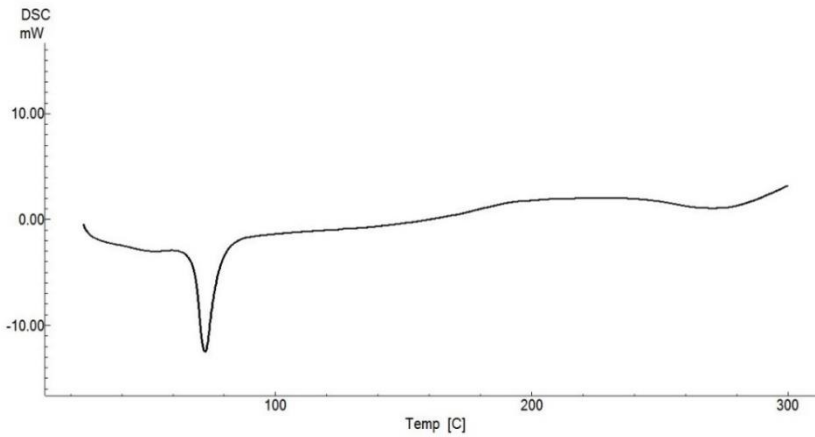
5.1.2 Polimerler üzerinde yapılan çalışmalar

5.1.2.1 Termal analiz

Compritol® 888 ATO'ün ve Myritol® 331'in 30-300 °C sıcaklık aralığında gerçekleştirilen termal analizleri, DSC cihazı kullanılarak elde edilmiştir, ilgili DSC termogramları Şekil 5.3'de sunulmuştur.

Şekil 5.6

Compritol® 888 ATO'ne ait DSC Termogramı

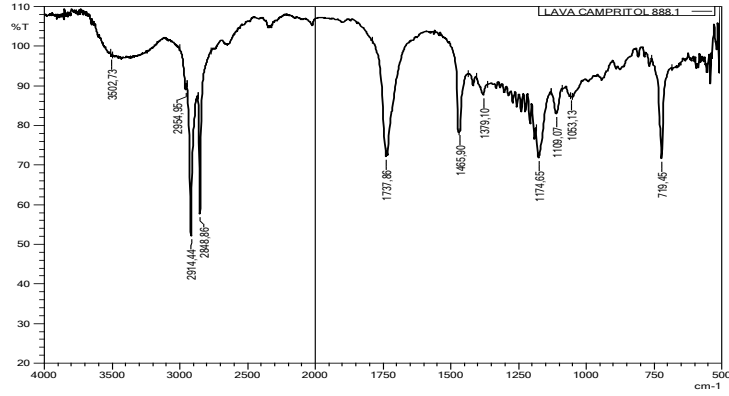


5.1.2.2 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi analizi

Compritol® 888 ATO'ne ve Myritol® 331'e ait 4000–500 cm^{-1} dalga boyu aralığında gerçekleştirilen FT-IR analizine ilişkin spektumlar, Şekil 5.4 ve Şekil 5.5 aracılığıyla sunulmuştur.

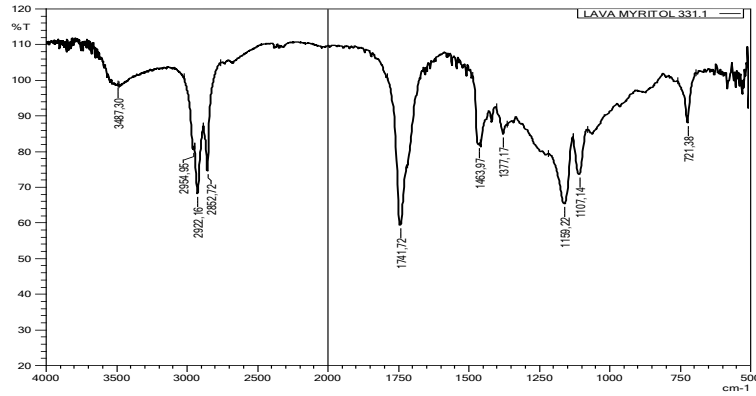
Şekil 5.7

Compritol® 888 ATO'e ait FT-IR Spektrumu



Şekil 5.8

Myritol® 331'e ait FT-IR Spektrumu

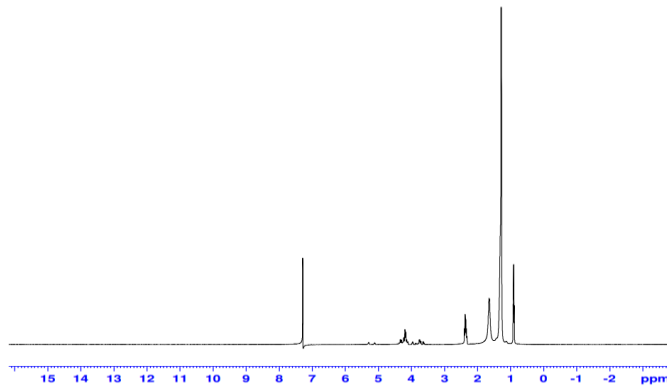


5.1.2.3 Proton Nükleer Manyetik Rezonans analizi

Compritol® 888 ATO ve Myritol® 331'e ait ¹H-NMR spektrumları, Şekil 5.6 ve Şekil 5.7 görsel olarak verilmiştir.

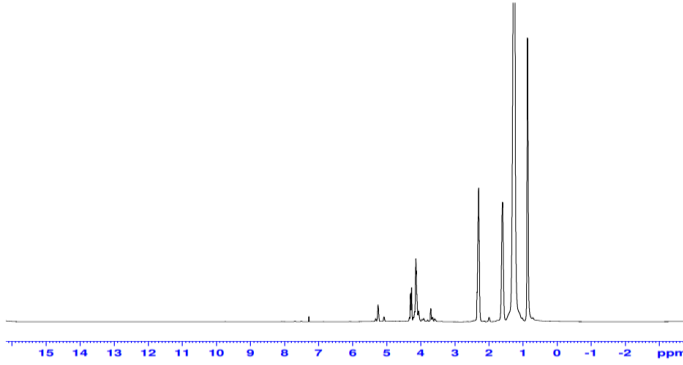
Şekil 5.9

Compritol® 888 ATO'a ait ¹H-NMR Analiz Spektrumu



Şekil 5.10

Myritol® 331'a ait ¹H-NMR Analiz Spektrumu



5.2 LAVA NLC sistemlerin hazırlanışı

Katı lipid nanopartiküller, nanometre boyutunda partikül oluşturmak için; oda ve vücut sıcaklığında katı halde bulunan lipidler ile hazırlanarak; emülgatörler ile stabilize edilmektedirler (Numanoğlu ve Tarımcı, 2006). Liyofilizasyon yöntemi ile NLC sistemlerine lavanta yağı yüklenerek nanopartiküller oluşturulmak istenmiştir. Katı yağ fazı olarak Compritol® 888, sıvı yağ fazı olarak Myritol® 331 kullanılmıştır. Formülasyon içerisinde kullanılacak maddelerin miktarları aşağıdaki Tablo 5.1’de yer almaktadır. Katı lipid nanopartikül oluşturmak için yağ ve su fazı Tablo 5.1’de belirtilen miktarlarda hazırlanmıştır. Su fazı 90°C ye geldiğinde, 80 °C ye ulaşan yağ fazına manyetik karıştırıcıda 8000 rpm de 5 dk karıştırılarak emülsiyon oluşturulmuştur. Oluşturulan emülsiyon oda sıcaklığına soğutularak, dondurarak kurutma cihazı (Operon, Güney Kore) kullanılarak toz hale getirilmiş, partiküller elde edilmiştir.

Tablo 5.1

LAVA NLC Formülasyondaki Madde Miktarları

Katı Lipit Nanopartikül		Yağ fazı (g)		Su fazı (g)	
Formülasyon	Lavanta yağı	Compritol® 888	Myritol® 331	Tween® 80	Distile su
LAVANLC-0	—	0,800	0,200	1	19
LAVANLC-1	0,060	0,774	0,176	1	19
LAVANLC-2	0,120	0,750	0,150	1	19
LAVANLC-3	0,160	0,724	0,126	1	19

5.2.1 LAVA NLC karakterizasyon çalışmaları

5.2.1.1 Partikül boyutu, dağılımı ve zeta potansiyeli

LAVA NLC formülasyonlarıyla elde edilen partiküllerin ortalama boyutu ve PDI, dinamik ışık saçılımı yöntemiyle belirlenmiştir, sonuçlar Tablo 5.2’te verilmiştir.

Tablo 5.2

Hazırlanan Partiküllerin Ortalama Partikül Boyutu, Dağılımı ve Zeta Potansiyel

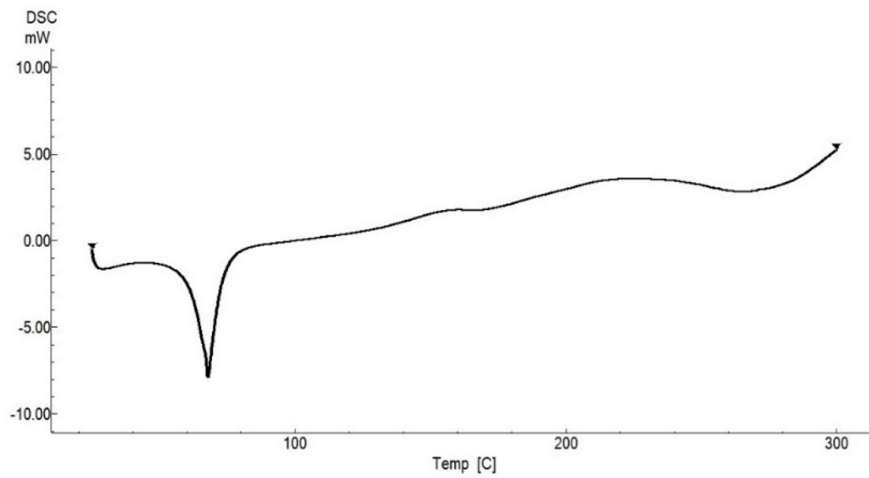
Kod	Ortalama Parçacık Boyutu (nm) $\pm$ SH	PDI	Zeta Potansiyeli (mV) $\pm$ SH
LAVANLC-0	366.8	0,778	-25,7
LAVANLC-1	225,03	0,485	-15,9
LAVANLC-2	311,1	0,680	-25,9
LAVANLC-3	280,76	0,889	-34,47

5.2.1.2 Termal analiz

Lava NLC formülasyonu ile elde edilen partiküllere ve formülasyonda yer alan bileşenlerin fiziksel karışımlarına ait DSC termogramları ilgili Şekil 5.11-5.14’de sunulmuştur.

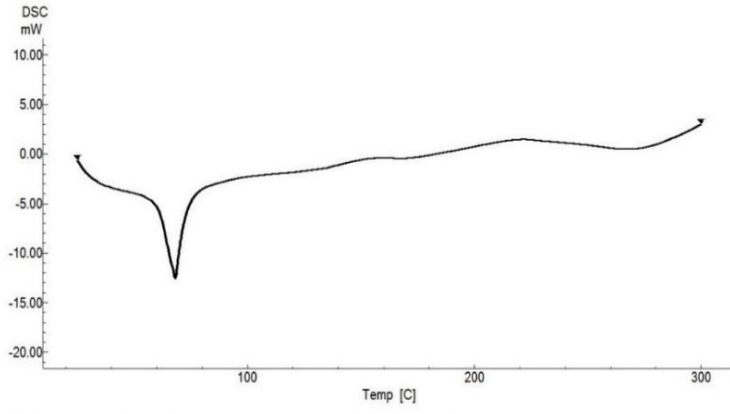
Şekil 5.11

LAVA NLC-0 Formlasyonuna Ait DSC Termogramları



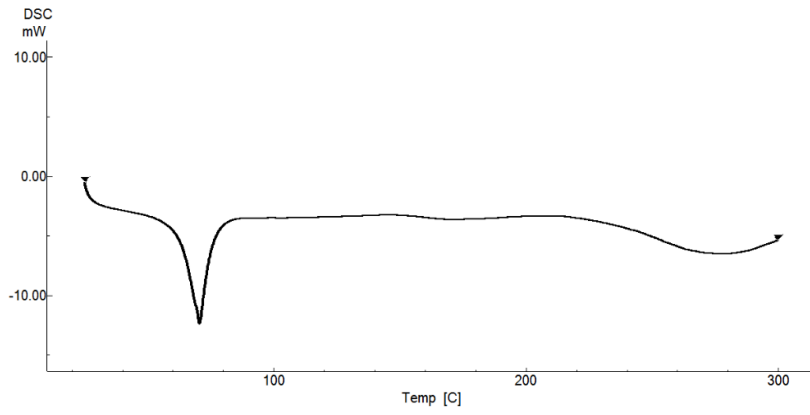
Şekil 5.12

LAVA NLC-1 Formülasyonuna ait DSC Termogramları



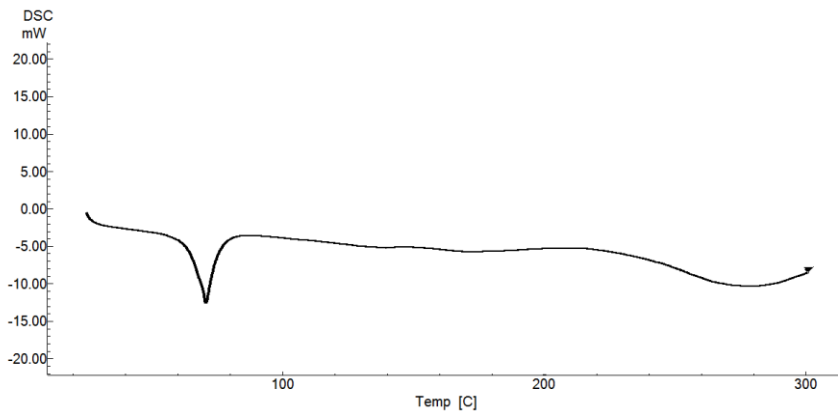
Şekil 5.13

LAVA NLC-2 Formülasyonuna ait DSC termogramları



Şekil 5.14

LAVA NLC-3 Formülasyonuna ait DSC Termogramları

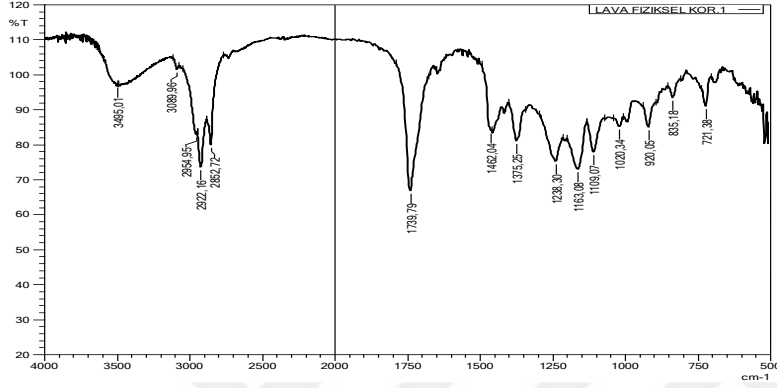


5.2.1.3 Fourier Dönüştümlü Kızılötesi analizi

LAVA NLC formülasyonlarına ve bu formülasyonları oluşturan bileşenlerin fiziksel karışımlarına ait FT-IR analiz spektrumları, 4000–500 cm^{-1} dalga boyu aralığında elde edilerek ilgili Şekil 5.15-5.19’da sunulmuştur.

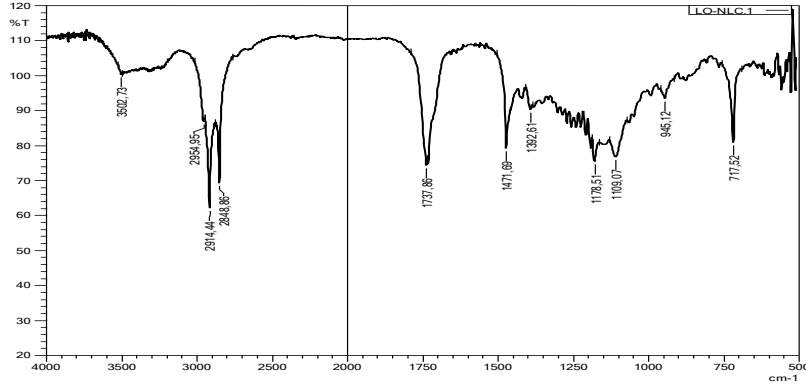
Şekil 5.15

LAVA NLC Formülasyonuna Fiziksel Karışımının FT-IR Spektrumu



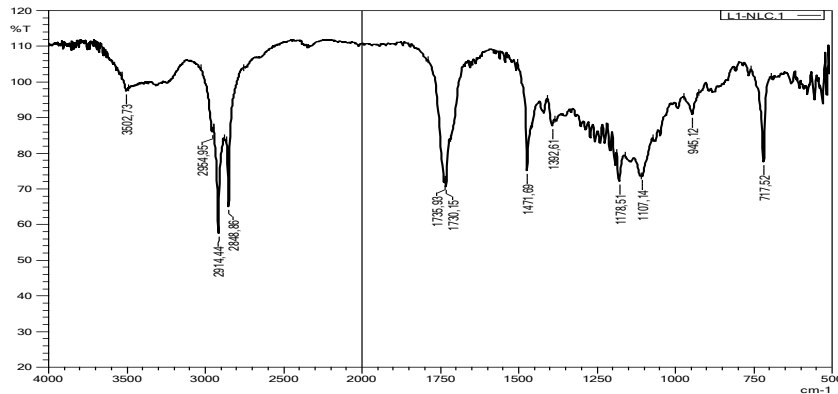
Şekil 5.16

LAVA NLC-0 Formülasyonunun FT-IR Spektrumu



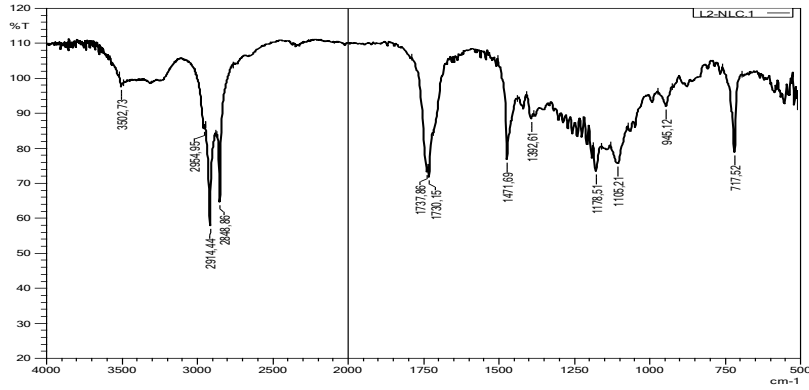
Şekil 5.17

LAVA NLC-1 Formülasyonunun FT-IR Spektrumu



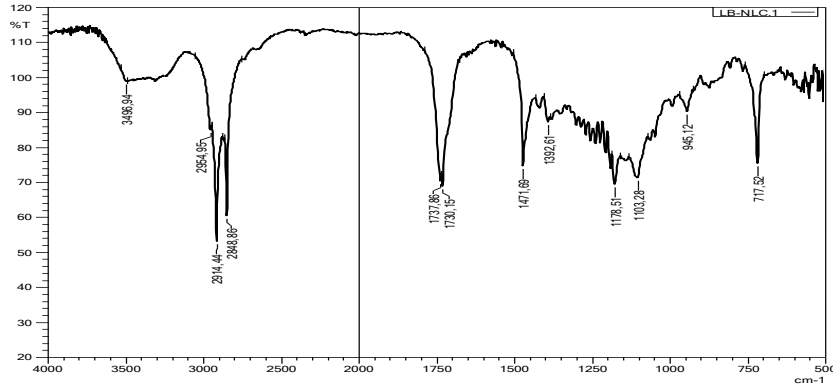
Şekil 5.18

LAVA NLC-2 Formülasyonunun FT-IR Spektrumu



Şekil 5.19

LAVA NLC-3 Formülasyonunun FT-IR Spektrumu

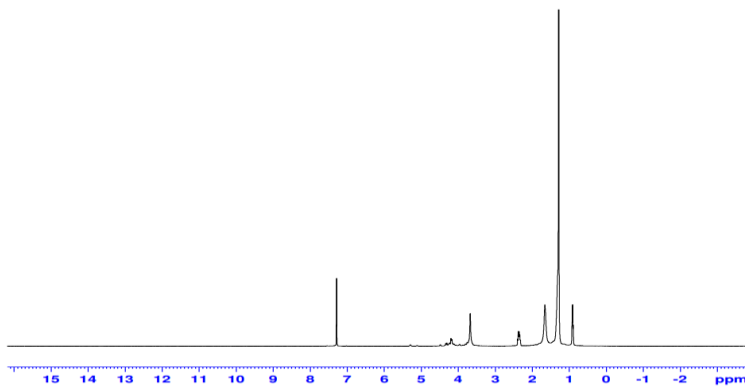


5.2.1.4 Proton Nükleer Manyetik Rezonans analizi

LAVA NLC formülasyonlarına ve bu formülasyonları oluşturan bileşenlerin fiziksel karışımlarına ait ¹H-NMR spektrumları, ilgili Şekil 5.20-5.23’de sunulmuştur.

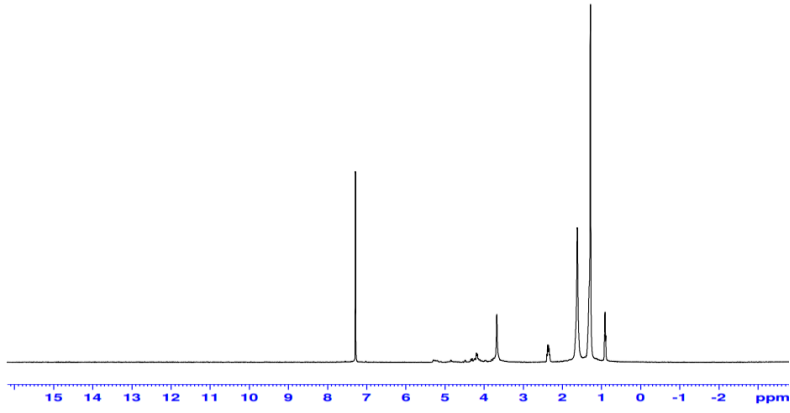
Şekil 5.20

LAVA NLC-0 Formülasyonuna ait ¹H-NMR Analiz Spektrumu



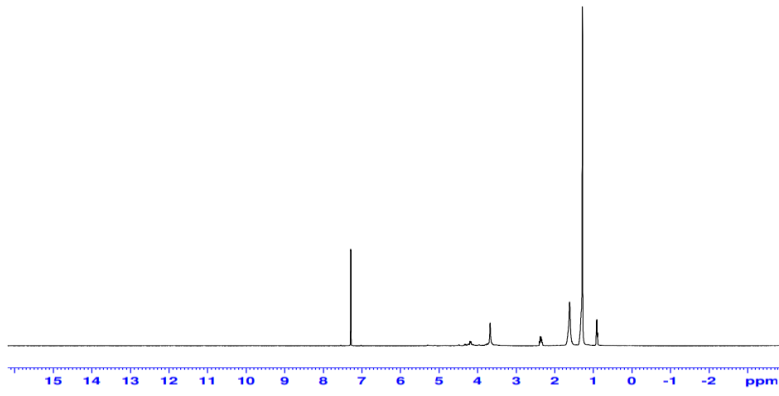
Şekil 5.21

LAVA NLC-I Formülasyonuna ait ^1H -NMR Analiz Spektrumu



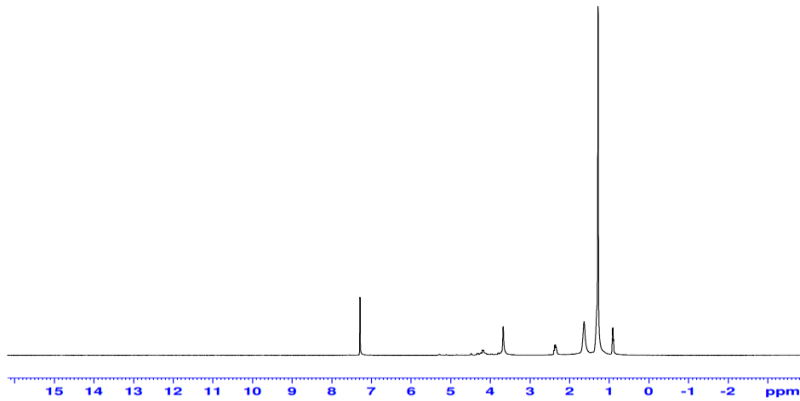
Şekil 5.22

LAVA NLC--2 Formülasyonuna ait ^1H -NMR Analiz Spektrumu



Şekil5.23

LAVA NLC--3 formülasyonuna ait ^1H -NMR Analiz Spektrumu

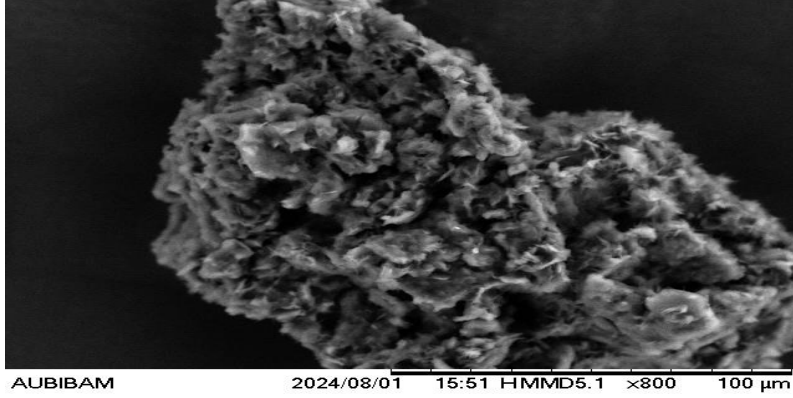


5.2.1.5 Partiküllerin morfolojik tayini

LAVA NLC'lerin morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirilen taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizine ait görüntüler, Şekil 5.24-5.27'de sunulmuştur.

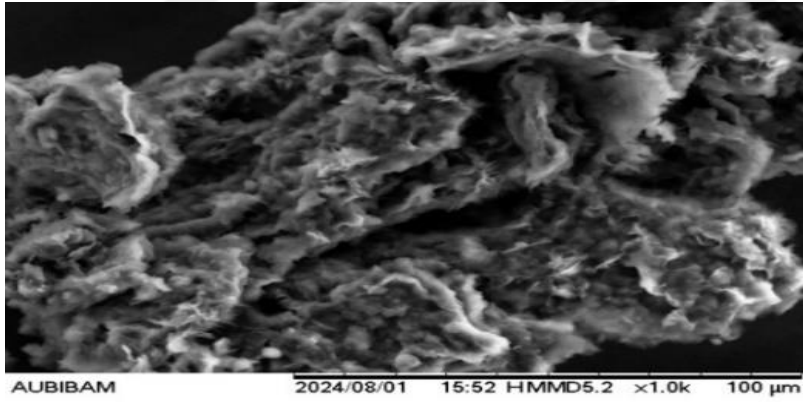
Şekil 5.24

LAVA NLC-0 Partiküllerine ait SEM



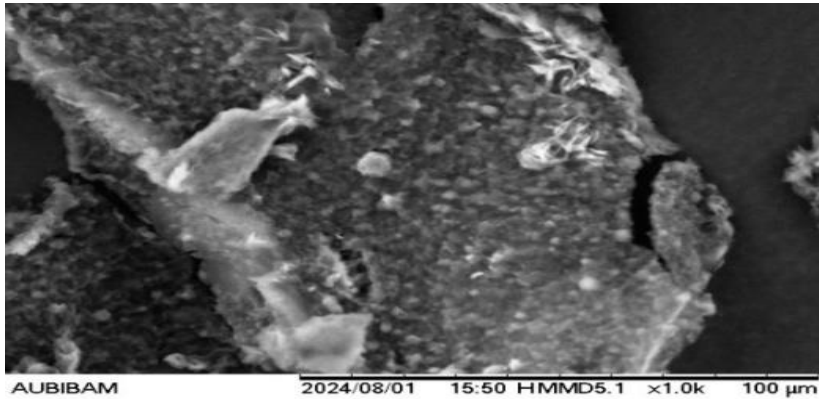
Şekil 5.25

LAVA NLC-1 Partiküllerine ait SEM



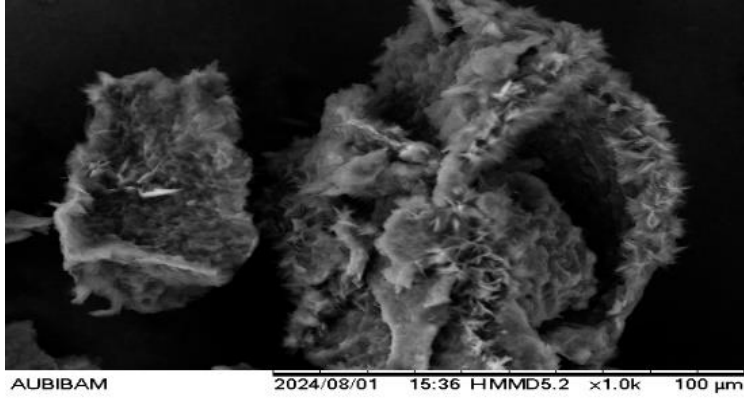
Şekil 5.26

LAVA NLC-2 Partiküllerine ait SEM



Şekil 5.27

LAVA NLC-3 Partiküllerine ait SEM



5.2.1.6 Gravimetrik analiz

Çalışmada hazırlanan LAVA NLC formülasyonlarının uçucu yağ içeriğini belirlemek amacıyla gravimetrik analiz yöntemi uygulanmıştır. İlk olarak darası alınan seramik kapta, yaklaşık 50 mg ağırlığında formülasyon örneği hassas terazi ile tartılarak kaydedilmiştir. Numuneler, 70 °C’de, ısıtılarak sistemdeki uçucu lavanta yağı buharlaştırılmıştır. Isıtma işlemi sonrasında sabit ağırlığa ulaşılan örneğin yeni kütlesi mg cinsinden hassas terazi ile ölçülerek, sistemden uzaklaştırılan uçucu yağ miktarı hesaplanmıştır. İşlem her formülasyon için 3 kez tekrarlanarak tartımlar Tablo 5.3’de gösterilmiştir. Formülasyondaki uçucu yağ verimlilik oranı % cinsinden tablo 5.4’da gösterilmiştir.

Tablo 5.3

Hazırlanan Lava NLC Formülasyonuna ait Gravimetrik Analiz

(mg)	Tartılan madde	Dara	Isıtılmış örnek	Kalan örnek	Lavanta yağı
LAVANLC-1 (mg)	50,44	2421,65	2471,55	49,99	0,45
	50,20	2424,87	2474,59	49,77	0,43
	50,09	2413,74	2463,43	49,69	0,40
LAVANLC-2 (mg)	50,35	2427,97	2477,58	49,61	0,74
	51,12	2419,13	2470,52	50,76	0,63
	50,30	2396,59	2447,13	50,03	0,51
LAVANLC-3 (mg)	50,49	2402,61	2452,08	49,47	1,02
	50,74	2421,44	2471,47	50,03	0,71
	50,48	2420,74	2471,82	50,23	0,85

Tablo 5.4*Hazırlanan Lava NLC Formülasyonuna ait Verimlilik*

	LAVANLC-1	LAVANLC-2	LAVANLC-3
Formülasyona ilk eklenen lavanta yağı miktarı (mg)	1,5	3	4
NLC yüklenmiş lavanta yağı ort. (mg)	0,42	0,63	0,86
Verim (%)	28	21	21,5

5.3 Mikroemülsiyon üzerinde yapılan çalışmalar

5.3.1 Formülasyon Çalışmaları

Çalışmada hazırlanan farklı tipteki mikroemülsiyon sistemlerinde, etkin madde olarak Lavanta yağı, yağ fazı olarak Caprylic Triglyceride, YEM olarak Tween® 20, YYEM olarak propilen glikol (PEG® 400) ve sulu faz olarak distile su kullanılmıştır. Bölüm 5.3.2 'de anlatıldığı şekilde formülasyonlar hazırlanmış ve üçgen faz diyagramları Şekil 5.8, Şekil 5.9, Şekil 5.10' da gösterilmiştir. Faz diyagramlarının oluşan alan ölçüleri hesaplanarak Tablo 5.7'de verilmiştir. En büyük mikroemülsiyon alanını veren üçgen faz diyagramı YEM/YYEM (Tween® 20/ PEG® 400) oranı 3/1 olarak belirlenmiştir.

5.3.2 YEM/YYEM oranının belirlenmesi

Bu çalışmada, belirlenen yardımcı maddeler ile mikroemülsiyon sisteminin oluşturulabilmesi için çalışılması gereken bileşen oranlarının sınırlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, farklı oranlarda yağ içeren (%10, %20, %30, %40, %50, %60, %70, %80 ve %90) toplam dokuz ana formülasyon hazırlanmıştır. Tüm formülasyonların toplam kütlesi 5 gram olacak şekilde ayarlanmış ve her birinde YEM ile YYEM karışımları farklı oranlarda (1:1, 2:1, 3:1) kullanılmıştır. Lavanta yağı ve Tween® 20/ PEG® 400 karışımı, aynı beher içerisinde birleştirilerek 25 °C sıcaklıkta ısıtıcılı mekanik karıştırıcı yardımıyla 450 rpm hızda karıştırma yapılırken, büret kullanılarak distile su damla damla ilave edilmiştir. Su ilavesi sırasında başlangıçta hafif bir bulanıklık gözlemlenmiş; su eklenmeye devam edildiğinde sistemin saydamlaştığı ilk nokta ve sonrasında tekrar bulanıklık oluşan nokta kayıt altına alınmıştır. Sisteme eklenen toplam su miktarı, o formülasyonun su alma kapasitesi olarak tanımlanmıştır. Hazırlanan

formülasyonlar ve değerleri sırası ile Tablo 5.5., Tablo 5.6., Tablo 5.7.'de verilmiştir. Mikroemülsiyon oluşumu gözlenen ön formülasyonlar faz diyagramına geçirilerek optimum YEM/YYEM madde oranı hesaplanmıştır.

Tablo 5.5

Lavanta Yağı Emülsiyon (1/1)

Tween20 / PEG 400 (1/1) mikroemülsiyon formülasyonu									
Bileşen	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9
YEM+YYEM (%)	90	80	70	60	50	40	30	20	10
Yağ (%)	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Distile Su*	-	-	-	-	5,543	5,909	5,380	-	-

Tablo 5.6

Lavanta Yağı Emülsiyon (2/1)

Tween20 / PEG 400 (2/1) mikroemülsiyon formülasyonu									
Bileşen	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9
YEM+YYEM (%)	90	80	70	60	50	40	30	20	10
Yağ (%)	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Distile Su*	-	-	-	-	5,580	5,553	5,4168	-	-

Tablo 5.7

Lavanta Yağı Emülsiyon (3/1)

Tween20 / PEG 400 (3/1) mikroemülsiyon formülasyonu									
Bileşen	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9
YEM+YYEM (%)	90	80	70	60	50	40	30	20	10
Yağ (%)	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Distile Su*	-	-	-	-	5,590	5,413	5,368	6,385	-

5.3.3 Faz diyagramının çizilmesi

Mikroemülsiyon ana formülasyonunun belirlenmesi amacıyla, Ön formülasyon çalışmaları sonucunda belirlenen YEM/YYEM ile (1 :1, 2:1, 3 :1) hazırlanan her

formülasyona girecek olan su miktarları tespit edilmiştir, Berrak olan aralıklar saptanarak Microemulsiyon.exe programı yardımı ile faz diyagramları çizilmiştir (Ege, Karasulu, & Guneri, 2004) *Tablo 5.8, Tablo 5.9, Tablo 5.10* formülasyon bileşenlerinin karışımdaki % oranları hesaplanmıştır. YEM, YYEM, yağ ve su oranları üçgen faz diyagramına aktarılmıştır. Her bir farklı YEM/YYEM oranı için ayrı faz diyagramları oluşturulmuş ve bu diyagramlar üzerinden mikroemülsiyon alanlarının genişlikleri karşılaştırılmıştır. Çizilen diyagramlar *Şekil 5.8, Şekil 5.9, Şekil 5.10*'da gösterilmiştir. Yapılan değerlendirme sonucunda, en geniş mikroemülsiyon alanına sahip olan YEM/YYEM oranı (3:1) en uygun formülasyon oranı olarak seçilmiştir.

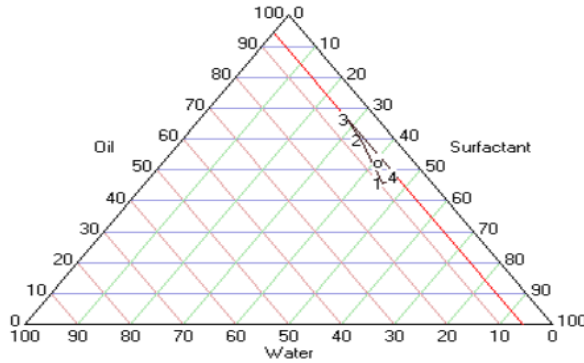
Tablo 5.1

Lavanta Yağı Formülasyon Madde Yüzdeleri (1/1)

%	Yağ	YEM/YYEM	Su
50/50	45,76	44,99	9,25
60/40	59,49	34,12	6,39
70/30	66,12	28,29	5,59

Şekil 5.28

YEM/YYEM (1/1) Mikroemülsiyon Faz Diyagramı

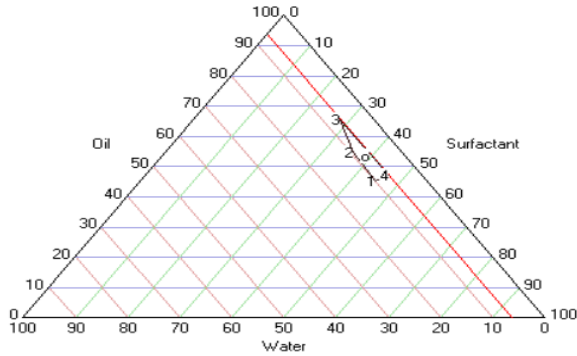


Tablo 5.9

Lavanta Yağı Formülasyon Madde Yüzdeleri (2/1)

%	Yağ	YEM/YYEM	Su
50/50	45,373	44,974	9,646
60/40	54,790	35,980	9,230
70/30	65,696	27,972	6,332

YEM/YYEM (2/1) Mikroemülsiyon Faz Diyagramı

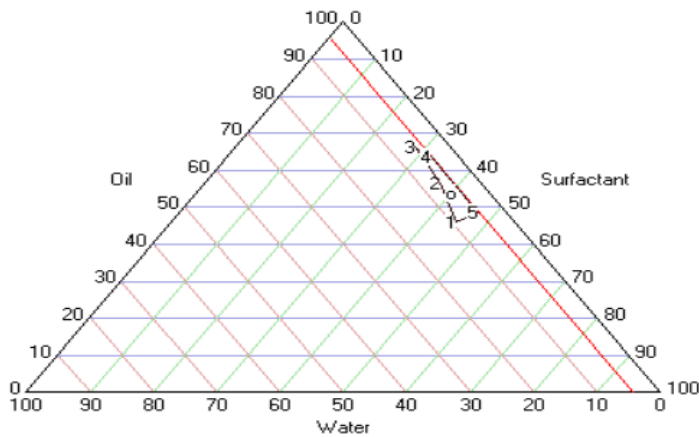
**Tablo 5.10**

Lavanta Yağı Formülasyon Madde Yüzdeleri (3/1)

%	Yağ	YEM/YYEM	Su
50/50	45,900	44,800	9,300
60/40	56,483	37,123	6,394
70/30	66,200	28,300	5,500
80/20	63,500	32,100	4,400

Şekil 5.30

YEM/YYEM (3/1) Mikroemülsiyon Faz Diyagramı



5.3.4 Faz diyagramları sonuçlarının yorumlanması

Mikroemülsiyon sistemlerinde optimum formülasyonun belirlenmesi amacıyla farklı oranlarda YEM, YYEM, yağ ve su içeren sistemler hazırlanarak üçgen faz diyagramları oluşturulmuştur. Her bir YEM/YYEM oranı için ayrı ayrı çizilen faz diyagramları üzerinde, mikroemülsiyon bölgeleri tanımlanmış ve bu bölgelerin genişlikleri

karşılaştırılmıştır. Literatürde de belirtildiği gibi (Lawrence & Rees, 2000; Azeem vd., 2009), en geniş mikroemülsiyon alanına sahip formülasyonlar genellikle daha kararlı sistemler oluşturduğundan, çalışmada en büyük mikroemülsiyon bölgesine sahip olan YEM/YYEM oranı tercih edilmiştir. Yukarda belirtilen faz diyagramlarının sonuçları *Tablo 5.11.*' de gösterilmiştir. Belirtilen faz diyagram alanları karşılaştırıldığında optimum mikroemülsiyon (3/1) oranı olarak belirlenmiştir.

Tablo 5.2

Lavanta Yağı Faz Diyagramlarına ait Alan Yüzdeleri

YEM/YYEM	Yağ (%)	YEM/YYEM (%)	Su (%)	Alan (%)
1/1	52,619	40,607	6,775	25,954
2/1	53,391	38,911	7,698	36,668
3/1	54,052	39,999	5,949	37,911

5.3.5 Mikroemülsiyona yapılan karakterizasyon çalışmaları

5.3.5.1 Partikül boyutu, dağılımı ve zeta potansiyeli

Lavanta yağı mikroemülsiyon formülasyonlarıyla elde edilen partiküllerin ortalama boyutu ve PDI, dinamik ışık saçılımı yöntemiyle Malvern zetasizer Nano ZS kullanılarak belirlenmiş olup, sonuçlar *Tablo 5.12*' de verilmiştir.

Tablo 5.12

Hazırlanan mikroemülsiyonun ortalama partikül boyutu, dağılımı ve zeta potansiyeli

	Parçacık Boyutu (nm; Ort± SH)	PDI	Zeta Potansiyel (mV; Ort ± SH)
LAVA MİKROEMÜLSİYON	240,6±0,0	0,465±0,001	-8,81±0,01

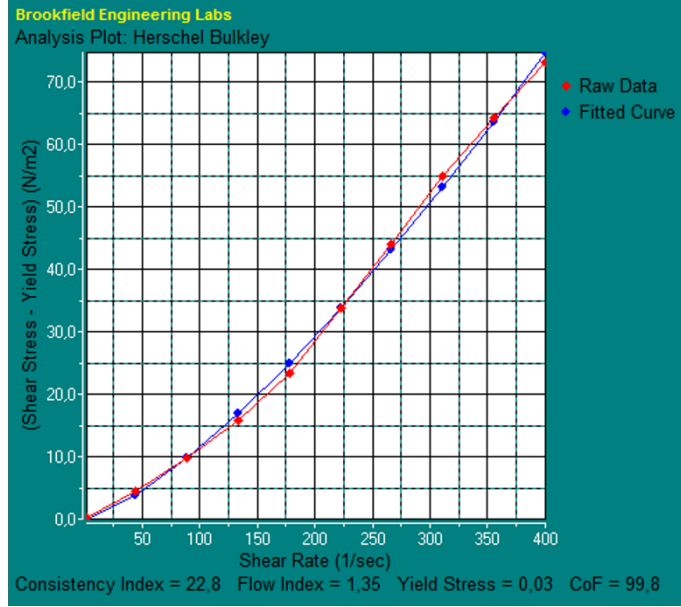
5.3.5.2 Reolojik analiz

Hazırlanan formülasyonda oda sıcaklığında reolojik ölçüm yapılarak akış tipi tayin edilmiştir. Elde edilen Şekil 5.28' de gösterilen grafiğe göre de Herschel-Bulkley Modeli akış modeline uygun olduğu belirlenmiştir. Reolojik değerlendirme sırasında grafiğe göre akma gerilimi: 0.03 Pa, kıvam sabiti (K): 22.8 Pa·sⁿ, akış indeksi (n): 1.35, Uyum katsayısı

(R^2): 0.998 olduğu tespit edilmiştir. Bu değerlere göre formülasyonun dilatant (kayma kalınlaşması gösteren) bir akış davranışı sergilediği belirlenmiştir.

Şekil 5.31

Lavanta Yağı Mikroemülsiyonuna ait Reoloji Akış Grafiği



5.3.5.3 pH değerlerinin ölçülmesi

Mikroemülsiyon sistemin pH değerleri WTW Profi Lab pH 597 cihazı (Weilheim, Almanya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Mikroemülsiyon formülasyonunun doğrudan pH metre elektrodu ile temas ettirilmesiyle, oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Ölçüm öncesinde cihaz, pH 4,0 ve pH 7,0 tampon çözeltileri kullanılarak kalibre edilmiştir. Elde edilen sonuca göre seçilen formülasyonun pH değerlerinin $4,74 \pm 0,00$ olarak ölçülmüştür.

5.3.5.4 Santrifüj

25 °C ve %60 bağıl nem koşullarında 180 gün boyunca bekletilen mikroemülsiyon örnekleri, süre sonunda santrifüj işlemine tabi tutulmuş ve herhangi bir faz ayrışması gözlemlenmemiştir. Bu durum, formülasyonun fiziksel stabilitesinin korunduğunu ve uzun süreli depolama koşullarına karşı dirençli olduğunu ortaya koymuştur.

5.3.5.5 Tip Tayini

Her değerlendirme periyodu sonunda mikroemülsiyon sisteminin tipi incelenmiş ve sistemin su içinde yağ (y/s) tipinde kaldığı, herhangi bir tip değişimi göstermediği belirlenmiştir. Mikroemülsiyon tipinde zamanla bir değişim gözlemlenmemesi,

formülasyonun fiziksel stabilitesinin korunduğunu ve sistemin uzun süreli kullanım için uygun bir kararlılık sergilediğini göstermektedir.

5.3.5.6 Fiziksel görünüş

Mikroemülsiyon sisteminin görünümünde çalışma süresi boyunca ve sonrasında devam eden süreçte 3 aylık kontrollerde de herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiş; sistemin saydam yapısını ve homojenliğini koruduğu tespit edilmiştir.



6 TARTIŞMA

Mikroemülsiyonların hazırlanmasında uygun mikroemülsiyon formülasyonunu elde edebilmek için üçgen faz diyagramlarından yararlanılarak formülasyonun stabil olduğu mikroemülsiyon alanı belirlenmiştir. Yağ, su ve YEM – YYEM içeren basit mikroemülsiyon sistemlerinin faz davranışı, diyagramın her bir köşesinin söz konusu bileşenin %100'ünü temsil ettiği 3'lü faz diyagramının yardımıyla incelenmektedir (Lawrence ve ark. 2012). Bu bilgiler ışığında; kullanılacak yüzey etkin maddeler, polioksietilen grupları içeren benzer hidrofilik yapılar taşımaktadır; ancak hidrofobik kuyruk grupları bakımından farklılık göstermektedir. Tween® 20 yüzey etkin madde olarak etkin madde olan Lavanta Yağı ile yapısal olarak benzerlik göstermesi kaynaklı yüzey gerilimini düşürerek kararlı bir yapı oluşmasını sağlamaktadır (Akdemir & Aytekin, 2015). Tween® 20 YEM, PEG® 400 YYEM olarak belirlenmiştir. Çalışmada, farklı oranlardaki YEM/YYEM kombinasyonları ile oluşturulan üçgen faz diyagramları değerlendirilmiştir. Elde edilen diyagramlar incelendiğinde, mikroemülsiyon bölgesinin genişliğine göre yapılan karşılaştırma sonucunda, 3/1 oranındaki YEM/YYEM kombinasyonunun en uygun formülasyon olduğu belirlenmiştir. Belirlenen optimum YEM/YYEM oranına göre hazırlanan mikroemülsiyon formülasyonuna damlacık büyüklüğü dağılımı, zeta potansiyeli, PDI, pH değeri ve reolojik özellikleri analiz edilmiştir. Elde edilen veriler, benzer çalışmalardan elde edilen literatür bulguları ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, mikroemülsiyon sisteminde yer alan bileşenlerin yapısal özelliklerinin detaylı incelenmesi amacıyla ¹H-NMR analizlerinin gerçekleştirilmiştir.

Reolojik analiz sonucu mikroemülsiyon formülasyon yüksek uyum katsayısı ($R^2 = 0.998$), Herschel-Bulkley modelinin bu sistem için oldukça uygun bir model olduğunu göstermektedir ve akış indeksi $n=1.35$ olarak hesaplanmıştır. Bu model, akma gerilimi gösteren ve Newtonian olmayan akışkanlar için uygundur. Diğer bir şekilde ifade edecek olursak dilatant yani kayma kalınlaşması gösteren bir reolojik profile sahiptir. Bu tür sistemlerde kesme hızı arttıkça viskozite de artar. Uygulamada bu, düşük hızlarda kolay akan bir ürünün, cilde sürülme veya karıştırılma gibi yüksek kesme kuvvetlerine maruz kaldığında daha viskoz hale gelmesine neden olmaktadır. Buna ek olarak, formülasyonun akma gerilimi 0.03 Pa olması, ürünün dış kuvvet uygulanmadığı sürece nispeten stabil kaldığını ancak uygulama sırasında kolayca akmaya başladığını göstermektedir. Bu

özellik, ürünün ambalaj içinde çökmeye karşı dirençli olmasını sağlarken, uygulama sırasında rahat yayılabilmesine de olanak tanımaktadır.

Mikroemülsiyon formülasyonunda kullanılan YEM' ler, polioksietilen grupları içeren benzer hidrofilik yapılar taşımaktadır; ancak hidrofobik kuyruk grupları bakımından farklılık göstermektedir. Formülasyonda YEM olarak Tween® 20 kullanılmıştır. Tween® 20' in HLB değeri 16.7'dir. Tween® 20 yüksek HLB (değerine sahip olması kaynaklı, su fazında çözünürlüğü fazladır. Bu özellikleri neticesinde genellikle O/W (yağ içinde su) emülsiyonların hazırlanmasında tercih edilmektedir. Analiz sonuçları, formülasyonun fizikokimyasal açıdan stabil bir yapı sergilediğini ve Lavanta yağı içeren mikroemülsiyon sistemi için Tween® 20 'nin uygun yüzey etkin madde olduğunu ortaya koymuştur (Mahdi vd.,2011)

NLC sistemlerin hazırlanmasında formülasyonlarda katı lipid olarak Compritol® 888 ATO, sıvı lipid olarak Myritol® 331, yüzey etkin madde olarak ise Tween® 80 kullanılmıştır. Compritol® 888 ATO' in erime derecesi dikkate alınarak işlemler 80°C' de gerçekleştirilmiştir. NLC formülasyonu, yüksek kesme homojenizasyon yöntemi kullanılarak hazırlanarak liyofilize edilmiştir. Bu yöntemin tercih edilmesinin temel nedeni; su ve yağ fazlarının yüksek hızda karıştırılarak homojen, küçük damlacık boyutuna sahip ve stabil bir sistem elde edilmesini sağlamasıdır. Çalışmada, yağ ve su fazları literatürde yaygın olarak kullanılan 80:20 oranında karıştırılmış ve başarılı bir şekilde nanoyapılı sistem oluşturulmuştur. Hazırlanan NLC formülasyonlarının damlacık büyüklüğü dağılımı, zeta potansiyeli, PDI, pH değeri ve reolojik özellikleri analiz edilmiştir. Elde edilen veriler, benzer çalışmalardan elde edilen literatür bulguları ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir (Suyuti, 2023).

Ön formülasyon ve formülasyon çalışmalarına başlamadan önce etkin madde ve yardımcı maddelerin fizikokimyasal özellikleri incelenmiştir. DSC, FT-IR ve NMR analizleri yapılarak literatür bulguları ile karşılaştırılmıştır. DSC cihazı ile yapılan termal analiz sonucunda 70,58 °C civarında NLC formülasyonlarında endotermik bir erime piki oluşturduğu gözlenmiştir.

Lavanta yağı' in 500-4000 cm⁻¹ arasındaki FT-IR spektrumları Şekil 5.1'de sunulmuştur. Spektrumda 2850,32 cm⁻¹ ve 2923,14 cm⁻¹ C-H uzama titreşim bantları, 1725,46 cm⁻¹ C=O ester grubu gerilmesi ve 1067,94 cm⁻¹ C-O bağ gerilmesi gözlemlenmiştir. Bu bantlar, lavanta yağının temel bileşenlerinden linalool ve linalil asetat ile uyumlu olup,

literatürdeki benzer çalışmalara paralel olarak yorumlanmıştır (Agatonovic-Kustrin vd.,2020).

Lavanta yağı' e ait ¹H-NMR spektrumları Şekil 5.2'de sunulmuştur. Spektrumda, 0.8-1.2 ppm aralığında metil protonlarına, 4.0-5.5 ppm aralığında ise olefinik protonlara ait sinyaller gözlemlenmiştir. Ayrıca, 3.5-4.5 ppm aralığında bulunan sinyaller, lavanta yağının ana bileşenlerinden olan linalool ve linalil asetat yapılarına karşılık gelmektedir. Elde edilen bu spektral veriler, literatürde raporlanan Lavanta uçucu yağı proton rezonans bölgeleri ile uyum göstermektedir (Cavanagh & Wilkinson, 2002).

Compritol® 888 ATO'e ait ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.6'da sunulmuştur. Spektrum üzerinde, 0.8–1.5 ppm aralığında alifatik zincire ait protonlara özgü sinyaller, 2.2–2.5 ppm aralığında ise karbonil grubuna komşu metilen protonlarının sinyalleri belirlenmiştir. Ayrıca, 3.5–4.5 ppm aralığında ester fonksiyonel grubuna bağlı protonların karakteristik sinyalleri gözlemlenmiştir. Elde edilen bu veriler, Compritol® 888 ATO'nun lipid yapısına ve ester içerikli moleküler yapısına işaret etmekte olup, literatürde daha önce bildirilen sonuçlarla uyumludur (Öztürk ve ark, 2020). Compritol® 888 ATO' ün FT-IR analiz sonucu Şekil 5.4'te gösterilmiş ve analiz sonucu literatürle uyumlu bulunmuştur. Compritol® 888 ATO' ün 30-300 °C sıcaklık aralığında gerçekleştirilen DSC analizleri Şekil 5.3'de sunulmuştur. Analiz sonucunda, yaklaşık 65-75 °C aralığında belirgin bir endotermik erime piki gözlemlenmiştir. Bu pik literatürde raporlanan Compritol® 888 ATO' ün erime özellikleri ile uyumlu bulunmuştur (Öztürk ve ark, 2020).

Myritol® 331 ' ün 500-4000 cm⁻¹ arasındaki FT-IR spektrumları Şekil 5.5'de sunulmuştur. Spektrumda 3432,56 cm⁻¹ O-H genişleme titreşimi, 1725,18 cm⁻¹ C=O ester grubu gerilmesi ve 1440,23 cm⁻¹ C-H bükülme titreşimi bantları gözlemlenmiştir. Bu bantlar, Myritol® 331' ün kimyasal yapısındaki ester grupları ve hidrojen bağlarıyla uyumlu olup, literatürle karşılaştırıldığında benzer bulgulara rastlanmıştır (Morakul vd.,2024). Myritol® 331 1H NMR formülasyonuna ilişkin ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.7'de gösterilmiştir. Analiz sonucunda, 0.8–1.5 ppm aralığında metil ve metilen gruplarına ait proton sinyalleri tespit edilmiştir. Bununla birlikte, 4.0–4.5 ppm aralığında gliserol iskeletine bağlı protonlara ait sinyaller de gözlemlenmiştir. Bu bulgular, Myritol® 331'in yapı özelliklerini yansıtarak, literatürde bildirilen spektral verilerle uyum sağlamaktadır (Morakul vd.,2024).

NLC'lere yüklenen Lavanta yağının miktar tayini için gravimetrik yöntem kullanılmıştır (Altıok vd.,2010). NLC formülasyonları 70°C'de 30 dk ısıtılarak sistemdeki uçucu lavanta yağı buharlaştırılmıştır. Isıtma işlemi sonrasında sistemden uzaklaştırılan uçucu yağ miktarı hesaplanarak Lavanta uçucu yağının verimliliği Tablo 5.4'te sunulmuştur. Analiz sonuçlarına göre verimlilik değerlendirildiğinde %50' nin altında kalan verimlilik ışığında NLC sisteminin 80°C'de hazırlanmış olması kaynaklı Lavanta uçucu yağının buharlaşmasının fazla olması ve etkin madde kaybına yol açtığı değerlendirilmiştir.



7 SONUÇ

Bu çalışmada, lavanta (*Lavandula angustifolia*) uçucu yağı taşıyıcılı mikroemülsiyon ve NLC sistemleri hazırlanarak karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, her iki sistemin de lavanta yağının topikal uygulamalar için uygun taşıyıcılar olduğunu göstermektedir. Hazırlanan NLC formülasyonları ortalama 250-350nm arasında değişen parikül boyutları verirken $PDI > 0,5$ şeklinde olması homojen olmayan bir dağılıma işaret etmektedir. Diğer yandan mikroemülsiyon formülasyonu için ortalama damlacık büyüklüğü 240nm hesaplanırken $PDI < 0,5$ olması diğer formülasyona göre daha homojen bir dağılım gösterdiğini kanıtlamaktadır. Her iki sistem de lavanta yağının topikal taşınımı için uygun taşıyıcı sistemler sunmakla birlikte, çalışma bulguları formülasyon yapısı ve hazırlama koşullarının etkin madde verimliliğini doğrudan etkilediğini ortaya koymuştur. NLC sistemleri, küçük partikül boyutları, düşük polidispersite indeksleri açısından üstün özellikler göstermiştir. Ancak bu sistemlerin hazırlanması sırasında uygulanan yüksek sıcaklık (yaklaşık 80 °C), Lavanta uçucu yağının miktar kaybına neden olmuştur. Yapılan gravimetrik analiz sonucuna göre verimlilik %50'nin altında kalmaktadır. Bu durum, NLC sistemlerinde lavanta yağı veriminin düşük kalmasına neden olmuştur.

Mikroemülsiyon sistemleri daha düşük sıcaklık koşullarında ve daha kısa süreli işlemlerle hazırlandığı ve kendiliğinden oluşan sistemler olduğu için, lavanta uçucu yağının bütünlüğü ve verimliliği daha yüksek oranda korunabilmiştir. Sistemde kaybı en aza indirmek için sistemler ağzı kapalı şeklide hazırlanmıştır. Bu durum, mikroemülsiyon sistemini ısıya duyarlı uçucu bileşenlerin korunması açısından daha avantajlı kılmaktadır.

Hazırlanan mikroemülsiyon formülasyonun dilatant akış davranışı sergilemesi yapısal bütünlüğünü uygulama sırasında koruyabileceğini, yani cilt üzerinde dağılma yerine “yerinde kalma” eğilimi göstereceğini düşündürmektedir. Kozmetik amaçlı kullanılması varsayılırsa peeling ürünleri, partikül içeren maskeler, yüksek pigmentli makyaj ürünlerinde kullanıma uygun olduğunu göstermektedir. Mikroemülsiyon sistemleri, lavanta yağı gibi uçucu ve ısıya duyarlı etkin maddelerin taşıyıcısı olarak daha yüksek verimlilik ve koruma potansiyeli sunmaktadır. Taşıyıcı sistem seçimi yapılırken, formülasyona dahil edilen etkin maddenin kimyasal özellikleri ve stabilite gereksinimleri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Lavanta yağı içeren bu sistemlerin yapılan karakterizasyon çalışmaları sonucu, her iki sistemin de lavanta yağı taşıyıcılığı açısından potansiyel taşıdığını ortaya koymuştur. Bu doğrultuda lavanta yağı içeren kozmetik formülasyonların geliştirilmesi mümkündür. Lavanta yağı, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, yatıştırıcı ve aromaterapötik etkileri sayesinde kozmetik alanında çok yönlü bir aktif bileşendir. Sonuç olarak, lavanta uçucu yağı hem içerik özellikleri hem de taşıyıcı sistemlerle birleştirildiğinde sunduğu fonksiyonellik sayesinde, yenilikçi ve etkili kozmetik ürünlerin geliştirilmesinde önemli bir potansiyele sahiptir. Bu tez çalışması, lavanta yağı temelli formülasyonların bilimsel altyapısını ortaya koymakla birlikte, ileri düzey uygulamalar için de yol gösterici niteliktedir.



KAYNAKÇA

- Abdelwahed W, Degobert G, Stainmesse S, Fessi H. Freeze-drying of nanoparticles: formulation, process and storage considerations. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006 Dec 30;58(15):1688-713. doi: 10.1016/j.addr.2006.09.017. Epub 2006 Oct 6. PMID: 17118485.
- Abdollahi M, Salehnia A, Mortazavi SHR, Ebrahimi M, Shafiee A, Fouladian F, et al. Antioxidant, antidiabetic, antihyperlipidemic, reproduction stimulatory properties and safety of essential oil of *Satureja khuzestanica* in rat in vivo: a oxicopharmacological study. *Med Sci Monit.* 2003; 9(9): BR331-5.
- Aburjai, T. ve Natsheh, F.M. (2003). Plants used in cosmetics. *Phytother. Res.* 17, 987–1000.
- Agatonovic-Kustrin, S., Ristivojevic, P., Gegechkori, V., Litvinova, T. M., & W. Morton, D. (2020). Essential Oil Quality and Purity Evaluation via FT-IR Spectroscopy and Pattern Recognition Techniques. *Applied Sciences*, 10(20), 7294. <https://doi.org/10.3390/app10207294>.
- Agrawal, O. P., & Agrawal, S. (2012). An overview of new drug delivery system: microemulsion. *Asian J Pharm Sci Tech*, 2(1), 5-12.
- Akdemir, G., & Aytakin, A. (2015). Farklı katkı maddelerinin lavanta (*Lavandula spp.*) tomurcuklarının distilasyonunda uçucu yağ verimi ve bileşimine etkisi. *Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(1), 60–68.
- Akter, N., Radiman, S., Mohamed, F. & Ramly, N.B. 2014. Investigation of the gelation mechanism between amino acid surfactant based microemulsion and kappa-carrageenan gel network. *Sains Malaysiana* 43(2): 203-209.
- Altioek D, Altioek E, Tihminlioglu F. Physical, antibacterial and antioxidant properties of chitosan films incorporated with thyme oil for potential wound healing applications. *J Mater Sci Mater Med.* 2010 Jul;21(7):2227-36. doi: 10.1007/s10856-010-4065-x. Epub 2010 Apr 7. PMID: 20372985.
- Attwood D. Microemulsions, Kreuter J (ed), Colloidal Drug Carrier Systems, Marcel Dekker, New York, 31- 71, 197.
- Azeem, A., Rizwan, M., Ahmad, F.J., Khan, Z.I., Khar, R.K., Aqil, M. & Talegaonkar, S. 2008. Emerging role of microemulsions in cosmetics. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* 2(3): 275-289.
- Bayaz, M. (2014). Esansiyel Yağlar: Antimikrobiyal, Antioksidan ve Antimutajenik Aktiviteleri. *Akademik Gıda*, 12(3), 45-53.
- Betlej, B. Andres, T. Cebulak, I. Kapusta, M. Balawejder, N. Zurek, E. Pisulewska .Phytochemical composition and antimicrobial properties of New *Lavandula angustifolia* ecotypes *Molecules*, 29 (2024), p. 1740, 10.3390/molecules29081740.
- Bhargava HN, Narurkar A, Lieb LM. Using Microemulsions for Drug Delivery, *Pharm. Technol.*, March, 46-52, 1987.

- Bonifant H, Holloway S. Yaşlanmanın cilt bütünlüğü ve yara iyileşmesi üzerindeki etkilerine dair bir inceleme. Br J Community Nurs. 2019 Mar 01; 24 (Sup3): S28-S33. [[PubMed](#)]
- Borhade, V., Nair, H., & Hegde, D. (2008). Design and evaluation of selfmicroemulsifying drug delivery system (SMEDDS) of tacrolimus. AAPS PharmSciTech, 9(1), 13-21. doi:10.1208/s12249-007-9014-8.
- Bourrel, M., Koukounis, C., Schechter and Wade, W.H., (1980), 1,13.
- Burić, M., Popović, V., Filipović, A., Gantner, V., Bošković, J., 2024. Medicinal properties of lavender essential oils for the brain: with effect on epilepsy, depression, anxiety and migraine. In: Book of Abstracts, 6th IRASA International Scientific Conference-Science, Education, Technology and Innovation, 11-12 October 2024, Belgrade (pp. 24-24). Belgrade: International Research Academy of Science and Art (IRASA).
- Cassel E , Vargas RMF , Martinez N , Lorenzo D , Dellacassa E. 2009. Uçucu yağ çıkarma işlemi için buhar damıtma modellemesi . Ind Crops Prod 29 : 171 -6.
- Cavanagh, H. M. A., & Wilkinson, J. M. (2002). *Biological activities of lavender essential oil*. Phytotherapy Research, 16(4), 301-308. <https://doi.org/10.1002/ptr.1103>.
- Chauhan I, Yasir M, Verma M, Singh AP. Nanostructured Lipid Carriers: A Groundbreaking Approach for Transdermal Drug Delivery. Adv Pharm Bull. 2020 Jun;10(2):150-165. doi: 10.34172/apb.2020.021. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32373485; PMCID: PMC7191226.
- Chauhan I, Yasir M, Verma M, Singh AP. Nanostructured Lipid Carriers: A Groundbreaking Approach for Transdermal Drug Delivery. Adv Pharm Bull. 2020 Jun;10(2):150-165. doi: 10.34172/apb.2020.021. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32373485; PMCID: PMC71912
- Chauhan I, Yasir M, Verma M, Singh AP. Nanostructured Lipid Carriers: A Groundbreaking Approach for Transdermal Drug Delivery. Adv Pharm Bull. 2020 Jun;10(2):150-165. doi: 10.34172/apb.2020.021. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32373485; PMCID: PMC7191226.
- Chen SL, Chen CH. Effects of Lavender Tea on Fatigue, Depression, and Maternal-Infant Attachment in Sleep-Disturbed Postnatal Women. Worldviews Evid Based Nurs. 2015 Dec;12(6):370-9. doi: 10.1111/wvn.12122. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26523950.
- Cho, Y.H., Kim, S., Bae, E.K., Mok, C.K. & Park, J. 2008. Formulation of a cosurfactant-free O/W microemulsion using nonionic surfactant mixtures. Journal of Food Science 73(3): E115-E121.
- Claffey, N. (2003). Essential oil mouthwashes: A key component in oral health management. J. Clin. Periodontol. 30, 22–24.
- Çilek, A., Türkyılmaz, A., & Çelebi, N. (2002). Mikroemülsiyonlar: Genel özellikleri ve farmasötik amaçla kullanımları. *FABAD Farmasötik Bilimler Dergisi*, 27(1), 27–41.
- Dhiman N, Awasthi R, Sharma B, Kharkwal H and Kulkarni GT (2021) Lipid Nanoparticles as Carriers for Bioactive Delivery. *Front. Chem.* 9:580118. doi: 10.3389/fchem.2021.580118.

- Donelli, D.; Antonelli, M.; Bellinazzi, C.; Gensini, G.F.; Firenzuoli, F. Effects of Lavender on Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Phytomedicine* 2019, 65, 153099. [Google Scholar] [CrossRef].
- Dong, Y., Ng, W.K., Hu, J., Shen, S., and Tan, R.B.H. (2014). Clay as a matrix former for spray drying of drug nanosuspensions. *International Journal of Pharmaceutics*, 465, 83-89.
- Duong VA, Nguyen TT, Maeng HJ. Preparation of Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers for Drug Delivery and the Effects of Preparation Parameters of Solvent Injection Method. *Molecules*. 2020 Oct 18;25(20):4781. doi: 10.3390/molecules25204781. PMID: 33081021; PMCID: PMC7587569.
- Ege, M. A., Karasulu, H. Y., & Guneri, T. (2004). Triangle phase diagram analysis software. 4th International Postgraduate Research Symposium on Pharmaceutics,. Istanbul, Turkey.
- El Menyiy N, Mrabti HN, El Omari N, Bakili AEI, Bakrim S, Mekkaoui M, et al. Medicinal Uses, Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology of *Mentha spicata*. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022; 2022: 1–32.
- Ellialtıoğlu, Ş., Sevgör, Ş., Sezik, E. 2007. Şanlıurfa'da nane tarımının geliştirilmesi üzerinde çalışmalar. Şanlıurfa GAP GİDEM Bilgilendirme Toplantısı, 30 Mart 2007, Seminer Notları (Yayımlanmamış). (<http://iller.gidem.org/Sanliurfa/TibbiAromatikBitkiler.aspx>).
- Ertaş, Ö. S., & Kayalı, A. (2005). Analitik Yöntem Geçerliliğine Genel Bir Bakış.
- Evandri MG, Battinelli L, Daniele C, Mastrangelo S, Bolle P, Mazzanti G. The antimutagenic activity of *Lavandula angustifolia* (lavender) essential oil in the bacterial reverse mutation assay. *Food Chem Toxicol*. 2005; 43(9): 1381–7.
- F. Bakkali a b, S. Averbek a, D. Averbek a, M. Idaomar , February 2008, Pages 446-475, Biological effects of essential oils – A review.
- F. Mourabiti, R. Derdak, A. El Amrani, G. Momen, M. Timinouni, A. Soukri, Y. Zouheir, The antimicrobial effectiveness of *Rosmarinus officinalis*, *Lavandula angustifolia*, and *Salvia officinalis* essential oils against *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and in silico, *South Afr. J. Bot.*, 168 (2024), pp. 112-123, 10.1016/j.sajb.2024.03.015.
- Gao, H. (2016). Progress and perspectives on targeting nanoparticles for brain drug delivery. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 6(4), 268-286.
- Gershanik, T., & Benita, S. (2000). Self-dispersing lipid formulations for improving oral absorption of lipophilic drugs. *Eur J Pharm Biopharm*, 50(1), 179-188. doi:10.1016/s0939-6411(00)00089-8.
- Gilani A H, Aziz N, Khan M A, Shaheen F, Jabeen Q, Siddiqui B S. Ethnopharmacological evaluation of the anticonvulsant, sedative and antispasmodic activities of *Lavandula stoechas* L. *J Ethnopharmacol*. 2000; 71 161-167.
- Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K: Fitzpatrick' Dermatology in General Medicine. 8th edition. USA, McGrawHill Companies Inc, 2012;105-499.

- Habe A, Keipert S. Development and Characterization of Microemulsions for Ocular Application, *Bur. f. Pharm. Biopharm.*, 43, 179-183, 1997.
- Hedayati, S.; Tarahi, M.; Iraj, A.; Hashempur, M.H. Recent Developments in the Encapsulation of Lavender Essential Oil. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2024, 331, 103229. [Google Scholar] [CrossRef].
- Herskovitz I, Hughes OB, Macquhae F, Rakosi A, Kirsner R. Epidermal skin grafting. *Int Wound J.* 2016 Sep;13 Suppl 3(Suppl 3):52-6. doi: 10.1111/iwj.12631. PMID: 27547964; PMCID: PMC7949898.
- Hosny KM, Sindi AM, Alkhalidi HM, Kurakula M, Alruwaili NK, Alhakamy NA, Abualsunun WA, Bakhaidar RB, Bahmdan RH, Rizg WY, Ali SA, Abdulaal WH, Nassar MS, Alsuabeyl MS, Alghaith AF, Alshehri S. Oral gel loaded with penciclovir-lavender oil nanoemulsion to enhance bioavailability and alleviate pain associated with herpes labialis. *Drug Deliv.* 2021 Dec;28(1):1043-1054. doi: 10.1080/10717544.2021.1931561. PMID: 34060397; PMCID: PMC8175053.
- ISO 3515 Lavanta Esansiyel Yağı. Çevrimiçi olarak mevcuttur: <http://www.iso.org>.
- J. Ahmad, S. Amin, K. Kohli, SR Mir, Construction of Pseudoternary Phase Diagram and its Evaluation: Development of Self-dispersible Oral Formulation, 5 (2013), s. 84 – 90.
- Jain, A. K., Thomas, N. S., & Panchagnula, R. (2002). Transdermal drug delivery of imipramine hydrochloride. I. Effect of terpenes. *J Control Release*, 79(1-3), 93-101. doi:10.1016/s0168-3659(01)00524-7.
- Jones, P. H. and Watt, F. M., 1993, Separation of human epidermal stem cells from transit amplifying cells on the basis of differences in integrin function and expression, *Cell*, 73(4), 713-724pp.
- Joshi, S.S. & Bhagwat, S.S. 2013. Physicochemical behaviour of ternary system based on coconut oil/C2 E8 /n-pentanol/water. *Journal of Surface Science and Technology* 29(1-2): 1-13.
- Ke, W.T., Lin, S.Y., Ho, H.O. & Sheu, M.T. 2005. Physical characterizations of microemulsion systems using tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) as a surfactant for the oral delivery of protein drugs. *Journal of Controlled Release* 102(2): 489-507.
- Khan, M., Karim, Z., Hagos, F., Aziz, A., Tan, A. 2014. Current trends in water-in-diesel emulsion as a Fuel. *Sci. World J.* 2014, 1-15. Doi, 10.1155/2014/527472.
- Khosa, A., Reddi, S. ve Saha, RN (2018). Bölgeye özgü ilaç dağıtımı için nanoyapılı lipit taşıyıcıları. *Biomed. Pharmacother.* 103, 598–613. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.055.
- Lall, N. ve Kishore, N. (2014). Are plants used for skin care in South Africa fully explored? *J. Ethnopharmacol.* 153, 61–84.
- Lawrence, M. J., Rees, G. D. 2012. "Microemulsion-based media as novel drug delivery systems". *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 175-193.

- Lee, S.H.; Chow, P.S.; Yagnik, C.K. Developing Eco-Friendly Skin Care Formulations with Microemulsions of Essential Oil. *Cosmetics* 2022, 9, 30. <https://doi.org/10.3390/cosmetics9020030>.
- Leung, R., Shan, D.O. (1987), *J. Colloid Interface Sci.*, 120, 320-329.
- Lissant, K. (1975). Emulsions and emulsion technology. *Soil Science*, 120(2), 160.
- Loo, C., Basri, M., Ismail, R., Lau, H., Tejo, B., Kanthimathi, M., ... Choo, Y. (2012). Effect of compositions in nanostructured lipid carriers (NLC) on skin hydration and occlusion. *International Journal of Nanomedicine*, 8, 13–22. <https://doi.org/10.2147/IJN.S35648>
- Lopes LB. Overcoming the cutaneous barrier with microemulsions. *Pharmaceutics*. 2014;6(1):52-77. doi:10.3390/pharmaceutics6010052.
- Lopez-Ojeda W, Pandey A, Alhajj M, et al. *Anatomy, Skin (Integument)* [Updated 2022 Oct 17].
- Lv, F.F., Li, N., Zheng, L.Q. & Tung, C.H. 2006. Studies on the stability of the chloramphenicol in the microemulsion free of alcohols. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 62(3): 288-294.
- M. Adaszyńska, M. Swarczewicz, M. Dziecioł, A. Dobrowolska, Comparison of chemical composition and antibacterial activity of lavender varieties from Poland, *Nat. Prod. Res.*, 27 (16) (2013), pp. 1497-1501, 10.1080/14786419.2012.724408.
- M. Nikolić, KK Jovanović, T. Marković, D. Marković, N. Gligorijević, S. Radulović, M. Sokowic, Beş Lamiaceae uçucu yağının kimyasal bileşimi, antimikrobiyal ve sitotoksik özellikleri, *Ind. Mahsul Üretimi*, 61(2014), s. 225-232, 10.1016/j.indcrop.2014.07.011.
- Mahdi, E.S., Sakeena, M.H.F., Abdulkarim, M.F., Abdullah, G.Z., Sattar, M.A. & Noor, A.M. 2011. Effect of surfactant and surfactant blends on pseudoternary phase diagram behavior of newly synthesized palm kernel oil esters. *Drug Design, Development and Therapy* 5: 311-323.
- Maranduca MA, Branisteanu D, Serban DN, Branisteanu DC, Stoleriu G, Manolache N, Serban IL. Synthesis and physiological implications of melanic pigments. *Oncol Lett.* 2019 May;17(5):4183-4187. [PMC free article] [PubMed].
- Maria D. Chatzidaki, Sotiria Demisli, Eleni Zingkou, Panagiota G.V. Liggri, Dimitrios P. Papachristos, George Balatsos, Vasilios Karras, Frédéric Nallet, Antonios Michaelakis, Georgia Sotiropoulou, Spyros E. Zographos, Vassiliki Papadimitriou ; Essential oil-in-water microemulsions for topical application: structural study, cytotoxic effect and insect repelling activity, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, Volume 654 ; 2022/130159, ISSN 0927-7757.
- Mehta, S. K., & Kaur, G. (2010). Microemulsions as carriers for therapeutic molecules. *Recent patents on drug delivery & formulation*, 4(1), 35-48.
- Menaa, F. 2014. Emulsions systems for skin care: From macro to nano-formulations. *J. Pharm. Care Health Syst.* 1: 1-2. Doi: 10.4172/jpchs.1000e104.
- Miastkowska M, Sikora E, Kulawik-Pióro A, Kantyka T, Bielecka E, Kałucka U, Kamińska M, Szulc J, Piasecka-Zelga J, Zelga P, Staniszevska-Ślęzak E.

- Bioactive Lavandula angustifolia essential oil-loaded nanoemulsion dressing for burn wound healing. In vitro and in vivo studies. *Biomater Adv.* 2023 May;148:213362. doi: 10.1016/j.bioadv.2023.213362. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36921462.
- Michalun, N., Michalun, MV.,” Skin Anatomy & Physiology,” Milady Skin Care and cosmetic ingredients dictionary(Ed: Michalun, N., Michalun, MV.), Milady Thomson Learning, USA, 9-29,2001.
- Mishra, A., Panola, R., & Rana, A. C. (2014). Microemulsions: As drug delivery system. *Journal of Scientific & Innovative Research*, 3(4), 467–474.
- Mitsou, E., Pletsas, V., Sotiroidis, G. T., Panine, P., Zoumpanioti, M., Xenakis, A. 2020. "Development of a microemulsion for encapsulation and delivery of gallic acid. The role of chitosan". *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 190, 110974.
- Mohd Nadzir, M., Fen, T.W., Mohamed, A.R. & Hisham, S.F. 2017. Size and stability of curcumin niosome from combinations of tween 80 and span 80. *Sains Malaysiana* 46(12): 2455-2460.
- Morakul, B., Teeranachaideekul, V., Limwikrant, W. *et al.* Dissolution and antioxidant potential of apigenin self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for oral delivery. *Sci Rep* 14, 8851 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59617-z>.
- Muller, RH, Radtke, M. ve Wissing, SA (2002). İlaçların mikrokapsüllenmesinin iyileştirilmesi için nanoyapılı lipid matrisleri. *Int. J. Pharm* . 242, 121–128. doi: 10.1016/S0378-5173(02)00180-1.
- Nastiti, C., Ponto, T., Abd, E., Grice, J. E., Benson, H. A. E., & Roberts, M. S. (2017). Topical Nano and Microemulsions for Skin Delivery. *Pharmaceutics*, 9(4). doi:10.3390/pharmaceutics9040037.
- Nikjou, R., Kazemzadeh, R., Rostamnegad, M., Moshfegi, S., Karimollahi, M., Salehi, H. Effect of lavender aromatherapy on pain intensity of primary dysmenorrhea: A triple-blind randomized clinical trial. *Ann. Med. Health Sci. Res.* 2016 , 6 , 211–215. [Google Akademik] [PubMed].
- Numanoğlu Badıllı, Ulya, and Nilüfer Tarımcı. "Katı lipid nanopartiküllerin (slntm) özellikleri, farmasötik ve kozmetik alandaki uygulamaları." *Ankara Üniversitesi* (2006).
- Öztürk, A. A., Yenilmez, E., Arslan, R., Şenel, B., & Yazan, Y. (2020). Dexketoprofen trometamol loaded solid lipid nanoparticles (SLNs): Formulation, in vitro and in vivo evaluation. *Journal of Research in Pharmacy*, 24(1), 82-99. <https://doi.org/10.35333/jrp.2020.114>Park KM, Kim CK. Preparation and evaluation of flurbiprofen-loaded microemulsions for parenteral delivery, *Int. f. Pharm.*, 181, 173-179, 1999.
- Patel N, Marlow M, Lawrence MJ. Microemulsions for Aerosol Delivery, *f. Pharm. Pharmacol.*, 51 suppl., 321, 1999.

- Pokajewicz, K.; Białoń, M.; Svydenko, L.; Fedin, R.; Hudz, N. Chemical Composition of the Essential Oil of the New Cultivars of *Lavandula Angustifolia* Mill. Bred in Ukraine. *Molecules* 2021, 26, 5681. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
- Pouton CW, Porter CJ. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: Materials, methods and strategies. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2008; 60: 625–637).
- Proksch, E.; Brandner, J.M.; Jensen, J.-M. The skin: An indispensable barrier. *Exp. Dermatol.* **2008**, 17, 1063–1072. [Google Scholar] [CrossRef].
- Puglia, C., Damiani, E., Offerta, A., Rizza, L., Tirendi, G. G., Tarico, M. S., Curreri, S., Bonina, F., & Perrotta, R. E. (2014). Evaluation of nanostructured lipid carriers (NLC) and nanoemulsions as carriers for UV-filters: Characterization, in vitro penetration and photostability studies. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 51, 211–217. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.08.012>.
- R. Abdalhai, C. Kouchaji, R. Alkhatib .The effect of aromatherapy with Lavender-Neroli oil and music in management of pediatric dental anxiety: a randomized control trial *BDJ Open*, 10 (1) (2024), p. 5, 10.1038/s41405-024-00186-8.
- Ramli, S., Norhman, N., Zainuddin, N., Mohd Ja'afar, S. & Abdul Rahman, I. 2017. Nanoemulsion based palm olein as vitamin E carrier. *Malaysian Journal of Analytical Sciences* 21(6): 1399-1408.
- Rathore, S., Mukhia, S., Kumar, R. *et al.* Essential oil composition and antimicrobial potential of aromatic plants grown in the mid-hill conditions of the Western Himalayas. *Sci Rep* **13**, 4878 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31875-3>.
- Ritschel WA. Microemulsions for Improved Peptide Absorption from the Gastrointestinal Tract, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 13, 205-220, 1991.
- Rushforth, D., Sanchez-Rubio, M., Santos-Vidals, L., Wormuth, K., Kaler, E., Cuevas, R., & Puig, J. (1986). Structural study of one-phase microemulsions. *The Journal of Physical Chemistry*, 90(25), 6668-6673.
- Sankarikutty, B., Narayanan, C.S., 1993. Essential Oils/Isolation and production. *Encyclopaedia of Food Science and Nutrition*, Academic Press, pp.2185-2189.
- SCHOTT, H., *Colloidal dispersions*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, Gennaro, A. R.(ed.), USA, s. 288-314, (2000).
- Schulman, J.H., Stoeckenius, W., Prince, L.M., (1959), *J. Phys. Chem.*, 63, 1677.
- Shabir, G. A. (2003). Validation of high-performance liquid chromatography methods for pharmaceutical analysis: Understanding the differences and similarities between validation requirements of the US Food and Drug Administration, the US Pharmacopeia and the International Conference on Harmonization. *Journal of chromatography A*, 987(1-2), 57-66.
- Shagufta Kar, Pawan Gupta, Jeena Gupta .2018. Essential Oils: Biological Activity Beyond Aromatherapy. *Natural Product Sciences* 2018; 24(3): 139-147.

- Sharma AK, Garg T, Goyal AK, Rath G. Role of microemulsions in advanced drug delivery. *Artif Cells, Nanomedicine Biotechnol.* 2016;44(4):1177-1185. doi:10.3109/21691401.2015.1012261.
- Sharma, N., Antil, V., & Jain, S. (2013). Microemulsion: A review. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 23-36
- Someya T, Amagai M. Toward a new generation of smart skins. *Nat Biotechnol.* 2019 Apr;37(4):382-388. [PubMed].
- Srivastav, A. K., Karpathak, S., Rai, M. K., Kumar, D., Misra, D. P., & Agarwal, V. (2023). Lipid based drug delivery systems for oral, transdermal and parenteral delivery: Recent strategies for targeted delivery consistent with different clinical application. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 79, 104526. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104526>
- Steflitsch, W., Wolz, D., Buchbauer, G. *Aromatherapie in Wissenschaft und Praxis*, 1. baskı; Stadelmann Verlag Press: Wiggensbach, Almanya, 2013; s. 204–207.
- Sticher, O.; Heilmann, J.; Zündorf, I. Hänsel & Sticher *Pharmakognosie-Phytopharmazie*, 10. baskı; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Press: Stuttgart, Almanya, 2015; P. 673. [Google Akademik].
- Strey, R. (1994), “Microemulsions microstructure and interfacial curvature”, *Colloid.Polym. Sci.*, 272, 8, 1005-1019.
- Stubenrauch, C., Tessendorf, R., Salvati, A., Topgaard, D., Sottmann, T., Strey, R., & Lynch, I. (2008). Gelled polymerizable microemulsions. 2. Microstructure. *Langmuir*, 24(16), 8473-8482. doi:10.1021/la800918g
- Talegaonkar S, Azeem A, Ahmad F, Khar R, Pathan S, Khan Z. Microemulsions: A Novel Approach to Enhanced Drug Delivery. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2008;2(3):238-257. doi:10.2174/187221108786241679..
- Tupker, R. A., Pinnagoda, J., & Nater, J. P. (1990). The transient and cumulative effect of sodium lauryl sulphate on the epidermal barrier assessed by transepidermal water loss: inter-individual variation. *Acta Derm Venereol*, 70(1), 1-5. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1967864>.
- Ueno-Iio T, et al. Lavender essential oil inhalation suppresses allergic airway inflammation and mucous cell hyperplasia in a murine model of asthma. *Life Sci* 2014; 108(2): 109-115.
- Varia JK, Dodiya SS, Sawant KK. Cyclosporine a loaded solid lipid nanoparticles: optimization of formulation, process variable and characterization. *Curr Drug Deliv.* 2008 Jan;5(1):64-9. doi: 10.2174/156720108783331069. PMID: 18220553.
- Wilczewska, A. Z., Niemirowicz, K., Markiewicz, K. H., Car, H. 2012. "Nanoparticles as drug delivery systems". *Pharmacological Reports*, 64(5), 1020-1037.
- Yaylı N. Uçucu yağlar ve tıbbi kullanımları. 1. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi, 29-31 Mart, 2013; 1-8. Antalya, Türkiye.
- Zaidi, Z. ve Lanigan, SW.,” Skin: Structure and Function,” *Klinik pratikte dermatoloji* (Ed: Zaidi, Z. ve Lanigan, SW.), Springer Science & Business Media, London, 1-14, 2010.

Zainuddin, N., Ahmad, I., Abdul Rahman, I. & Ramli, S. 2017. Kesan penambahan limonene terhadap mikroemulsi asid oleic/Cremophor Rh 40/Transcutol/Air. Sains Malaysiana 46(10): 1797-1805.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Fatma Büşra Körhüseyin

Yabancı Dil: İngilizce

Eğitim:

İlköğretim: Satı Öztürk İlköğretim Okulu

Lise: Özel Nene Hatun Fen Lisesi

Lisans: İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Mesleki Özgeçmiş:

2015-2017: Şule Delen Eczanesi

2017-2020: Özel Karatekin Hastanesi

2022-2024: Özel Medisun Çayyolu Hastanesi

2024-(Halen): İstanbul Eczacılar Kooperatifi Etimesgut Şubesi

Mesleki Birlik Üyeliği:

3.Bölge Ankara Eczacı Odası, 2024