

**GLİKOLİK ASİT İÇEREN
MULTİPL EMÜLSİYON SİSTEMİNİN
FORMÜLASYONU VE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz.Kadriye ASLAN

**Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Kozmetoloji Bilim Dalı 'nda
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

Danışman: Doç.Dr.E.Yasemin YAZAN

Eylül 1996

Matbaa: ...

Washington, D.C. 20540-0001

**GLİKOLİK ASİT İÇEREN
MULTİPL EMÜLSİYON SİSTEMİNİN
FORMÜLASYONU VE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz.Kadriye ASLAN

**Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Öğrenim Yönetmeliği Uyarınca
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Kozmetoloji Bilim Dalı 'nda
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

Danışman: Doç.Dr.E.Yasemin YAZAN

Eylül 1996

*Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Kozmetoloji Bilim Dalı*

Ecz.Kadriye ASLAN 'ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "GLİKOLİK ASİT İÇEREN MULTİPL EMÜLSİYON SİSTEMİNİN FORMÜLASYONU VE DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü Öğrenim Yönetmeliği 'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

..20.09.1996

Üye : Doç.Dr. Sueda HEKİMOĞLU

Üye : Doç.Dr. Yasemin YAZAN

Üye : Yrd. Doç. Dr. S. Zeki USKAN

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu 'nun ...05.09.1996 gün ve18..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. M. ...
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Müdürü

...

ÖZET

Emülsiyonlar birbiri ile karışmayan sıvıların birbiri içinde dağılması ile oluşan sistemlerdir. Multipl emülsiyonlar ise Y/S ve S/Y emülsiyonlarını bir arada bulandıran emülsiyon içinde emülsiyonlardır. Multipl emülsiyon sistemlerinin oluşması için en az bir hidrofilik ve bir lipofilik sürfektana ihtiyaç vardır.

Sistemin kararlı olabilmesi için hazırlama yöntemi, kullanılan aletler, seçilen yağ ve sürfektanlar, bunların konsantrasyonu ve sıcaklık oldukça önemlidir.

Çalışmamızda glikolik içeren multipl emülsiyon çift basamaklı üretim yöntemi ile ABİL EM90 lipofilik sürfektanı, Synperonic hidrofilik sürfektanı ve yağlı faz olarak mineral yağ (parafin likit) kullanarak gerçekleştirilmiştir.

Hazırlanan multipl emülsiyonun (S/Y/S) homojen bir krem kıvamında ve görünümünde olduğu saptanmıştır. Dış fazının su olup olmadığı su ile seyreltilerek belirlenmiştir. Işık mikroskobu altında 1000 büyütme ile multipl damlalar gözlenmiş ve mikrofotografı çekilmiştir. Lazer kırınım cihazı kullanılarak primer ve multipl emülsiyon damlalarının ortalama globül büyüklüğü ve dağılımı saptanmıştır. Ayrıca multipl emülsiyonun pH 'sı ölçülmüştür.

Hazırladığımız primer ve multipl emülsiyonda stabilite testleri yapılmıştır. Bu testler mikroskobik test, santrifügasyon, reolojik analiz, sıcaklık etkisi ve mikrobiyolojik stabilite testleridir.

Tüm bu testler sonucunda kararlı bir emülsiyon sistemi oluşturduğu bulunan multipl emülsiyonun cilt üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Bu araştırmanın sonucunda, formüle edilen multipl emülsiyon sisteminin kuru cilt için uygun ve esnekliği artırıcı özellikte olduğu düşünülmüştür.

SUMMARY

Emulsions are systems produced by the dispersion of immiscible liquids. Multiple emulsions are emulsions of emulsions which contain o/w and w/o systems together. There is a need of at least one hydrophilic and one lipophilic surfactant for the formation of the multiple emulsion systems.

For the systems to be stable, preparation method, apparatus used, oils and surfactants selected and their concentration and the temperature are of great importance.

In our study, multiple emulsion containing glycolic acid has been produced with double-step procedure using the lipophilic surfactant, ABIL EM 90; hydrophilic surfactant, Synperonic; and mineral oil (liquid paraffine) as the oily phase.

Multiple emulsion prepared has been determined to be with the consistency and appearance of a homogeneous cream. The external phase has been controlled by dilution with water to check whether it is aqueous or not. Multiple globules have been observed and photographed under a light microscope with a magnification of 1000. The globule sizes and distribution of primary and multiple emulsions have been determined using laser diffraction apparatus. Besides, the pH of the multiple emulsion has been measured.

Stability test have been performed on the primary and multiple emulsions prepared. These tests include the microscopic test, centrifugation, rheological analysis, effect of temperature and microbiological stability tests.

The effects of the multiple emulsion, which was found to produce a stable emulsion system at the end of all those tests, have been investigated on the skin.

As a result of this research, the multiple emulsion formulated has been thought to be appropriate for dry skin and contribute to the elasticity.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince göstermiş olduğu desteklerinden dolayı Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof.Dr.Kemal Hüsnu Can BAŞER 'e,

Anlayış ve hoşgörüsü ile çalışmalarımı destekleyen Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Erden GÜLER 'e,

Değerli bilgi ve önerilerini benden esirgemeyen, yapıcı eleştirileri ile çalışmalarımın ilk gününden itibaren beni yönlendiren, engin anlayış ve iyi niyet göstererek her zaman yardımcı olan tez danışmanım Sayın Hocam Doç.Dr.Yasemin YAZAN 'a,

Çalışmalarım süresince daima yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm Farmasötik Teknoloji ve Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi çalışanlarına,

Çalışmalarımda damlacık boyut ölçümlerinde yardımcı olan Anadolu Üniversitesi Çevre Mühendisliği Bölümü Öğretim Görevlisi Dr.Tunay DÖĞEROĞLU 'na,

Mikroskop altında yapılan fotoğraf çekimlerindeki yardımlarından dolayı Osmangazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü 'nden Yrd.Doç.Dr.Merih ZEYTİNOĞLU 'na,

Yapılan mikrobiyolojik çalışmalarımıda yardımcı olan Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 'nda Prof.Dr.Yurdanur AKGÜN 'e ve bölümde Araştırma Görevlisi Dr.Sena KAPTANOĞLU 'na

İnvivo çalışmalarına gönüllü olarak katılan Prof.Dr.Kevser EROL 'a, Doç.Dr.Ülker ÖĞÜTVEREN 'e, Dr.Rabia KARAGÖZ 'e, Biyokimya uzmanı Meral SARIKARDEŞOĞLU 'na, Ecz.Sevda SARIKARDEŞOĞLU 'na, Yrd.Doç.Dr. Berrin BOZAN 'a, Ecz.Gülten KALAVA 'ya, ve Seçil HOŞGÖR 'e,

Manevi destekleri, sonsuz anlayış ve hoşgöruları ile daima yardımcı olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	IV
SUMMARY	V
TEŞEKKÜR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII-XI
ÇİZELGELER DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KURAMSAL KISIM	2
2.1. Multipl Emülsiyonlar	2
2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi	2
2.1.2. Multipl Emülsiyon Hazırlamak İçin Kullanılan Yardımcı Maddeler ...	3
2.1.3. Multipl Emülsiyon Hazırlama Yöntemleri	7
2.1.4. Multipl Emülsiyondan Etken Madde Çıkışı	10
2.1.5. Multipl Emülsiyonun Özelliklerinin Belirlenmesi	12
2.1.6. Multipl Emülsiyonun Stabilizasyonu	13
2.1.7. Multiple Emülsiyonun Saklanması ve Korunması	22
2.1.8. Multipl Emülsiyonların Uygulanmaları	23
2.2. Alfa hidroksi asitler (Glikolik asit).....	24
2.3. Petrolatum	28
3. DENEYSEL KISIM	30
3.1. Araç ve Gereçler	30
3.1.1. Kullanılan Maddeler	30
3.1.2. Kullanılan Aletler	30
3.2. Yöntem ve Deneyler	31
3.2.1. Multipl Emülsiyon	31
3.2.1.1. Hazırlama Yöntemi	31
3.2.1.2. Multipl Emülsiyonların Özelliklerinin Belirlenmesi	31
3.2.1.3. Multipl Emülsiyonlarda Yapılan Stabilite Testleri	32
3.2.1.4. Multipl Emülsiyonun Cilt Üzerindeki Analizleri	33
4. BULGULAR	35
4.1. Multipl Emülsiyon Deneylerinin Bulguları	35
4.1.1. Multipl Emülsiyonların Özelliklerinin Belirlenmesi	35
4.1.2. Multipl Emülsiyonların Stabilite Testleri.....	40
4.1.3. Multipl Emülsiyonların Cilt Üzerindeki Analizleri	41
5. GENEL SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR	227
5.1. Multipl Emülsiyonun Hazırlanması	227
5.2. Multipl Emülsiyonun Özelliklerinin Belirlenmesi	228
5.3. Multipl Emülsiyonlarda Yapılan Stabilite Testleri	229
5.4. Cilt Üzerindeki Analiz	232
5.KAYNAKLAR	237
ÖZGEÇMİŞ	244

EKİLLER DİZİNİ

1. Multipl emülsiyonun şematik gösterimi	2
2. Çift basamaklı yöntem ile emülsiyon hazırlanması	8
3. Faz değişimi yöntemi ile emülsiyon hazırlanması	9
4. Üçlü faz diyagramı yöntemi ile emülsiyon hazırlanması	9
5. Difüzyon iliserbestleşme mekanizmasının gösterimi	10
6. Kırılma ile serbestleşme mekanizmasının gösterimi	12
7. Stabiliteyi etkileyen mekanizmalar	15
1. Gönüllü Protokolü	34
1. Primer emülsiyonun mikrofotografı (1000x)	35
2. Multipl emülsiyonun mikrofotografı (1000x)	36
3. Multipl emülsiyonun mikrofotografı (1000x)	36
4. Multipl emülsiyonun mikrofotografı (1000x)	37
5. Primer emülsiyonun damlacık iriliği dağılımı	38
6. Multipl emülsiyonun damlacık iriliği dağılımı	39
7. Multipl emülsiyonda viskozite ile kayma hızı ilişkisi	42
8. Multipl emülsiyonda viskozite ve rpm ilişkisi	43
9. Multipl emülsiyonda % tork ile kayma hızı ilişkisi	44
10. Multipl emülsiyonda kayma gerilimi ile kayma hızı ilişkisi	45
11. Multipl emülsiyonda kayma gerilimi ile kayma hızının Lineer ilişkisi	46
12. Multipl emülsiyonda viskozite ile rpm lineer ilişkisi	47
13. Multipl emülsiyonda kayma gerilimi ile kayma hızının kareköksel ilişkisi	48
14. Y.Y. 'nin 1 Günlük Multipl Emülsiyon Uygulamasındaki Cilt Nemi ve Sebum Değerleri	50
15. Y.Y. 'nin Alın Değerleri	52
16. Y.Y. 'nin Yanak Değerleri	54
17. Y.Y. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. a: Bazal	55
17. Y.Y. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. b: 1. Hafta	56
17. Y.Y. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. c: 2. Hafta	57
17. Y.Y. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. d: 3. Hafta	58
17. Y.Y. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. e: 4. Hafta	59
18. Y.Y. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. a: Bazal	60
18. Y.Y. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. b: 1. Hafta	61
18. Y.Y. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. c: 2. Hafta	62
18. Y.Y. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. d: 3. Hafta	63
18. Y.Y. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. e: 4. Hafta	64
19. K.A. 'nin 1 Günlük Multipl Emülsiyon Uygulamasındaki Cilt Nemi ve Sebum Değerleri	66
20. K.A. 'nin Alın Değerleri	68
21. K.A. 'nin Yanak Değerleri	70
22. K.A. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. a: Bazal	71
22. K.A. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. b: 1. Hafta	72
22. K.A. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. c: 2. Hafta	73
22. K.A. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. d: 3. Hafta	74
22. K.A. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. e: 4. Hafta	75
23. K.A. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. a: Bazal	76
23. K.A. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. b: 1. Hafta	77
23. K.A. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. c: 2. Hafta	78
23. K.A. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. d: 3. Hafta	79
23. K.A. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. e: 4. Hafta	80

4.24. R.K. 'nin 1 Günlük Multipl Emülsiyon Uygulamasındaki Cilt Nemi ve Sebum Değerleri	82
4.25. R.K. 'nin Alın Değerleri	84
4.26. R.K. 'nin Yanak Değerleri	86
4.27. R.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. a: Bazal	87
4.27. R.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. b: 1. Hafta	88
4.27. R.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. c: 2. Hafta	89
4.27. R.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. d: 3. Hafta	90
4.27. R.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. e: 4. Hafta	91
4.28. R.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. a: Bazal	92
4.28. R.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. b: 1. Hafta	93
4.28. R.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. c: 2. Hafta	94
4.28. R.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. d: 3. Hafta	95
4.28. R.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. e: 4. Hafta	96
4.29. M.S. 'nin 1 Günlük Multipl Emülsiyon Uygulamasındaki Cilt Nemi ve Sebum Değerleri	98
4.30. M.S. 'nin Alın Değerleri	100
4.31. M.S. 'nin Yanak Değerleri	102
4.32. M.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. a: Bazal	103
4.32. M.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. b: 1. Hafta.....	104
4.32. M.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. c: 2. Hafta	105
4.32. M.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. d: 3. Hafta.....	106
4.32. M.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. e: 4. Hafta	107
4.33. M.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. a: Bazal.....	108
4.33. M.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. b: 1. Hafta	109
4.33. M.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. c: 2. Hafta.....	110
4.33. M.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. d: 3. Hafta	111
4.33. M.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. e: 4. Hafta	112
4.34. B.B. 'nin 1 Günlük Multipl Emülsiyon Uygulamasındaki Cilt Nemi ve Sebum Değerleri	114
4.35. B.B. 'nin Alın Değerleri	116
4.36. B.B. 'nin Yanak Değerleri	118
4.37. B.B. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. a: Bazal	119
4.37. B.B. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. b: 1. Hafta	120
4.37. B.B. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. c: 2. Hafta	121
4.37. B.B. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. d: 3. Hafta	122
4.37. B.B. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. e: 4. Hafta	123
4.38. B.B. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. a: Bazal	124
4.38. B.B. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. b: 1. Hafta.....	125
4.38. B.B. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. c: 2. Hafta	126
4.38. B.B. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. d: 3. Hafta	127
4.38. B.B. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. e: 4. Hafta	128
4.39. K.E. 'nin 1 Günlük Multipl Emülsiyon Uygulamasındaki Cilt Nemi ve Sebum Değerleri	130
4.40. K.E. 'nin Alın Değerleri	132
4.41. K.E. 'nin Yanak Değerleri	134
4.42. K.E. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. a: Bazal	135
4.42. K.E. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. b: 1. Hafta	136
4.42. K.E. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. c: 2. Hafta	137
4.42. K.E. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. d: 3. Hafta	138
4.42. K.E. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. e: 4. Hafta	139
4.43. K.E. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. a: Bazal	140
4.43. K.E. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. b: 1. Hafta	141

4.43. K.E. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. c: 2. Hafta	142
4.43. K.E. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. d: 3. Hafta	143
4.43. K.E. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. e: 4. Hafta	144
4.44. Ü.Ö. 'nün 1 Günlük Multipl Emülsiyon Uygulamasındaki Cilt Nemi ve Sebum Değerleri	146
4.45. Ü.Ö. 'nün Alın Değerleri	148
4.46. Ü.Ö. 'nün Yanak Değerleri	150
4.47. Ü.Ö. 'nün Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. a: Bazal	151
4.47. Ü.Ö. 'nün Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. b: 1. Hafta	152
4.47. Ü.Ö. 'nün Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. c: 2. Hafta	153
4.47. Ü.Ö. 'nün Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. d: 3. Hafta	154
4.47. Ü.Ö. 'nün Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. e: 4. Hafta	155
4.48. Ü.Ö. 'nün Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. a: Bazal	156
4.48. Ü.Ö. 'nün Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. b: 1. Hafta	157
4.48. Ü.Ö. 'nün Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. c: 2. Hafta	158
4.48. Ü.Ö. 'nün Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. d: 3. Hafta	159
4.48. Ü.Ö. 'nün Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. e: 4. Hafta	160
4.49. S.S. 'nin 1 Günlük Multipl Emülsiyon Uygulamasındaki Cilt Nemi ve Sebum Değerleri	162
4.50. S.S. 'nin Alın Değerleri	164
4.51. S.S. 'nin Yanak Değerleri	166
4.52. S.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. a: Bazal	167
4.52. S.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. b: 1. Hafta	168
4.52. S.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. c: 2. Hafta	169
4.52. S.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. d: 3. Hafta	170
4.52. S.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. e: 4. Hafta	171
4.53. S.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. a: Bazal	172
4.53. S.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. b: 1. Hafta	173
4.53. S.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. c: 2. Hafta	174
4.53. S.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. d: 3. Hafta	175
4.53. S.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. e: 4. Hafta	176
4.54. S.H. 'nin 1 Günlük Multipl Emülsiyon Uygulamasındaki Cilt Nemi ve Sebum Değerleri	178
4.55. S.H. 'nin Alın Değerleri	180
4.56. S.H. 'nin Yanak Değerleri	182
4.57. S.H. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. a: Bazal	183
4.57. S.H. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. b: 1. Hafta	184
4.57. S.H. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. c: 2. Hafta	185
4.57. S.H. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. d: 3. Hafta	186
4.57. S.H. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. e: 4. Hafta	187
4.58. S.H. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. a: Bazal	188
4.58. S.H. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. b: 1. Hafta	189
4.58. S.H. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. c: 2. Hafta	190
4.58. S.H. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. d: 3. Hafta	191
4.58. S.H. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. e: 4. Hafta	192
4.59. G.K. 'nin 1 Günlük Multipl Emülsiyon Uygulamasındaki Cilt Nemi ve Sebum Değerleri	194
4.60. G.K. 'nin Alın Değerleri	196
4.61. G.K. 'nin Yanak Değerleri	198

4.62. G.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. a: Bazal	199
4.62. G.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. b: 1. Hafta	200
4.62. Y.Y. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. c: 2. Hafta	201
4.62. Y.Y. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. d: 3. Hafta	202
4.62. Y.Y. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri. e: 4. Hafta	203
4.63. G.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. a: Bazal	204
4.63. G.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. b: 1. Hafta	205
4.63. Y.Y. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. c: 2. Hafta	206
4.63. G.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. d: 3. Hafta	207
4.63. G.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri. e: 4. Hafta	208
4.64. Y.Y 'nin Panel Test Sonuçları	210
4.65. K.A. 'nin Panel Test Sonuçları	210
4.66. R.K. 'nin Panel Test Sonuçları	211
4.67. M.S. 'nin Panel Test Sonuçları	211
4.68. B.B. 'nin Panel Test Sonuçları	212
4.69. K.E. 'nin Panel Test Sonuçları	212
4.70. Ü.Ö. 'nün Panel Test Sonuçları	213
4.71. S.S. 'nin Panel Test Sonuçları	213
4.72. S.H. 'nin Panel Test Sonuçları	214
4.73. G.K. 'nin Panel Test Sonuçları	214
4.74. Panel Test Sonuçlarının Ortalaması	215

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1	Primer Emülsiyonun Damlacık İriliği Dağılımı	39
Çizelge 4.2	Multipl Emülsiyonun Damlacık İriliği Dağılımı	40
Çizelge 4.3	Primer ve Multipl Emülsiyonlarda Sıcaklığa Bağlı Görülen Farklılıklar.....	41
Çizelge 4.4	Multipl Emülsiyonun Reolojik Parametreleri	41
Çizelge 4.5	Multipl Emülsiyon Uygulanmasında pH Değerleri	209
Çizelge 4.6	Multipl Emülsiyon Uygulanmasının Ardından Saptanan Deri pH Değerlerinin İstatistiksel Analiz Sonuçları ($\alpha=0.05$)	216
Çizelge 4.7	Multipl Emülsiyon un 1 Günlük Uygulanmasında Cilt Nemi ve Sebum Değerleri	217
Çizelge 4.8	Multipl Emülsiyon Uygulanmasında Cilt Nemi ve Sebum Değerleri	218
Çizelge 4.9	Multipl Emülsiyon Uygulanmasının Ardından 24 Saatlik Cilt Nemi ve Sebumu Artış Yüzdelerinin İstatistiksel Analiz Sonuçları ($\alpha=0.05$)	219
Çizelge 4.10	Multipl Emülsiyon Uygulanmasının Ardından 4 Haftalık Cilt Nemi ve Sebumu Artış Yüzdelerinin İstatistiksel Analiz Sonuçları ($\alpha=0.05$)	220
Çizelge 4.11	Multipl Emülsiyon Uygulanmasının Ardından Saptanan Elastisite Değerleri.....	221
Çizelge 4.12	Multipl Emülsiyon Uygulanmasının Ardından Saptanan Kaba Elastisite Değerleri.....	222
Çizelge 4.13	Multipl Emülsiyon Uygulanmasının Ardından Saptanan Net Elastisite Değerleri	223
Çizelge 4.14	Multipl Emülsiyon Uygulanmasının Ardından Saptanan Elastisite Değerlerinin İstatistiksel Analiz Sonuçları	224
Çizelge 4.15	Multipl Emülsiyon Uygulanmasının Ardından Saptanan Kaba Elastisite Değerlerinin İstatistiksel Analiz Sonuçları ($\alpha=0.05$)	225
Çizelge 4.16	Multipl Emülsiyon Uygulanmasının Ardından Saptanan Net Elastisite Değerlerinin İstatistiksel Analiz Sonuçları ($\alpha=0.05$)	226

Giriş ve Amaç

Multipl emülsiyon üzerine bir çok bilim adamı ve araştırmacı çeşitli çalışmalarda bulunmuştur. İlaç ve kozmetik sanayinde multipl emülsiyondan yararlanılabileceğini belirtmişlerdir.

Multipl emülsiyonların tercih sebebi etken maddeyi geç salıvermeleri, bir çok geçimsiz maddenin bir arada verilebilmesidir.

Multipl emülsiyonlar, emülsiyon içinde emülsiyon olarak bilinen heterojen sistemlerdir. Etken madde en iç faz içinde olabilir. Bu sistemlerin uzun süreli stabiliteleri tam olarak sağlanamamıştır. Bu konu üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Çalışmamızda multipl emülsiyon (S/Y/S) cildin yağını, nemini ve elastisitesini artırma özelliğinde olan AHA 'ların en basiti glikolik asit kullanarak kozmetik özellik taşıyan bir krem formülasyonu hazırlamaktır. Formülasyonumuzun yağlı fazında iritan olmayan ve nemlendirme özelliği olan mineral yağ kullanılmıştır. Multiple emülsiyonun dış fazına mikrobiyolojik üremelerin engellenmesi için metil paraben eklenmiştir. Ayrıca emülsiyonun pH 'sını ayarlamak için trietanolamin eklenmiştir.

Hazırlanan multipl emülsiyon sisteminin viskoelastik özelliklerini belirlemek ve belli koşullar altındaki akış özelliklerini saptamak amacıyla reolojik deneyler gerçekleştirilmiştir.

Hazırlanan multipl emülsiyon sistemine bütün stabilite testleri yapılmıştır.

Çalışmamızın ana amacı, glikolik asit içeren multipl emülsiyon formülasyonunu oluşturmak ve oluşturduğumuz bu formülasyonu fiziksel, kimyasal, stabilite testlerinden geçirmek daha sonra da bu formülasyonun cilt üzerindeki etkilerini invivo çalışmalarla gerçekleştirmektir.

2. KURAMSAL KISIM

2.1. Multipl Emülsiyonlar

2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi

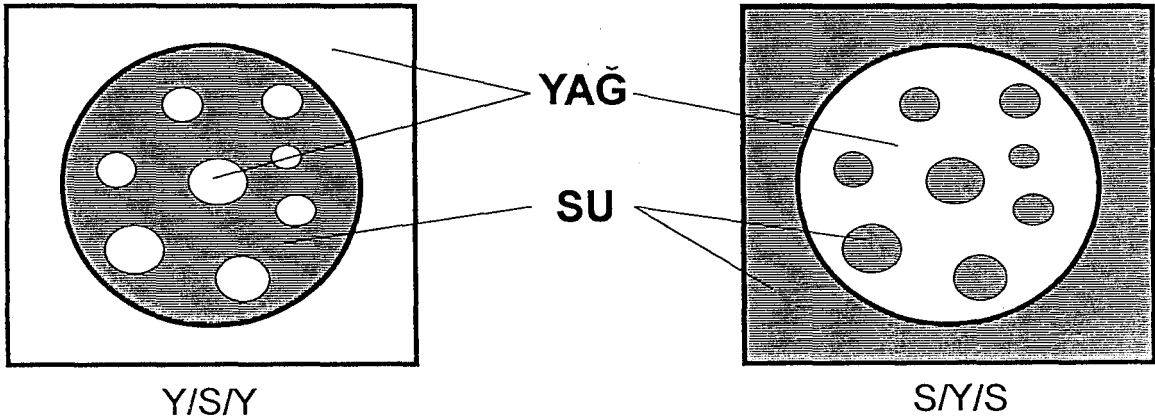
Emülsiyonlar heterojen sistemler olarak tanınırlar. Birbiri ile karışmayan iki sıvıdan birinin diğeri içinde dağılmasıyla oluşur. Bunlar su-içinde-yağ (Y/S) veya yağ-içinde-su (S/Y) şeklinde olabilir. Damlacık büyüklükleri yaklaşık 1 mikrometre 'dir. Bu sistemler düşük termodinamik stabilitelidirler (26,83).

Multipl emülsiyonlar sulu bir ortam içinde dağılmış yağ damlacıklarından ve onun içindeki küçük su damlacıklarından oluşan sistemlerdir. Bu sistemde iç fazı oluşturan damlacıklar etken madde içerebilirler. Damlacıklar etken maddeyi dış faza yavaş yavaş verirler.

Multipl emülsiyonlar kompleks sistemlerdir. Emülsiyon içinde emülsiyon olarak da anılırlar. Aynı formül içinde birbirleriyle geçinmeyen maddeleri bir arada bulundurabilirler (45,56).

Multipl emülsiyonlar su-içinde-yağ-içinde-su (S/Y/S) veya yağ-içinde-su-içinde-yağ şeklinde olabilirler (83).

Şekil 2.1 'de her iki multipl emülsiyon tipi gösterilmiştir:



Şekil 2.1 Multipl Emülsiyonların Şematik Gösterimi

Multipl emülsiyonlarda iki sıvı faz aynı ise (S/Y/S) basit multipl emülsiyon olarak tanımlanır. Eğer sıvı fazlar farklı ise (S₁/Y/S₂) olarak gösterilir. Buradaki S₁ sulu fazı, S/Y emülsiyonun iç fazını, S₂ de dış sulu fazı oluşturur (12,83).

Emülsiyonlar çok eskiden beri bilinmektedir. Galenus, balmumunun emülsifiye edici özelliğinden yararlanarak, İngiltere 'de Grew, yağı yumurta ile karıştırarak emülsiyon tipi preparatlar hazırlamıştır (30).

Siefritz (23), petrolatum, su ve O-toluidini karıştırarak multipl emülsiyonu oluşturmuş ve bu multipl emülsiyonun mikroskopta resmini çekerek ilk olarak multipl emülsiyon damlacıklarını görüntülemiştir.

Herbert (23), multipl emülsiyon üzerinde çalışmalar yapmıştır. Bu sistemi grip virüsüne karşı antijeni aşılama amacı ile kullanmıştır.

Whitehill (20), multipl emülsiyonların biyofarmasötik kullanım potansiyellerinden yararlanılabileceğini bulmuştur.

Taylor (20), aşıların kullanımında bu sistemden yararlanmıştır. İlaç taşıyıcı sistem olarak da (Elson, Collings, Benoy, Brodin de) kullanılmıştır. May ve Li (20), enzimlerin hareketsizleştirilmesinde multipl sistemden yararlanmıştır.

2.1.2. Multipl emülsiyon hazırlamak için kullanılan yardımcı maddeler

2.1.2.1. YAĞLAR:

Multipl emülsiyonların yapımında genellikle hidrokarbonlar, balmumu, silikonlar, esterler ve trigliseridler kullanılmaktadır (83).

Rafine edilmiş hidrokarbon yağlarının yanında Squalene de kullanılmıştır. İç fazdaki yağ tabakasından ilacın kontrollü bir şekilde serbest bırakılması için çeşitli yağlar denenmiştir. Bunlar, uzun zincirli yağ asitleri, izopropil oleat veya miristat ve bitkisel yağlardan yer fıstığı, susam yağı, zeytin yağı, mısır yağı, hint yağı, jojoba yağı ve araşit yağıdır. Bu yağlar multipl emülsiyonun fizikokimyasal özelliklerini değiştirmek için kullanılmıştır. Aynı zamanda yağlı membrandan etken madde çıkış hızının incelenmesinde de bu sistemler denenmiştir (51).

Yağlı fazın konsantrasyonu, kullanılan yağın fizikokimyasal karakterine bağlıdır. Yağların yoğunlukları ve vizkoziteleri multipl emülsiyonun hareketini etkiler (83).

Croda chemicals, Geole, Humberide multipl emülsiyonların yağlı fazını oluşturmak üzere izopropil miristat 'ı kullanmışlardır (21,22).

Davis ve Walker 'in (23), çalışmaları bize multipl emülsiyonların damlalarının şekilleri ve adetlerinin kullanılan yağ ile ilgili olduğunu göstermiştir. Yağlı fazda kullanılan uzun zincirli hidrokarbonlar bazen yağ alkollerini, balmumu, katıksız hidrokarbonlarla karıştırılmış ve daha katı yağlı membran oluşturmak için kullanılmıştır (60).

Matsumato ve arkadaşları (23), yağlı fazda mineral yağları kullanmayı tercih etmişlerdir.

2.1.2.2. Sümfektanlar

Multipl emülsiyonların stabilitelelerinin iyi olabilmesi için sümfektanlara ihtiyaç vardır. Sümfektanlar anyonik, katyonik veya noniyonik olabilirler (23). Multipl emülsiyon yapımında en az iki sümfektan gereklidir: Primer emülsiyon için lipofilik sümfektan, bu emülsiyonun multipl emülsiyonda dağılması için ise hidrofilik sümfektan.

a- Doğal Sümfektanlar:

Karbonhidratlar: Bu maddeler daha çok Y/S emülsiyonlarını stabilize etmek için kullanılmıştır. Etkileri vizkoziteyi arttırmak ve dispersiyon globüllerinin etrafında film tabakası oluşturmak suretiyle olmaktadır. Bu gruptaki sümfektanlara örnek olarak, arap zamkı, kitre zamkı, agar, metil selüloz, karboksimetil selülozun sodyum tuzu, verilebilir.

Doğal proteinlerden jelatin, kolesterol ve esterleri, lanolin ve saponin de yüzey etkilerinden dolayı kullanılabilir (2,30).

b- Anyonik Sümfektanlar:

Bunların lipofil grubu negatif yüklüdür. Sabun ve sabun sınıfı maddelerdir (8). Sabun en iyi ve en eski bilinen sümfektandır. Alkali ve amin sabunlar Y/S emülsiyonlarının stabilizasyonunda kullanılır (28).

En önemli dezavantajı sert su ile kalsiyum sabunu teşkil etmesi ve bunun emülsiyonda inversiyon ve nadir olarak faz ayrışımı meydana getirmesidir. Diğer bir dezavantajı da sabunların asitlerle geçimsiz olmasıdır. Asit ilavesiyle sabun bozulur ve emülsiyon parçalanır. Tatları ve ishal yapmaları nedeniyle dahilen kullanılan emülsiyonlarda kullanılmamalıdır (2,30).

SÜLFATLAR

SÜLFOKSİNATLAR

Bu gruba toprak alkali metallerin yağ asidi tuzları da girer. Bunlar, kalsiyum oleat, çinko stearat, alüminyum stearat'tır. Sülfirik asit esterleri ve sulfonlu bileşikler de bu gruba girmektedirler. Bunlara örnek olarak Türk kırmızısı yağı, sodyum lauril sülfat, lauril sülfat trietonolamin, sodyum setil sülfat, dioktil sulfo suksinat sayılabilir.

c- Katyonik sürfektanlar

Lipofil grubu pozitif yüklüdür. Düşük pH 'da tesir gstememesi ve sert sudan etkilenmemesi gibi özelliklerinden dolayı kozmetik emülsiyonların ve bilhassa deri preparatlarının hazırlanmasında geniş ölçüde kullanılmıştır. Bunlar bakterisit etkilidir. Özellikle gram (+) bakterilere karşı etkilidirler (2,30).

Katyonik yüzey etken maddeler, sabunlarla ve anyonik maddelerle etkileşmezler. Ancak diğer yüzey aktif maddelerin çoğundan daha fazla deriye zararlıdırlar. Emülsiyon hazırlanmasında kullanılan önemli bir katyonik sürfektan, benzalkonyumklorr 'dr. Bu da insan derisinde rahatsızlık verici olarak nitelendirilmese de toksik özellik taşır (2).

d- Non İyonik Srfektanlar:

Bu bileşikler iyonize olmadıkları için suyun sertliğinden ve pH 'dan etkilenmez. Nötral polar maddelerdir. Hidrofil ve hidrofob grupları vardır. Anyonik ve katyonik sürfektanların kullanılmadığı yerde kullanılırlar. Bu grupta lauril alkol, miristil alkol, stearyl alkol sayılabilir. Bunların yanısıra sorbitan monoleat (Span), polioksietilensorbitan monoleat (Tween) ve polietilen oksit eter ve yağ asidi, polietilen oksit esterleri, polietilen glikol vardır (2,13,22).

Gıda, ilaç ve kozmetik alanında noniyonik sürfektanlar tercih edilmektedir (4). Bunun da nedeni bu sürfektanların daha az toksik olmaları ve diğer bileşenlerle daha az etkileşim göstermesidir.

Matsumata (20), non iyonik sürfektanların iyonik srfektanlara oranla daha iyi multipl damlacıkları oluşturduğunu görmüştür.

Sürfektan seçimine karar vermek için kullanılan başlıca yöntem Hidrofilik-Lipofilik-Balans (HLB) hesaplanmasıdır (16,83).

HLB hesaplanması için tek tek sürfektanların molekül yapılarının bilinmesi gerekir (79). Multipl emülsiyon hazırlarken optimum stabiliteyi elde etmek için farklı HLB değerli, sürfektanları karıştırmalıyız (20).

S/Y/S emülsiyonları için optimal HLB değeri primer sürfektan için 2, sekonder sürfektan için 6-16 'dır (83). Multipl sistemlerin stabilitesi için sekonder sürfektan, primer srfektanın 1/5 'i kadar olmalıdır ve HLB değeri 10 'dan az olmamalıdır. Eğer bu değer yüksekse fazlar arası geçiş olur ve emülsiyonun düzeni bozulur (83).

Karışımdaki HLB değeri Frenkel 'in eşitliğiyle bulunabilir.

$$\text{HLB karışım} = \frac{\text{HLB}_1 \cdot \emptyset (S/Y/S) \times P \% 1 + \text{HLB}_2 \cdot P_2}{\emptyset (S/Y/S) \cdot P \% 1 + P \% 2}$$

HLB karışım = Sürfektan karışımının HLB değeri

HLB₁ ve HLB₂ = Birinci ve ikinci sürfektanların HLB değeri

P %1 ve P%2 = Birinci ve ikinci sürfektanların yüzdesi

$\emptyset(S/Y/S)$ = S/Y emülsiyonunun, S/Y/S multipl emülsiyonundaki faz hacmi

Friberg ve Mandell (69), multipl emülsiyonda non iyonik sürfektan olarak P-ksilen ve oktilamin kullanmışlardır.

En çok kullanılan non iyonik sürfektanlar şunlardır: Sorbitan monolaurat (Tween 20), sorbitanmono palmitat (Tween 40), sorbitan monooleat (Span 80), polyester (hypermer A 60), etoksillenmiş polipropilen oksit (synperonic PEF 127).

2.1.2.3 Sulu faz

Sulu faz olarak distile su veya deiyonize su kullanılabilir. Sulu faza tat düzelticiler, koku düzelticiler ve mikroorganizma üremesini engelleyen maddeler ilave edilebilir (28).

2.1.2.4. Yardımcı Maddeler

Multipl emülsiyonların stabilitesini sağlamak ve daha büyük yağ damlaları elde etmek için başka maddelere gereksinim duyulabilir.

Matsumoto (10), % 0,5 Polysorbate 20 'yi dış sulu fazda kullanarak daha büyük damlacıklar elde etmiştir (10,41).

Sulu faza eklenebilecek maddeler:

a- Yüzeyler arası filmi sağlamlaştıran stabilizatörler:

Brodin (20), sulu faza eklenen sodyum klorür 'ün yüzeyler arası bariyeri güçlendirdiğini ve dolayısıyla etken madde transferinde daha etkin mekanik bir bariyer oluşturduğunu öne sürmüştür (41).

b- Mikrobik gelişmelerden koruyucular ve antioksidanlar:

Emülsiyonlarda etken madde dışındaki bütün maddeler mikroorganizmaların üremesini kolaylaştırıcı maddelerdir. Bunun için sistemin bir antimikrobik madde ilavesiyle mutlaka korunması gereklidir.

Kozmetik preparatlarda çok kullanılan antimikrobik maddeler sorbik asit, benzoik asit, benzoik asit esterleri ve tuzlarıdır. Kloroform da antimikrobik etki gösterir fakat fazla tercih edilmez (26).

Metil paraben (Nipagin) de mikroorganizmaların oluşmasını engeller. Yaklaşık % 0,20 - % 0,25 oranında sulu faza ilave edilir (69).

Emülsiyonlarda oksidasyon oluşmasına başlıca neden karıştırma sırasında giren havanın içindeki oksijendir (34).

Emülsiyonların yağ fazlarının oksidasyondan korunması için en çok kullanılan antioksidanlar şunlardır: Askorbik asit (% 0,01 - 0,05), amil gallat, propil gallat (% 0,05-0,1) (34).

c- Stabilitayı arttırmak için kullanılan maddeler:

Multipl emülsiyonların dayanıklı olması için sulu faza klorheksidin diasetat ve sodyum laktat ilave edilmiştir (56).

Sodyum laktat iki mekanizma ile kendini gösterir. Birincisi iç damlacıkların şişmesi ve yağ tabakasında bozulma ki bu ozmotik basıncın ayarlanmasıyla kontrol altına alınabilir. İkincisi ise elektrolitlerin yağ tabakasından geçişi ki difüzyonun ayarlanması ile kontrol altına alınır (56).

Multipl emülsiyonların stabilitelerini arttırmak için sulu faza eklenen maddelerden diğerleri kitre zamkı, jelatin, polivinilpirolidon ve sorbitan monooleat'tır (82).

Bunların yanında glukoz ve gliserol madde geçişinin kontrolü için sulu faza ilave edilmiştir (79).

d- pH değışikliklerinde laktik asit ve sodyum fosfat kullanılabilir (8).

2.1.3. Multipl emülsiyon hazırlama yöntemleri:

Dört farklı metotla multipl emülsiyon hazırlamak mümkündür.

2.1.3.1. Çift basamaklı üretim tekniği:

Bu yöntem en fazla kullanılan yöntemdir. Birinci basamakta S/Y emülsiyonu oluşturulur. İkinci basamakta hidrofilik sürfektan ilave edilmiş su içine elde edilen S/Y emülsiyonu eklenerek S/Y/S tipi multipl emülsiyon elde edilir.

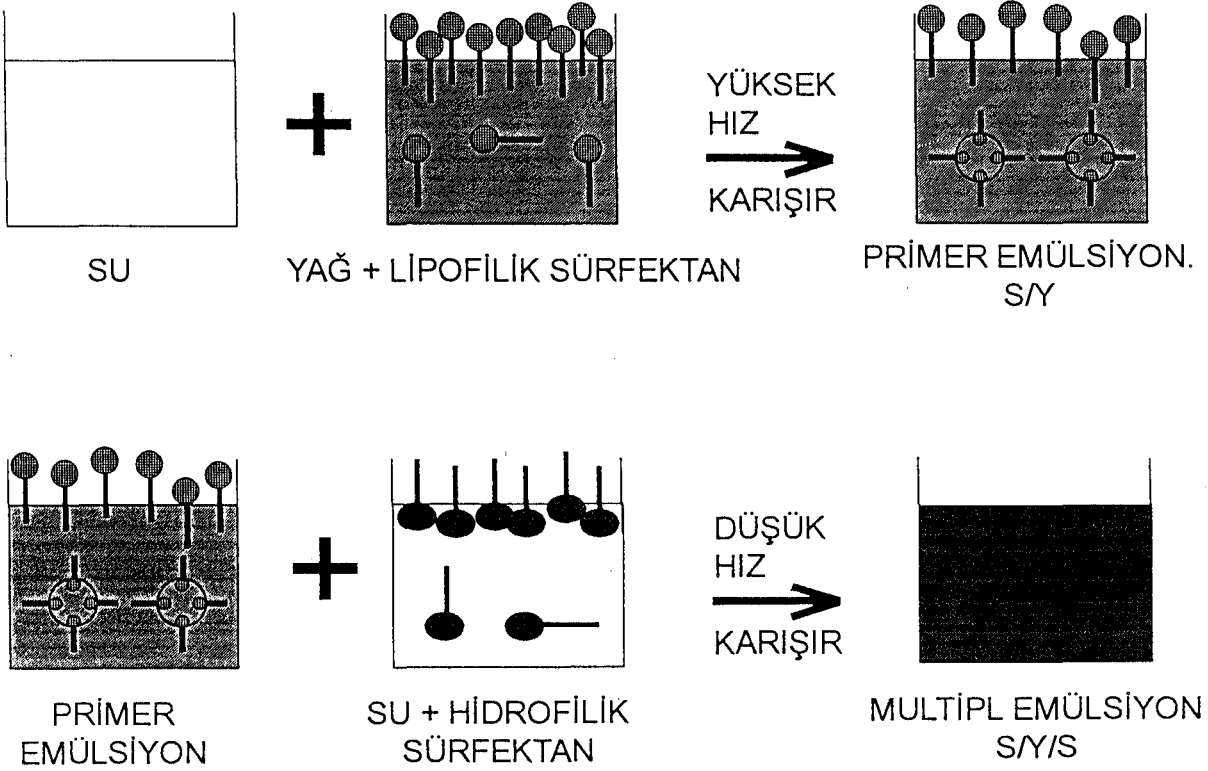
Birinci basamakta lipofilik sürfektan içeren yağlı karışım sulu çözelti üzerine ilave edilir. Bu basamak diğer S/Y emülsiyonlarının hazırlanışındaki gibi normal karıştırma gerektirir. Yüksek devirli bir karıştırıcı ile (1200-1500 rpm) 25 - 30 dakika karıştırılır ve primer emülsiyon elde edilir (55).

İkinci emülsiyon basamağı süresince Y/S emülsiyonunun damlalarının bozulması önlenmelidir.

Primer emülsiyon, hidrofilik sürfektan içeren sulu solüsyona oda sıcaklığında (25 °C) yavaş devirli (400-600 rpm) bir karıştırıcı kullanarak yavaş yavaş eklenerek karıştırılmalıdır. Primer emülsiyonun eklenmesi bittikten sonra 20 dakika homojenize etmek için karıştırılmalıdır.

Multipl emülsiyonun hazırlaması yüksek devirde (2500-3000 rpm) kısa sürede (10 dak) yapılabilir. Fakat bu yöntem oldukça zordur (60).

Şekil 2.2 'de üretim tekniği şematik olarak gösterilmiştir.

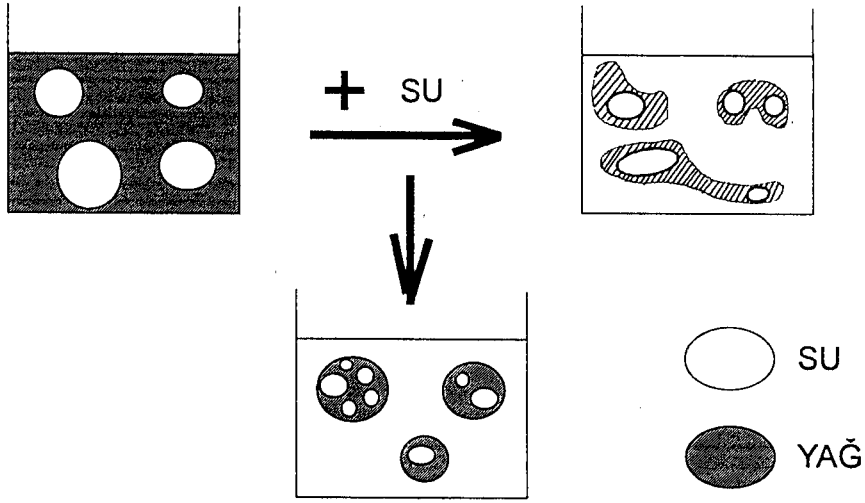


Şekil 2.2. Çift basamaklı emülsiyon hazırlama yöntemi

2.1.3.2 Faz değişimi yöntemi

Bu yöntemin, çift basamaklı emülsiyon yönteminden farkı primer emülsiyonun sürfektan içeren sulu fazda içerilmesidir (60).

Şekil 2.3. 'de üretim tekniği şematik olarak gösterilmiştir:



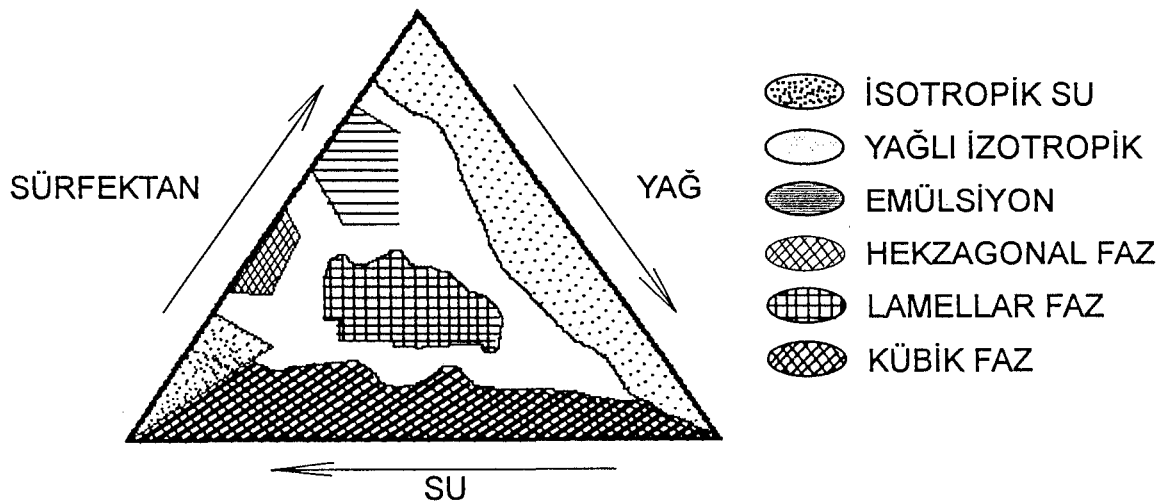
Şekil 2.3. Faz değişimi yöntemi ile emülsiyon hazırlanması

2.1.3.3. Üçlü faz diyagram yöntemi

Çok cazip bir üretim şeklidir. Bu yöntemle multipl emülsiyon oluşturanlar, belirli oranlarda karıştırıldığı zaman lameller jel fazı veya yağlı izotropik fazı oluştururlar(39).

Laboratuvar çalışmaları göstermiştir ki belirli sürfektanlar kullanarak tek basamakta multipl emülsiyon hazırlamak mümkündür. Bu yöntem yüksek hızda karıştırma sırasında eklenen su miktarının iki fazdan birinde dağılması ile oluşur.

Şekil 2.4 'de üçlü faz diyagramı şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Üçlü faz diyagramı yöntemi ile emülsiyon hazırlama

Üçlü faz diyagram yönteminde lameller fazın su içinde dağılmasının avantajı emülsiyon basamağının tek olmasıdır. Yalnız bir tek dezavantajı vardır. Kullanılan bütün sürfektanların lameller fazı oluşturmamasıdır. Bu yüzden HLB yüksek tutulur. Bu da multipl emülsiyonların stabilitelerini engeller. Lameller fazın yağ oranı genellikle düşüktür. Bu oran % 10 'u geçmez.

2.1.3.4. Bir basamaklı emülsiyonların geliştirilmesi

Klasik emülsiyonlara Fomblin HC (Perfloropolimetilizopropil eter) eklenerek uygulama alanı ve fizikokimyasal özellikleri değiştirilip tek basamaklı emülsiyonlar geliştirilmiştir (83).

Üçlü faz sistemlerinin formülasyonunda kullanılan Fomblin HC 'nin en önemli özelliği suda ve yağda çözünmemesidir (83).

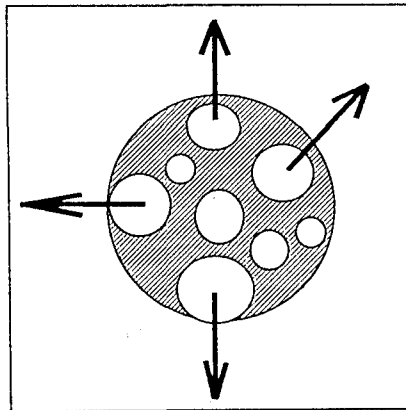
2.1.4. Multipl emülsiyonlardan etken madde serbestleşmesi

Multipl emülsiyonlarda etken madde serbestleşmesi mekanizması tamamen açıklanamamıştır. Multipl emülsiyonlardan etken maddenin iç fazdan dış faza geçmesinde iki adet geçiş mekanizması vardır. Bu iki mekanizma aynı anda da olabilir.

Birinci mekanizma, iki sulu faz arasındaki yağlı membrandan basit difüzyon yöntemi ile etken madde serbestleşmesi; ikinci mekanizma ise yağlı membranın kırılması ile iki sulu fazın karışması şeklindedir (60).

2.1.4.1. Difüzyon Mekanizması

Etken madde serbestleşmesi daha çok difüzyon yoluyla olmaktadır. Bu bileşimin tabiatına ve konsantrasyonuna bağlıdır (83). Bu mekanizma yüksek Y/S partiyon katsayısı içeren maddeler için geçerlidir. Yağda çözünen non iyonik maddeler pasif difüzyonla dışarı çıkarlar (60). Şekil 2.5. 'de bu sistem şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Difüzyon ile serbestleşme mekanizmasının gösterilmesi

Bu sistem aspirin veya barbitürat gibi asidik ilaçların yüksek dozajda verilmesinde kullanılmıştır. Bu emülsiyonlar oral verildiğinde mide ortamında (pH~2) etken madde difüzyon yöntemiyle dış sulu faza geçmektedir. Düşük pH değerinde barbitüratlar, özellikle non iyonik formları, hemen sulu fazdan çıkar ve yağlı fazda kolaylıkla çözünür. Konsantrasyonun yoğun olduğu iç sulu fazdan etken madde kolayca bariyeri geçebilir.

İç sulu faz, bir ana tampon ve iyonize barbitüratlardan oluşmak üzere formüle edilmiştir (20). Bunun iki amacı vardır: Birincisi, konsantrasyon gradientinde non iyonik ilacı iyi durumda tutmak, ikincisi ise yağlı tabakada hemen çözünen iyonize ilacın iç sulu fazda tutulması ve boş gastrointestinal alandan emülsiyonla dışarı atılması.

Florence ve Whitehill (20), multipl emülsiyonda non iyonik maddelerin dağılımını 1. derece kinetikle açıklamıştır. Fick yasası ile şu şekilde ifade edilmiştir:

$$\frac{d C_o}{d t} = \frac{-DA \cdot \Delta C}{d x} = \frac{-DA}{d x} \cdot (C_o - C_i)$$

Önce $C_e = C_o / P$ olduğuna göre

$$\frac{d C_e}{d t} = \frac{1}{P} \cdot \frac{d C_o}{d t} = \frac{DA}{d x} \cdot \frac{1}{P} \cdot (PC_o - C_i)$$

C_o = Yağlı fazdaki ilaç konsantrasyonu

C_i = Sulu fazdaki ilaç konsantrasyonu

C_e = Dış sulu fazdaki ilaç konsantrasyonu

D = Yağlı fazdaki ilacın difüzyon katsayısı

D_x = Difüzyon tabakasının kalınlığı

P = İlacın dış sulu faz ve yağ arasındaki partiyon katsayısı

t = Zaman

Tutulan iyon iç sulu fazda kullanıldığı zaman madde iyonize olur ve C_i ihmal edilebilir.

$$\frac{d C_e}{d t} = \frac{-DA \cdot C_e}{d x} = k C_e$$

ve

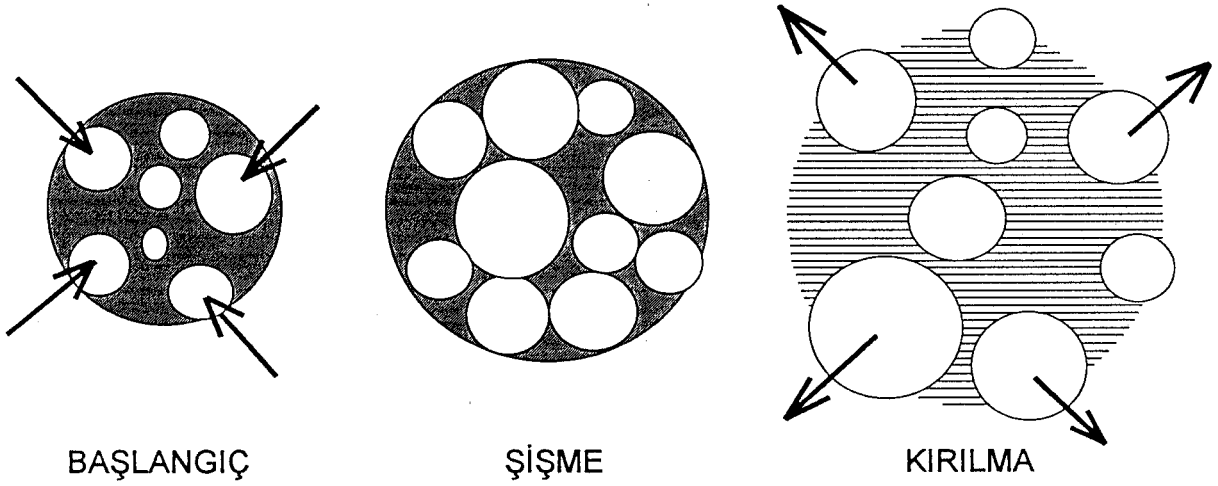
$$C_e = C_e^{-kt}$$

k sabitedir (20).

2.1.4.2. Yağlı membranın kırılması ile serbestleşme mekanizması

Bu bozulma dağılan damlacıkların şişmesi ile başlar. Bu şişme, dış sulu fazdan iç sulu faza su akımını oluşturur. Bu geçişe iki sulu faz arasındaki konsantrasyon farklılıkları neden olur. Moleküllerin tamamı konsantrasyon gradiyentine göre taşınırlar (60).

Şekil 2.6. 'de mekanizma şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.6 Kırılma ile serbestleşme mekanizması

Herhangi bir fazda şişen damlacıkların sonucunda iki faz arasındaki membranda kırılma olur ve iç sulu faz ile dış sulu faz birbiriyle karışır.

Bu mekanizmanın çalışmasını göstermek amacı ile iç sulu faza iletkenliği olan $MgSO_4$ ilave edilir. *S/Y/S* multipl emülsiyonlarında ilaç serbestleşmesini gösterebilmek için iç sulu faza bir çok madde ilave edilmiştir: Bu maddeler, Politartrazin NaCL, NaSCN, $CuSO_4$, H_2SO_4 , HCL, NaOH, $AgNO_3$ gibi elektrolitlerdir (83).

2.1.5. Multipl emülsiyonların özelliklerinin belirlenmesi

Multipl emülsiyonların istenilen özelliklere sahip olup olmadıklarını anlamak için karakteristik bazı çalışmalar yapılır. Bu çalışmalar aşağıdaki konuları kapsar.

a- Makroskobik analiz

Multipl emülsiyonlarda görünüş ve organoleptik özellikler (renk, kıvam, faz ayrışımı) incelenir (32,71).

b- Emülsiyon tipinin saptanması

Multipl emülsiyon dış fazıyla seyreltilerek dış fazın su veya yağ olduğu anlaşılır (13).

c- Mikroskobik analiz

Multipl emülsiyon örneği ışık mikroskobu altında incelenir. Multipl karakter taşıyıp taşımadığı ve damlacık büyüklükleri ölçülebilir (52,71).

Mikroskopta incelenecek multipl emülsiyon örneği devamlı fazı ile 20 kere fazla miktarda dilüe edilir ve lam, lamel, arasına konularak üzerine de immersiyon yağı damlatılarak 1250x büyütme ile incelenir (83).

Davis ve Burbage (9), likit parafınle hazırladıkları multipl emülsiyon sistemini elektron mikroskobuyla inceledikten sonra fotomikrografi ile görüntülemişlerdir. Whitehill (9), fotomikrografi kullanarak multipl emülsiyon damlacıklarını göstermiştir.

Florence ve Whitehill (83), multipl emülsiyonların üç farklı tipte olduğunu faz kontrastlı mikroskop kullanarak saptamıştır. Tip A multipl emülsiyonlarında oldukça küçük multipl damlacıklar (yaklaşık 8,5 mikrometre) içinde az sayıda bağıl olarak küçük damlacıkları (yaklaşık 3,3 mikrometre); tip B multipl emülsiyonlarında daha büyük multipl damlalarda (yaklaşık 19 mikrometre), daha fazla sayıda iç damlacık (yaklaşık 2.2 mikrometre) vardır. Tip C 'de ise çok sayıda iç damlacıkların büyük multipl damlalarda bulunduğu belirtilmiştir (83).

d- NMR (Nükleer manyetik rezonans)

NMR testi multipl emülsiyonunun karakterini belirlemede kullanılan yeni bir tekniktir. Basit emülsiyonlarda su protonlarının sinyalleri birbirine yakın, dar veya tektir. Multipl emülsiyonda ise bu sinyaller genişlemiş ve çifttir (62).

2.1.6. Multipl emülsiyonların stabilizasyonu

Bir kozmetik veya farmasötik emülsiyonda şu koşullar aranmalıdır: (53)

- a- Rahatsız edici ve duyarlılık yaratıcı olmamalıdır.
- b- Fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik açıdan kararlı olmalıdır.
- c- Arzu edilen reolojik özelliklere sahip olmalıdır.
- d- Nemlendirme, yumuşatma, temizleme ve koruma gibi arzu edilen fonksiyonel özelliklere sahip olmalıdır.
- e- Hoş bir kokuya ve görünüşe sahip olmalıdır.

Emülsiyonlar termodinamik olarak kararsız sistemlerdir. Hazırlandıktan sonra değişime uğrarlar. Kozmetik emülsiyonların yaklaşık 2-3 yıl kararlı kalması beklenir. Bir emülsiyonun kararlılığı, emülsiyonun kendisinin fiziksel kararlılığı ve tüm emülsiyon bileşenlerinin kimyasal ve fiziksel kararlılığı açısından değerlendirilmelidir (53).

2.1.6.1. Fiziksel Kararlılık

Bir emülsiyonun fiziksel kararlılığı aşağıdaki mekanizmalarla karakterize edilir.

- i- Kremalaşma ve sedimentasyon (çökme)
- ii- Birleşme
- iii- Fazlar arasında oransızlaşma
- iv- Faz ayrışımı

Kremalaşma ve sedimentasyon bir emülsiyonda geri dönüşü olabilen değişimlerdir. Yer çekimi etkisi altında emülsiyon damlaları yukarı doğru (kremalaşma) ya da aşağıya doğru (sedimentasyon) hareket etme eğilimindedir. (Su ya da yağ fazları arasındaki yoğunluk farkından dolayı) (53).

Bu değişimler bir farmasötik emülsiyon için kabul edilebilir. Çünkü karıştırma ya da elle hafif sallama ile emülsiyon eski haline döndürülebilir.

Kozmetik emülsiyonlarda kremalaşma genellikle kabul edilemez çünkü bu tip kararsızlık ürünün çekiciliğini kaybettirir (53).

Diğer taraftan birleşme geri dönüşü olmayan bir olaydır. Birleşmeyi etkileyen en büyük faktör yüzeyler arası bariyerin mekanik gücüdür. Eğer birleşme devam ederse daha büyük damlacıklar oluşacak ve emülsiyon sonuçta tamamen ayrışacaktır (52). Fazlar arasındaki orantısızlık difüzyon sürecinin bir sonucudur.

Bir emülsiyonun fiziksel kararlılığını yönlendiren temel faktörler Stokes 'in eşitliği ile tanımlanmıştır (53).

$$V = d^2 (\Delta p) g / 18\eta$$

V = Sedimentasyonun hızı veya damlaların yükselişi

d = Damla çapı

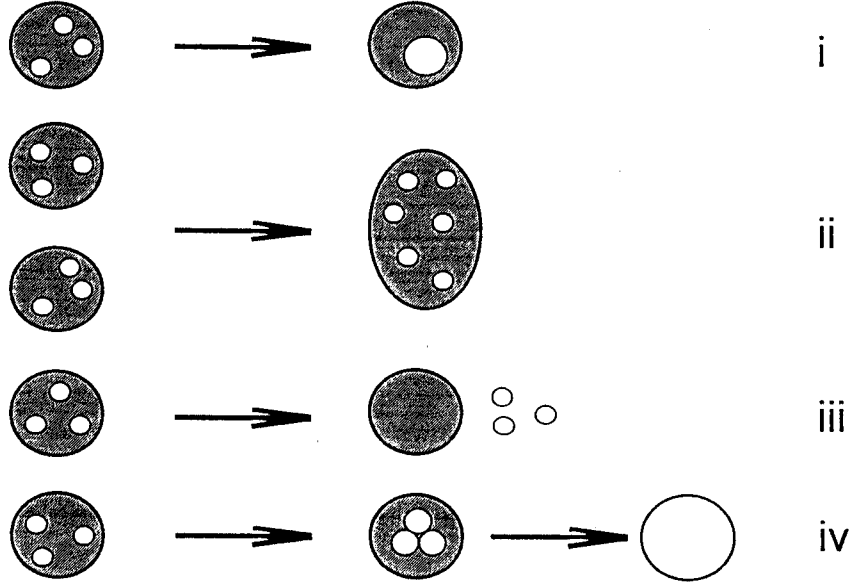
Δp = Dağılan fazın ve sürekli fazın yoğunluğu arasındaki fark

η = Dış fazın vizkozitesi

Sınırlamalarına karşın Stokes 'in eşitliği emülsiyonlara uygulanabilir. Bu eşitlikte sürekli fazın vizkozitesini arttırarak veya iç fazın damlacık boyutunu azaltarak bir emülsiyonun kararlılığının arttırılabileceği görülebilir (53).

Bir emülsiyondaki S/Y - Y/S oranı ya da Y/S - S/Y oranı değişimleri faz ayrışımı olarak ifade edilir. Faz ayrışımına, faz hacim oranı, ortama eklenen elektrolitler, emülgatörler ve sıcaklık etkili olabilir (53).

Şekil 2.7. 'de Stabilitayı etkileyen mekanizmalar şematik olarak gösterilmiştir (11).



Şekil 2.7. Stabilitayı etkileyen mekanizmalar

- i- İçteki su damlacıklarının birleşmesi
- ii- Basit veya multipl yağ damlalarının birleşmesi
- iii- Kırılan yağ filminin iç ve sulu fazdan ayrılması
- iv- İçteki damlaların şişmesi ve yağlı alandan geçerek dışarıya su akışı

a- Faz hacmi

Matsumoto (20), yaptığı çalışmalar sonucunda $S/Y/S$ multipl emülsiyonlarında iç sulu fazın hacminin ($\emptyset S/Y$) emülsiyonların kararlılığında çok önemli yer tuttuğunu bulmuştur. $S/Y/S$ multipl emülsiyonunu hazırlarken iç sulu fazın hacmi geniş bir aralık içinde tutularak denenmiştir.

Collings (20), bu sınırın % 5-75 ($\emptyset S/Y$) olabileceğini fakat en mükemmelinin % 25-50 olabileceğini belirtmiştir. Collings iç sulu fazın hacminin iç sulu fazdan etken madde salımında etkili olduğunu bulmuştur.

b- Kaymanın etkisi

Multipl sistemlerde kayma hızı ve kayma gerilimi iki spesifik parametredir. Kaymanın etkisi multiple damlalarının yüksek oranda bozulmasına sebep olur ve multipl emülsiyon sistemini kararsız hale getirir.

Üretim boyunca kullanılan pin-mixer ve mikrovortex yüksek kayma etkisi yapan ultra-turrax ve ultra sonikasyon 'a tercih edilmiştir.

Ultra-turrax kullanıldığı zaman multipl emülsiyon sistemine çok miktarda hava girişi olmaktadır. Bu da, üretimde, hava sıvı yüzeyleri arasında kalan sürfektanda büyük miktarda havanın tutulmasına yol açar. Kayma sonucu hava kabarcıkları ile birleşerek sistem kararsız hale gelmektedir.

Yapılan çalışmalarda homojenizasyon zamanı uzadıkça multipl emülsiyon sistemlerinin stabiliteilerinin düştüğü gözlenmiştir (83).

c- Sıcaklık etkisi

Primer veya multipl emülsiyon hazırlarken sıcaklık mutlaka kontrol edilmelidir. Primer emülsiyon hazırlarken sıcaklık en az 70 °C ve multipl emülsiyon hazırlarken de 10 °C olmalıdır.

Sıcaklık, sürfektanların lipofilik özelliklerini, yüzeyler arası gerilimi ve fazların çözünürlüğünü etkiler. Yüksek sıcaklıkta yüzeyler arası gerilim düşer ve kararlı emülsiyonlar elde edilir (83).

d- Karıştırma hızı

Primer emülsiyon hazırlarken yüksek hızla karıştırma, multipl emülsiyon hazırlarken yavaş hızla karıştırma gereklidir. Primer emülsiyonun karıştırma hızı en az 800 rpm, multipl emülsiyon için ise bu hız en az 200 rpm 'dir. Eğer karıştırma hızı yeterli değilse sistemde kremalaşma ve / veya birleşme oluşabilir (83).

e- Damlacık büyüklüğünün etkisi

Emülsiyonda iç faz, çapı 0,1 mikrometre 'den büyük olan damlacıklardan oluşur. Çok basit emülsiyonlarda bile damlacıkların çapları hep aynı büyüklükte değildir. Büyük çaplı damlacıklar çoğunlukta ise emülsiyon kararsız olur. Diğer taraftan emülsiyonların stabilitesi emülsifyanların stabilitesine, kısaca stabilizan maddenin kapsadığı yüzeyler arası alanın oranına bağlıdır.

Emülsiyon damlalarının büyüklüklerinin alt sınırı çok defa emülsifyan maddenin konsantrasyonu ile tayin edilebilir. Emülsifyan maddeyle tamamen kaplanmamış bulunan emülsiyon damlaları kararsız olup, tekrar birleşme eğilimi gösterebilirler (30).

2.1.6.2. Kimyasal Stabilite

Emülsiyonların kimyasal stabilitesi pH ayarlanması, antioksidan kullanılması, polimer kullanılması ve ürünün ışıktan korunması gibi önlemler alınarak sağlanabilir (53).

2.1.6.3 Mikrobiyolojik Stabilite

Kozmetik emülsiyonlar insan vücudunun organlarıyla ve dokularıyla uzun süreli temas ettiği için standart hijyen koşullarına uymalıdır. Patojenik mikroorganizmalar barındırmamalıdır ve raf ömürleri sırasında bu mikroorganizmalara açık olmamalıdır. Kullanımları sırasında kozmetik emülsiyonlar kirlilik kaynaklarına maruz kalmaktadırlar. Bundan dolayı mikroorganizmaları gideren antimikrobiyal koruyucular içermelidirler (53).

2.1.6.4. Stabilite Testleri

Üretilen multipl emülsiyonlar satışa sunulmadan önce stabilite testlerinden geçirilmelidirler. Stabiliteyi belirleyen mevcut standart testler yoktur. Depolama, test protokolleri üreticiden üreticiye değişir. Üretici için katı kurallar yoktur.

Krem ya da losyon gibi bir kozmetik emülsiyonda temel olarak faz ayrışması değerlendirilir. Bir emülsiyon sistemindeki olası fiziksel değişimleri görmek için dağılan sistemler açısından uygun olan test yöntemleri kullanılmalıdır.

Bir dağılan sistemin kararlılık testi farmasötik ve kozmetik yapıcı tarafından karşılaşılan en zor problemdir (53).

Kozmetik emülsiyonların stabilitelelerini önceden belirlemek için kullanılan yöntemler şunlardır:

a- Mikroskopik testler

Polarize mikroskop incelemeleri ve dondurulmuş kesit elektron mikroskobu kullanarak multipl emülsiyonların yapıları incelenebilir. Devamlı fazın yapısı, damlacıkların birleşmesini önlemede ve emülsiyonun stabilitesinde önemlidir (53).

b- Santrifügasyon

Değişik emülsiyon formüllerini karşılaştırmak için iyi bir methodur.

Becker (66), multipl emülsiyonları 10 cm 'lik bir santrifüj tüpünde 3750 rpm 'de 5 saat santrifüj etmiştir ki bu etki emülsiyonun yaklaşık bir yılda karşılaşıacağı yerçekimi etkisine eşittir.

Santrifügasyon test yöntemi çok yoğun ve yarı sulu ürünler için uygun değildir. Ultrasantrifügasyon veya yüksek devirli santrifüj uygulandığı zaman eğer emülsiyonu oluşturan film zayıf ise kremalaşma görülür.

Bu yöntem, normal bir emülsiyonun karakterini yansıtmayabilir, fakat emülsiyonların karşılaştırılmalarını sağlar. Eğer ayrılma hızı zamanla artıyorsa uzun süreli stabilite için fikir verebilir (53).

c- Damlacık büyüklüğü ölçüm yöntemleri

Emülsiyonların damlacık büyüklük dağılımı veya ortalama damlacık büyüklüğündeki değişimler ürünün uzun süreli stabilitesini belirler. Damlacık büyüklüğünün analizi bir çok yöntemle yapılabilir. Bunlar: mikroskopik teknikler, elektronik sayım teknikleri (örneğin Coulter Counter) ve ışık saçma tekniğidir (53).

Küçük damlacıklardan oluşan emülsiyonların daha stabil olduğuna inanılmaktadır (53).

Her ne kadar optik mikroskoplar damlacık büyüklüklerini ölçmede yaygın bir metod ise de otomatik kaydedici yöntem daha fazla tercih edilmektedir. Çünkü emülsiyon damlacıklarını mikroskopta saymak çok zaman almaktadır ve kolay bir yöntem değildir.

Elektronik aletler ağırlığı yüzde olarak kaydeder. Kozmetik emülsiyonlarda damlacık boyutu 0,5 -10 mikrometre arasında değişir. Değişen boyuttaki damlacıklar beklemiş emülsiyonu kararsız hale getirir.

Coulter Counter ölçme aleti elektrolit solusyonundaki emülsifiye olmuş partiküllerin ufak delikten geçerken yarattığı elektrik direncindeki değişimi ölçer. Bu kapiller çap 15 ile 600 mikrometre arasında değişir. Delikten geçen damlacıkların hacimleri ile orantılı olarak elektrik direncinde değişme olur (53). Coulter Counter ölçme tekniği yalnız sulu emülsiyonlarda ve damlacık büyüklüğü 0,5 mikrometre 'den fazla olanlar içindir (60). Işık saçan yöntem partikül boyutuna karar vermek için kullanılır (24,53)

d- Multipl emülsiyonların elektriksel iletkenliğinin ölçülmesi

Bu yöntem bize multipl emülsiyonlarda stabiliteyi önceden kestirme olanağı verir. Bu ölçümler kondüktometre ile $20 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de yapılabilir (72).

Y/S emülsiyonları elektriksel iletkenliğe sahiptir ve bir ölçme aleti ile kolaylıkla ölçülür. S/Y emülsiyonları elektriksel iletkenlikte ufak değişiklikler gösterir. S/Y, emülsiyonlarında aradaki bariyerin etrafındaki su damlaları bozulmayı gösterir ve bu da elektriksel iletkenliğin önemini arttırır.

Garti (53), non iyonik sürfektan kullanarak elektriksel iletkenliği ölçerek stabiliteye karar vermek için bir teknik geliştirmiştir. Bu teknikte emülsiyonlar kısa süreli sıcaklık artış ve azalışlarına tabi tutulmuş ve elektriksel iletkenlikleri ölçülmüştür. Bu sıcaklık farklılıklarında elektriksel iletkenlikte çok küçük değişiklikler olduğu gözlenmiştir (53).

Kondüktometrik analiz için kullanılan elektrolitler MgSO_4 ve NaCl olabilir (6). İletkenlik ölçümlerinde asıl yöntem iç sulu faza konulan elektrolitlerin ölçümüdür. Belli bir süre içinde (t) dış faza geçen elektrolitlerin hacmi $\beta(t)$

$$\beta(t) = \frac{\mu(t)}{\mu_0} \quad (72)$$

İlk baştaki örneğin hacmi μ_0 ve verilen süre sonunda dış fazın hacmi $\mu(t)$ ile ilişkilidir.

$\beta(t)$ = Dış faza geçen elektrolitlerin hacmi
 $\mu(t)$ = Dış fazın hacmi (verilen zaman sonunda)
 μ_0 = İlk baştaki örneğin hacmi

Sisteme belirleyici koymak

Matsumato (20), sistemin içi fazına belirleyici olarak glikoz koymuş ve etkilerini araştırmıştır. Glikozu primer emülsiyonun iç fazına ilave etmiştir. İkinci emülsiyonun oluşumundan hemen sonra (S/Y/S) emülsiyonu distile sudan arındırmak için dializ etmiştir ve göç eden, distile su içindeki glikoz miktarı şu şekilde hesaplanmıştır:

$$\text{alan \%} = 100 - 100a / (C/V_1 + V_2 + V_3)$$

a = Glikozun göç eden miktarı
 C = İç fazdaki glikozun orijinal ağırlığı
 $V_1 + V_2 + V_3$ = Sırası ile içi sıvı faz hacmi, dış sıvı faz hacmi, distile su hacmi

20 saat süren dializ sırasında sistemde bazı bozulmalar olabilir. S/Y/S multipl emülsiyon sistemlerinde elektrolit olarak NaCl kullanılmıştır. Bunların hesaplanması da şu şekilde gösterilmiştir (20).

$\text{alan (\%)} = 100 - 100x / V_1$ ve
 $x \text{ (ml)} = A(V_0 + V_d) / (B - A)$
 A ve B = Lyon konsantrasyonu (Distile su ve sulu fazdaki)
 $x \text{ (ml)}$ = Bağlanmış iç sulu faz hacmi
 V_1, V_0, V_d = Sırası ile içi sıvı faz, dış sıvı faz, distile su hacmi (20).

Kullanılan bazı iyonik belirleyiciler şunlardır: Magnezyum sulfat, sodyum klorür (10), sodyum laktat (58), sodyum hidroksit (42), hidroklorik asid (42), kalsium klorür, magnezyum klorür, alüminyum klorür (1).

e- Reolojik Analiz

Multipl emülsiyonlar gerek sıvılara gerekse katılara ilişkin özellikleri sergileyen visko-elastik materyallerdir. Bundan dolayı reolojik özellikleri belirlenmelidir. S/Y/S emülsiyonlarının viskozitesi Mooney 'in denklemleri ile ifade edilebilir.

$$\eta_{rel} = a(\phi_0 + \phi_w) / [1 - \lambda(\phi_0 + \phi_w)]$$

Burada η_{rel} = Bağıl viskozite

λ = kütle faktörü

ϕ_o ve ϕ_w sırası ile yağ ve sulu fazın hacim fraksiyonları

a = Biçim faktörüdür.

Deneyssel olarak elde edilen bu sabiteler, a için 1,9 - 2,3 aralığında düzensiz bir akım gösterirken bu durum λ için 0,5 - 1,9 aralığında söz konusudur. ϕ_w iç sulu fazın hacim fraksiyonu yukarıdaki denklem kullanılarak aşağıdaki biçimde elde edilir.

$$\phi_w = [(1 - \lambda \phi_o) \eta_{rel} - a \phi_o] / (a + \lambda \eta_{rel})$$

Yağlı fazın hacim fraksiyonu (ϕ_o) yağ tabakasının parçalanmasından sonra sabit kalırken iç sulu fazın hacim fraksiyonu (ϕ_w) parçalanmayla düşer (46,79).

Kite ve arkadaşları (20), nispeten düşük hacimli iç sulu faz fraksiyonuna sahip S/Y/S emülsiyonlarının kararlılığını kestirmek için viskometrik yöntemi kullanmışlardır.

Elbary ve arkadaşları (83) tarafından elektrolitlerin eklenmesi sonucu, Newton akışın pseudoplastik akışa dönüştüğü, emülsiyonlarda kremalaşma ve viskozite arasında bir bağ olduğu anlaşılmıştır.

Akış deneyleri, multipl emülsiyonlarda yapısal değişimlerin saptanmasına ve geri dönülmeyen değişimlerin önceden belirlenmesine olanak sağlamıştır.

Görünür viskozite, akış eğrilerinden yararlanılarak aşağıdaki eşitlik kullanılarak elde edilebilir.

$$\eta_{app} = \text{Koni sabitesi} \frac{\text{alet okuması} \times \text{aralık faktörü}}{\text{hız}}$$

$$\eta_{app} = \text{Görünür vizkozite (1)}$$

Reolojik analizler 20 ± 0.1 °C 'de reometrede koni tabla ile yapılabilir (72,83,54).

i- Osilasyon deneyi

Bir sinusoidal gerilimin uygulanmasını ve aşağıdaki biçimde tanımlanan nihai gerilimin kaydedilmesini içerir (71).

$$\tau(t) = \tau_0 \cdot \cos \omega t$$

$$\varepsilon(t) = \varepsilon_0 \cdot \cos (\omega t - \delta)$$

τ_0, ε_0 = Gerilim ve kaymanın şiddeti

$\omega = 2\pi$ ve N sıkıştırmanın frekansı

δ = faz açısı = gerilim / kayma

t = zaman

Reolojik davranışı tanımlayan temel vizkoelastik parametreler şunlardır:

$$G^* = \frac{\tau_0}{\varepsilon_0}$$

τ_0 = gerilim şiddeti

G^* = kayma modülü

δ = gerilimin kaymaya karşı gelen açısıdır.

Bir viskoelastik materyal için δ değeri $0^\circ - 90^\circ$ arasındadır. Saf elastik materyal için 0° 'ye eşittir ve mükemmel bir Newtonian sıvı için 90° 'ye eşittir.

G^* ve δ parametrelerinin gelişimi bir sabit frekansta artan gerilim için kaydedilir ve grafiğe geçirilir. Parametrelerin sabit olduğu plato bölgesi multipl emülsiyonların yapısını belirler. Gerilim ve kaymanın kritik değerleri ise vizkoelastik geçişi gösterir (71).

ii- Akış deneyi

Bu yöntem artan, sabit kalan ve azalan kayma geriliminin (τ) fonksiyonu olarak kayma hızının ölçülmesini içerir. Sonuçta ortaya çıkan reogram üç basamak gösterir (72).

Multipl emülsiyonlar üzerinde kaymanın etkisinin değerlendirilmesi için multipl emülsiyonların reolojik davranışlarının modellenmesi gerekir. Cross matematiksel model deneysel reogramlarla iyi bir uyum gösterdiğinden dolayı en uygun modeldir ve aşağıdaki denklemde olduğu gibi ifade edilir:

$$\frac{\mu - \mu_\infty}{\mu_0 - \mu_\infty} = \frac{1}{1 + (C\varepsilon)^\eta}$$

Burada

μ = Görünür viskozite katsayısı

μ_0 = Gerilimin sıfır olduğu andaki viskozite

μ_∞ = Sonsuz kayma hız viskozitesi

C = Zamana ait parametre

η = İndeks gradyanı

f- Sıcaklık etkisi

Termal kararlılık herhangi bir faz ayrışımını özellikle de kremalaşmayı araştırmak amacıyla 4 °C ±1, 20 °C ±1, 40 °C ±1 'de yapılır (83).

g- İnvivo çalışmalar

Asher ve arkadaşları (83), multipl emülsiyonların kararlılığını incelemek için bir invivo yöntem kullanmışlardır. Siyanürü S/Y/S emülsiyonunun içi fazına ekleyip farelere uygulamışlardır.

Multipl emülsiyonlara eklenen metotroksat sodyum tek doz şeklinde R₁ lenfoma 'lı farelere uygulanmış ve multipl emülsiyonlu enjeksiyonların sulu ilacın enjekte edilmesinden daha fazla etkili olduğu gözlenmiştir. Beş gün boyunca aynı dozda ilacın uygulanması farelerin ölümünü engellemiştir.

Elson ve arkadaşları (84), lösemili farelere multipl emülsiyon şeklinde metotroksat uygulamışlar ve multipl emülsiyonun metotroksat etkisini uzattığını gözlemişlerdir.

Shichini (83), multipl emülsiyon içindeki insülinin oral alınmasının insülinin etkisini arttırdığını yaptığı hayvan testleri sonucunda ispatlamıştır.

h- Mikrobiyolojik stabilite testleri

Kozmetik emülsiyonlar insan vücudunun çeşitli organları için kullanılacağından patojenik mikroorganizma bulundurmamalı ve emülsiyonların kullanım süresi boyunca da mikroorganizma üremesi engellenmelidir. Bunun için de emülsiyonlara antimikrobiyal koruyucular eklenmelidir. Mikrobiyolojik stabilite testleri, emülsiyonlara eklenen koruyucuların tüketim boyunca yeterli olup olmadıklarını göstermek açısından önemlidir (61).

2.1.7. Multipl emülsiyonların saklanması ve korunması

Multipl emülsiyonlar kompleks sistemlerdir. Stabiliteleri çok iyi değildir ve sterilizasyonda büyük farklılık gösterirler. Ne primer ne de multipl emülsiyon otoklavda steril edilemezler. Çünkü yüksek ısıya dayanıklı değildir.

Emülsiyonların iç fazında mikroorganizma üreyebilir. Bu nedenle bütün maddeler steril olmalı ve emülsiyon aseptik ortamda hazırlanmalıdır. Emülsiyonların stabiliteleri için diğer bir problem ise biyolojik sıvılarla ilişkiye girdiklerinde fiziksel bir bozulmaya uğramalarıdır (79).

Multipl emülsiyonlar ısıdan, ışıktan ve nemden korunmalıdırlar. Bunun için de kapalı renkli şişelerde ve serin yerde saklanmalıdır (29).

2.1.8. Multipl emülsiyonların uygulamaları

2.1.8.1. Multipl emülsiyonların farmasötik amaçlı uygulamaları

Whitehill (20), yaptığı çalışmalar sonucunda multipl emülsiyonlardan biyofarmasötik alanda bir çok yönde yararlanılabileceğini göstermiştir.

Etken maddeyi uzun sürede salıvermeleri, aşırı dozda ilaç depolayabilmeleri, kanser ilaçlarının formüllerinin korunabilmesi için multipl emülsiyonlardan yararlanılmıştır (13,42). Örneğin insülinin oral yolla verilmesinde multiple emülsiyondan yararlanılmış ve vücutta insülinin normal düzeyde kalması sağlanabilmiştir (13).

Herbert (83), ilk kez multipl emülsiyonu aşılarda kullanmış ve multipl emülsiyonun basit sistemlerle kıyaslandığında daha kolay enjekte edildiğini ve antikor düzeyinin daha yüksek olduğunu bulmuştur. May ve Lee (79), multipl emülsiyonları enzimlerin parçalanmasını engellemek için kullanmışlardır.

Multipl emülsiyonlar ayırıcı toksinlerin taşınmasında da kullanılmıştır (20,23). Asher ve arkadaşları (79), bu sistemi üremi tedavisinde kullanmışlardır. İç sulu faza üre ve organik asitleri ekleyip emülsiyonu hastaya verdiklerinde iyi sonuçlar almışlardır.

Ağız yolu ile emülsiyonları kullanılmasının nedeni ilacın hoş olmayan lezzetinin maskelenmesidir.

Emülsiyonların intravenöz uygulanması ile tıbbi yağların ve gıdaların parenteral yolla verilebilmesi mümkün olmuştur. Emülsiyon halinde K vitamini ve bazı hormonlar enjekte edilebilir. Bugün radyopak maddelerin intravenöz yolla enjekte edilmesi ile karaciğer ve dalağın incelenmesi mümkün olmaktadır (29).

2.1.8.2. Kozmetik amaçlı uygulamalar

Multipl emülsiyon sistemi topik uygulama alanında lipozom ve noniyonik sürfektan veziküler sistemleri kadar etkilidir ve kozmetik alanda tercih edilmektedir (50,62).

Kundu 'nun (63), yaptığı invitro çalışmalar sonucunda multipl emülsiyonlardaki etken maddenin serbestleşmesinin aynı etken maddeyi içeren çözeltilerden daha yavaş olduğunu göstermiştir.

Ferreira (63), multipl emülsiyonların iç sulu fazına sodyum laktat ve benzofenon karbonil ekleyerek nemlendirici ve güneş ışıklarından koruyucu bir krem yapmış ve basit emülsiyonlardan daha etkili olduğunu gözlemiştir.

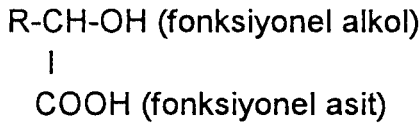
Multipl emülsiyonlar losyon yapımında yoğun kremlere oranla daha fazla kullanılmıştır (63). Bu sistemler, güneş kremlerinde, temizleme kremlerinde, nemlendiricilerde, antiperspiran ve deodoran yapımında kullanılmıştır (63,83).

Fomblin HC ilavesiyle yapılan multipl emülsiyonlardan da kozmetikte yararlanılmıştır (3).

2.2. Alfa Hidroksi Asitler (AHA)

Terapötik değerleri ilk kez Van Scott ve Yu (76) tarafından rapor edilen AHA 'lar (Alfa hidroksi asitler) günümüzün popüler kozmetik maddelerinden birisidir. Kalıcı gücü ile etkin tedavi özelliği, AHA 'ları basit bir cilt bakım niteliğinden öte kılmaktadır. Kozmetik bilimcileri tarafından, cilt üzerinde güvenli ve çok iyi işlev gören bir kimyasal fenomen olarak kabul edilmektedir. Gelecek beş yılda % 2-8 'lik konsantrasyonlarda diğer nemlendiricilerin yerini alacağı düşünülmektedir (64).

Alfa Hidroksi Asitler (AHA) fonksiyonel karboksil (COOH = asit) grubuna komşu fonksiyonel hidroksil grubu (OH= alkol) içeren asitlerdir (48).



Hidratan özelliklerinden dolayı uzun zamandan beri tanınan yeni moleküllerdir (64). İnsan vücudunda az miktarda bulunurlar. Bazı meyvelerin içinde doğal durumlarında bulunurlar (48). En önemli alfa hidroksi asitler meyvelerin içindeki glikolik asit, malik asit, tartarik asit, sitrik asittir (64).

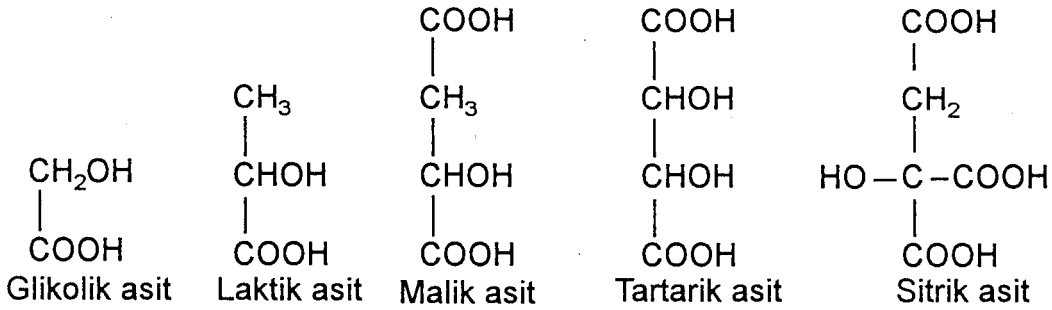
Asit pH 'da hücre yenilenmesinin çoğalmasını ve kaynaşmasını kolaylaştırıcı, keratin düzeltici alfa hidroksi asitler enzimlerin aktivitelerini engelleyici sübstitüenlerdir. AHA 'lar boynuzsu hücrelerin yüzeylerindeki fosfat ve sülfat gruplarına tutunarak buradaki belli enzimlerle (sülfattransferaz, fosfattransferaz) rekabete girerek bunların etkilerini engeller. Deri üzerindeki kohezyonu ve elektro negatif grupların sayısını azaltırlar (48).

Bir alfa hidroksi asitin gerçek aktivitesinin tahmin edilmesi için 3 temel kriterin bilinmesi gereklidir:

- Alfa hidroksi asitin seçimi
- pH 'sı
- Serbest asit şeklin konsantrasyonu

Alfa hidroksi asidin seçimi

Karbon zinciri ne kadar kısa ise, keratöregülatör etki o kadar artmakta ve tam tersine zincir ne kadar uzun ise hidratan özellik o kadar fazla olmaktadır.



Alfa hidroksi asitlerin kimyasal formülleri

Karbon zincirinin kısa olması alfa hidroksi asitlerin etkisini artırır. Küçük boyutlarından dolayı moleküler penetrasyonları daha iyidir.

Karbon zincirinin uzunluğunun yanısıra in vitro çalışmalar, hidroksil, keton, tiol veya karboksil fonksiyonel gruplarının varlığının da AHA 'nın etkisini değiştirebileceğini göstermiştir (81).

-pH 'sı :

Bir alfa hidroksi asitin bütün asitler gibi serbest formları ve tuz formları bulunur. Serbest formları daha iyi penetre olur ve keratin hücreleri arasına girişleri ve iyonik ilişkileri daha iyidir. Yalnız boynuzsu tabakalarda mikro eksfoliasyondan sorumludur ve maksimum düzeyde (yüksek konsantrasyonda) deriyi soyucu etki gösterir.

Tuz formları hidratan etki oluşturmaz. Alfa hidroksi asitler ve bunların tuzları arasındaki (sodyum glikolat, amonyum laktat, sodyum laktat) oran çok önemlidir. Oysa etkenlik yüzdesi serbest ve tuz şekillerinin pH 'sına bağlıdır. Asitin serbest formu daha üstündür. Güçlü eksfolian etki gösterir fakat toleransı düşüktür (48).

Yapılan araştırmalar sonucunda pH = 3,5 'ta alfa hidroksi asitlerin hiper keratinizasyonu önlediği ve deri yüzeyindeki yüksek kohezyonu azalttığı bulunmuştur (78).

Yüksek konsantrasyonda (%50-70) daha yüksek pH 'da deri ile uzun süre temas ettiği zaman deriyi tahriş eder. Bu haricen gözle görülen bir olaydır (64).

Alfa hidroksi asitler kozmetik preparatlarda jel, krem, losyon ve solüsyon halinde düşük ve yüksek konsantrasyonda geniş çapta kullanılmaktadır (78).

Alfa hidroksi asitler dermatologların terapötik beceri alanlarını genişletmektedir (78).

2.2.1 Glikolik asit

2.2.2. Glikolik asitin fiziksel özellikleri

Glikolik asit en basit alfa hidroksi asittir. Beyaz, hafif, ıslak, kristalize tozdur (36).

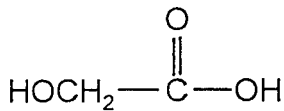
Glikolik asit enginar, elma şarabı, soğan suyu, şeker pancarı suyu, şeker kamışı suyu, yabani üzüm asmasının yeşil yapraklarında ve buğdayda bulunur (65).

Glikolik asidin pH=2,4 'de çözeltisinin oda ısısında yoğunluğu 1,49 değerindedir.

Glikolik asit, su, asetik asit, aseton, dietil eter ve etanolde çözünür (100 gr etanolde 90 g asit çözünür) (65,73). Glikolik asit higroskopiktir ve 76.05 °C 'de erir. Glikolik asit asetik asitle karşılaştırıldığında oldukça güçlüdür.

$K_a=1,5 \times 10^{-4}$ (25 °C 'de)

2.2.3. Kimyasal özellikleri



Glikolik asit (hidroksi asetik asit, hidroksi etanoik asit) % 31.58 karbon % 5,3 hidrojen, % 63.11 oksijenden oluşmaktadır.

Glikolik asit, hidroksi asit grubundandır. Bir asit ve primer alkol fonksiyonu gösterir. Molekül ağırlığı 76.05 'dir. Glikolik asitin NaOH ile reaksiyonu sonucunda monoklorasetikasit oluşur (73).

2.2.4. Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri

Glikolik asit keratolitik etkiye sahiptir (75). Bu etki ölü cilt hücrelerinin cilt yüzeyinden ayrılmasını kolaylaştırır.

Yüksek konsantrasyonlarda cilde uygulandığı zaman keratolitik ve epidermolitik etki gösterirler. Bu etkilerinden dolayı akne, nasır, siğil, yüzeysel ve derin cilt soyulmalarında kullanılırlar. Düşük konsantrasyonlarda kullanıldıkları zaman *stratum corneum* 'un kalınlaşmasını engellerler.

Ciltteki kırıxıklıkları azaltmak ve önlemek amacıyla kullanılabilir. Bu kırıxıklıkları azaltmadaki etkisi yüksek konsantrasyon kullanıldığı zaman hızlı, düşük konsantrasyon kullanıldığı zaman yavaş gerçekleşir (76,78).

Yaklaşık bir yıl, yüzlerinde keratotik lezyonlara sahip bir kaç hasta üzerinde farklı konsantrasyonlarda glikolik asit ve % 5 - 15 oranında laktik asit çözeltileri ve kremleri uygulanmış, daha sonra çekilen fotoğrafların incelenmesi sonucunda hem kerotitisin hem de ince ve orta düzeydeki kırıxıklıkların azaldığı gözlenmiştir (5).

Glikolik asit topikal uygulandığı zaman etkisi *stratum corneum*, epidermis, yağ folikülleri üzerinedir. Bundan dolayı bu deri tabakalarının tedavisinde kullanılır (78).

Glikolik asitin % 70 ve % 50 sulu çözeltisi akne tedavisinde kullanılmış ve büyük başarı sağlanmıştır (81).

Yaşlılık lekeleri de % 10 - 20 konsantrasyonunda glikolik asit içeren jeller, losyon ve kremlerle giderilebilir. Bu lekelerin giderilme süresi değişebilir. Bazen bir kaç hafta bazen de 9 - 12 ay sürebilir. Sürekli kullanım iyileşmenin devamını sağlar (76). % 2 hidrokinon formüllere eklendiği zaman hastalara ek fayda sağlamaktadır. Bu formül daha çok eller ve kollar üzerindeki çiller için geçerlidir. Böyle durumlarda glikolik asitin hidroalkolik çözeltileri (%20 'ye varan konsantrasyonlarda) kullanılır.

Krem, losyon veya jel formu bir fırça yardımı ile lezyonlar üzerine günlük olarak uygulanmaktadır. Bu teknik genellikle yüz lezyonları için önerilmemektedir. Çünkü yüzde daha fazla bir deri duyarlılığı söz konusudur (78).

pH arttıkça hücre yenilenme yeteneği azalmaktadır. Gerçekte 6 'nın üzerinde bir pH 'da çok düşük bir deri yenilenmesi olur. Bunun yanında maksimum yenilenme hızı test edilmiş ve bütün asitler için pH 3 'te gözlenmiştir (70).

Glikolik asitin nemlendirmeye, cilt elastikiyetinin artmasına, kollajen aktivitesine, seramite oluşumunun artmasına, doğal soyulma işlemlerine ve cildin matlaşmasının iyileştirilmesine büyük etkileri vardır (36).

Kuru cilt pek çok yönden ihtiyaza benzer. Her ikisinde de artan bir korneosit söz konusudur. Her ikisinde de yazın hidrasyondan dolayı iyileşme, kışın *stratum corneum* 'un dehidrate olması yüzünden kötüleşme eğilimi vardır. AHA 'lar tek başlarına ortamın neminden bağımsız olarak hidrasyonda etkilidirler (5).

Pseudofalliculitis barbae 'nın (traşa bağı kıl dibi enflamasyonu) tedavisinde glikolik asit kullanılmış ve iyi sonuçlar elde edilmiştir. Tedavi, uygun bir taşıyıcı içinde % 8 glikolik asitin günde iki kez uygulanmasını kapsamaktadır. S/Y tipi hazırlanan losyonlardaki glikolik asit, maksimum fayda sağlamaktadır (49).

Glikolik asit, peeling (soyma) etkisinden dolayı da kullanılmaktadır. Bu etki haftalık ve onbeş günlük kullanımdan sonra kendini gösterir. Genelde glikolik asitin etkisi ne kadar derinse yararları o kadar fazladır ve soyulmalar arasındaki aralık o kadar kısadır.

Hafif peelinglerin bir hasta tarafından uygulanması sınırsızdır. Tedavi edilen sorunlar tekrar görülebilir, çünkü bu kökten çözücü bir yöntem değildir.

Stratum corneum 'un veya epiderminin soyulması için % 70 sulu glikolik asit, % 50 etanollü glikolik asit veya % 50 etanollü pirüvik asit kullanılmıştır (81). Uygulamanın hemen ardından görülen yanma hissi ve eritem için bolca su veya NaHCO₃ ile durulama gereklidir.

Soyma işlemi ile daha sağlıklı ve daha genç görünen cilt için AHA 'lar maske ve nemlendirici içine de sokulmuştur. Glikolik asit içeren tamamen doğal bir ürün, tüm vücutta cildi soyma amacı ile Enascent® tarafından piyasaya sürülmüştür (81).

Tırnakları kuvvetlendirmek ve kutikulaya düzgün görünüm vermek üzere glikolik asit jel kapsülleri, tırnak bakım preparatı olarak hazırlanmış ve Ponds tarafından piyasaya sürülmüştür (81).

2.3. Petrolatum (Parafin jel, vazelin likit, mineral yağ)

Petrolatumun üretimi ve patenti 1872 yılında Robert A. Chesebroogh 'a aittir. O, bu yeni maddeye vazelin adını vermiştir (47).

Petrolatum (genellikle petrolatum jel, veya parafin jel olarak bilinir) hidrokarbonlarla karışmış yarı katı bir maddedir. Renksiz, şeffaf, yağimsı-sıvı, soğukken kokusuz ve lezzetsizdir. Isıtıldığında çok hafif petrol kokusu duyulur. Su ile karışmaz, etanolde erimez, eter, petrol eteri ve sabit yağların çoğu ile her oranda karışır (47).

Friberg ve Ma (47), bir makalelerinde petrolatumun etkisinin *stratum corneum* 'u örterek ve hızlı su kaybını engelleyerek mükemmel bir emicilik sağlamakta olduğunu bildirmişlerdir. Bu arada petrolatum, su buharı geçişine olanak vermeyen özelliğiyle de ifade edilir.

Rieger (47), cilt bakımı üzerine bir makalesinde transepidermal su kaybının (TEWL) azaltılarak petrolatumun nemlendirici etkisinin artacağını bildirmiştir.

Tranner ve Berube (47), petrolatumun cilt koruma özelliğine nemlendirme yararlarının yanısıra değinirken, petrolatumun nemlendirici özelliğini, petrolatumun cilde uygulandığında yavaşlayan su kaybına bağlamaktadırlar.

Petrolatum iritan değildir. Motoyoshi ve arkadaşları (47), bir çok hayvan cildi üzerinde petrolatumun etkisini incelemişler ve insan cildi üzerine etkisi ile karşılaştırmışlardır. Bu uzmanlar domuz yavrusunun cildinin insan cildine histolojik olarak çok benzer olduğunu belirtmişlerdir. Aynı zamanda domuz yavrusunun cildinin geçirgenliğinin insan cildinin geçirgenliğiyle yakın olduğunu bildiren bir inceleme sunmuşlardır. Onların makalesi Petrolatumun domuz yavrusunun cildinde ve insan cildinde hiç bir iritan etki yapmadığı sonucuna varmışlardır.

Petrolatum, güneş ışıklarını engelleyici ve cildin kurumasını önleyici etkilerinden dolayı güneş bakım ürünlerinde kullanılmaktadır.

3. DENEYSEL KISIM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Maddeler

Parafin Likit	Birpa İlaç Laboratuvarı, Türkiye
Glikolik asit	Dow Corning, Belçika
Poligliserol (Abil M)	Goldschmidt A.G., Almanya
Etoksillenmiş Propilenoksit (Synperonic PE/F127)	ICI, İngiltere
Trietanolamin	Türkiye
Metilparaben (Nipagin M)	Johnson&Johnson, Türkiye

3.1.2 Kullanılan Aletler

Buzdolabı	Arçelik
Hassas Terazı	Shimadzu, Libror aeu-210
Su banyosu	GFL 1052
Santrifüj	Hettich EBA-8
Reometre	Brookfield Model DV-III
Su banyosu	Polyscience- CFC Refrigerent
Bilgisayar	IBM, Eta com.
Deri pH metre	Courage & Khazaka
Deri Sebumetre	Courage & Khazaka
Deri Cutometre	Courage & Khazaka
Mikroskop	Olympus BH-2
	Olympus Bx50
Fotograf Mak.	Olympus PM - 30
Partikül Boyut Analizi	Malvern Lazer Diffraction System
Mekanik Karıştırıcı	Heidolph RZR 2051
Etüv	Elektromag
pH metre	Bilmar model 101

3.2. Yöntem ve Deneyler

3.2.1. Multipl Emülsiyon

Bu çalışmamızda multipl emülsiyon, çift basamaklı üretim yöntemi ile hazırlanmıştır.

3.2.1.1 Hazırlama Yöntemi

Multipl emülsiyon hazırlanması için; yağlı fazı oluşturan parafin likit ve lipofilik sürfektan (Abil M) su banyosunda $75^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 'ye gelinceye kadar bekletilmiştir. Glikolik asit, trietonolamin içeren sulu fazda aynı sıcaklığa getirilmiş ve sulu faz 10 dakika süre ile 2000 rpm 'de karıştırılarak yağlı faz üzerine eklenmiştir. 10 dakika süre ile homojenizasyon yapılarak primer emülsiyon (S/Y) elde edilmiştir. Hidrofilik sürfektan (Synperonic) ve Nipagin M içeren sulu faz üzerine, oda sıcaklığında primer emülsiyon 1000 rpm 'de karıştırılarak yavaş yavaş katılmış ve 30 dakika süreyle 800 rpm 'de homojenize edilmiştir.

Bu multipl emülsiyonun formülü şöyledir:

Primer Emülsiyon

Parafin Likit	% 24
Abil EM 90	% 4
Glikolik asit	% 5
Trietonolamin	% 5,2
Demineralize su	y.m % 100

Multipl Emülsiyon

Primer Emülsiyon	% 70
Synperonic	% 0,8
Nipagin M	% 0,25
Demineralize su	y.m. % 100

3.2.1.2 Primer ve Multipl Emülsiyonun Özelliklerinin Belirlenmesi

Primer ve multipl emülsiyonların istenen özellikte olup olmadığını anlamak için bir seri karakteristik çalışma yapılmıştır.

a) Makroskobik Analiz

Hazırlanan primer ve multipl emülsiyonların organoleptik karakterleri, (renk, kıvam, görünüş) homojenitesi (kremalaşması, faz ayrılması) kontrol edilmiştir.

b) Emülsiyon Tipinin Saptanması

Her iki emülsiyon dış fazları ile seyreltilerek dış fazlarının yağ veya su olup olmadığı araştırılmıştır.

c) Mikroskopik Deney

Primer ve multipl emülsiyon örnekleri su ile seyreltildikten sonra lam ve lamel arasına konulmuş, immersiyon yağı damlatılarak 1000x de büyütme ile ışık mikroskopunda incelenmiştir.

d) Damlacık iriliği ölçümü

Primer ve multipl emülsiyonda damlacık iriliği analizi için lazer difraksiyon tekniğinden yararlanılmış, damlacık irilikleri ve dağılımları saptanmıştır.

e) pH Ölçümü

Multipl emülsiyonun pH 'sı pH metreden yararlanılarak ölçülmüştür.

3.2.1.3 Primer ve Multipl Emülsiyonlarda Yapılan Stabilite Testleri

Stabilitesi oldukça önemli olan primer ve multipl emülsiyon sistemlerinde farklı bir çok stabilite testleri uygulanmıştır.

a) Santrifügasyon Testi

Hazırlanan primer ve multipl emülsiyonların hızlandırılmış yer çekimi koşulu altında stabil olup olmadığını anlamak için santrifügasyon testi yapılmıştır. Yeni hazırlanan ve 24 saatlik örneklere 25 °C 'de , 10 dakika 4000 rpm 'de hızlandırılmış yerçekimi koşulu uygulanmış ve makroskopik görünümüne bakılmıştır.

b- Sıcaklık Etkisinin Belirlenmesi

Primer ve multipl emülsiyon hazırlandıktan sonra 4 °C± 1 °C (buzdolabında), 25 °C± 1 °C (oda sıcaklığında), 40 °C± 1 °C (Etüv 'de) tutularak faz ayrımı veya kremalaşma olup olmadığı gözlenmiştir.

c) Mikrobiyolojik Stabilite Testleri

Bunun için formülasyon örnekleri, mikrobiyolojik ortamlara ekilmiş ve üreme izlenmiştir. İlk hafta her gün daha sonra haftada bir alınan örnekler, bir adet "Kanlı Agar" besiyerine ve iki adet Sabouroud "Dextrose Agar" (SDA) besiyerine ekilmiştir. SDA besiyerinden biri oda sıcaklığında bir hafta inkübe edilirken, diğer iki besi yeri 37 °C 'de 48 saat inkübe edilmiştir. Bu işlem her örnek için toplam 7 kez yapılmış ve değerlendirilmiştir.

d) Reolojik Analiz

Reolojik çalışmalar için 0,2 g multipl emülsiyon örneğinin üzerinde akış testleri yürütülmüştür. Bu çalışmalar koni-tabla (Brookfield) reometre yardımıyla yapılmıştır.

Örnek üzerine sabit bir sıcaklıkta (25 °C) artan kaydırma kuvveti uygulanmış ve kayma gerilimi ve vizkozite parametrelerindeki değişimler izlenmiş ve grafikleştirilmiştir.

3.2.1.3 Cilt Üzerinde Analiz

i. Gönüllüler

10 adettir. Gönüllülerin hepsi kadın olup, yaşları 22 ve 43 arasındadır. Çalışma öncesi, çalışma bölgesi olan alın ve yanak deri bütünlüğü açısından incelenmiştir.

Her gönüllüye ait birer "Gönüllü Protokolü" (Çizelge 3.1) hazırlanmış ve okutularak imzalatılmıştır. Bu protokolda çalışmaya dahil olma, çalışma dışında tutulma ve çıkarılma kriterleri açık olarak belirtilmektedir. Çalışmanın başından sonuna kadar gönüllülere preparat içeriği hakkında hiçbir bilgi verilmemiştir.

ii. Analiz Yöntemleri

Primer emülsiyonun fiziksel stabilitesinin düşük olması nedeni ile yalnızca multipl emülsiyon cilt analizi ile değerlendirilmiştir.

İlk 24 saattaki çalışma için her iki önkola paralel uygulama yapılmış ve ortalama alınmıştır. Gönüllülerin önkollarında ~5x4 cm büyüklüğünde bir bölge ayrılmıştır. Sebum ve nem ölçümleri, uygulama öncesi bazal değeri oluşturmak üzere, uygulamadan sonra 1. saatte, 3. saatte, 6. saatte ve 24. saatte alınmıştır. 4 haftalık ölçümler için, uygulamadan önce alın ve yanaktan bazal ölçümler alınmıştır. Gönüllüler, multipl emülsiyon preparatını sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez uygulamış ve birer hafta aralıklarla 4 hafta boyunca alın ve yanakta ölçümler yapılmıştır.

Cilt pH 'sı deri pH metre ile; cilt nemi korneometre ile; cilt sebum miktarı Deri Sebumetre 'si ile; ve cildin esnekliği Kutometre ile ölçülmüştür. Kutometre ile cilde 400 mBar 'lık negatif basınç 3 sn süre ile uygulanmış ve basınç kesildiği zaman cildin kendi haline dönebilmesi ölçülmüştür. Her seferinde çıktılar alınmış ve değerlendirilmiştir. Daha önceden hazırlanan dermatolojik panel test formları 4 hafta sonunda dağıtılmış ve bağımsız olarak değerlendirmeleri istenmiştir.

iii. Veri Analizi

On gönüllünün ölçüm değerlerine bilgisayarda SPSS (Bağımsız örneklerde t-Testi) programı kullanılarak istatistiksel analiz yapılmıştır.

GÖNÜLLÜ PROTOKOLU

1. Kullanılacak preparat: Yüz kremi
2. Kullanılacağı süre: 4 hafta
3. Kullanım şekli: Günde 2 kez, sabah ve akşam
4. Kullanım bölgesi: Yüz
5. Uygulanacak testler:
 - a. Corneometer
 - b. pH-meter
 - c. Sebumeter
 - d. Cutometer
 - e. Panel testler
6. Gönüllüye ait:
 - a. Çalışmaya dahil olma kriteri
 - (1) Kişiler 20-50 yaşları arasında sağlıklı erkek veya kadınlar olmalıdır.
 - (2) Kişilerin yüz ciltleri bütünlük taşımalıdır. Kesi, yanık, yara izi bulunmamalıdır.
 - (3) Ölçümlerden en az üç gün önceden başka ürün kullanılmaması onaylanmalıdır.
 - (4) Kişiler yazılı bilgilendirme formunu imzalamayı kabul etmelidir.
 - (5) Çalışma süresince, ölçüm zamanlarında mevcut olunmalıdır.
 - b. Çalışma dışında tutulma ve çıkarılma kriterleri
 - (1) Kadınlarda gebelik ve süt verme durumlarında,
 - (2) Aynı süre içinde herhangi bir deri hastalığı için sistemik veya topik ilaç kullanımında,
 - (3) Formülasyon içeriğine daha önceden aşırı duyarlılığı bilinmesi durumunda,
 - (4) Önemli bir sistemik y hastalık hikayesi olanlar,
 - (5) Çalışmadan 12 hafta veya dahya az öncesine kadar östrojen, progesteron ve oral kontraseptif gibi hormonal tedaviye başlayanlar,
 - (6) Çalışmaya uyum gösteremeyen kişiler,
 - (7) Seçilen bölgede aşırı kıllanması olan kişiler,Çalışmaya dahil olamazlar.

Yukarıda yazılı olan preparatın kullanımına uyacağımı ve sonuçları gizlilik esasına bağlı olarak saklı tutacağımı beyan ederim.

Şekil 3.1 Gönüllü Protokolü

4. Bulgular

Bu bölümde primer ve multipl emülsiyonların istenen özellikte ve kararlılıkta olup olmadığını saptamak için yapılan deneylere ait bulgular verilmiştir.

4.1. Primer ve Multipl Emülsiyona Ait Deneylerin Bulguları

4.1.1. Primer ve Multipl Emülsiyonların Özelliklerinin Belirlenmesi

4.1.1.1. Makroskobik Analiz

Primer ve multipl emülsiyonların hazırlanan formüllerde görünüşlerinin beyaz renkte, deriye sürülebilmesi için uygun kıvamda ve homojen olduğu görülmüştür.

4.1.1.2. Emülsiyon Tipinin Saptanması

Primer emülsiyonun su ile seyreltilmesi sonucu homojen bir görünüm vermemesi ve parafin yağı ile seyreltildiğinde homojen karışım oluşması sonucu dış fazının yağ olduğu, multipl emülsiyonun su ile seyreltilmesi sonucu homojen bir görünüm vermesi sonucunda ise dış fazının su olduğu saptanmıştır.

4.1.1.3. Mikroskobik Deney

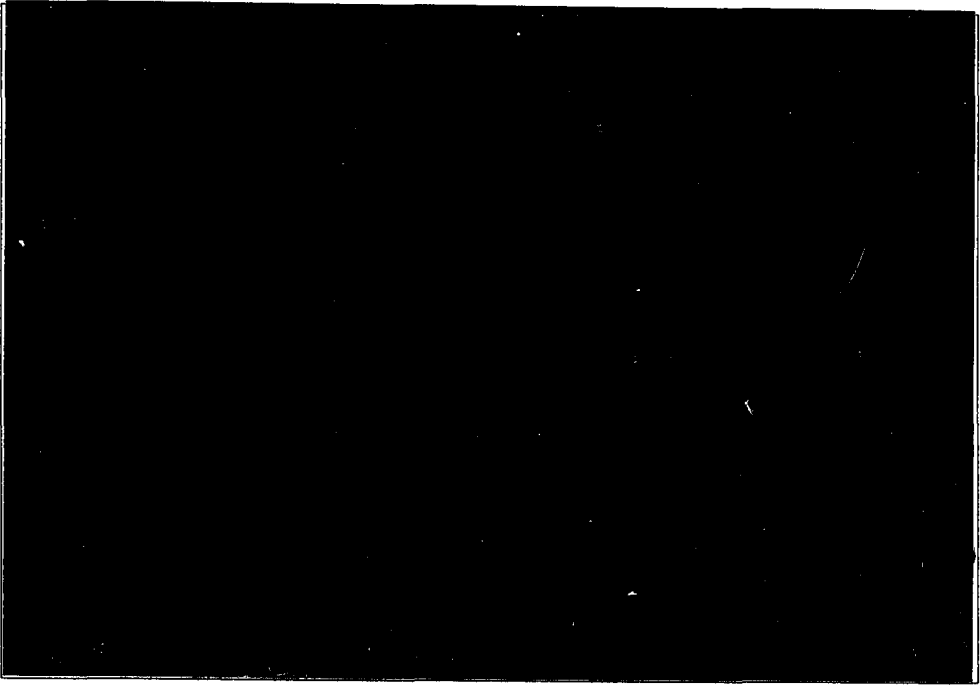
Primer ve multipl damlaların varlığı Olympus ışık mikroskobu ile izlenmiş ve ayrıca Olympus Bx50 mikroskobu ve Olympus PM-30 otomatik fotomikrografi kullanılarak mikrofotografı çekilmiştir. Primer ve multipl damlalar ayrı ayrı görüntülenmiştir.

Şekil 4,1 'de primer ve emülsiyonlara ait mikrofotografı gösterilmiştir.

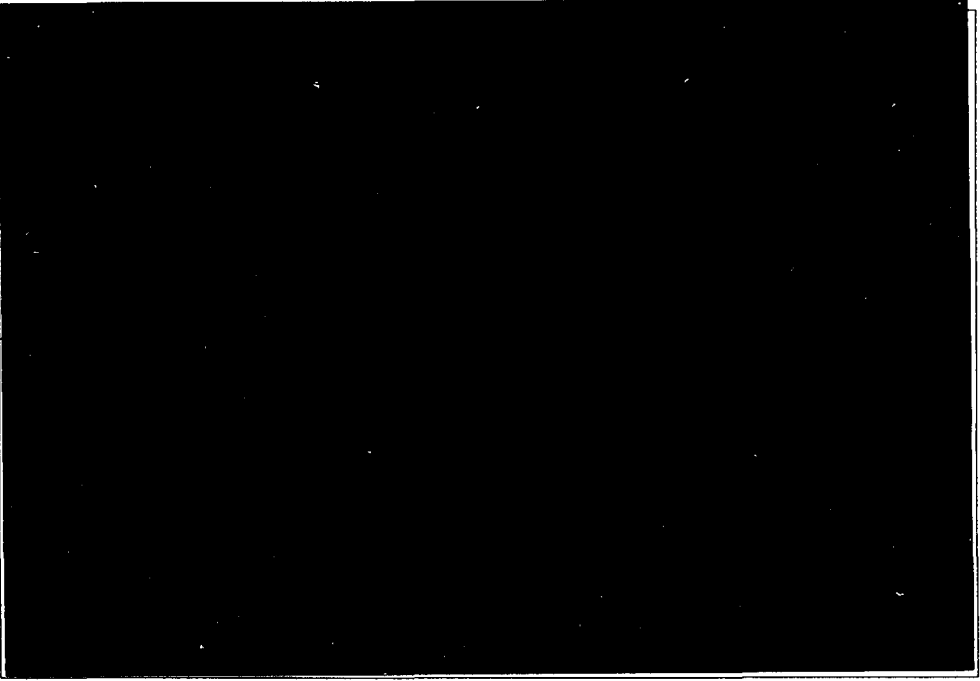


Şekil 4.1 Primer Emülsiyonun Mikrofotografı (1000x)

10µm

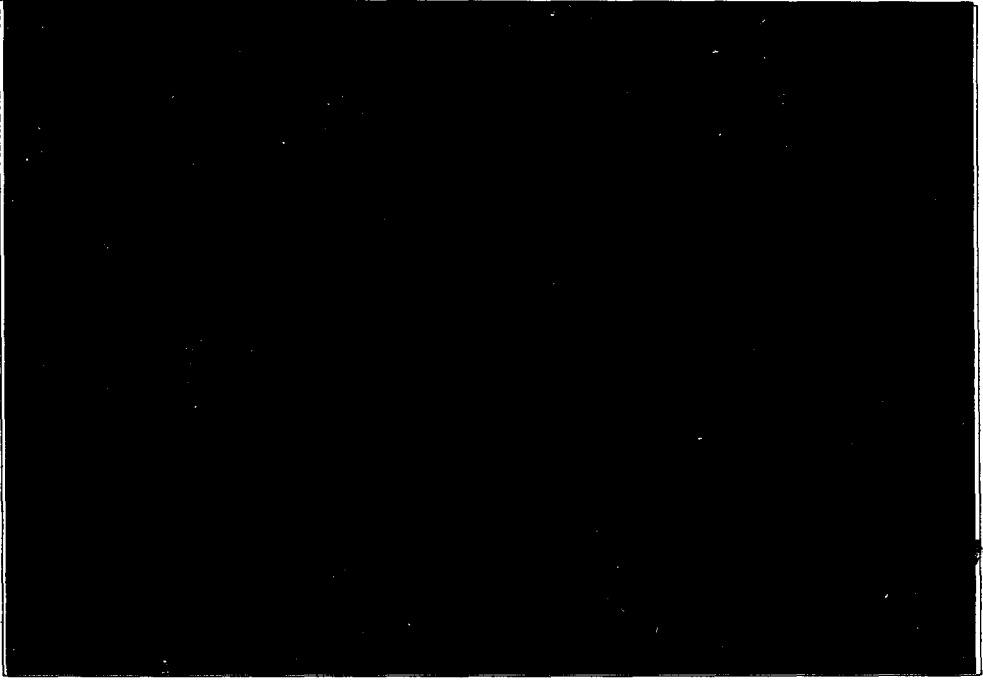


Şekil 4.2 Multipl Emülsiyonun Mikrofotografı (1000x)



Şekil 4.3 Multipl Emülsiyonun Mikrofotografı (1000x)

10 µm



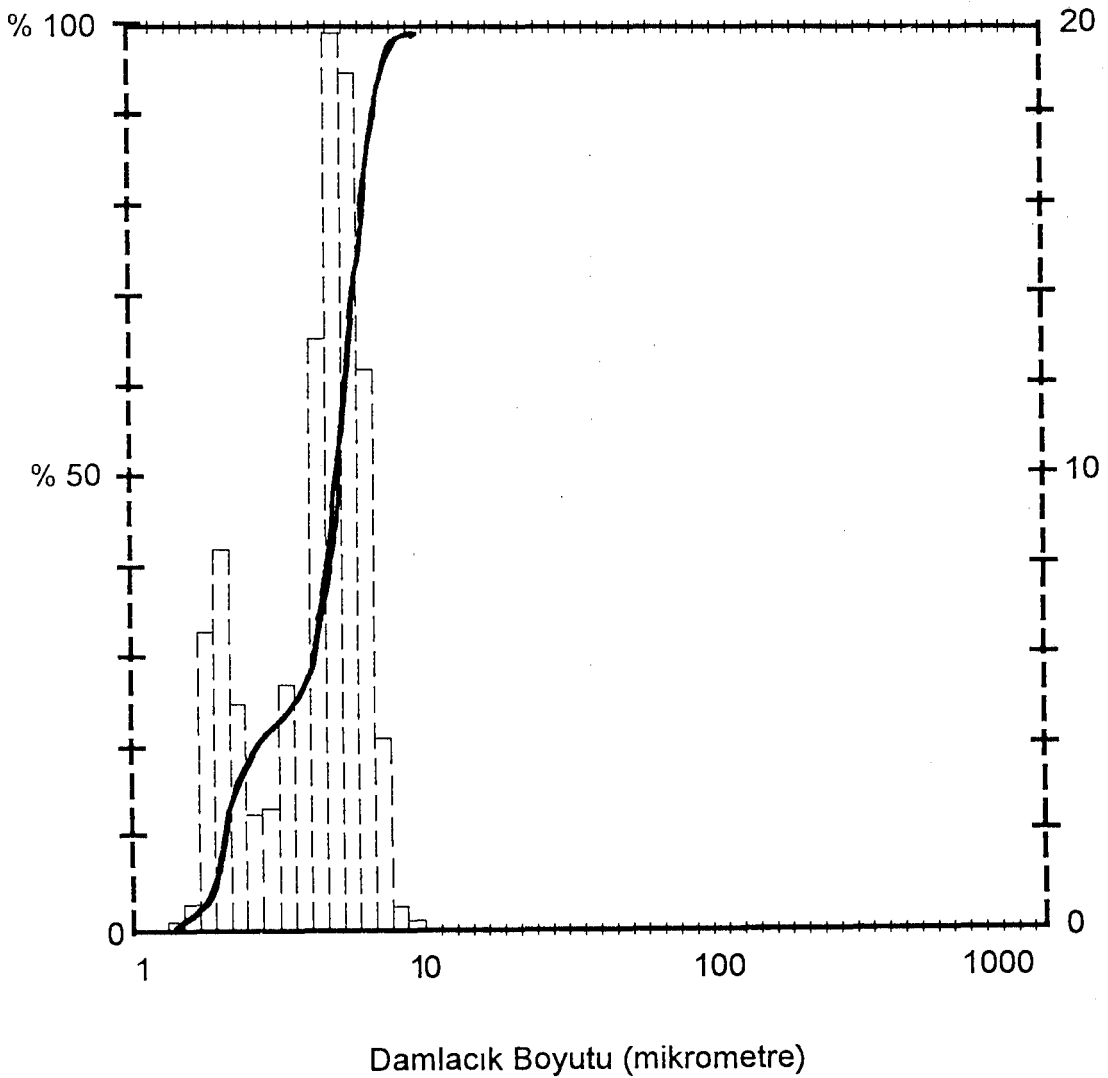
Şekil 4.4 Multipl Emülsiyonun Mikrofotografı (1000x)

10µm

4.1.1.4. Damlacık Büyüklüğünün Ölçümü

Multipl ve primer emülsiyon formülasyonları bölüm 3.2.1.2 (d) de anlatıldığı gibi lazer kırınım cihazından yararlanılarak damla irilikleri ve dağılımları saptanmıştır. Bu analiz sonucunda primer emülsiyon formülünün ortalama damlacık büyüklüğü 5,5 mikrometre, multipl emülsiyon formülünün ortalama damlacık büyüklüğünün ise 10 mikrometre olduğu bulunmuştur.

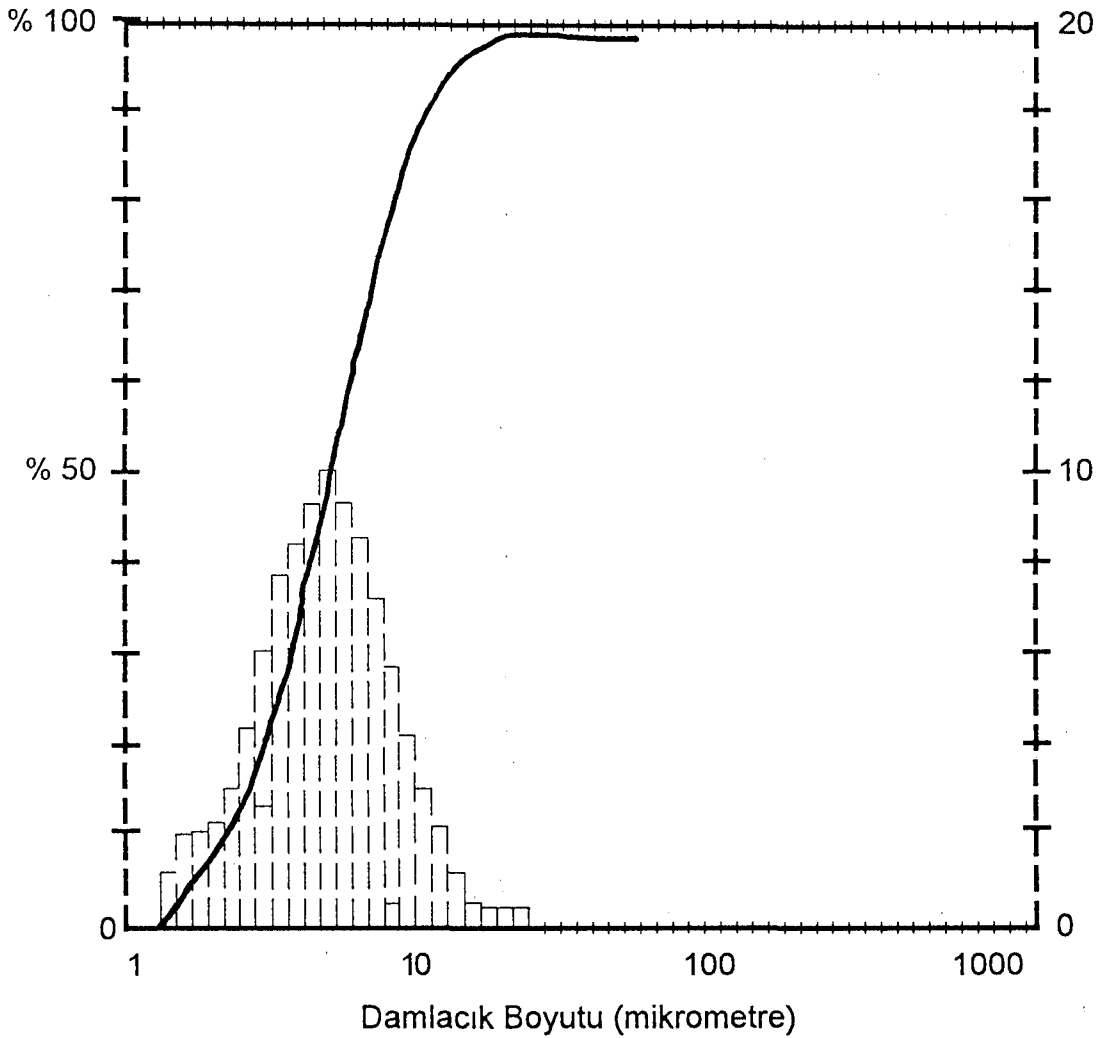
Şekil 4.5 'de primer emülsiyon formülünün damlacık irilikleri ve dağılımları gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Primer Emülsiyonun Damlacık İriliği Dağılımı

Size microns	% under	Size band microns	%
0-1	0.00	0-1	0.00
1-2	0.00	1-2	0.00
2-3	0.00	2-3	0.00
3-4	0.00	3-4	0.00
4-5	0.00	4-5	0.00
5-6	0.00	5-6	0.00
6-7	0.00	6-7	0.00
7-8	0.00	7-8	0.00
8-9	0.00	8-9	0.00
9-10	0.00	9-10	0.00
10-12	0.00	10-12	0.00
12-15	0.00	12-15	0.00
15-20	0.00	15-20	0.00
20-25	0.00	20-25	0.00
25-30	0.00	25-30	0.00
30-35	0.00	30-35	0.00
35-40	0.00	35-40	0.00
40-45	0.00	40-45	0.00
45-50	0.00	45-50	0.00
50-60	0.00	50-60	0.00
60-75	0.00	60-75	0.00
75-100	0.00	75-100	0.00
100-150	0.00	100-150	0.00
150-200	0.00	150-200	0.00
200-300	0.00	200-300	0.00
300-400	0.00	300-400	0.00
400-500	0.00	400-500	0.00
500-600	0.00	500-600	0.00
600-700	0.00	600-700	0.00
700-800	0.00	700-800	0.00
800-900	0.00	800-900	0.00
900-1000	0.00	900-1000	0.00
1000+	0.00	1000+	0.00

Çizelge 4.1 Primer Emülsiyonun Damlacık İriliği Dağılımı



Şekil 4.6. Multipl Emülsiyonun Damlacık İriliği Dağılımı

Malvern Instruments MASTER Particle Sizer M6.10 Date 15-02-98 Time 15-04

Size microns	% under	Size band microns	%	Result source= ecza96
118.4	100.0	54.9	0.0	: Record No. = 1
100.0	100.0	47.7	1.1	: Focal length = 63 mm.
92.8	99.9	40.5	2.2	: Experiment type oil
85.6	99.7	33.3	3.3	: Volume distribution
78.4	99.4	26.1	4.4	: Beam length = 14.3 mm.
71.2	98.9	18.9	5.5	: Obscuratlon = 0.3321
64.0	98.2	11.7	6.6	: Volume Conc. = 0.0068 %
56.8	97.3	4.5	7.7	: Log. Diff. = 4.83
49.6	96.1	0.0	8.8	: Model indp
42.4	94.6	0.0	9.9	: D(v,0.5) = 8.83 um
35.2	92.8	0.0	11.0	: D(v,0.7) = 10.00 um
28.0	90.5	0.0	12.1	: D(v,0.9) = 11.74 um
20.8	87.3	0.0	13.2	: D(v,0.1) = 13.21 um
13.6	83.1	0.0	14.3	: D(4,3) = 10.00 um
6.4	77.9	0.0	15.4	: D(3,2) = 7.74 um
0.0	70.7	0.0	16.5	: Span = 1.7
0.0	61.5	0.0	17.6	: Spec. Surf. area
0.0	50.0	0.0	18.7	: 0.8397 sq.m./cc.
0.0	36.9	0.0	19.8	
0.0	22.2	0.0	20.9	
0.0	9.9	0.0	22.0	
0.0	0.0	0.0	23.1	
0.0	0.0	0.0	24.2	
0.0	0.0	0.0	25.3	
0.0	0.0	0.0	26.4	
0.0	0.0	0.0	27.5	
0.0	0.0	0.0	28.6	
0.0	0.0	0.0	29.7	
0.0	0.0	0.0	30.8	
0.0	0.0	0.0	31.9	
0.0	0.0	0.0	33.0	
0.0	0.0	0.0	34.1	
0.0	0.0	0.0	35.2	
0.0	0.0	0.0	36.3	
0.0	0.0	0.0	37.4	
0.0	0.0	0.0	38.5	
0.0	0.0	0.0	39.6	
0.0	0.0	0.0	40.7	
0.0	0.0	0.0	41.8	
0.0	0.0	0.0	42.9	
0.0	0.0	0.0	44.0	
0.0	0.0	0.0	45.1	
0.0	0.0	0.0	46.2	
0.0	0.0	0.0	47.3	
0.0	0.0	0.0	48.4	
0.0	0.0	0.0	49.5	
0.0	0.0	0.0	50.6	
0.0	0.0	0.0	51.7	
0.0	0.0	0.0	52.8	
0.0	0.0	0.0	53.9	
0.0	0.0	0.0	55.0	
0.0	0.0	0.0	56.1	
0.0	0.0	0.0	57.2	
0.0	0.0	0.0	58.3	
0.0	0.0	0.0	59.4	
0.0	0.0	0.0	60.5	
0.0	0.0	0.0	61.6	
0.0	0.0	0.0	62.7	
0.0	0.0	0.0	63.8	
0.0	0.0	0.0	64.9	
0.0	0.0	0.0	66.0	
0.0	0.0	0.0	67.1	
0.0	0.0	0.0	68.2	
0.0	0.0	0.0	69.3	
0.0	0.0	0.0	70.4	
0.0	0.0	0.0	71.5	
0.0	0.0	0.0	72.6	
0.0	0.0	0.0	73.7	
0.0	0.0	0.0	74.8	
0.0	0.0	0.0	75.9	
0.0	0.0	0.0	77.0	
0.0	0.0	0.0	78.1	
0.0	0.0	0.0	79.2	
0.0	0.0	0.0	80.3	
0.0	0.0	0.0	81.4	
0.0	0.0	0.0	82.5	
0.0	0.0	0.0	83.6	
0.0	0.0	0.0	84.7	
0.0	0.0	0.0	85.8	
0.0	0.0	0.0	86.9	
0.0	0.0	0.0	88.0	
0.0	0.0	0.0	89.1	
0.0	0.0	0.0	90.2	
0.0	0.0	0.0	91.3	
0.0	0.0	0.0	92.4	
0.0	0.0	0.0	93.5	
0.0	0.0	0.0	94.6	
0.0	0.0	0.0	95.7	
0.0	0.0	0.0	96.8	
0.0	0.0	0.0	97.9	
0.0	0.0	0.0	99.0	
0.0	0.0	0.0	100.0	

Çizelge 4.2 Multipl Emülsiyonun Damlacık İriliği Dağılımı

4.1.1.5. pH Ölçümü

Hazırlanan multipl emülsiyonlardan alınan örneklerin pH değerleri pH metreden yararlanılarak ölçülmüş ve 4.78 bulunmuştur. Bu pH dermatolojik uygulama için uygun görülmektedir.

4.1.2. Stabilite Testleri

4.1.2.1. Santrifüstasyon Testi

Primer ve multipl emülsiyon formül örnekleri hazırlandıkları anda ve 24 saat bekletilmenin ardından bölüm 3.2.1.3. (a) 'da belirtildiği gibi santrifüj edilmiş ve hiç bir faz ayrışımı olmadığı gözlenmiştir.

4.1.2.2. Sıcaklık Etkisinin Belirlenmesi

Primer ve multipl emülsiyon hazırlandıktan sonra $4^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, $40^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 'te bekletilen örnekler kremalaşma ve faz ayrışımı açısından gözlenmiş ve sonuçlar Çizelge 4.3 'de gösterilmiştir.

FAZ AYRILMASI			
	40 °C	25 °C	4 °C
PRIMER EMÜLSİYON	8. gün	47. gün	55. gün
MULTİPL EMÜLSİYON	>8 ay	>8 ay	>8 ay

Çizelge 4.3 Multipl ve Primer Emülsiyonlarda Sıcaklığa Bağlı Görülen Farklılıklar

4.1.2.3. Mikrobiyolojik Testler

Multipl emülsiyon örneklerinden steril koşullarda madde alınmış, 25°C (oda sıcaklığında), 4°C (buzdolabında) ve ve 37°C (etüv 'de) 'e konmuştur. Örneklerin herbirinden birinci, üçüncü, beşinci, yedinci günlerde ve daha sonra haftada bir kez olmak üzere toplam bir ay süreyle yedi kez ekim yapılmıştır. Sonuç olarak örneklerin hiçbirinde mikroorganizma üremesi olmamıştır.

4.1.2.4. Reolojik Analiz

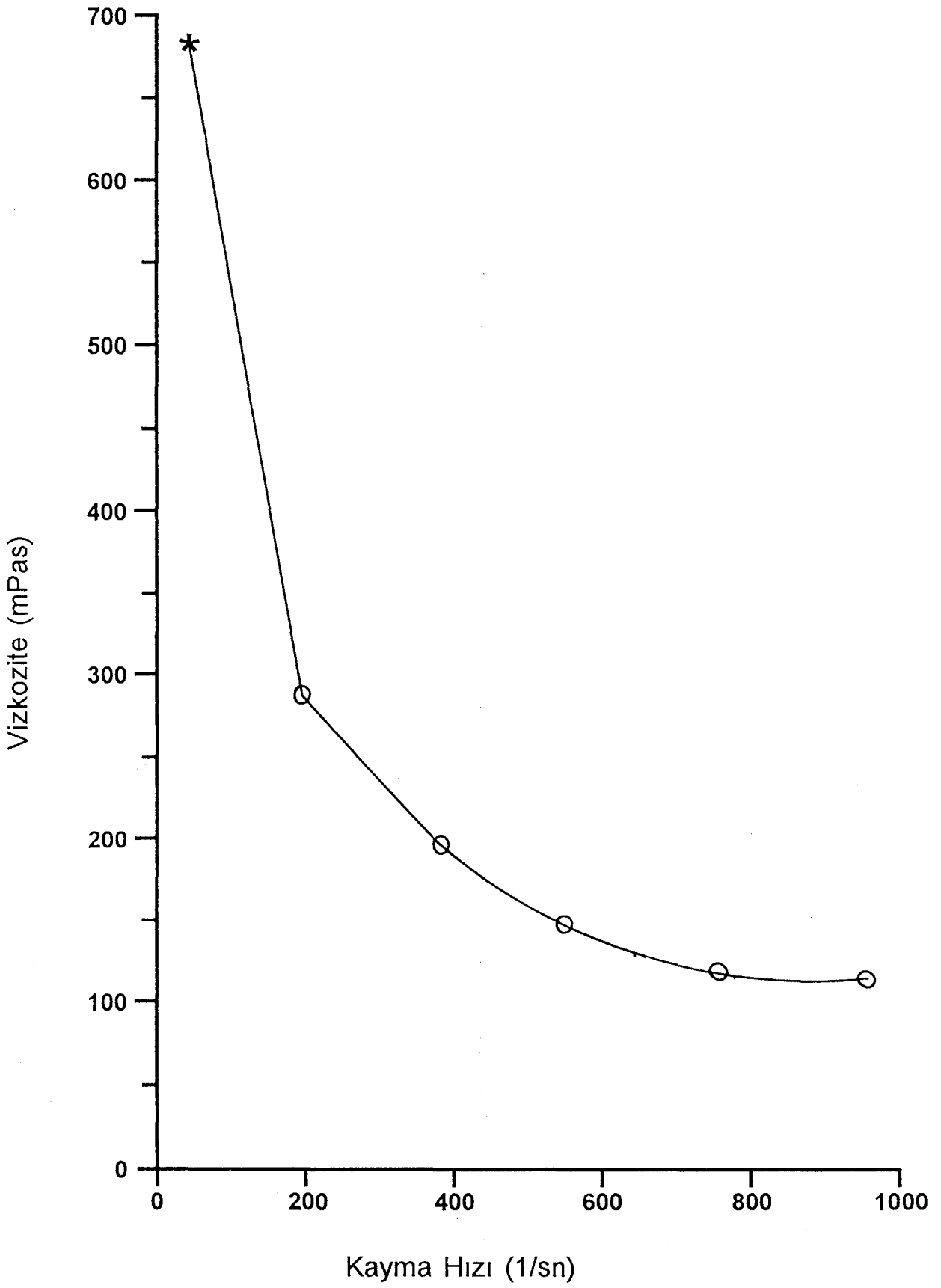
Hazırlanan multipl emülsiyona ait reolojik parametreler çizelge 4.4 'de verilmiştir. Şekil 4.7- 4.13 'de multipl emülsiyon formülasyonlarının sıcaklık sabit kalmak koşuluyla, rpm 'e karşı viskozite, kayma hızına karşı viskozite, kayma hızına karşı kayma gerilimi, kayma hızına karşı % tork grafikleri gösterilmiştir. Bu eğrilerin farklı matematiksel modellere uyumu incelenmiş ve en iyi uyumun saptandığı üslü yasa ve Casson eşitliğine ait doğrular şekil 4.11 - 4.13 'de verilmiştir.

Çizelge 4.4 Multipl Emülsiyonun Reolojik Parametreleri

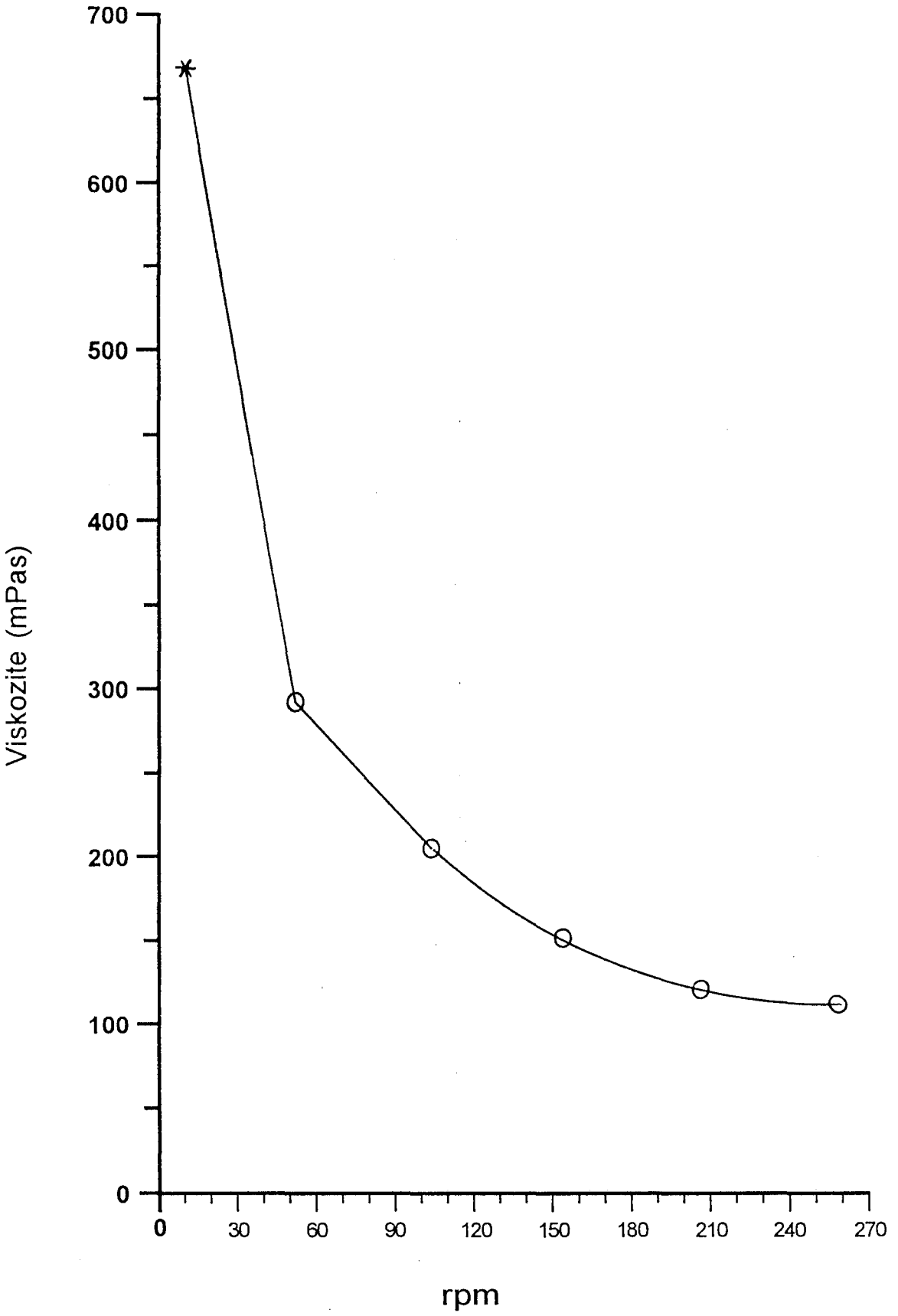
#	RPM	Torque %	Viscosity cP	Sh Str D/cm ²	Sh Rt 1/Sec	Temp °C	Time MM:SS
001	10.0	13.3	681.0	261.5	38.4	27.6	00:30
002	50.0	29.2	299.0	574.1	192.0	27.6	00:30
003	100.0	40.1	205.3	788.4	384.0	27.6	00:30
004	150.0	47.0	160.4	924.1	576.0	27.6	00:30
005	200.0	52.1	133.4	1024	768.0	27.6	00:30
006	250.0	55.8	114.3	1097	960.0	27.6	00:30

4.1.3 Cilt Üzerinde Analiz

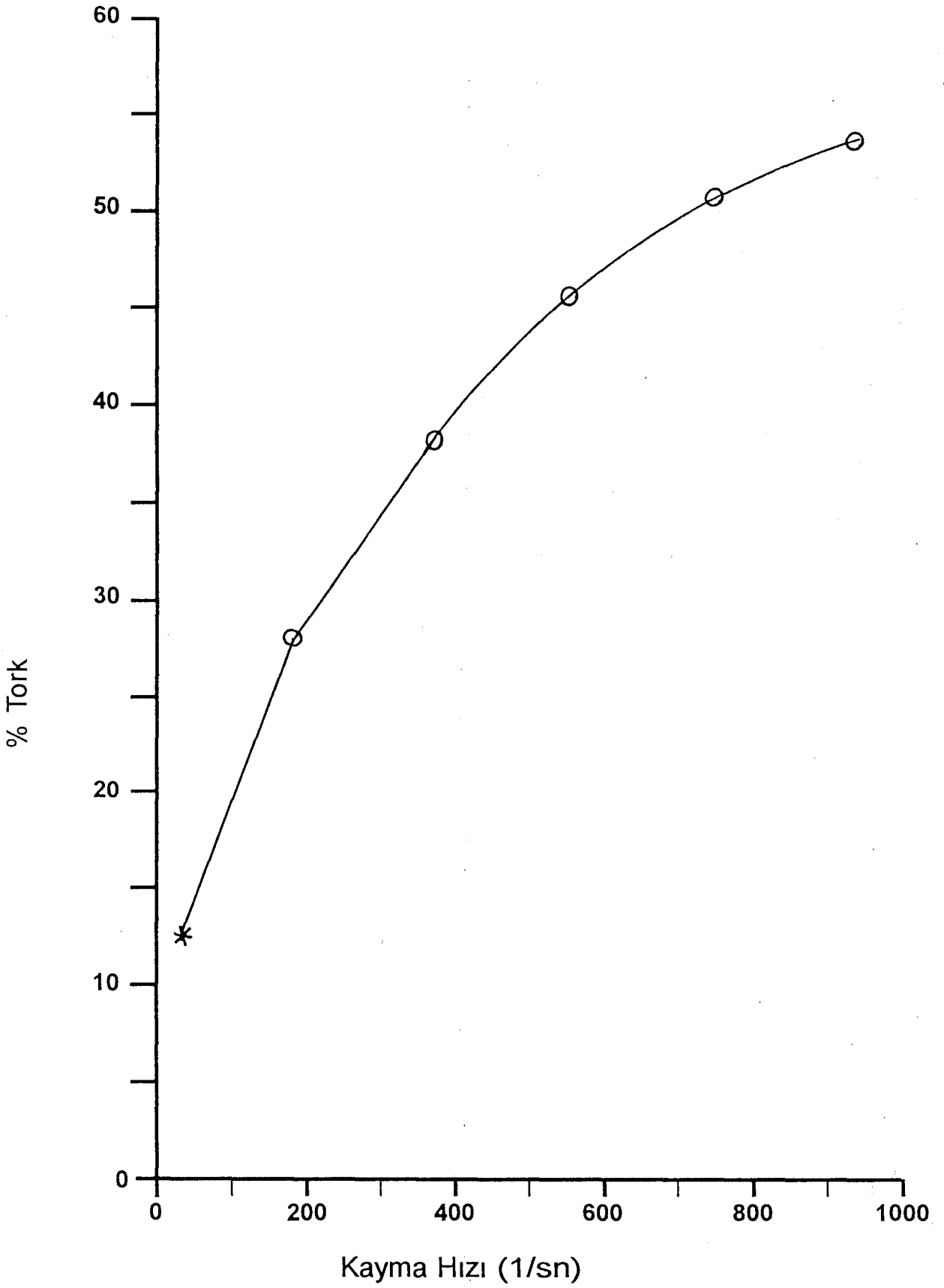
Bölüm 3.2.1.3 'deki gibi yapılan deneylerin her bireye ait bulguları şekil 4.14 - 4.63 arasında verilmiştir.



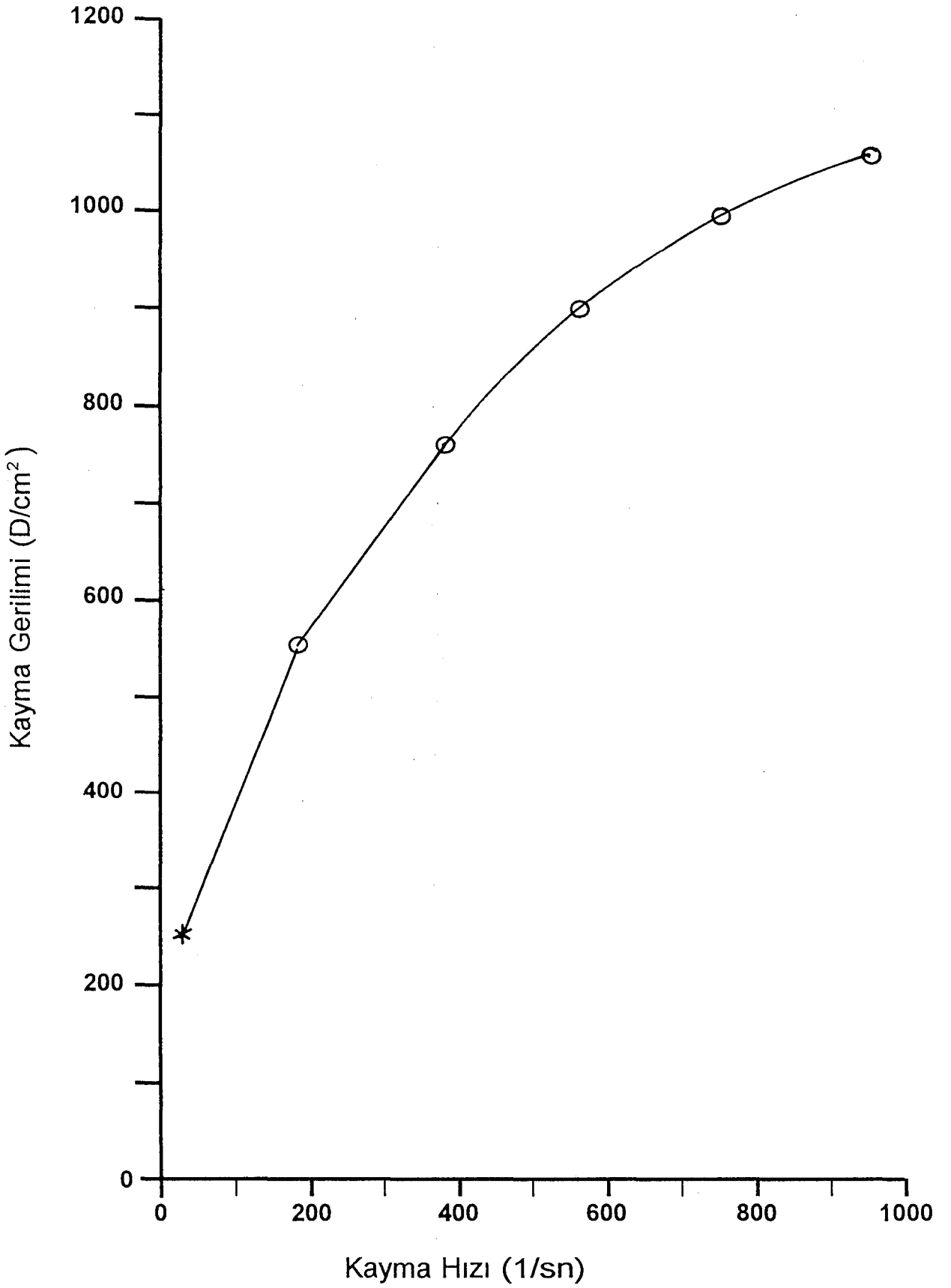
Şekil 4.7 Multipl Emülsiyonda Viskozite ile Kayma Hızı İlişkisi



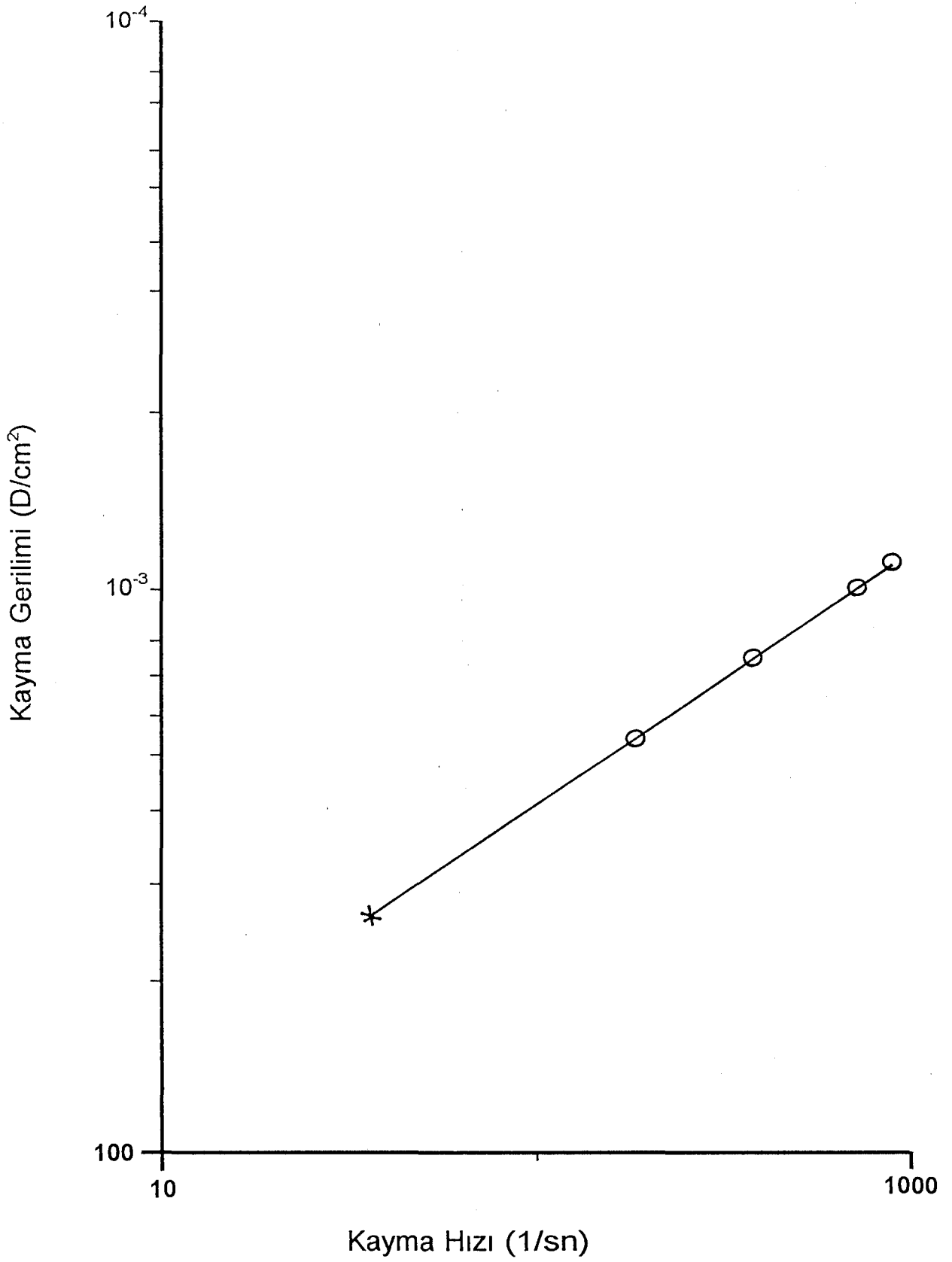
Şekil 4.8 Multipl Emülsiyonda Viskozite ve rpm İlişkisi



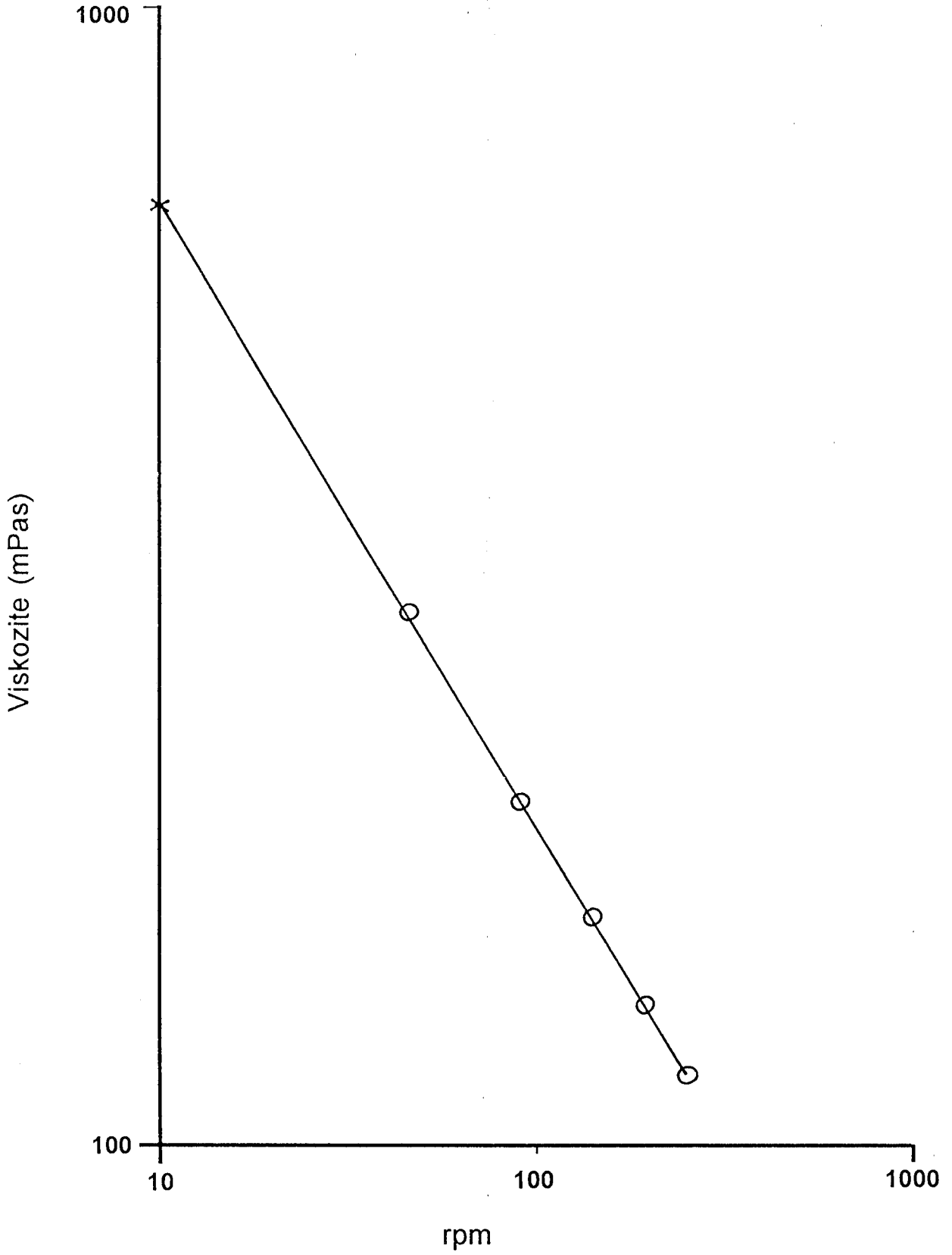
Şekil 4.9 Multipl Emülsiyonda % Tork ile Kayma Hızı İlişkisi



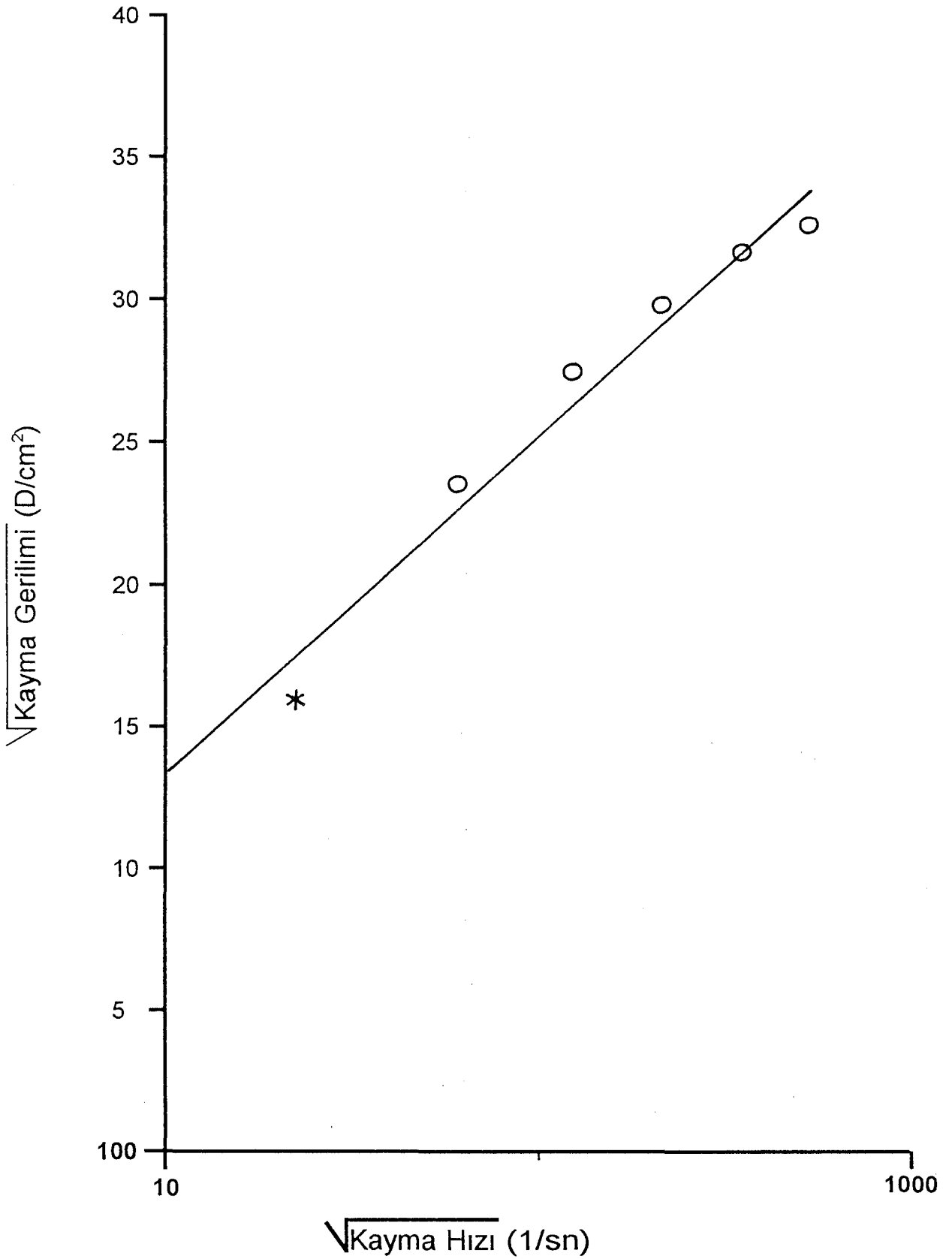
Şekil 4.10 Multipl Emülsiyonda Kayma Gerilimi ile Kayma Hızı İlişkisi



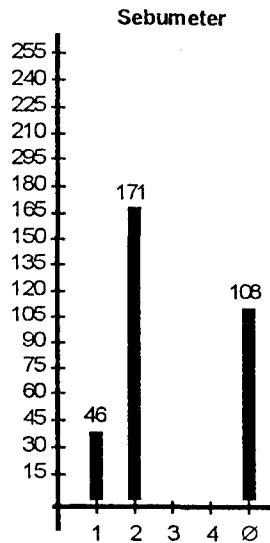
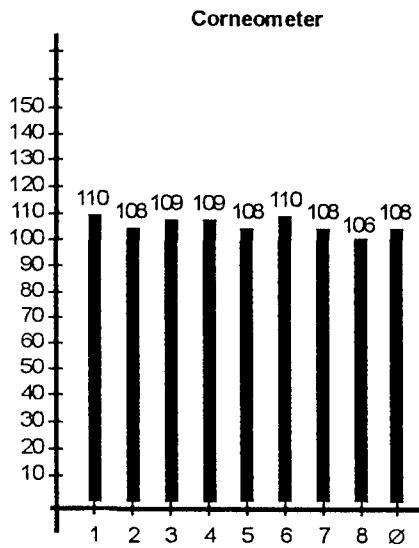
Şekil 4.11 Multipl Emülsiyonda Kayma Gerilimi ile Kayma Hızının Lineer İlişkisi



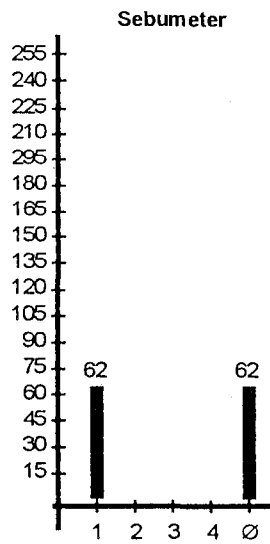
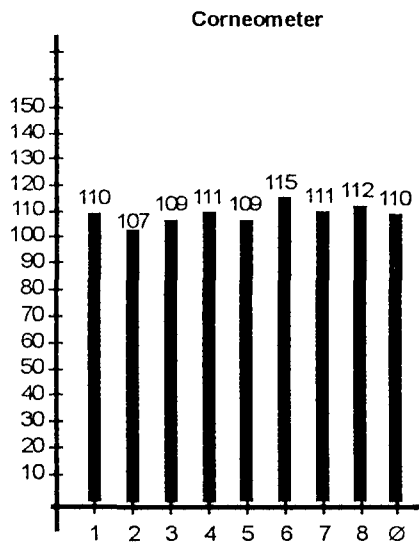
Şekil 4.12 Multipl Emülsiyonda Viskozite ile rpm Lineer İlişkisi



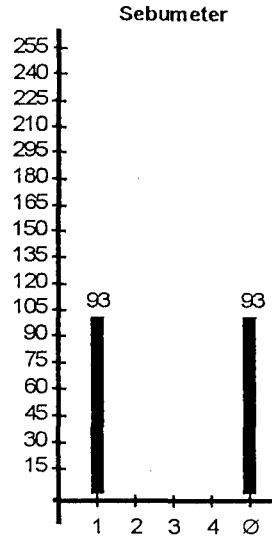
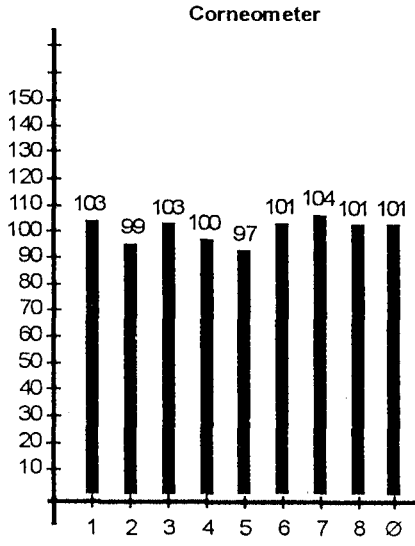
Şekil 4.13 Multipl Emülsiyonda Kayma Gerilimi ile Kayma Hızının Kareköksel İlişkisi



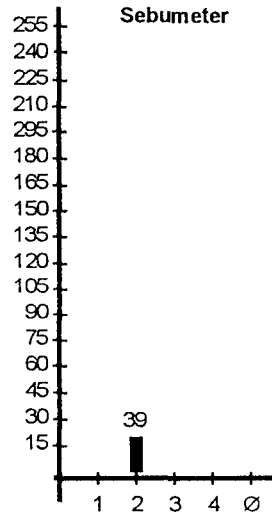
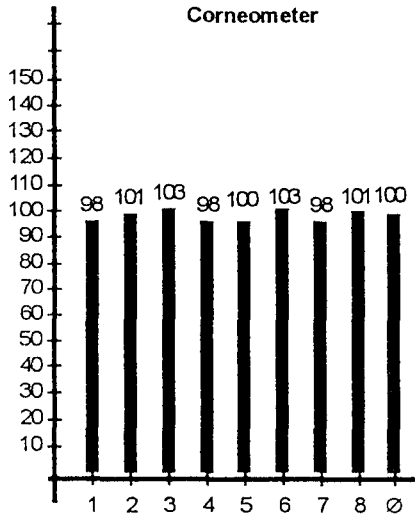
1



2



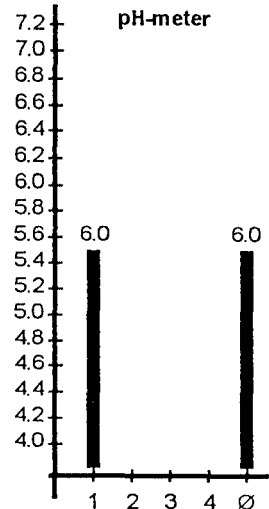
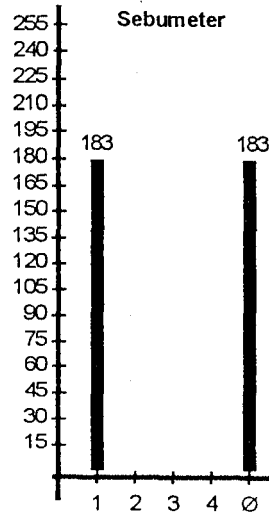
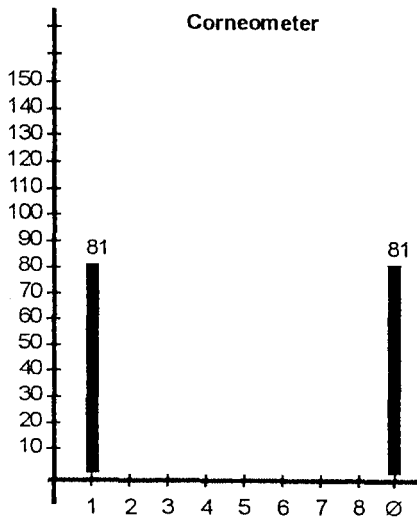
3



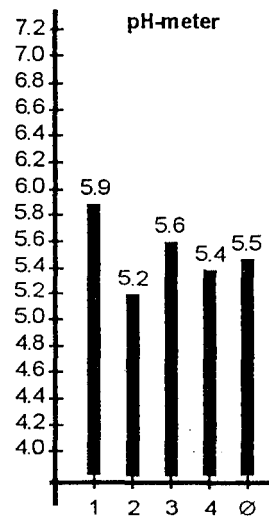
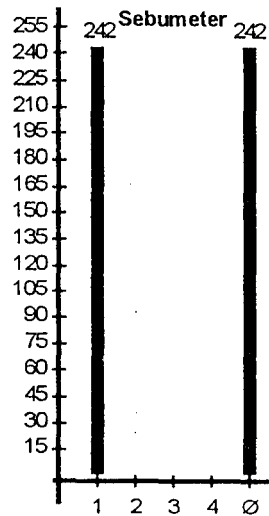
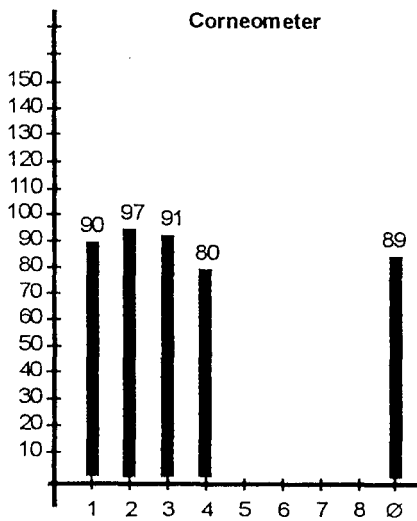
4

ŞEKİL 4.14 Y.Y 'nin 1 Günlük Multipl Emülsiyon Uygulamasındaki Cilt Nemi ve Sebum Değerleri

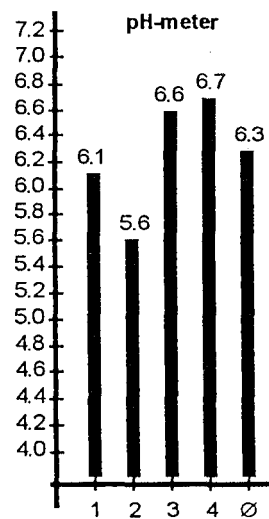
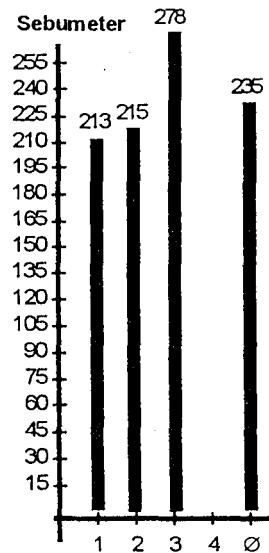
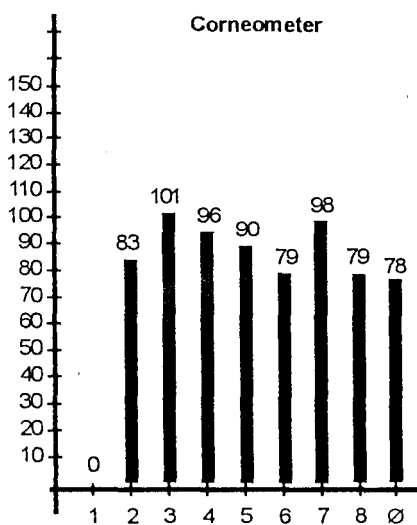
- 1: 1. Saat uygulama sonuçları
- 2: 3. Saat uygulama sonuçları
- 3: 6. Saat uygulama sonuçları
- 4: 24. Saat uygulama sonuçları



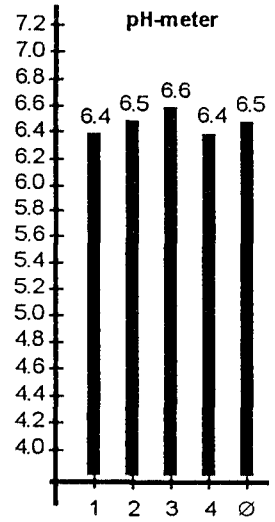
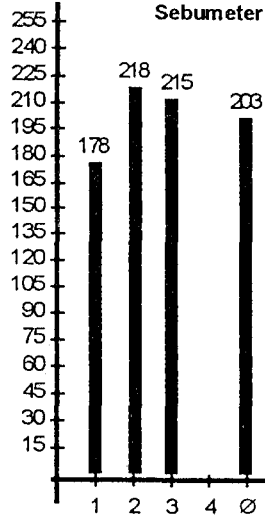
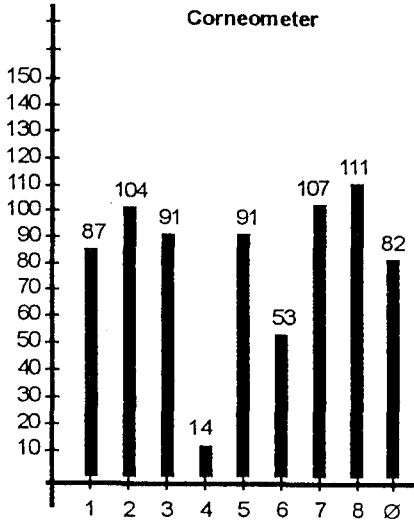
①



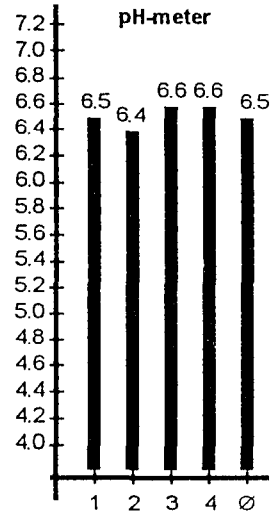
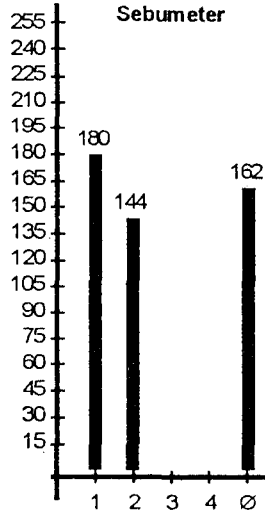
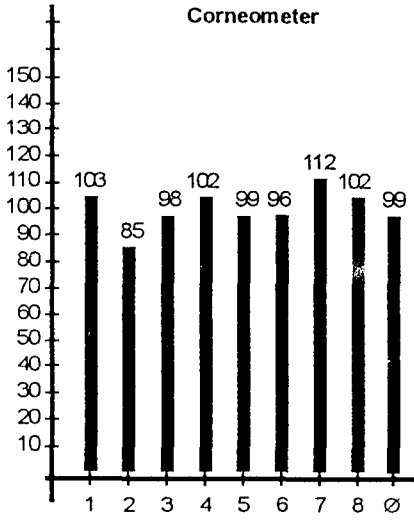
②



③



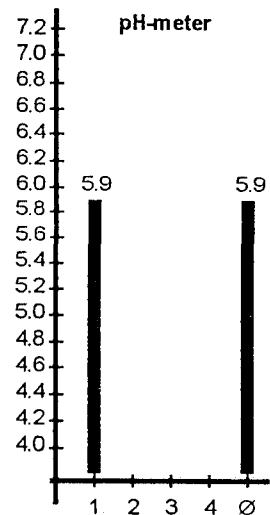
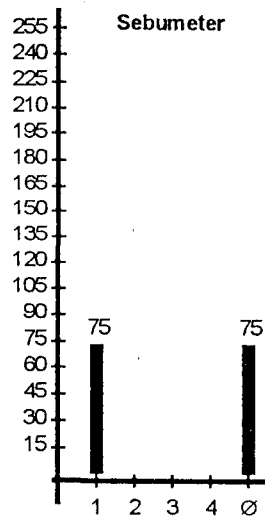
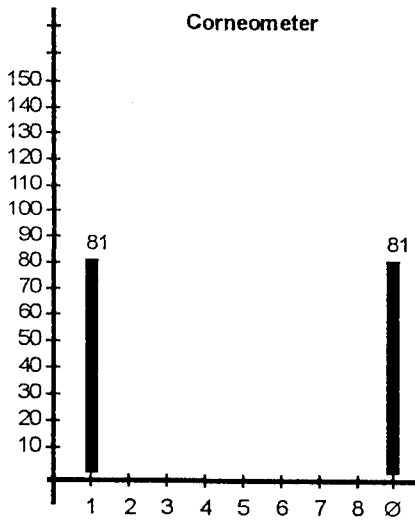
4



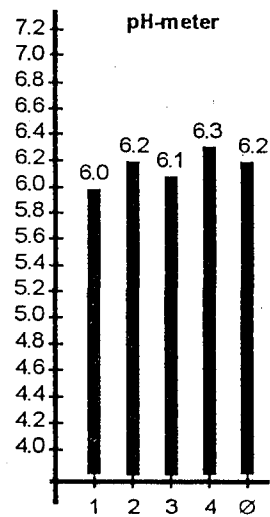
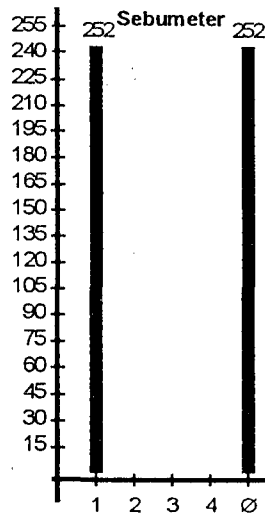
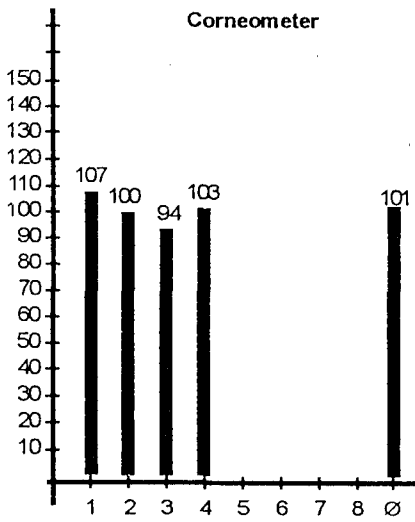
5

ŞEKİL 4. 15 Y.Y 'NİN ALIN DEĞERLERİ

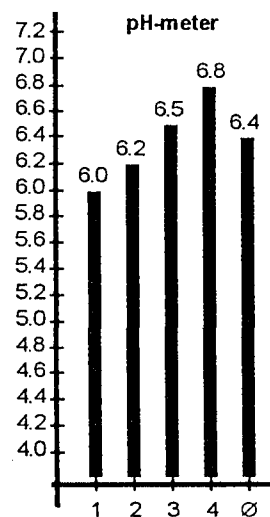
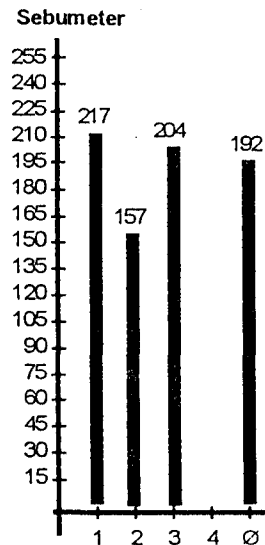
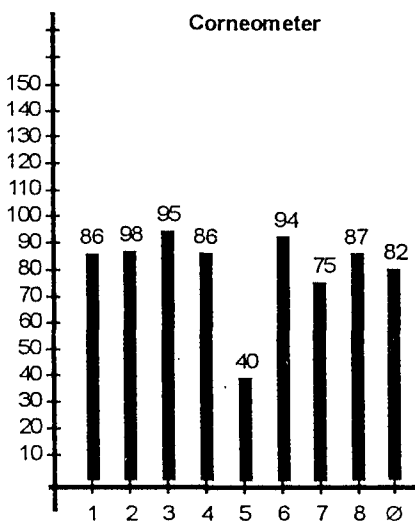
- 1: Bazal Değerler
- 2: 1. Hafta Değerleri
- 3: 2. Hafta Değerleri
- 4: 3. Hafta Değerleri
- 5: 4. Hafta Değerleri



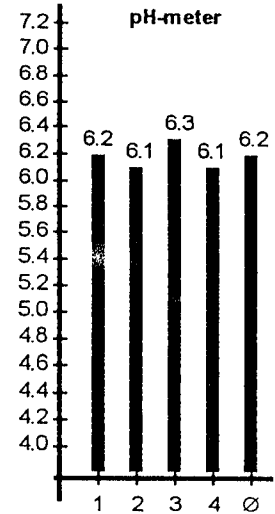
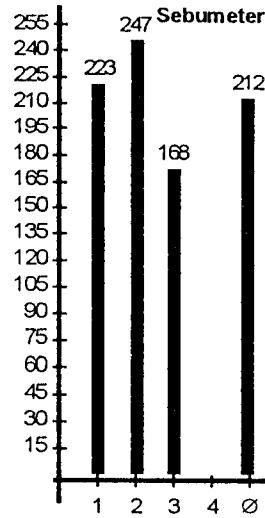
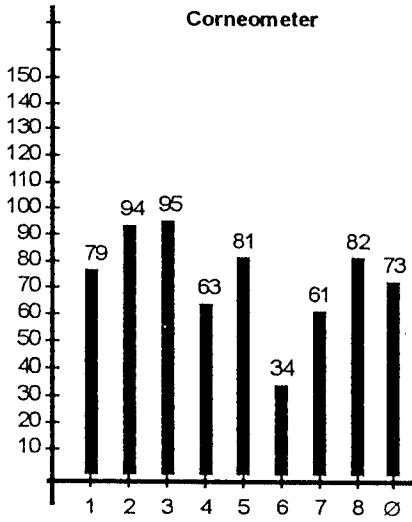
①



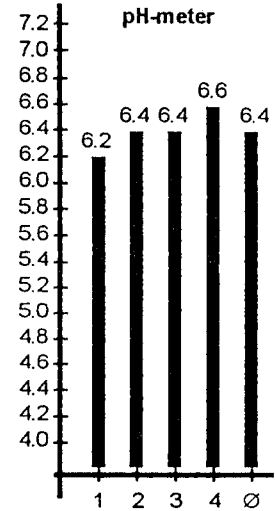
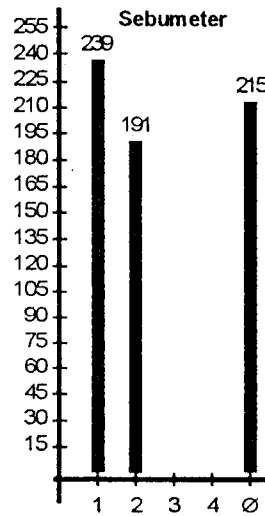
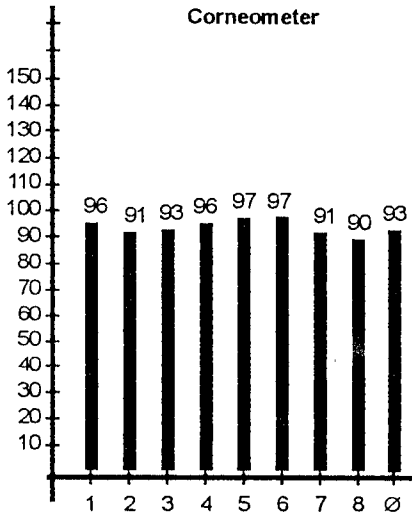
②



③



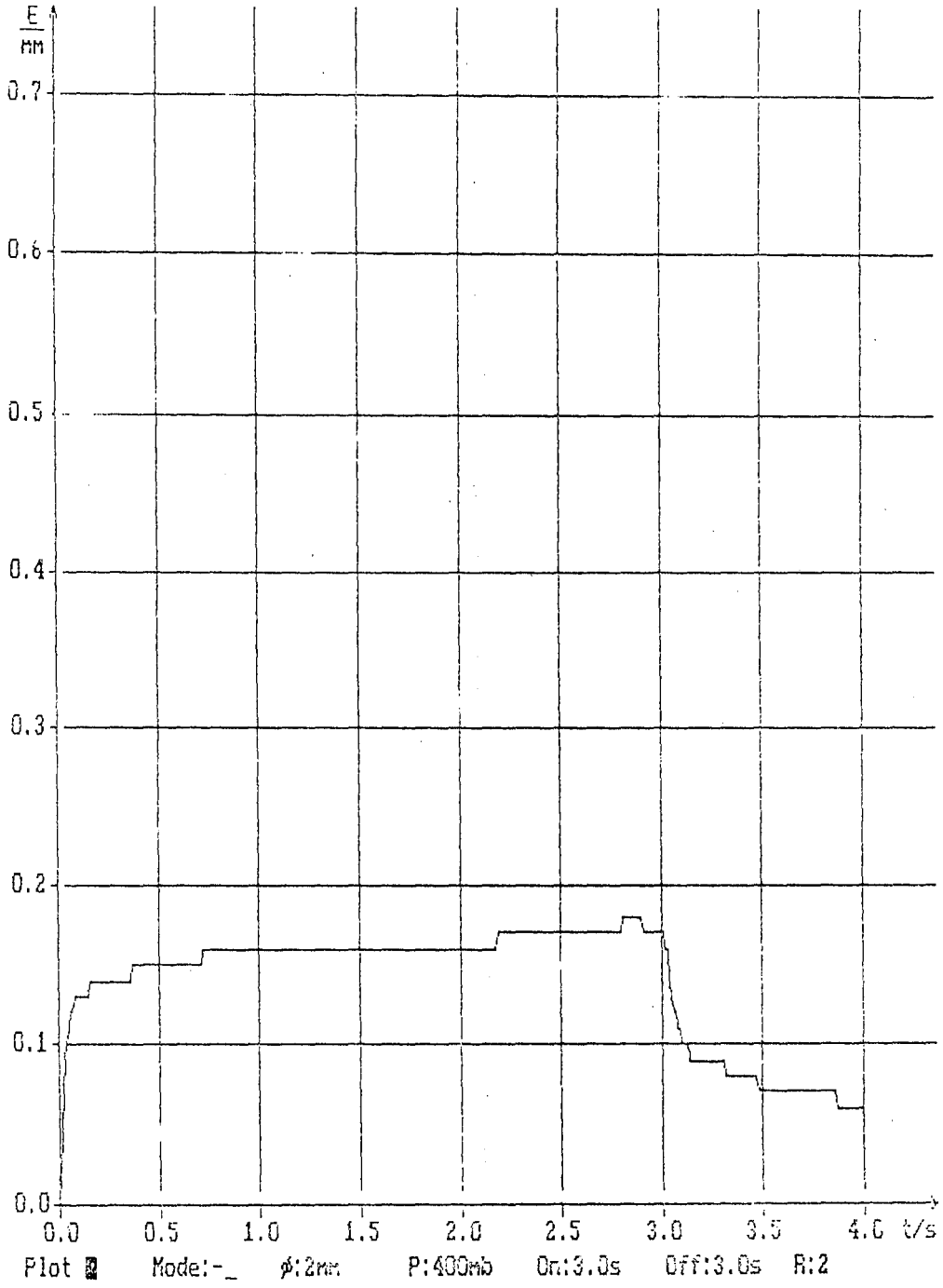
4



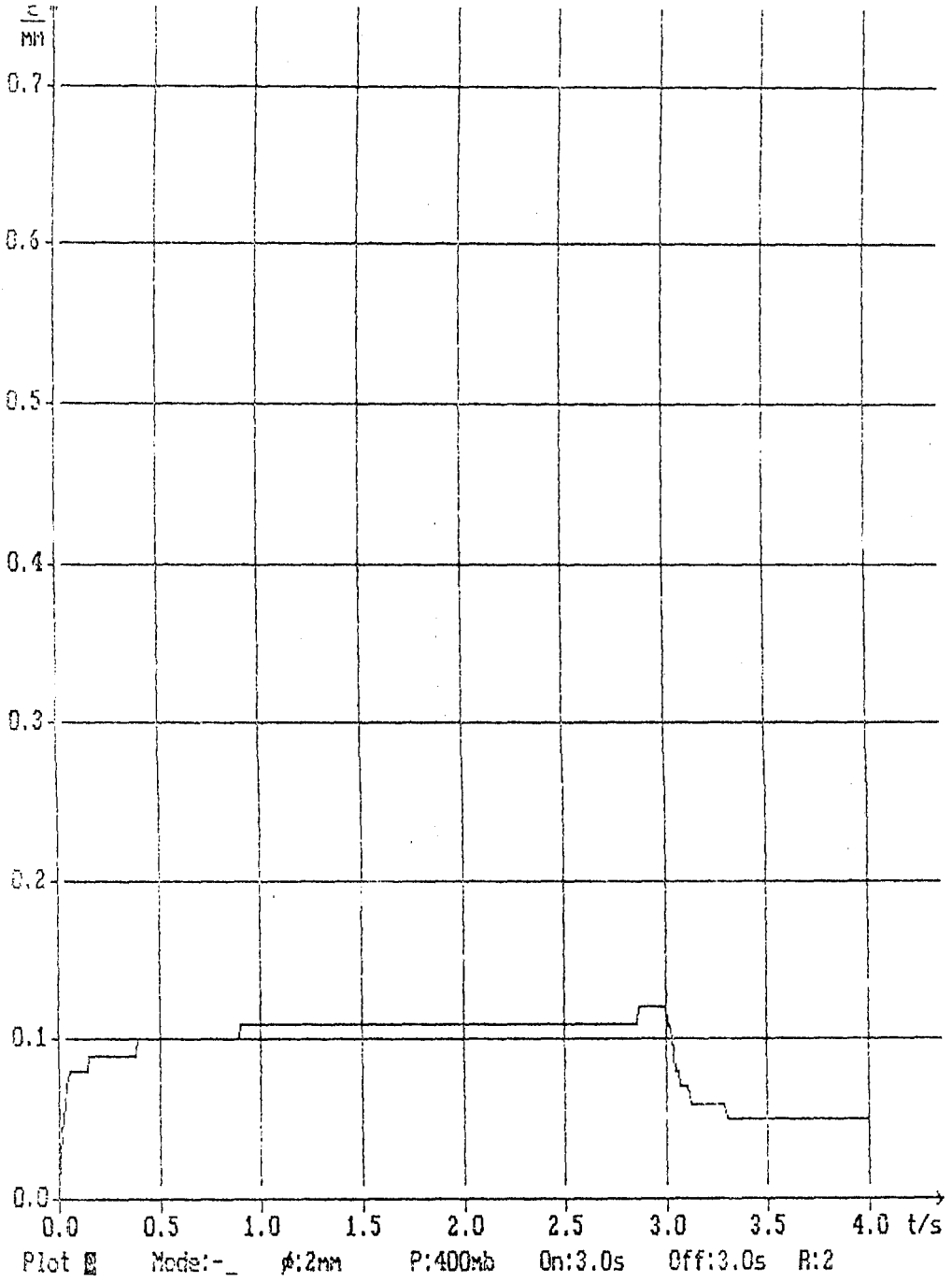
5

ŞEKİL 4.16 Y.Y 'NİN YANAK DEĞERLERİ

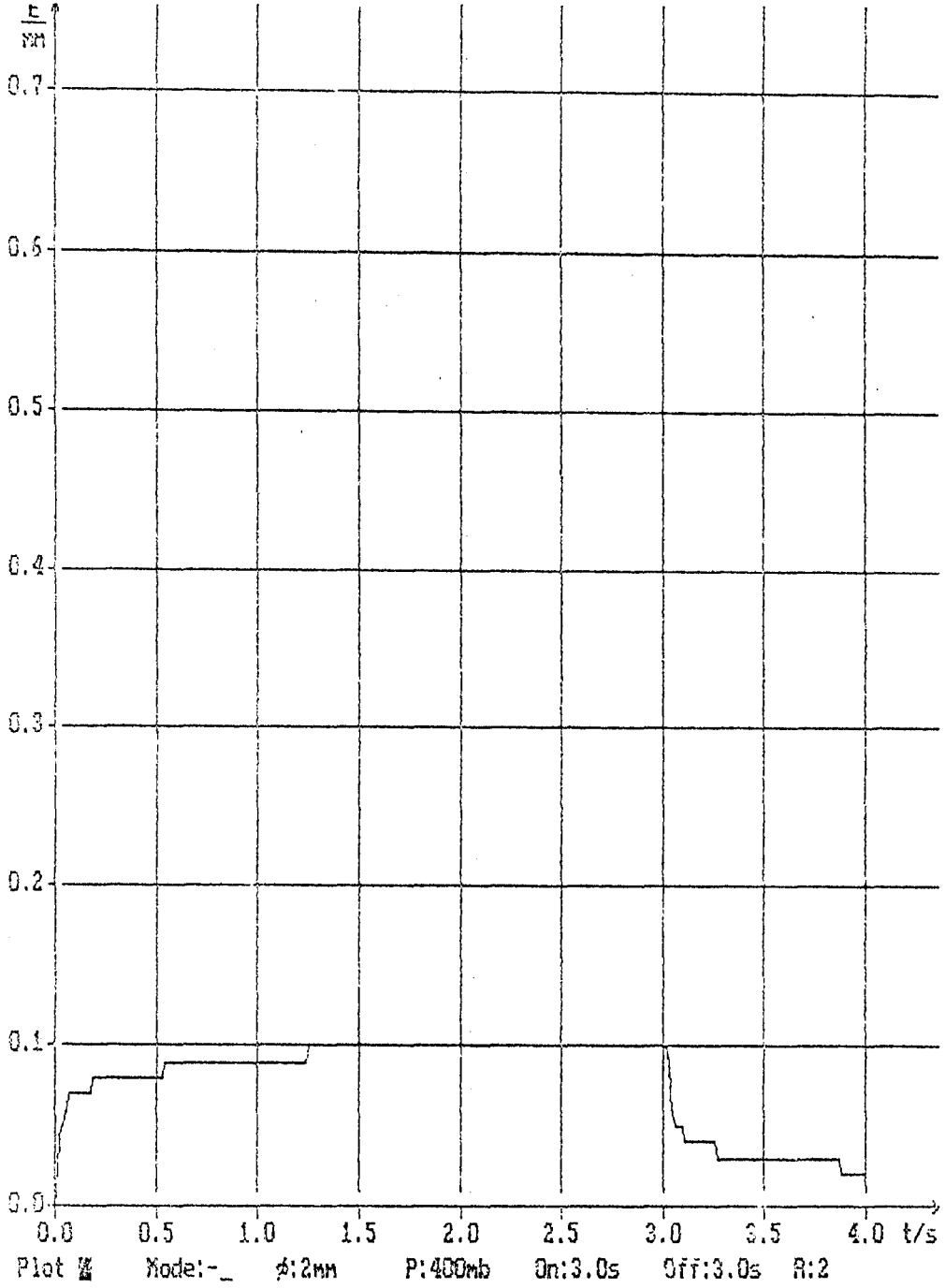
- 1: Bazal Değerler
- 2: 1. Hafta Değerleri
- 3: 2. Hafta Değerleri
- 4: 3. Hafta Değerleri
- 5: 4. Hafta Değerleri



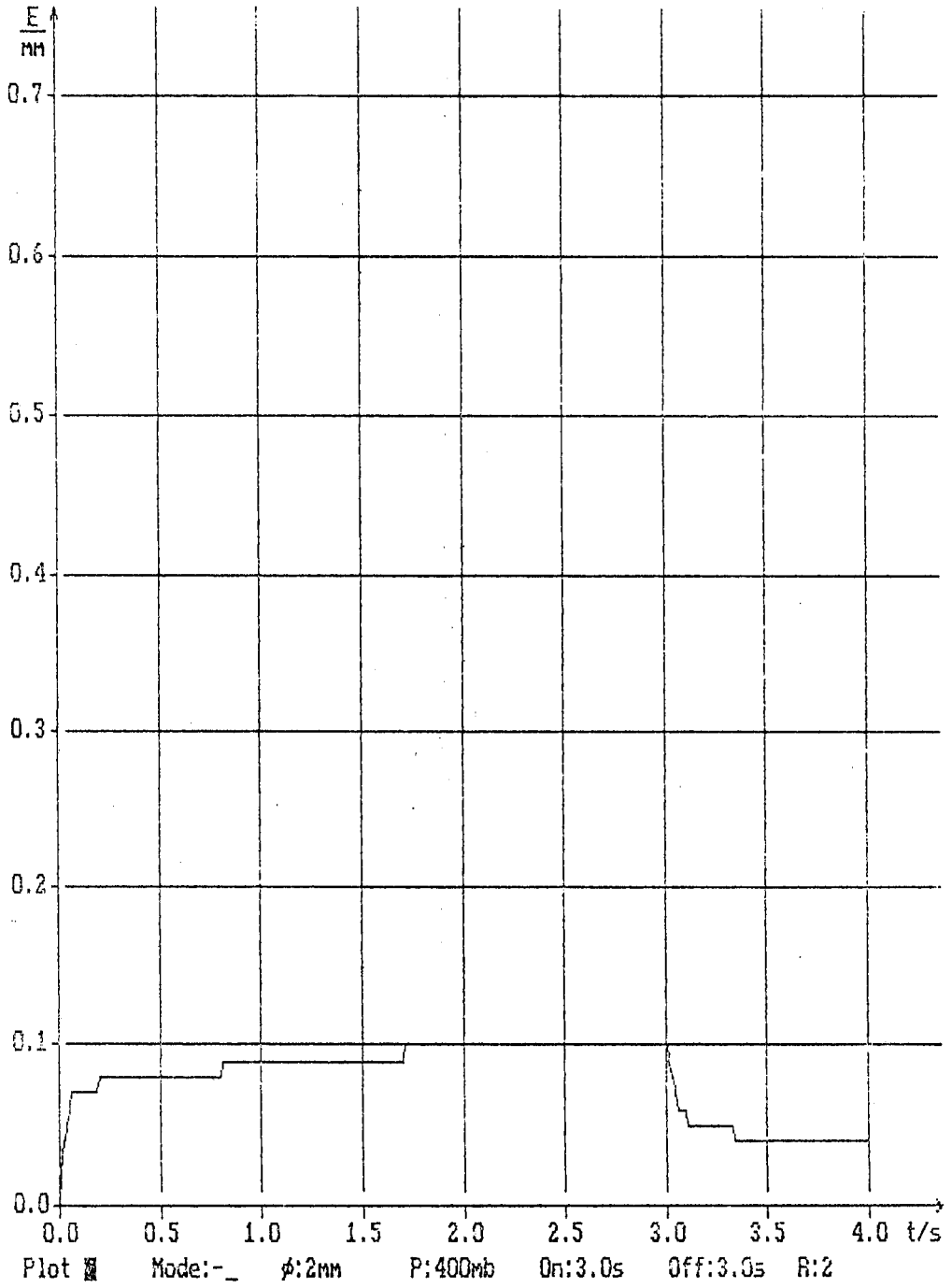
Şekil 4.17 Y.Y. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
a: Bazal



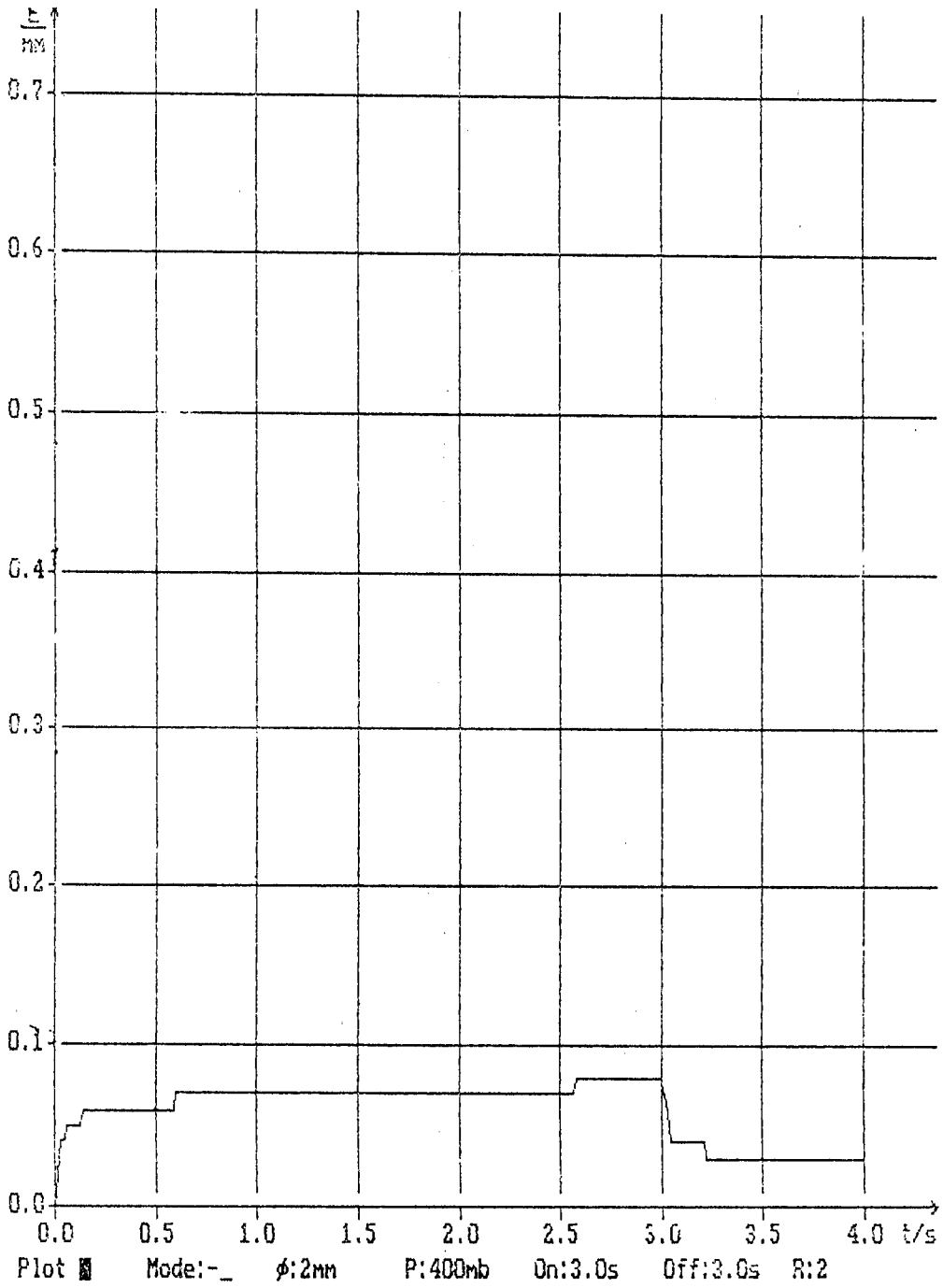
Şekil 4.17 Y.Y. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
b: 1. Hafta



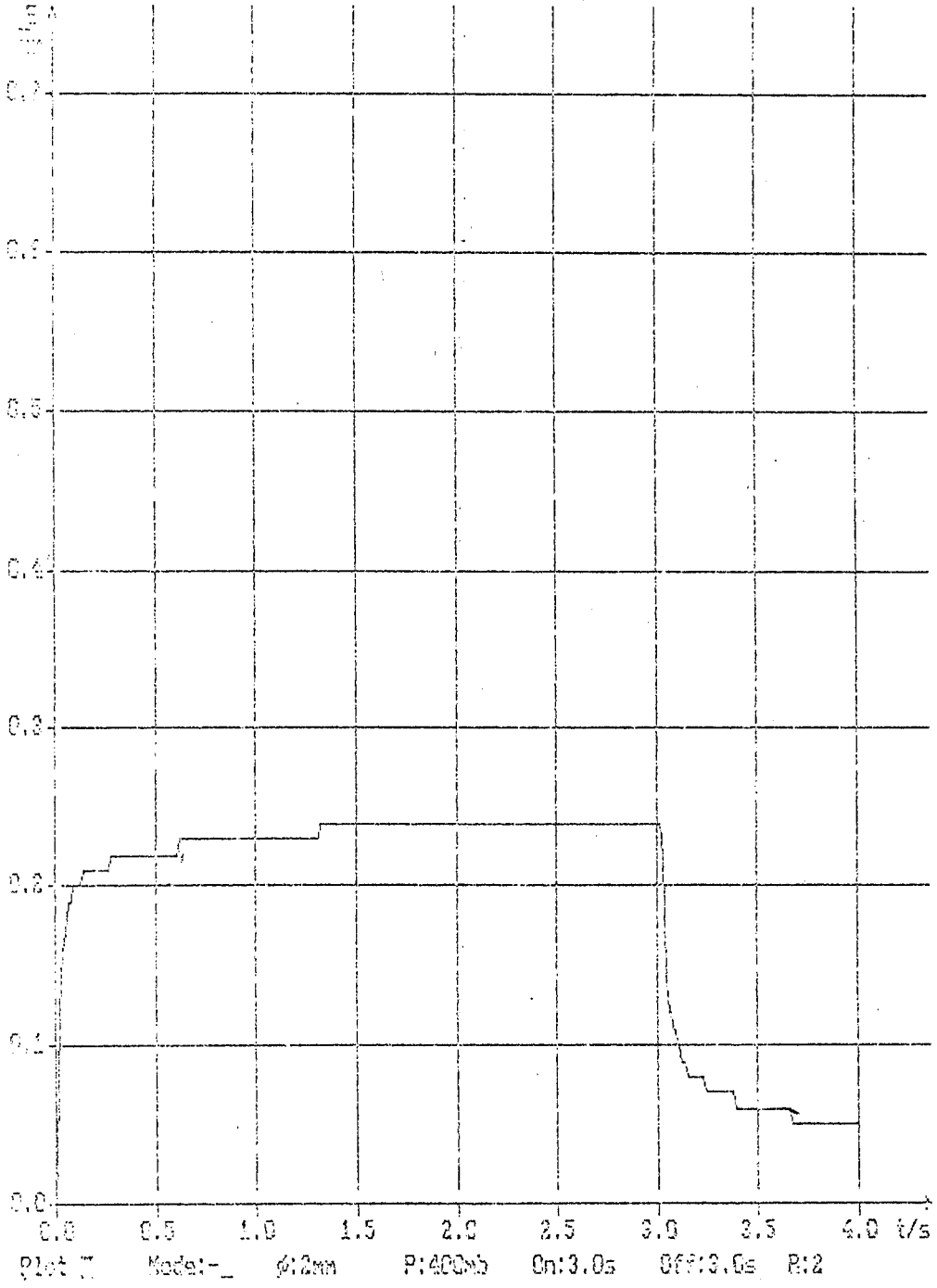
Şekil 4.17 Y.Y. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
c: 2. Hafta



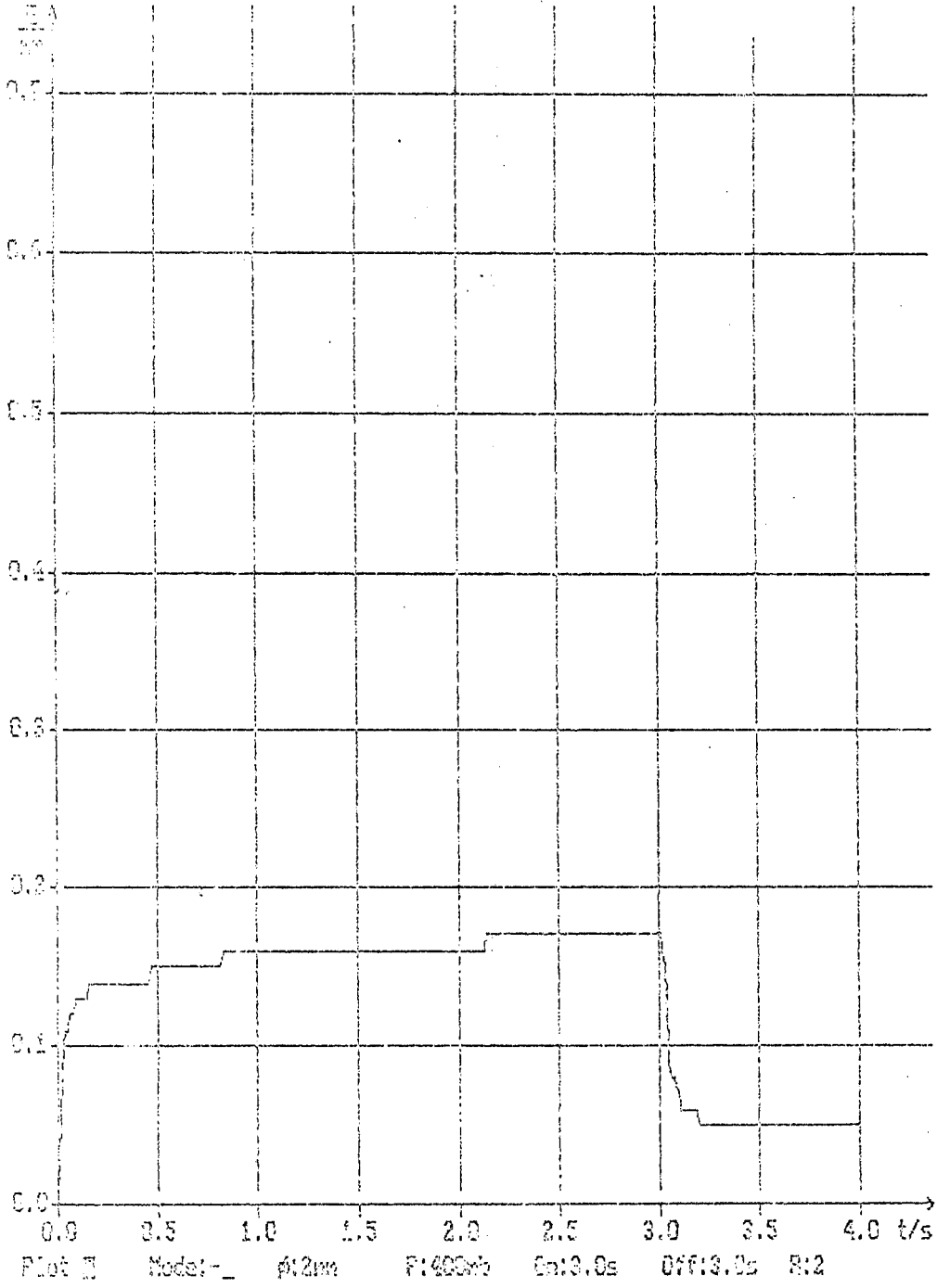
Şekil 4.17 Y.Y. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
d: 3. Hafta



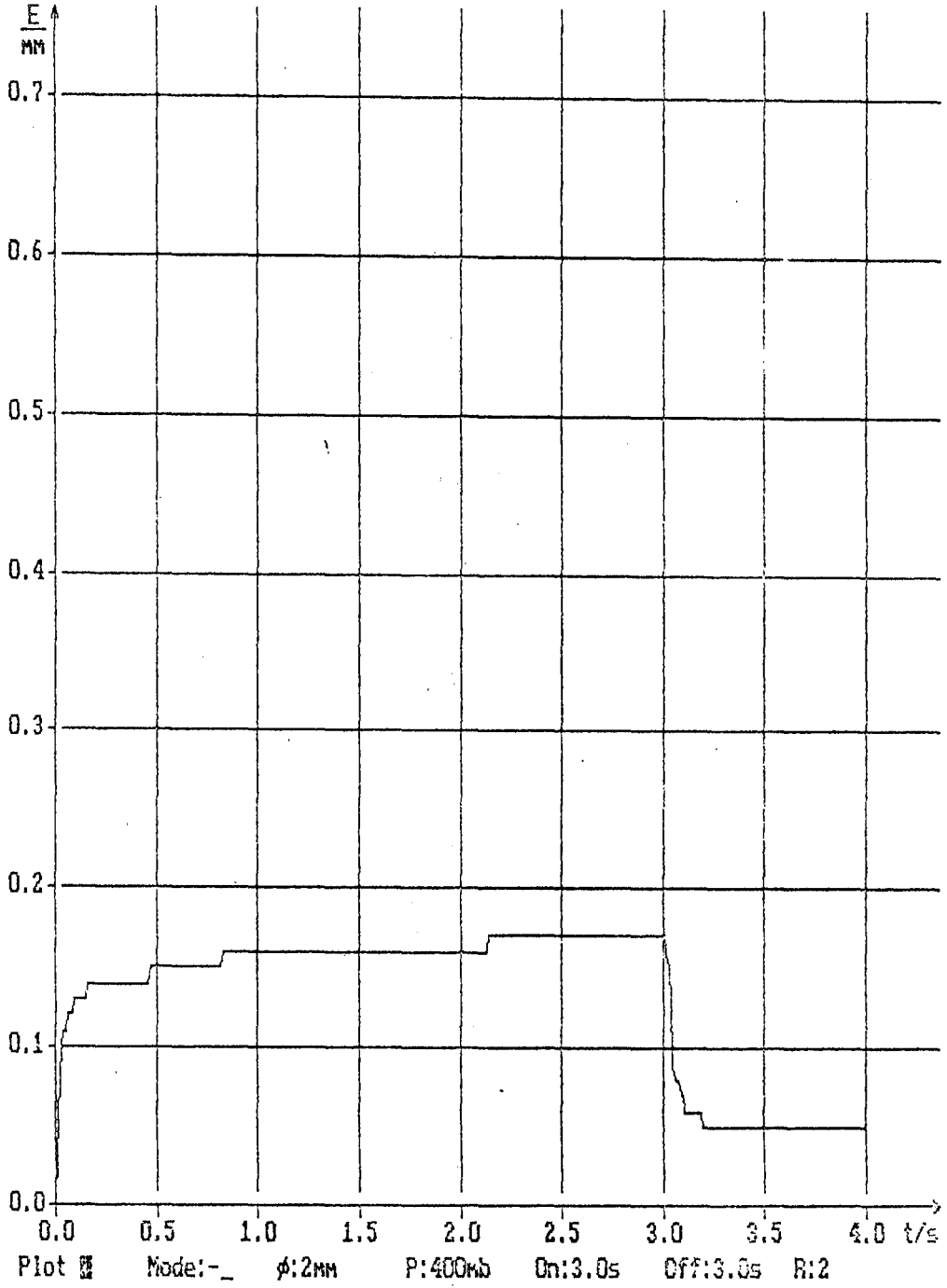
Şekil 4.17 Y.Y. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri e: 4. Hafta



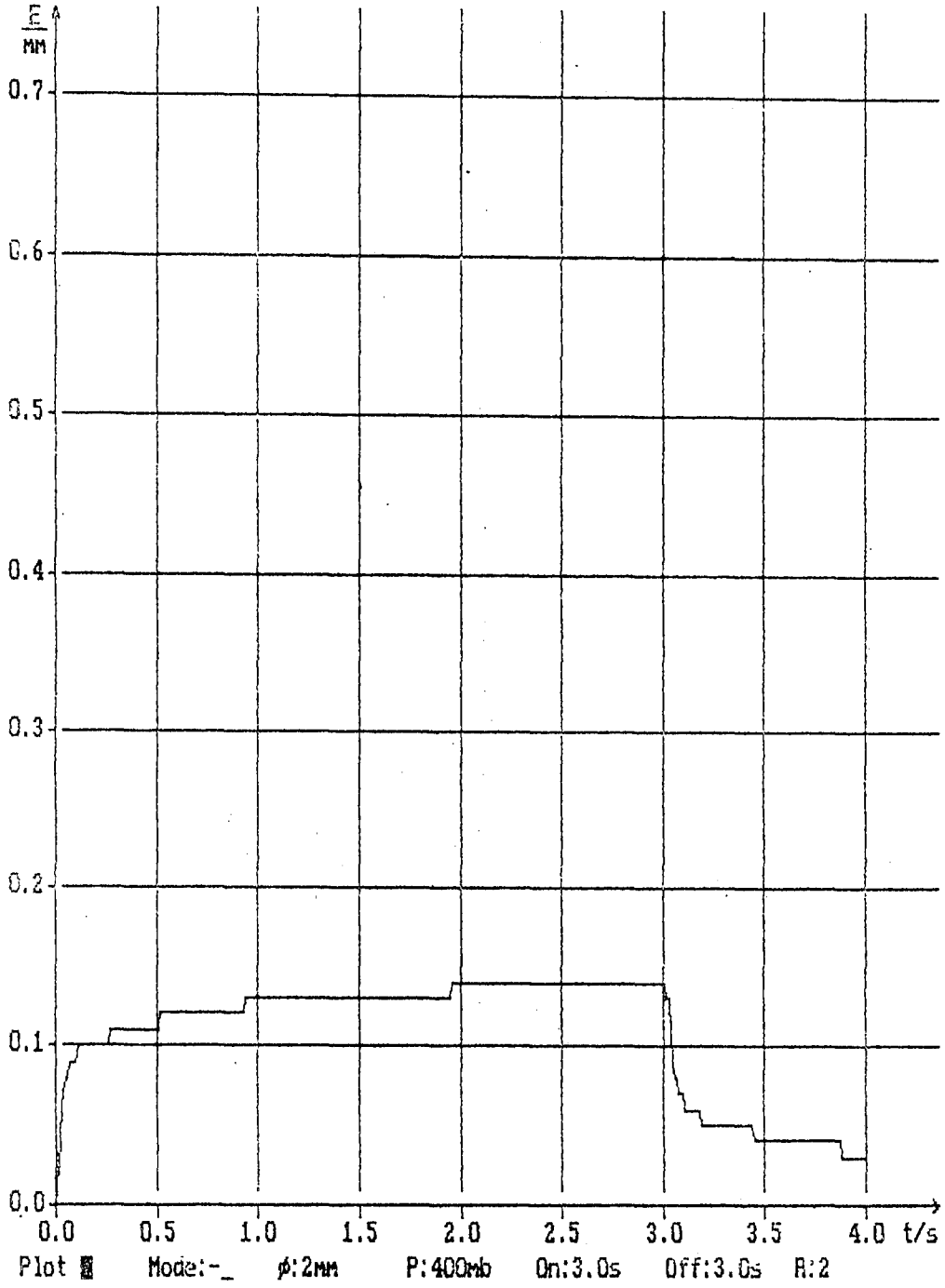
Şekil 4.18 Y.Y 'nin Multiple Emülsiyon Uygulanması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri a: Bazal



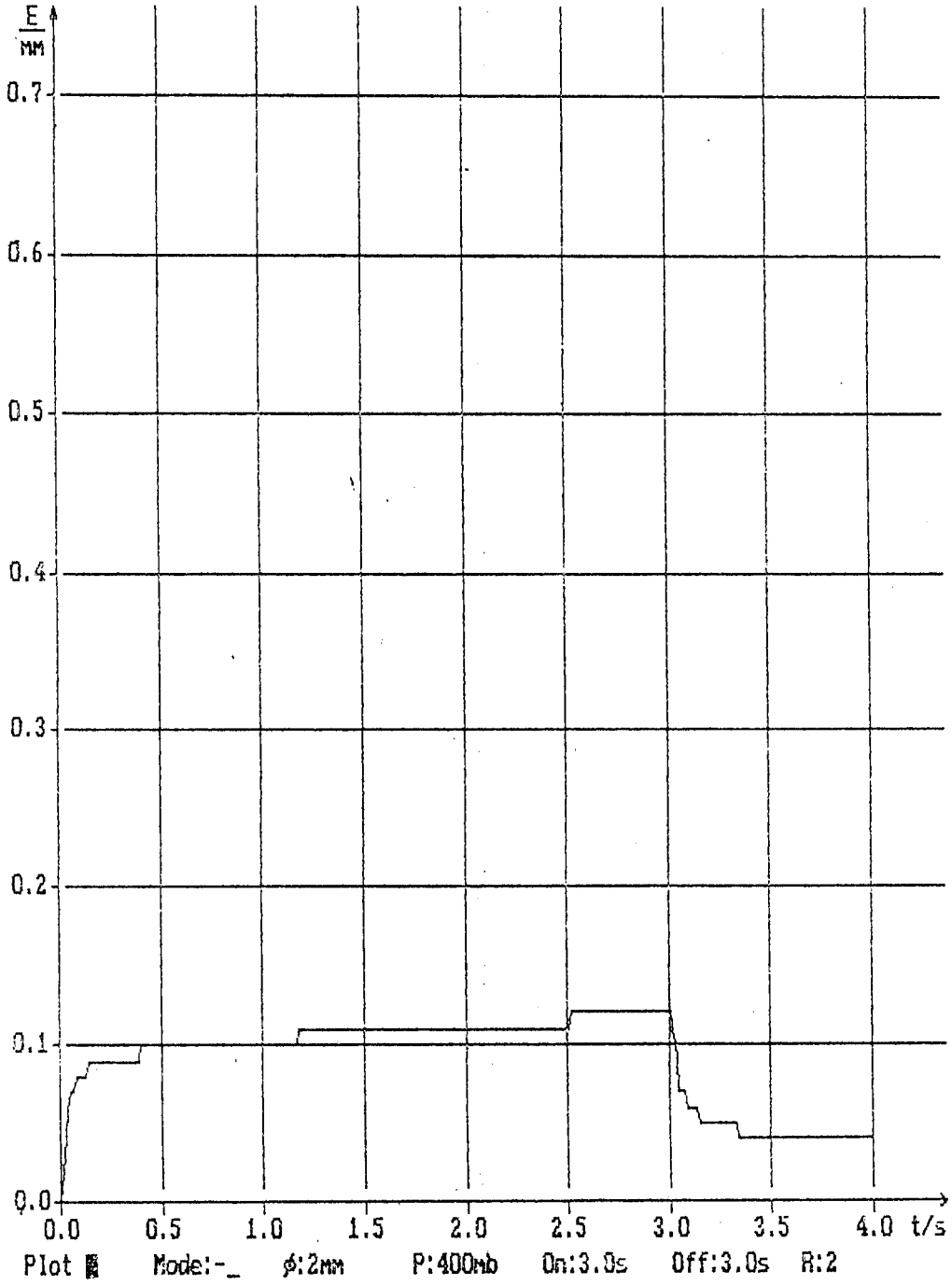
**Şekil 4.18 Y.Y 'nin Multiple Emülsiyon Uygulanması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
b: 1. Hafta**



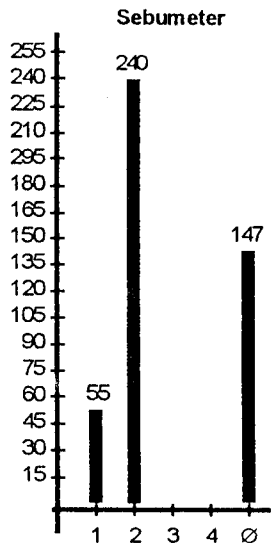
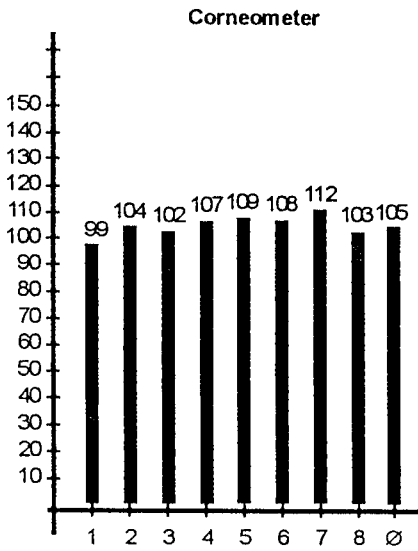
Şekil 4.18 Y.Y 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
c: 2. Hafta



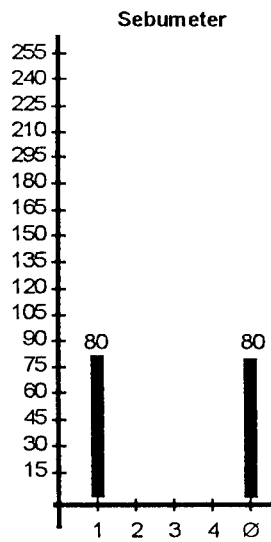
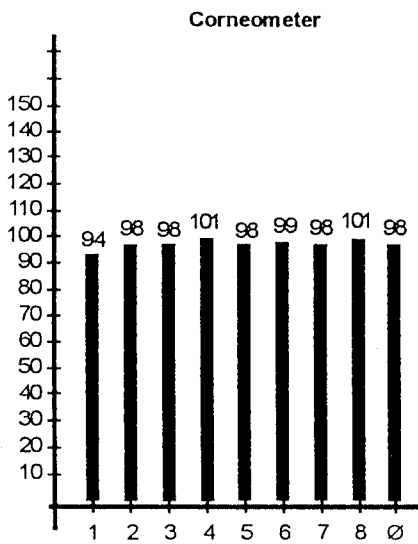
Şekil 4.18 Y.Y 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
d: 3. Hafta



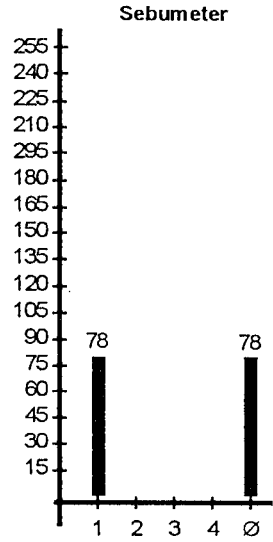
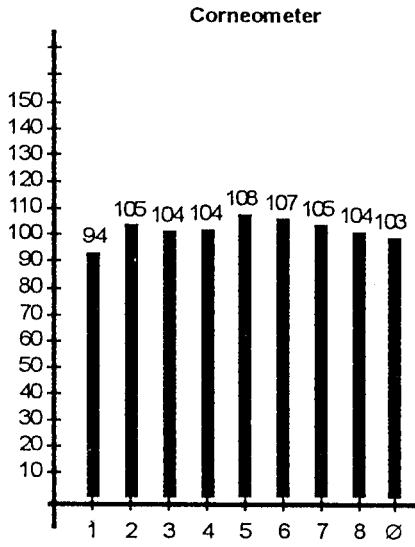
Şekil 4.18 Y.Y 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
e: 4. Hafta



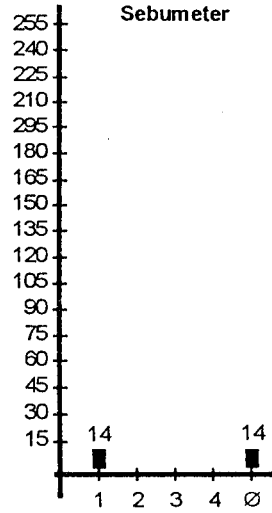
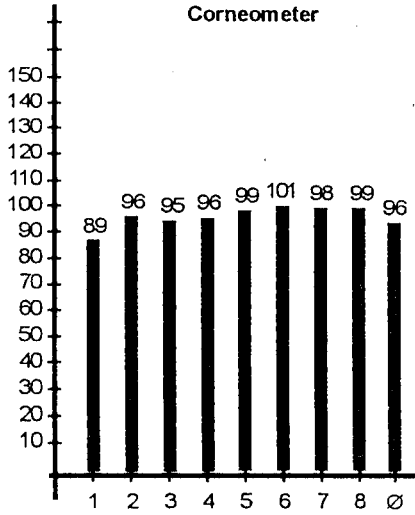
1



2



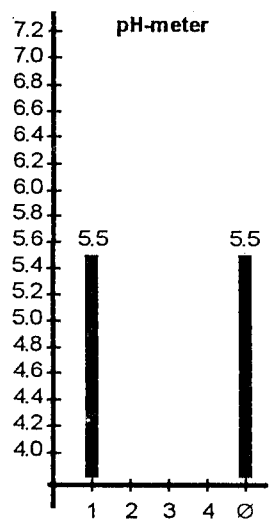
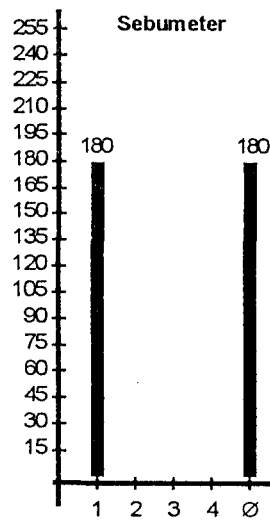
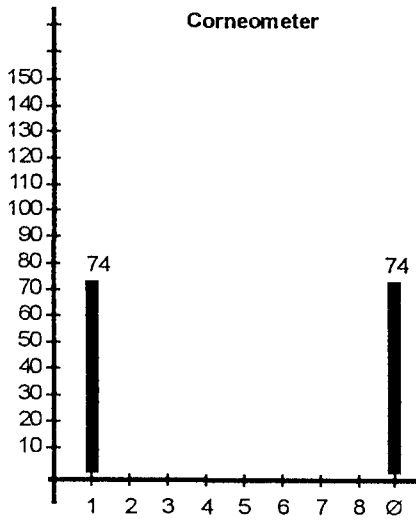
3



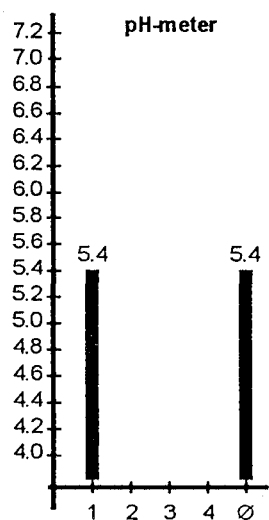
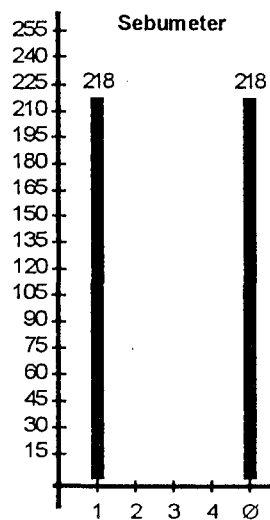
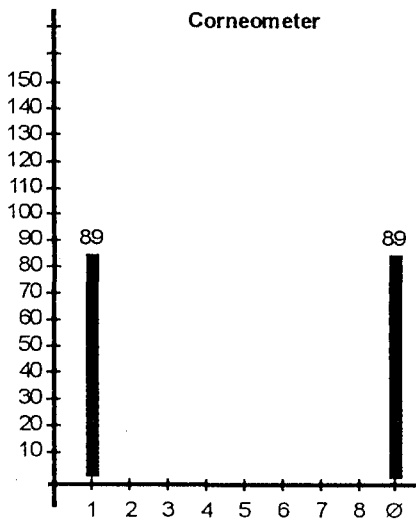
4

ŞEKİL 4.19 K.A 'nın 1 Günlük Multipl Emülsiyon Uygulamasındaki Cilt Nemi ve Sebun Değerleri

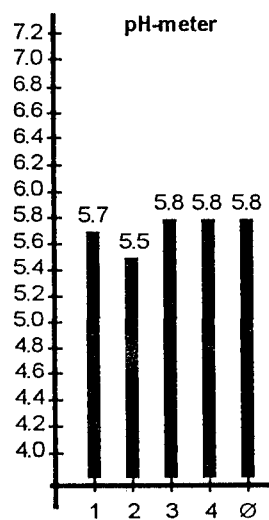
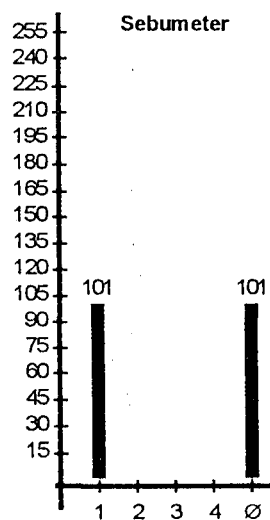
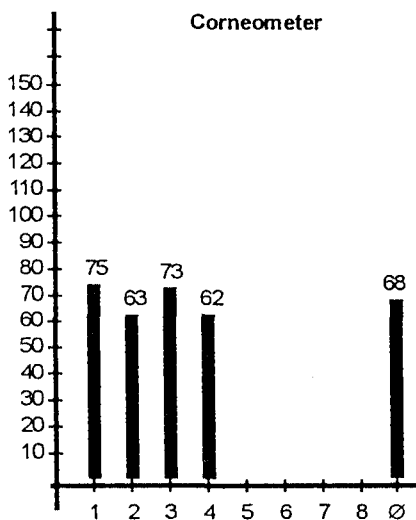
- 1: 1. Saat uygulama sonuçları
- 2: 3. Saat uygulama sonuçları
- 3: 6. Saat uygulama sonuçları
- 4: 24. Saat uygulama sonuçları



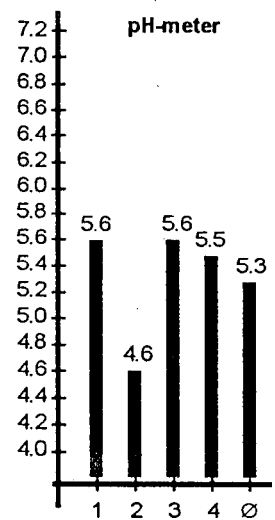
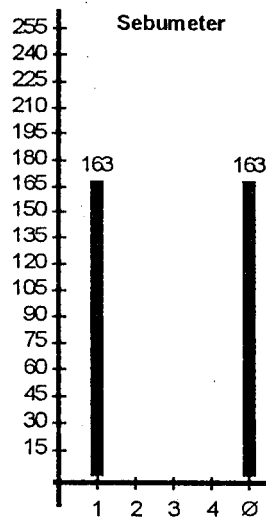
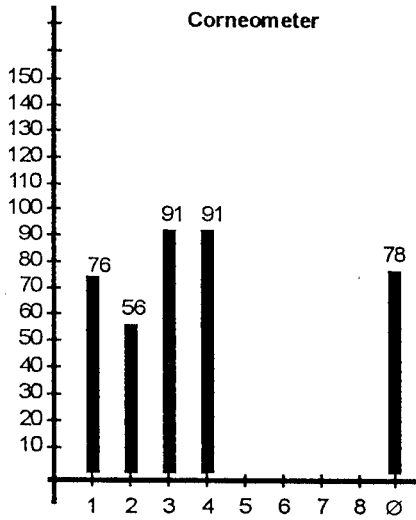
①



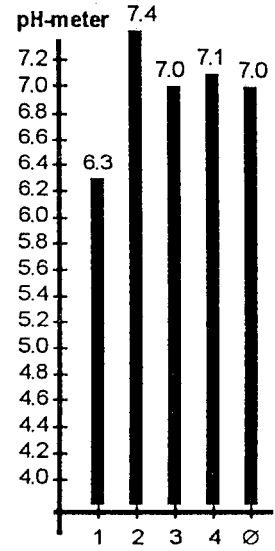
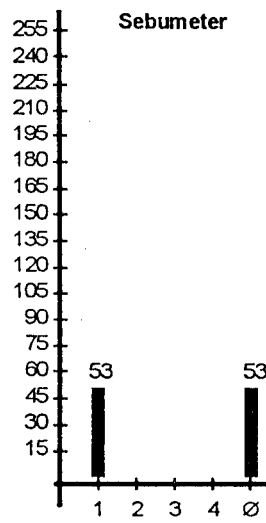
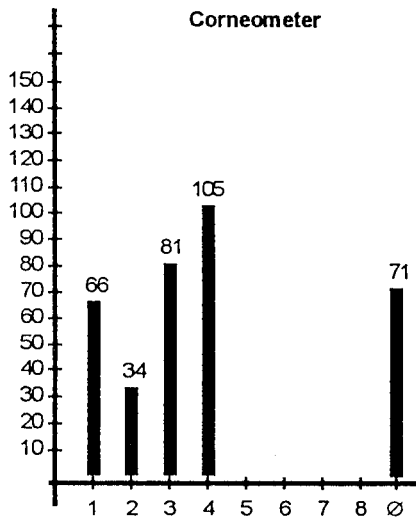
②



③



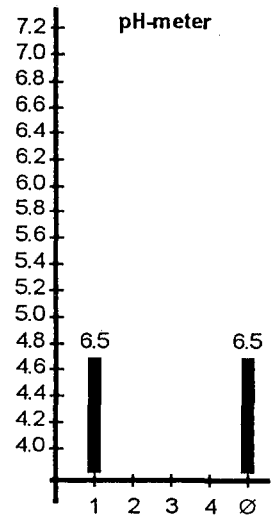
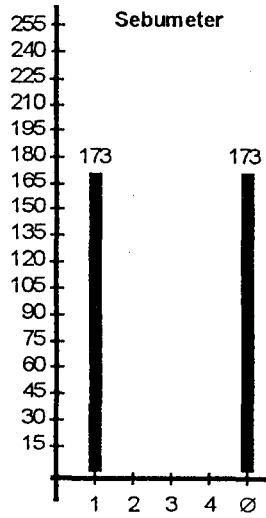
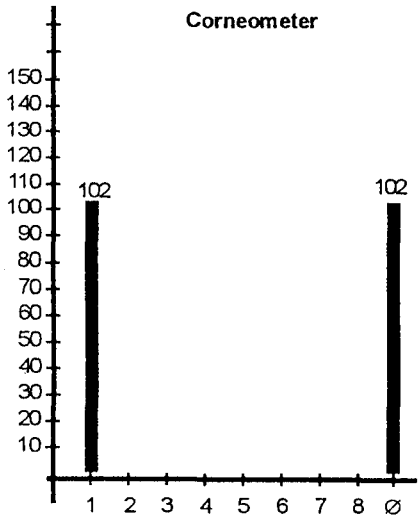
4



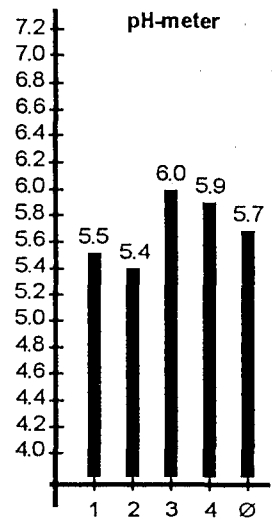
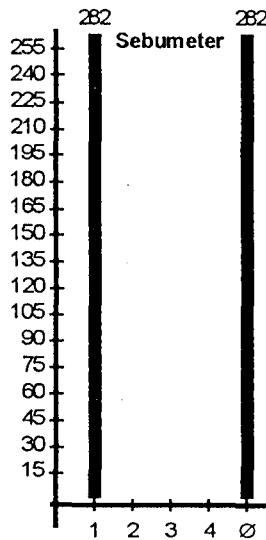
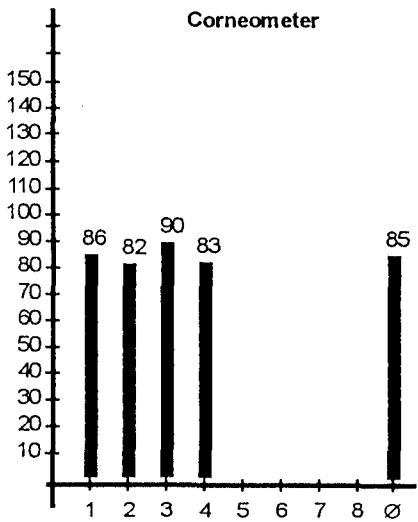
5

ŞEKİL 4.20 K.A 'NIN ALIN DEĞERLERİ

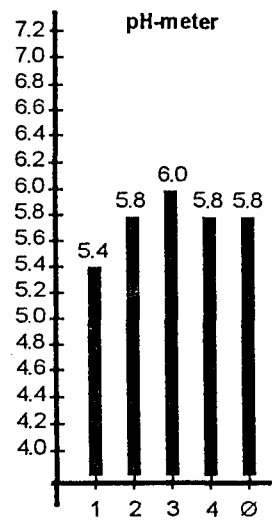
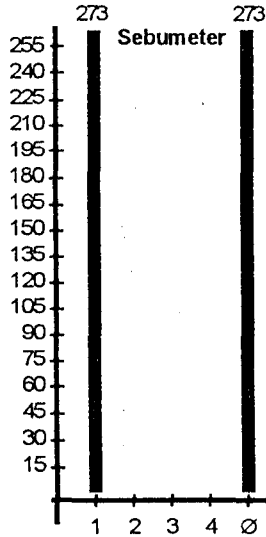
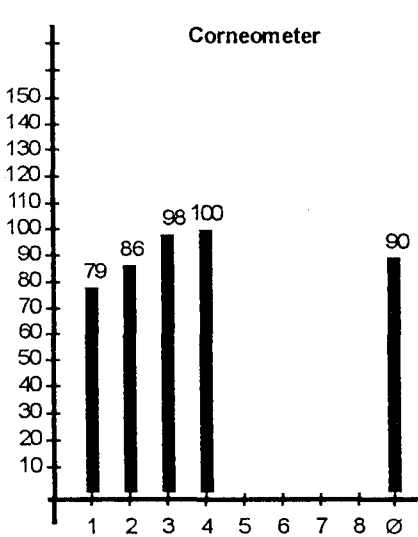
- 1: Bazal Değerler
- 2: 1. Hafta Değerleri
- 3: 2. Hafta Değerleri
- 4: 3. Hafta Değerleri
- 5: 4. Hafta Değerleri



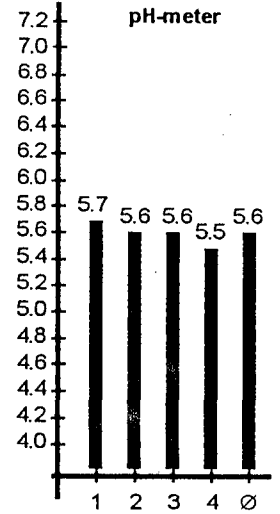
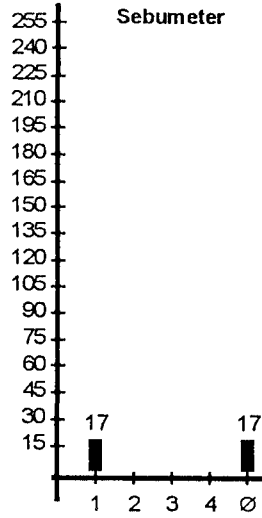
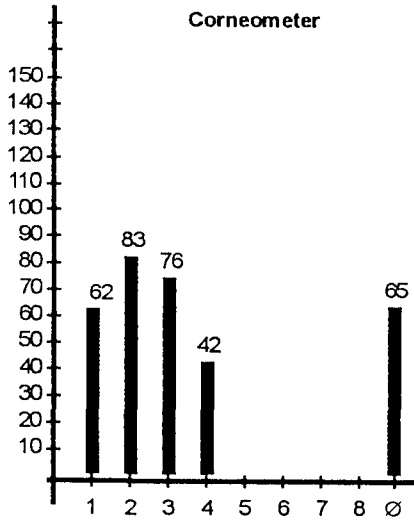
①



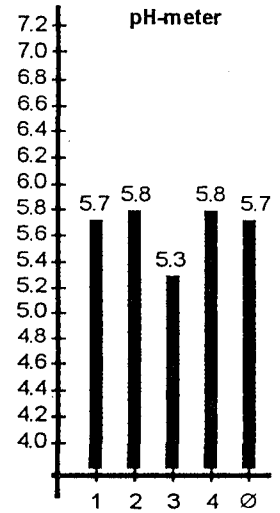
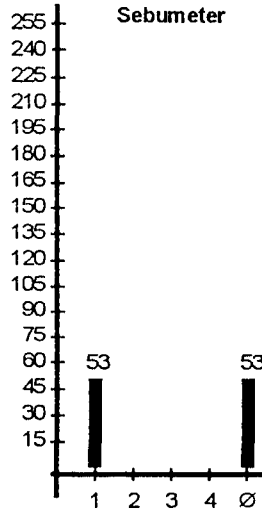
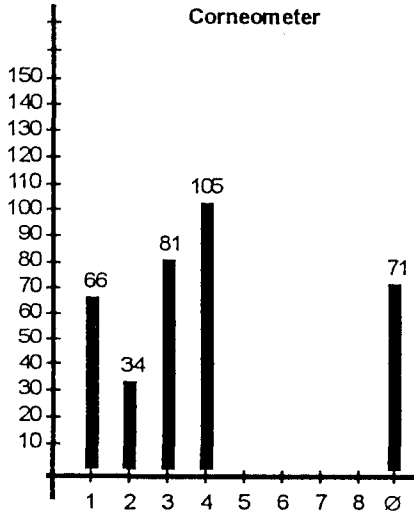
②



③



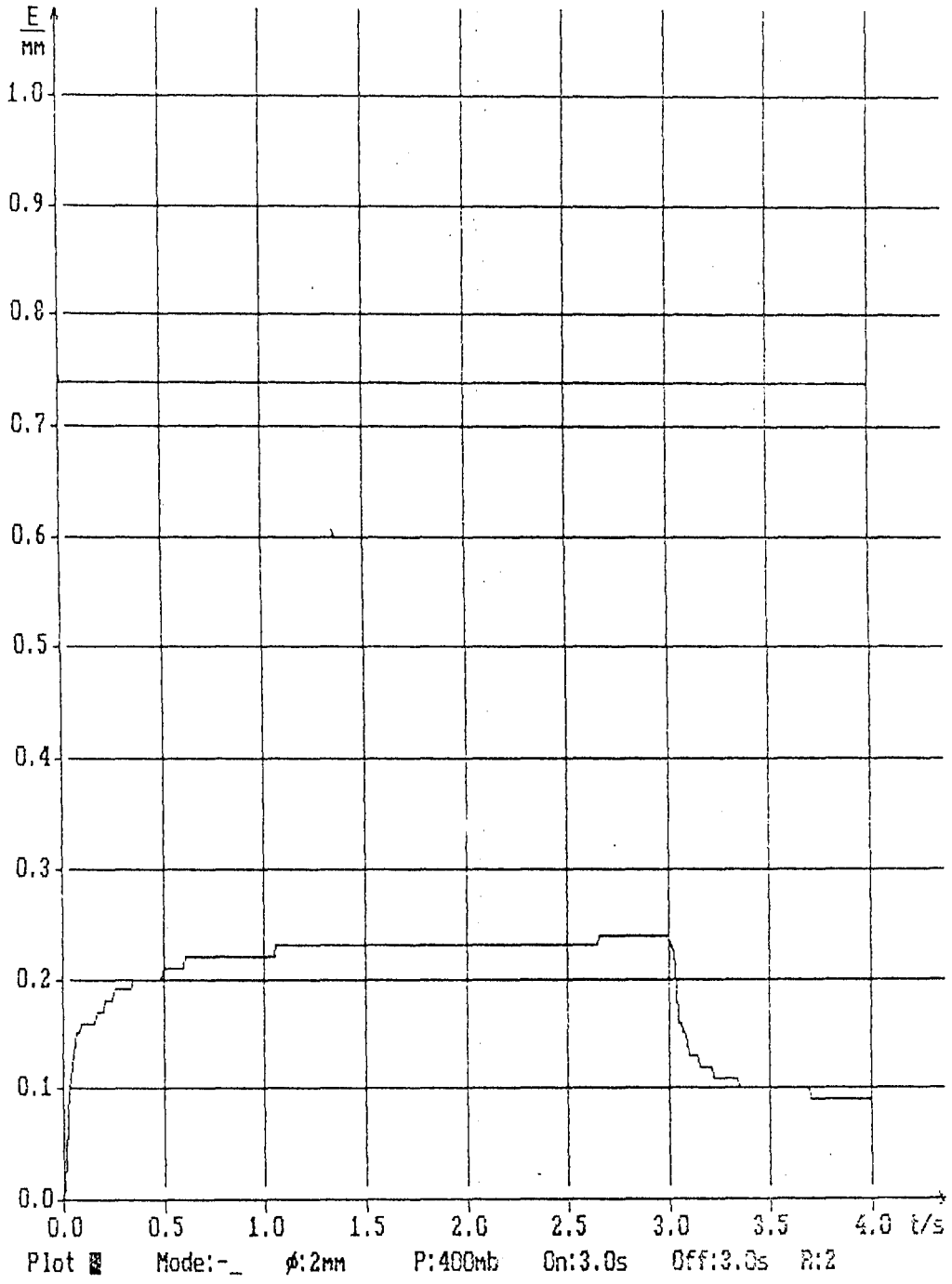
4



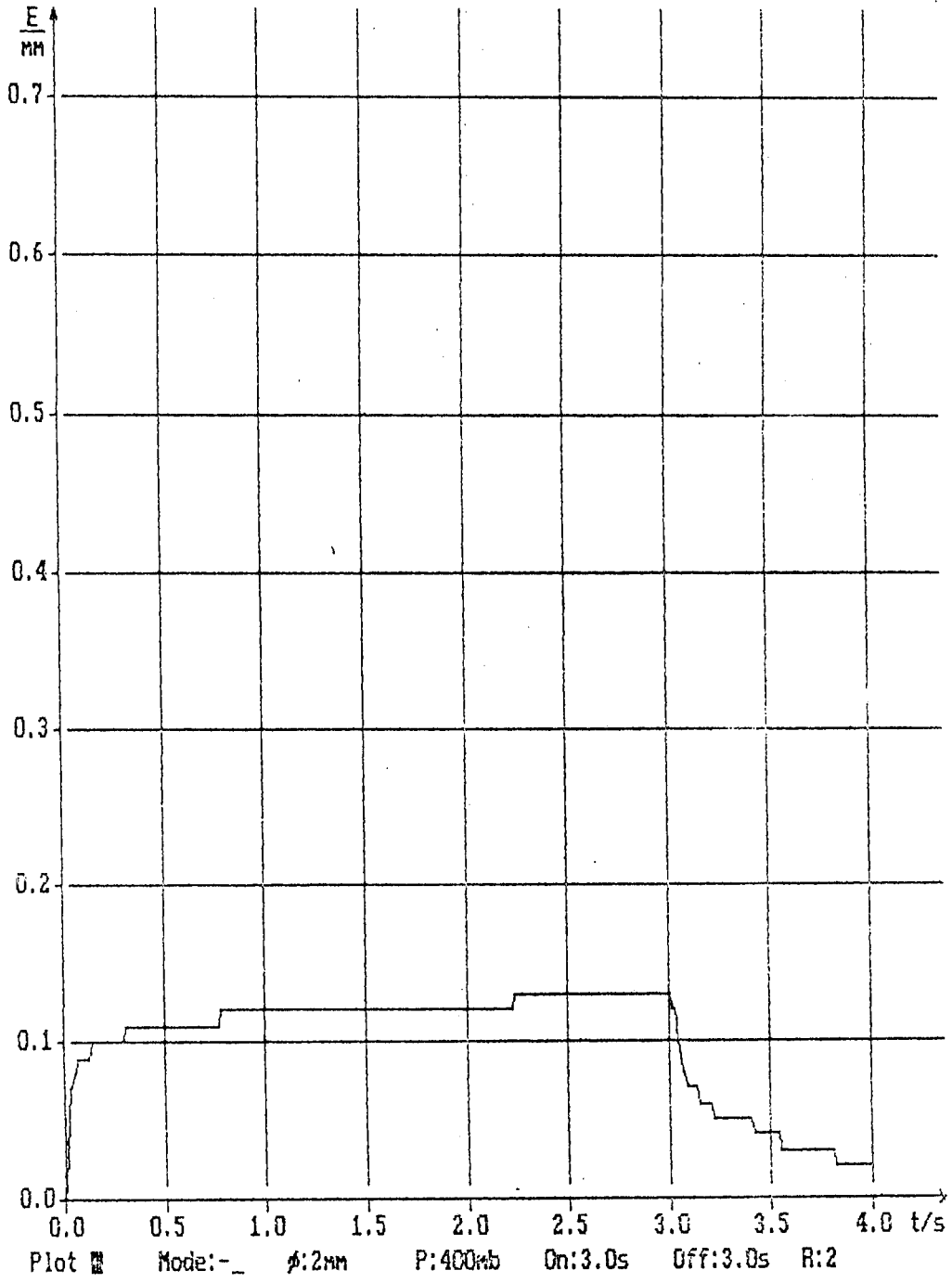
5

ŞEKİL 4.21 K.A 'NIN YANAK DEĞERLERİ

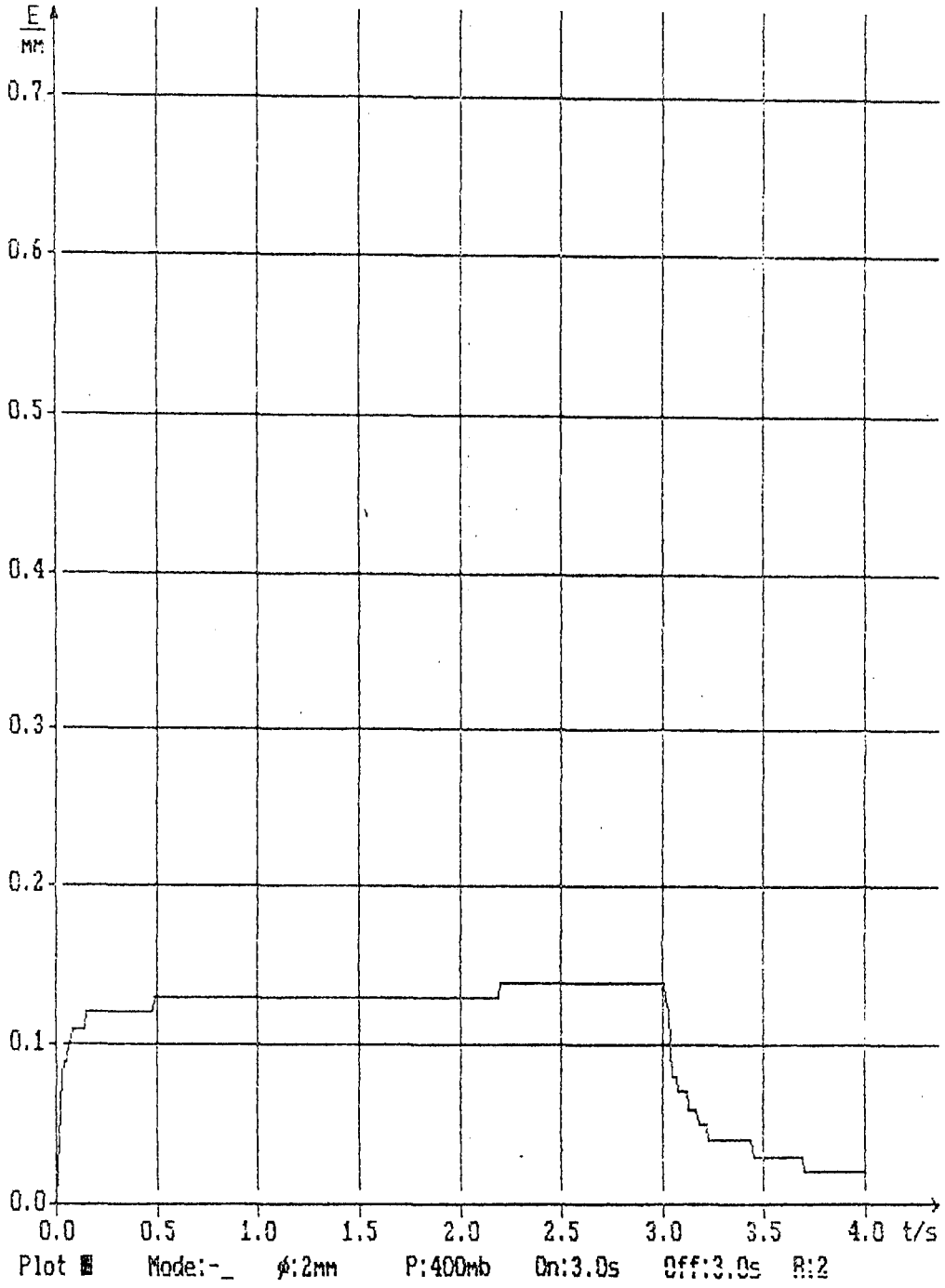
- 1: Bazal Değerler
- 2: 1. Hafta Değerleri
- 3: 2. Hafta Değerleri
- 4: 3. Hafta Değerleri
- 5: 4. Hafta Değerleri



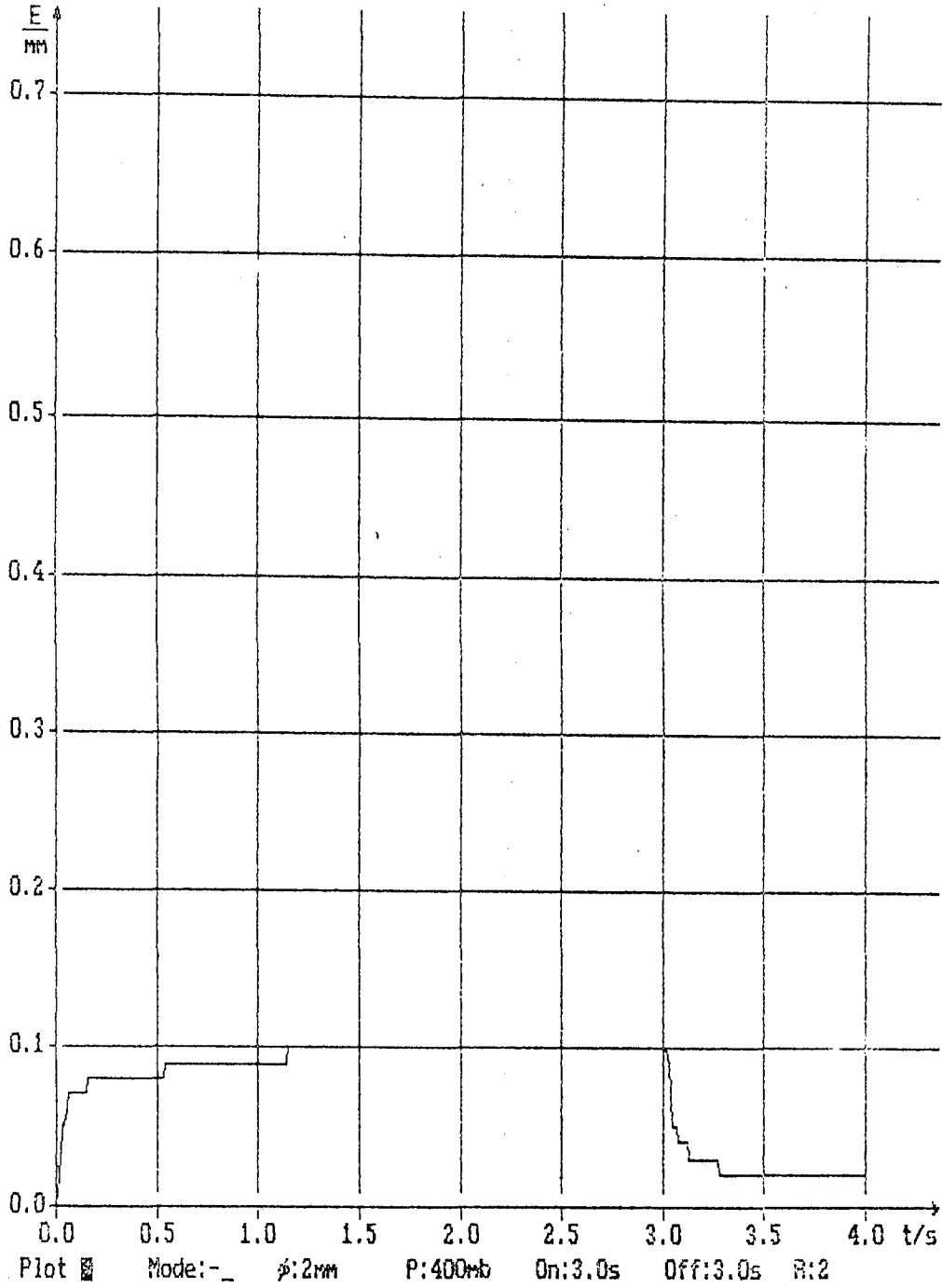
Şekil 4.22 K.A 'nın Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
a: Bazal



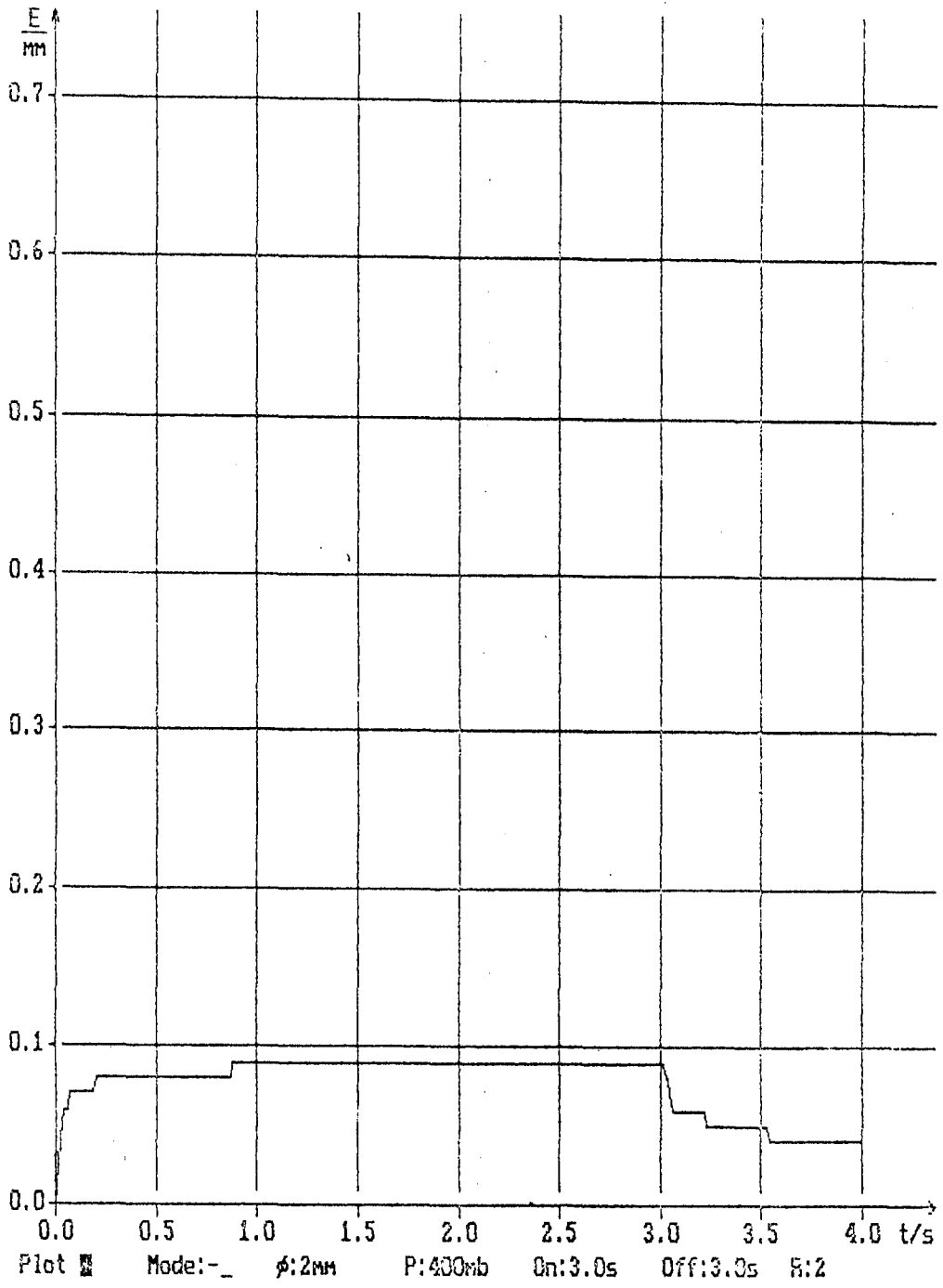
Şekil 4.22 K.A 'nın Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
b: 1. Hafta



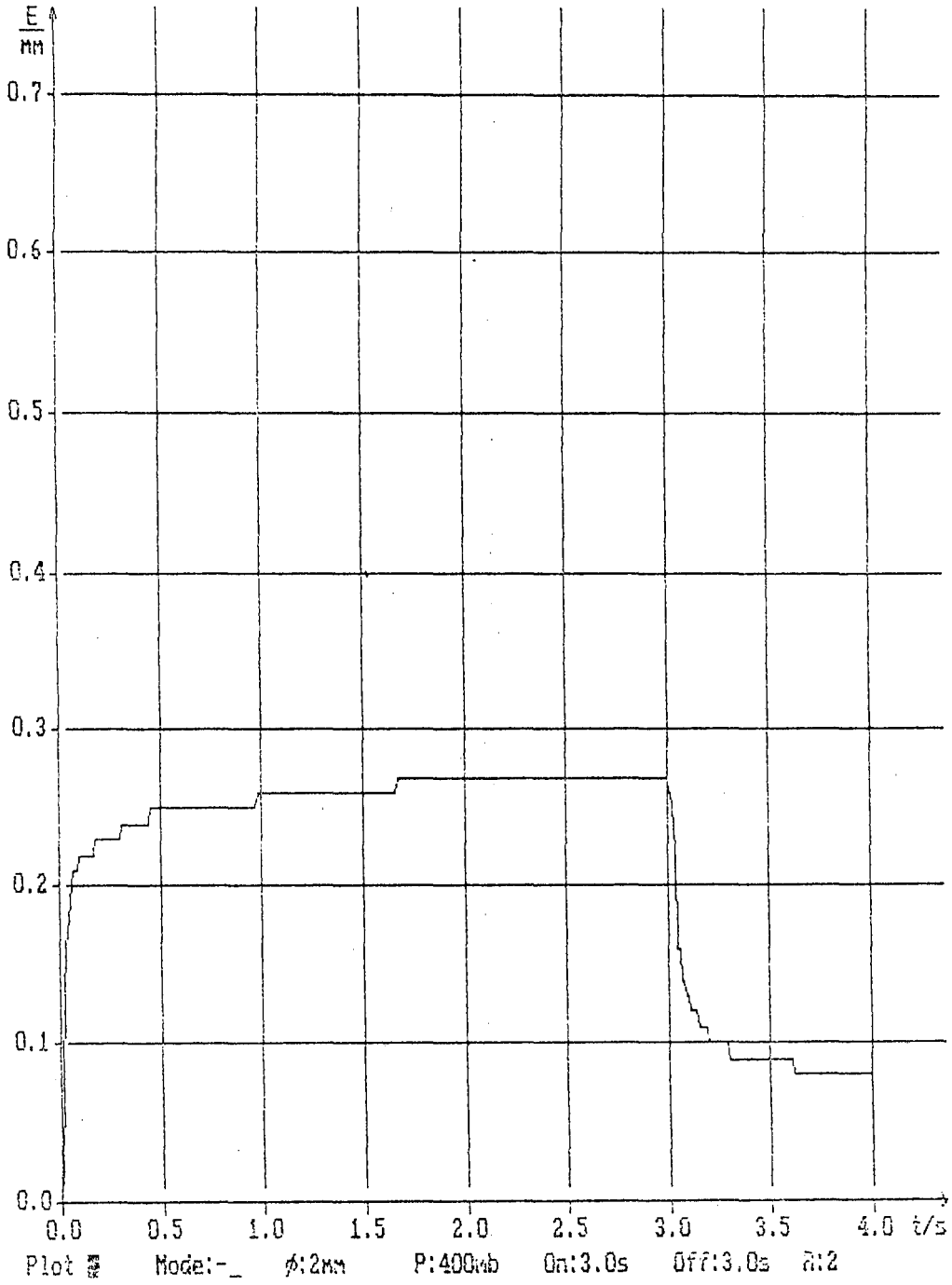
Şekil 4.22 K.A'nın Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Aırında Elde Edilen Eğri
c: 2. Hafta



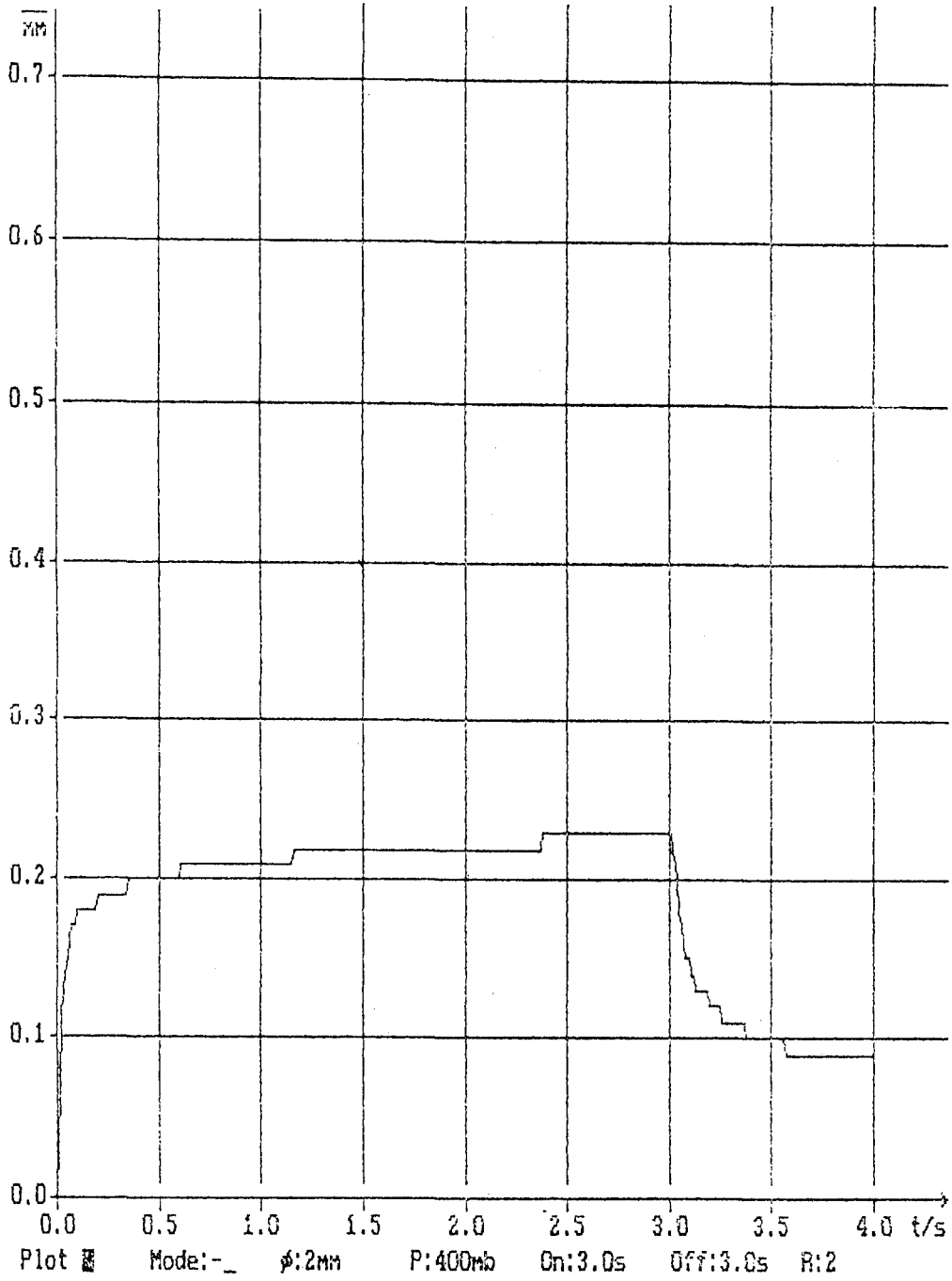
Şekil 4.22 K.A 'nın Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
d: 3. Hafta



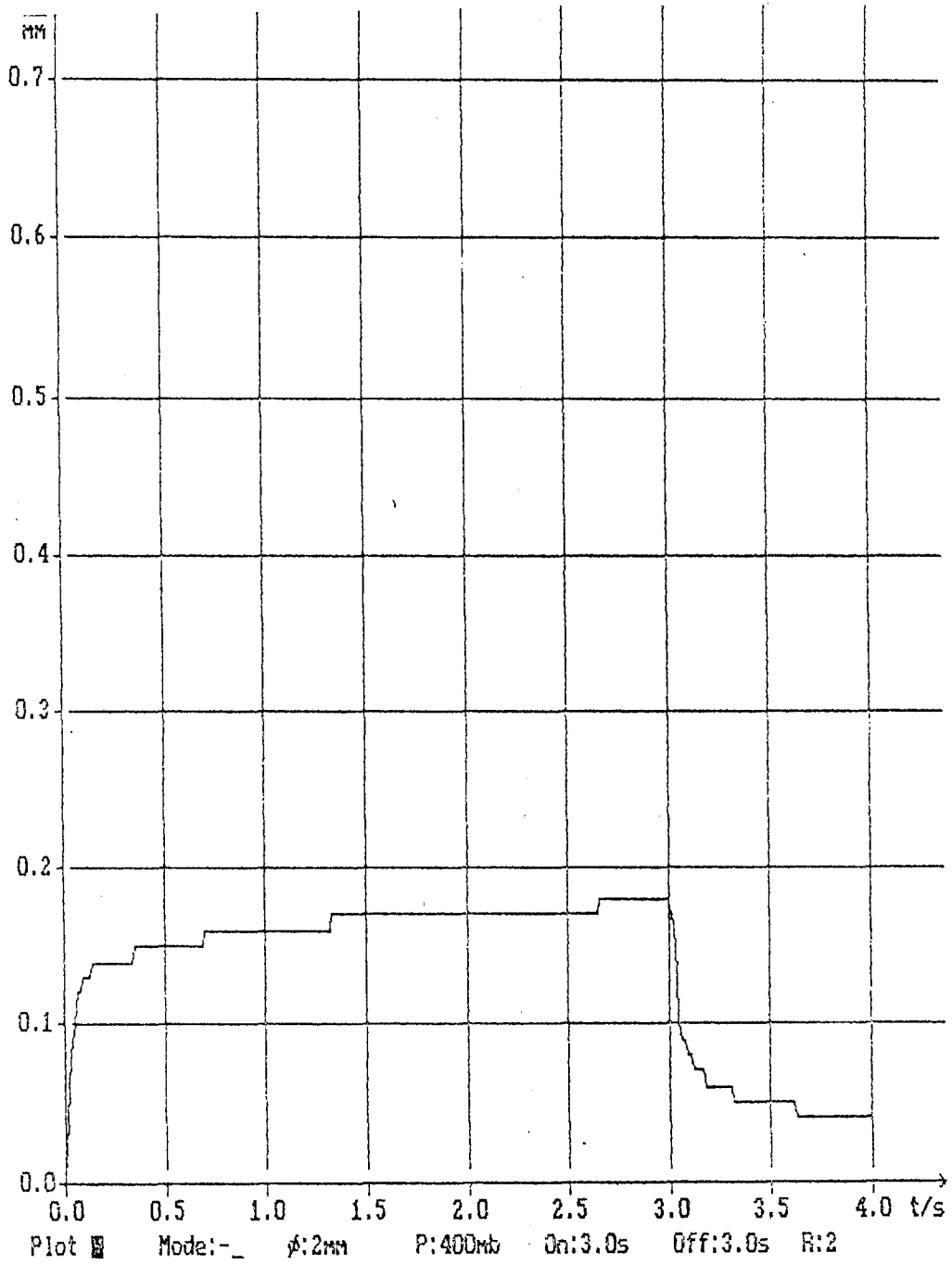
Şekil 4.22 K.A'nın Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri e: 4. Hafta



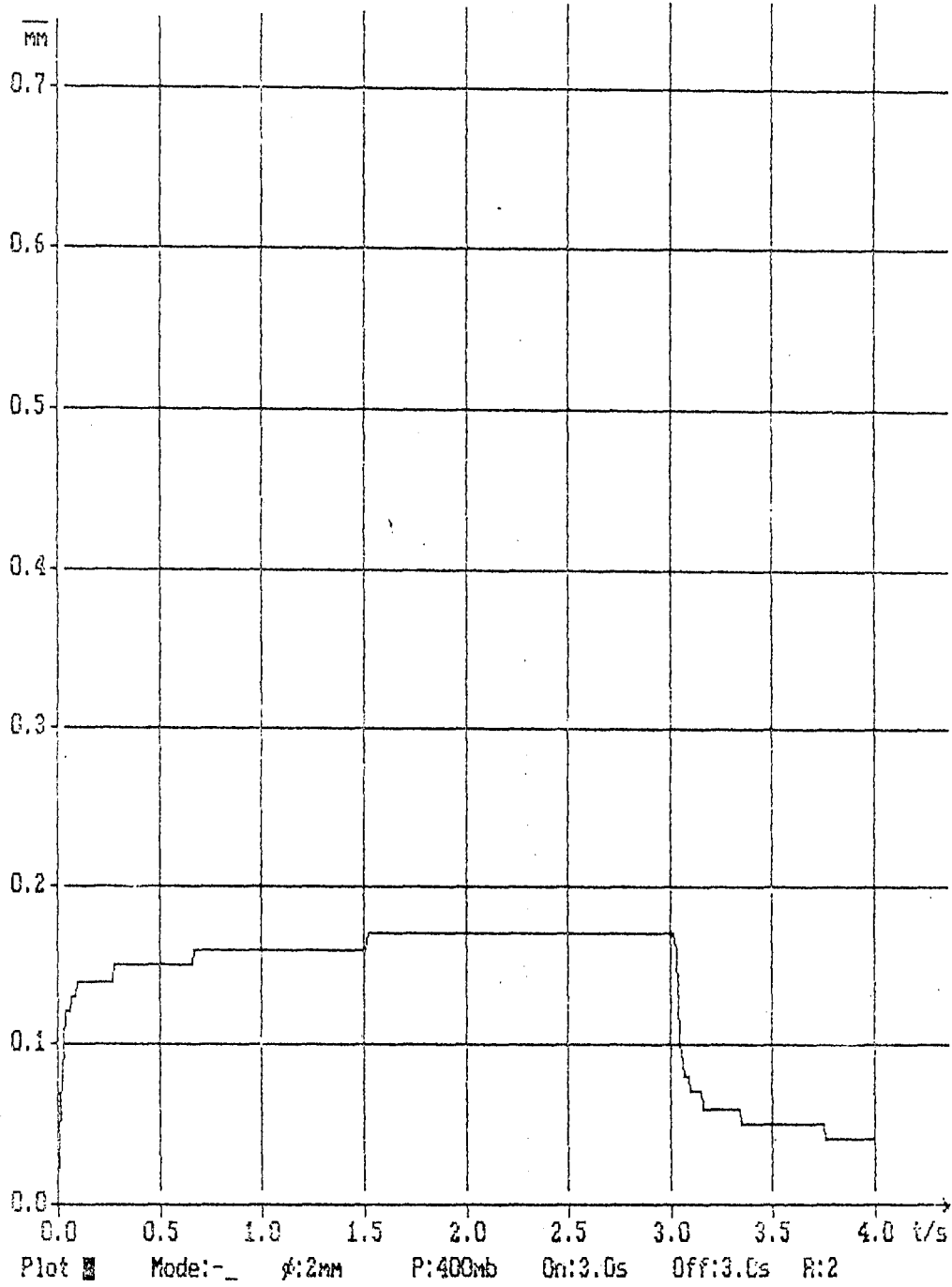
Şekil 4.23 K.A 'nın Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
a: Bazal



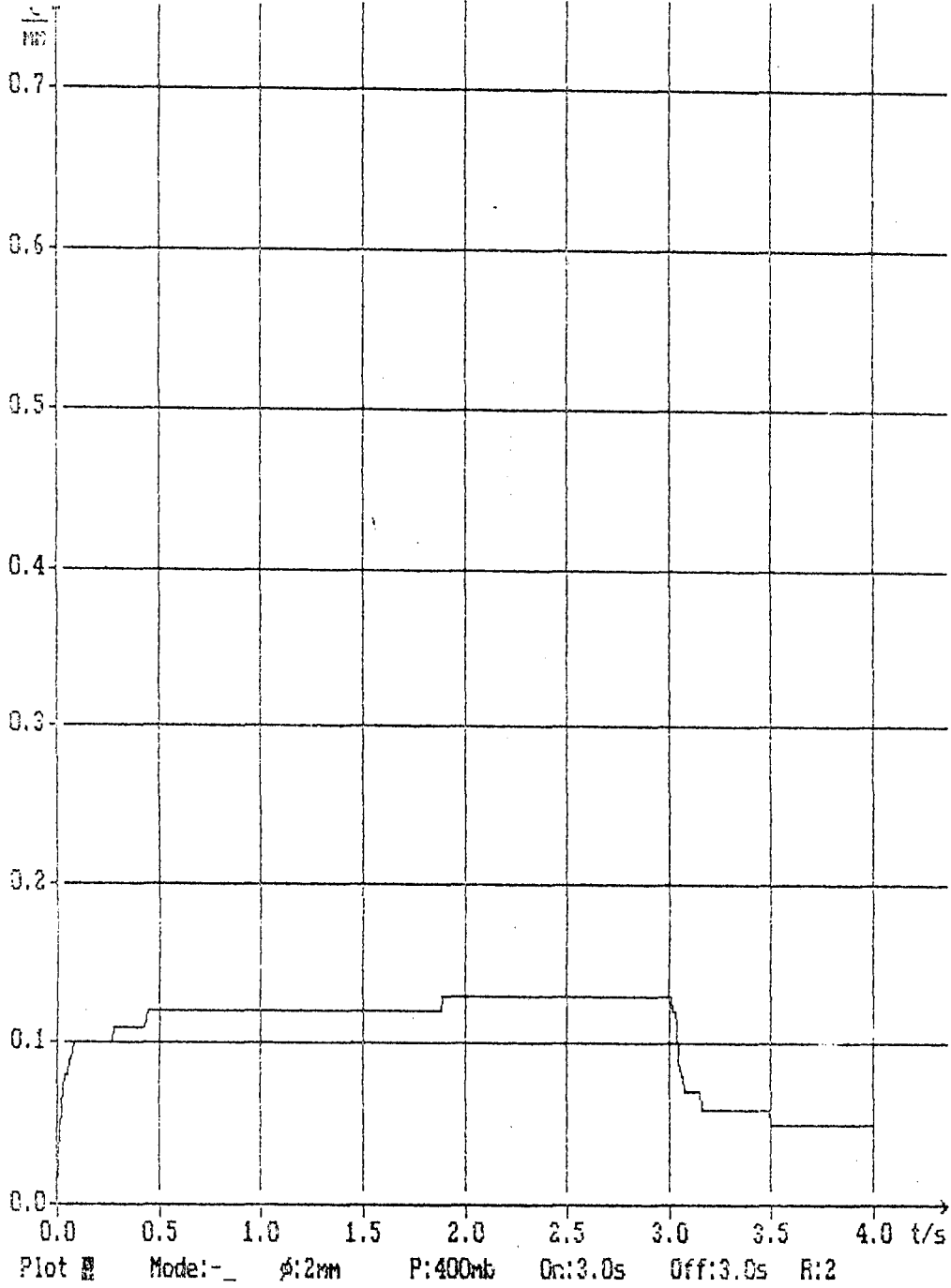
Şekil 4.23 K.A'nın Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
b: 1. Hafta



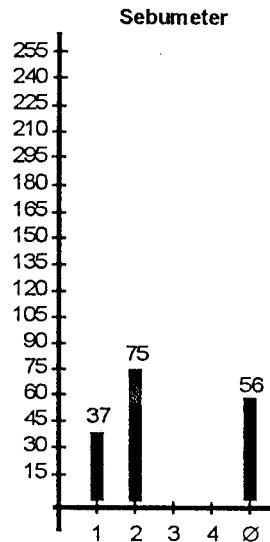
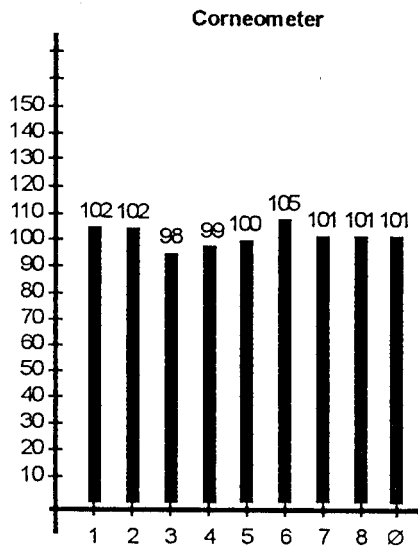
Şekil 4.23 K.A 'nın Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
c: 2. Hafta



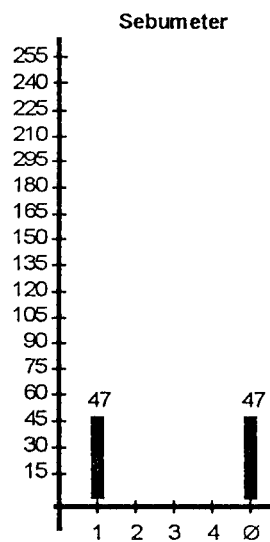
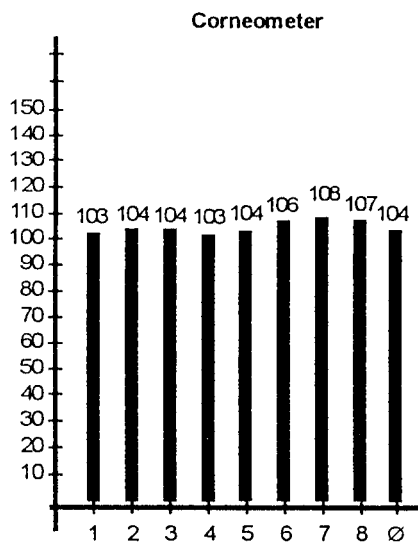
Şekil 4.23 K.A 'nın Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
di: 3. Hafta



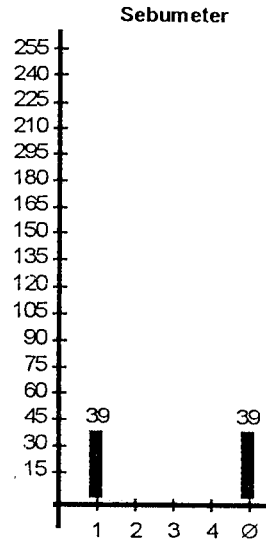
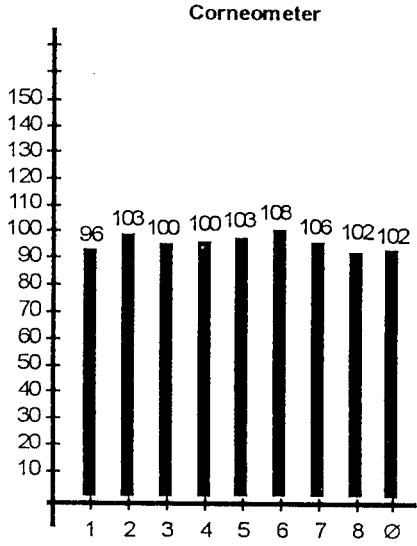
Şekil 4.23 K.A'nın Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
e: 4. Hafta



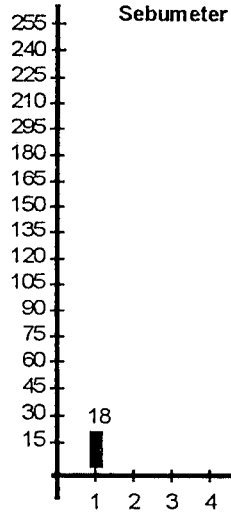
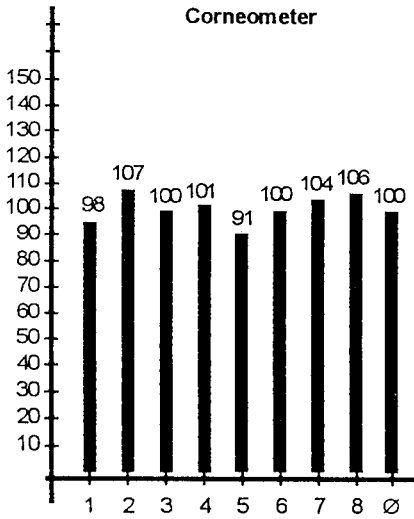
1



2



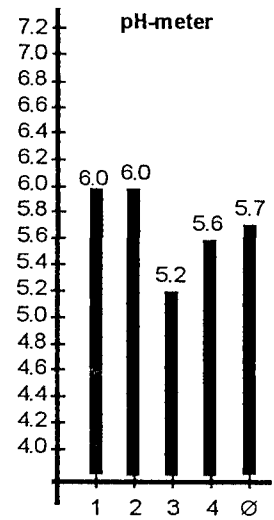
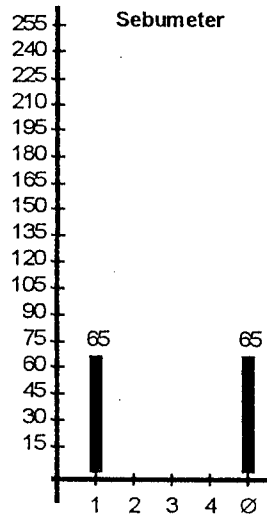
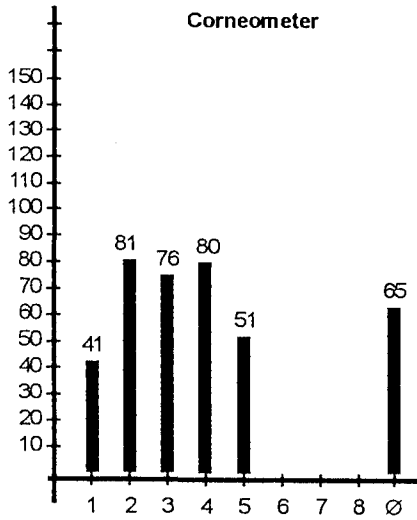
3



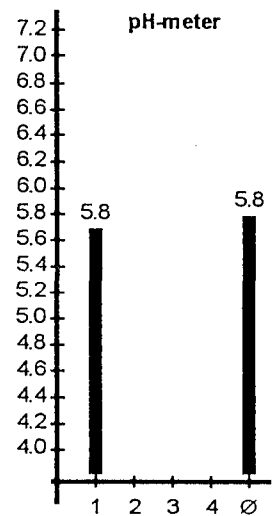
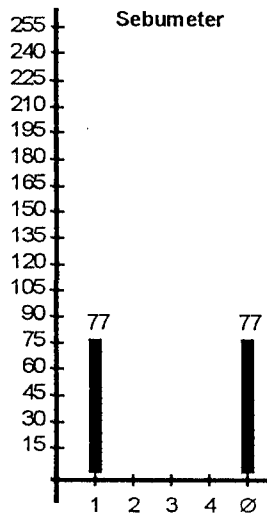
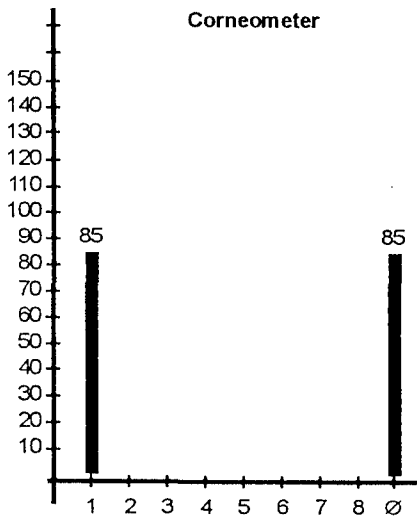
4

ŞEKİL 4.24 R.K 'nın 1 Günlük Multipl Emülsiyon Uygulamasındaki Cilt Nemi ve Sebum Değerleri

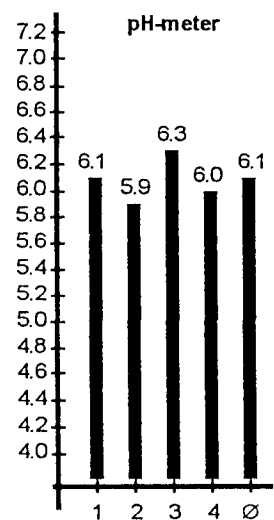
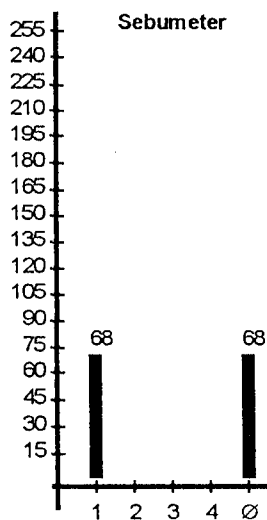
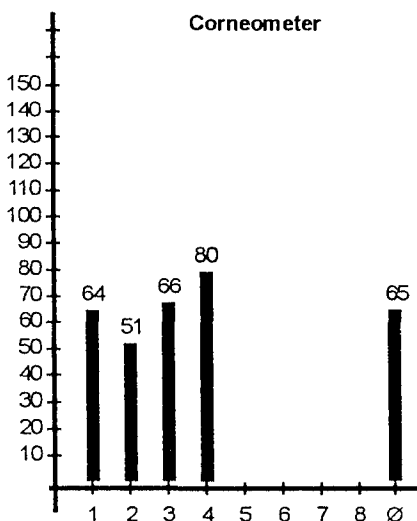
- 1: 1. Saat uygulama sonuçları
- 2: 3. Saat uygulama sonuçları
- 3: 6. Saat uygulama sonuçları
- 4: 24. Saat uygulama sonuçları



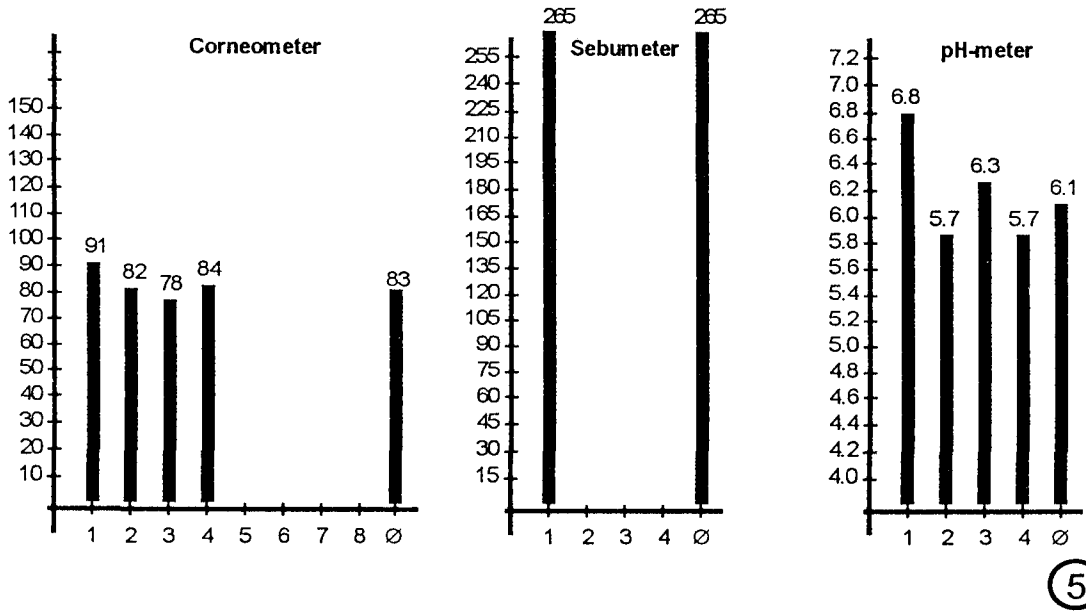
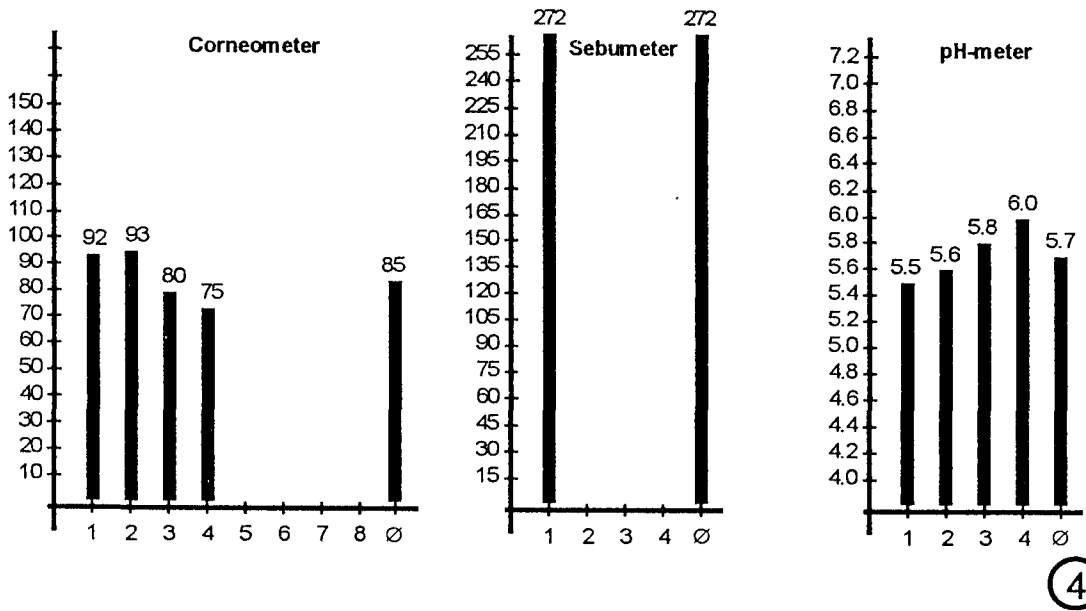
①



②

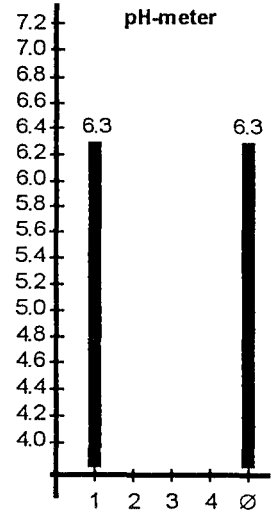
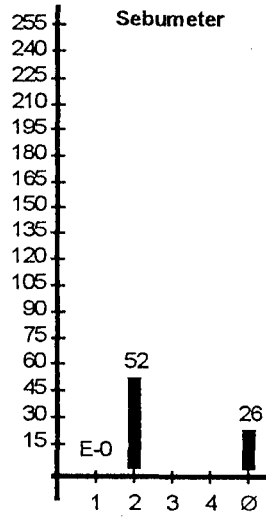
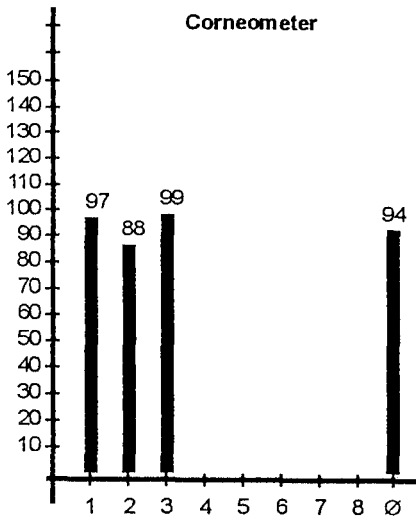


③

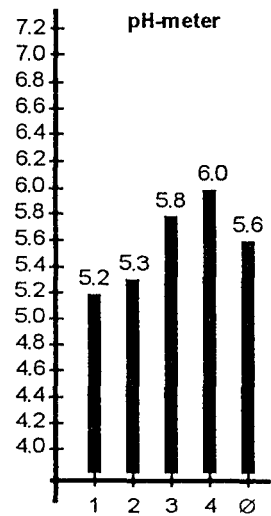
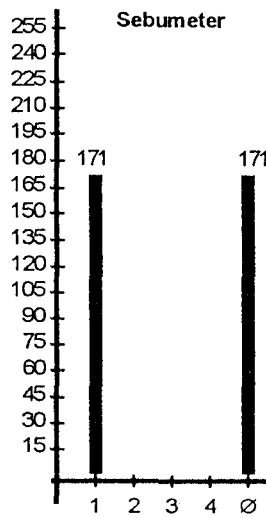
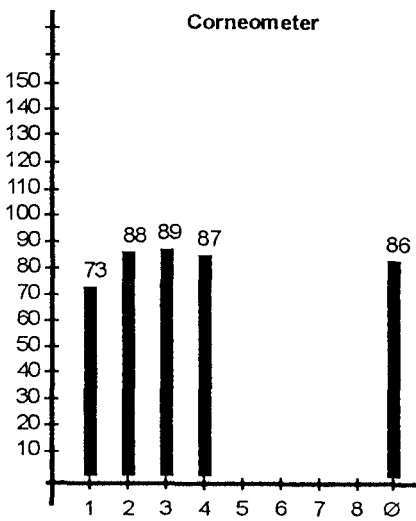


ŞEKİL 4.25 R.K 'NİN ALIN DEĞERLERİ

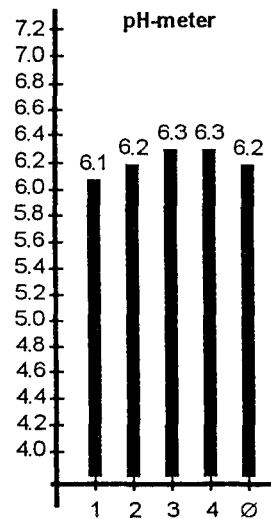
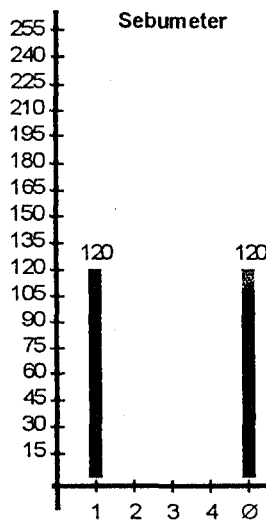
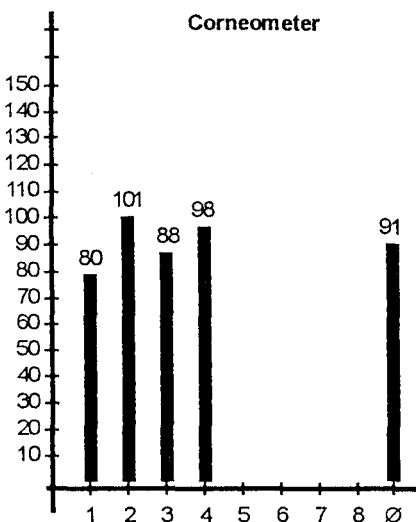
- 1: Bazal Değerler
- 2: 1. Hafta Değerleri
- 3: 2. Hafta Değerleri
- 4: 3. Hafta Değerleri
- 5: 4. Hafta Değerleri



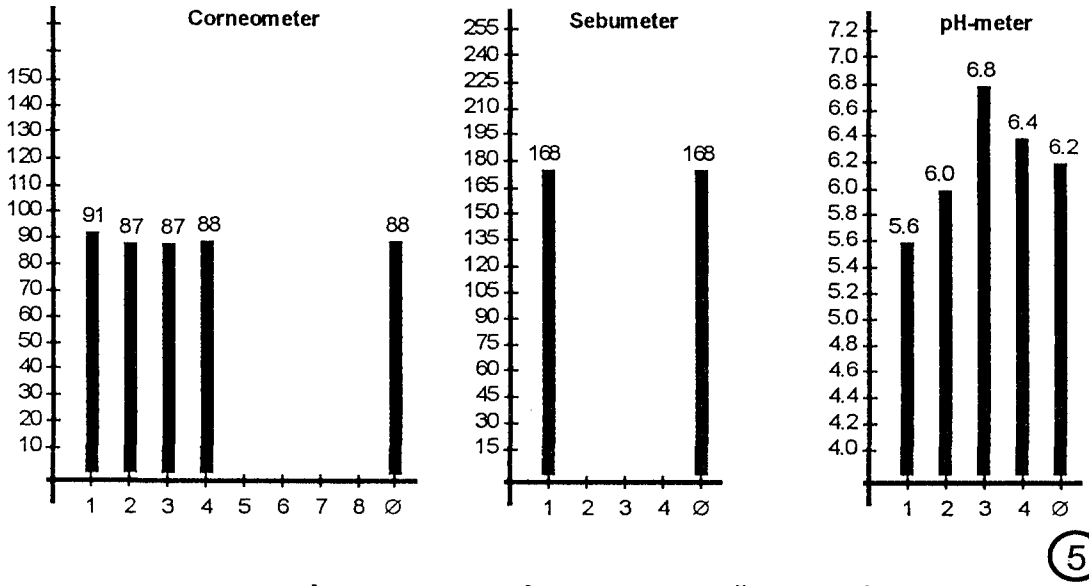
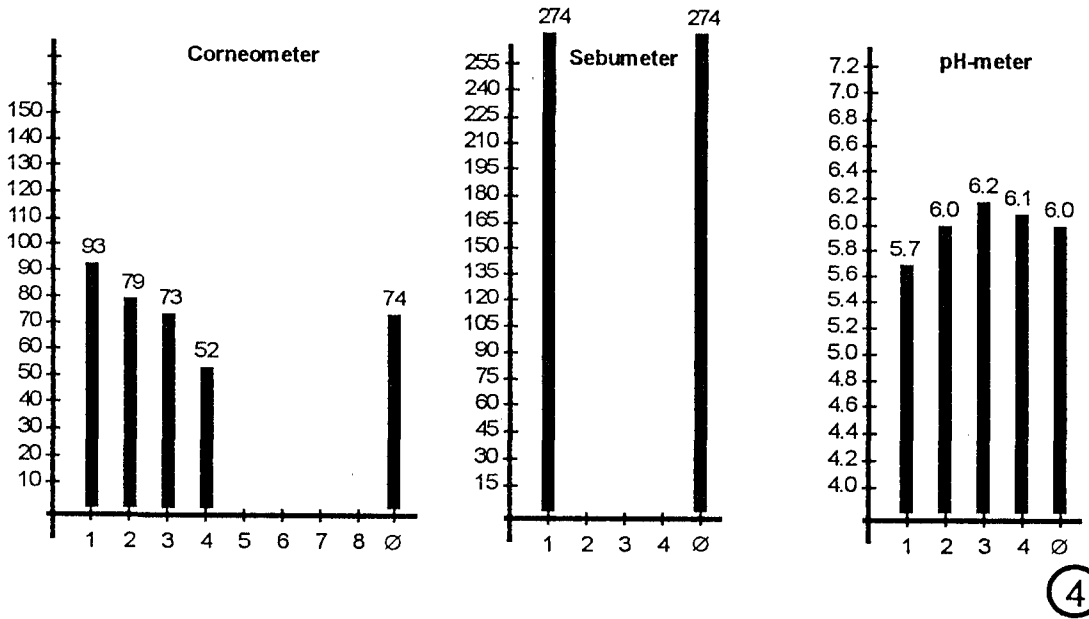
①



②

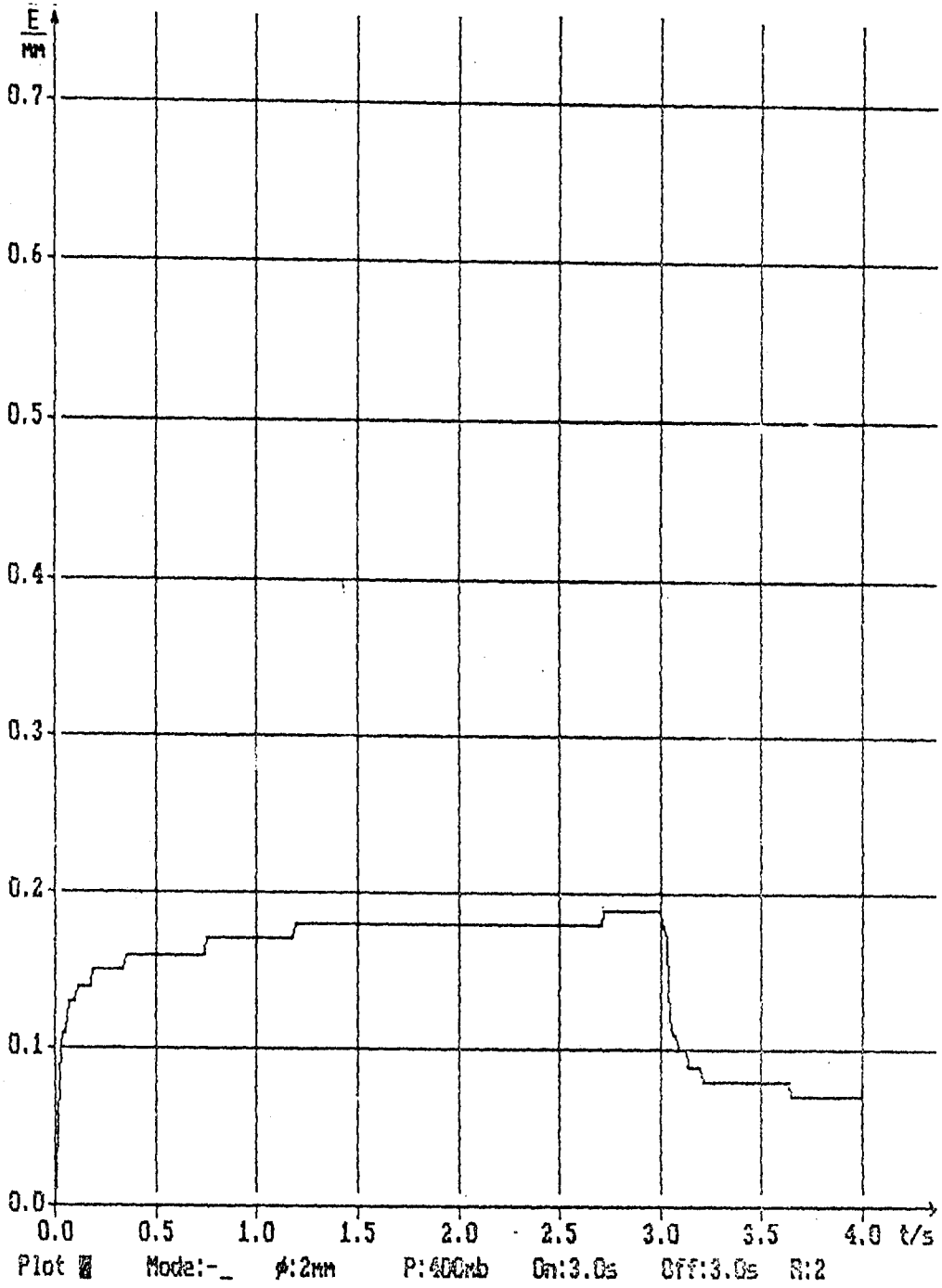


③

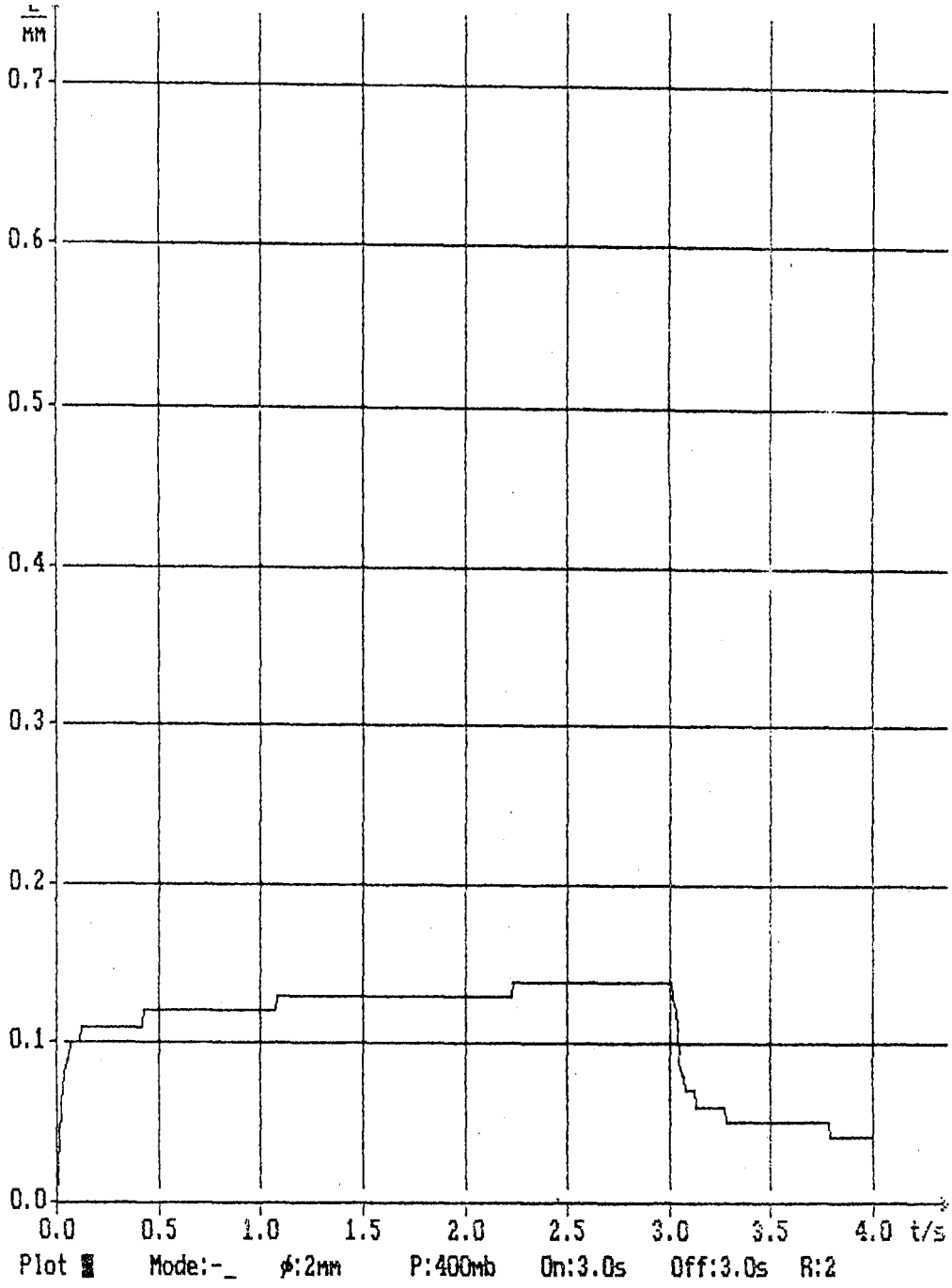


ŞEKİL 4.26 R.K 'NİN YANAK DEĞERLERİ

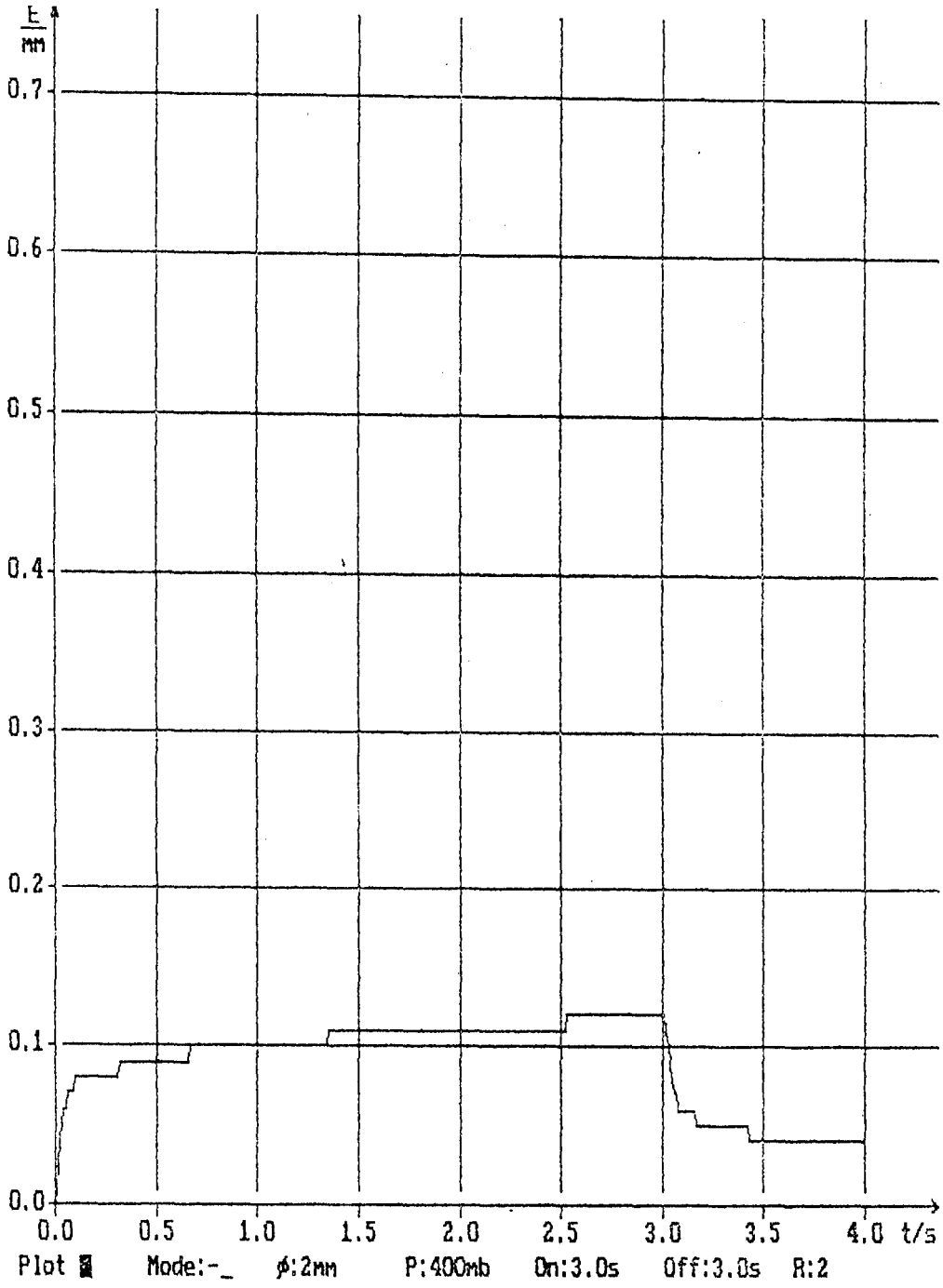
- 1: Bazal Değerler
- 2: 1. Hafta Değerleri
- 3: 2. Hafta Değerleri
- 4: 3. Hafta Değerleri
- 5: 4. Hafta Değerleri



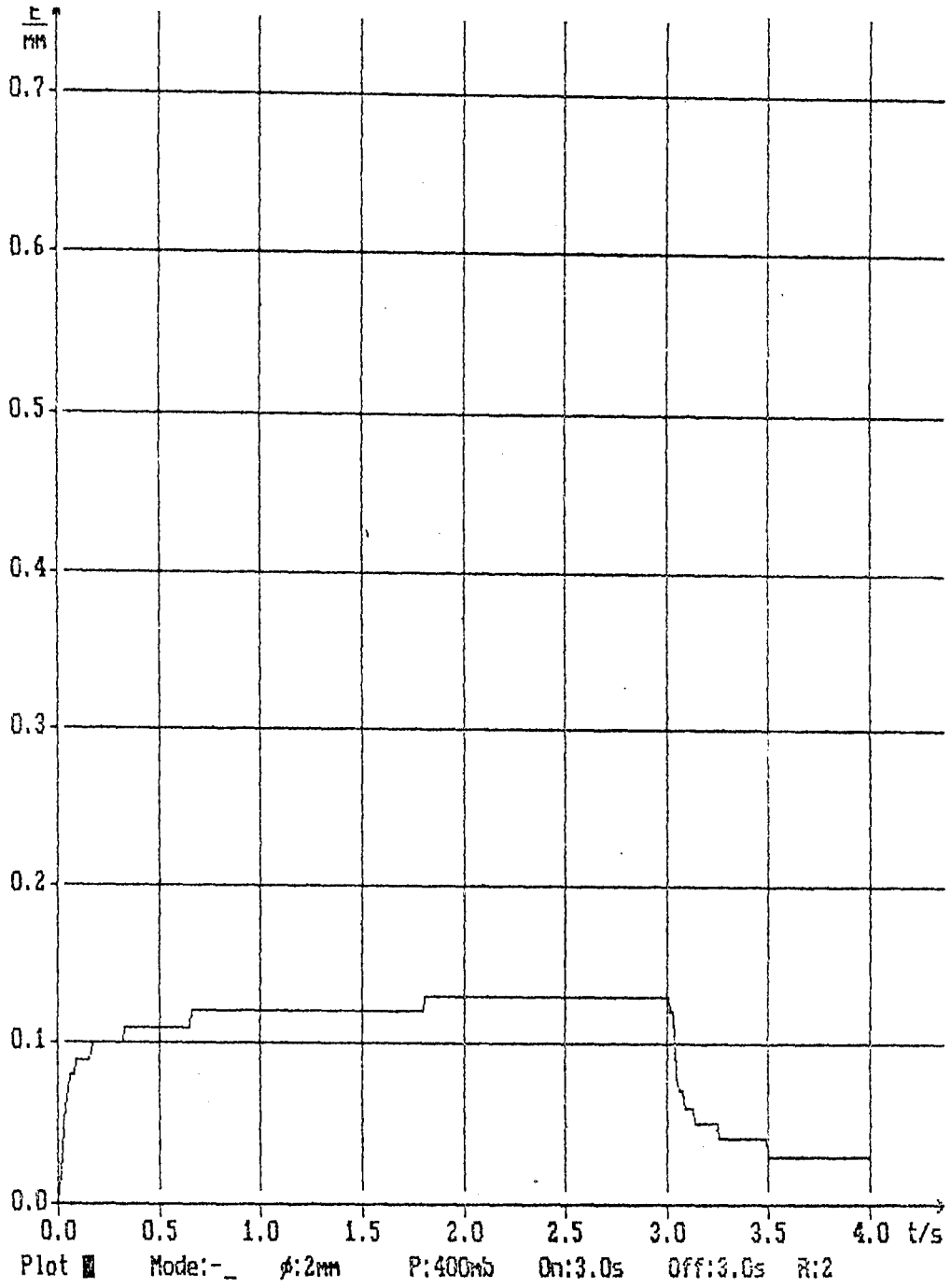
Şekil 4.27 R.K'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
a: Bazal



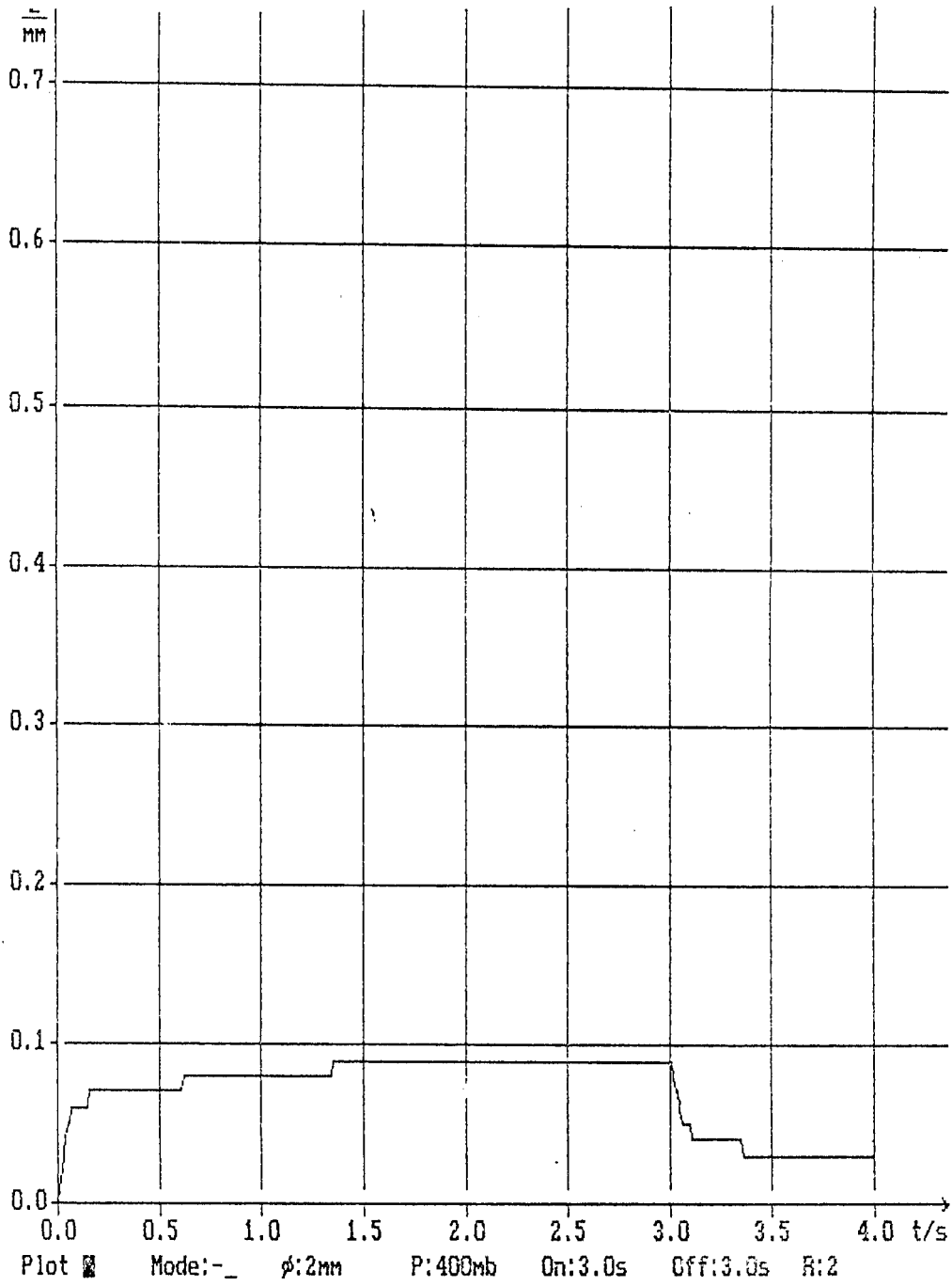
Şekil 4.27 R.K'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
b: 1. Hafta



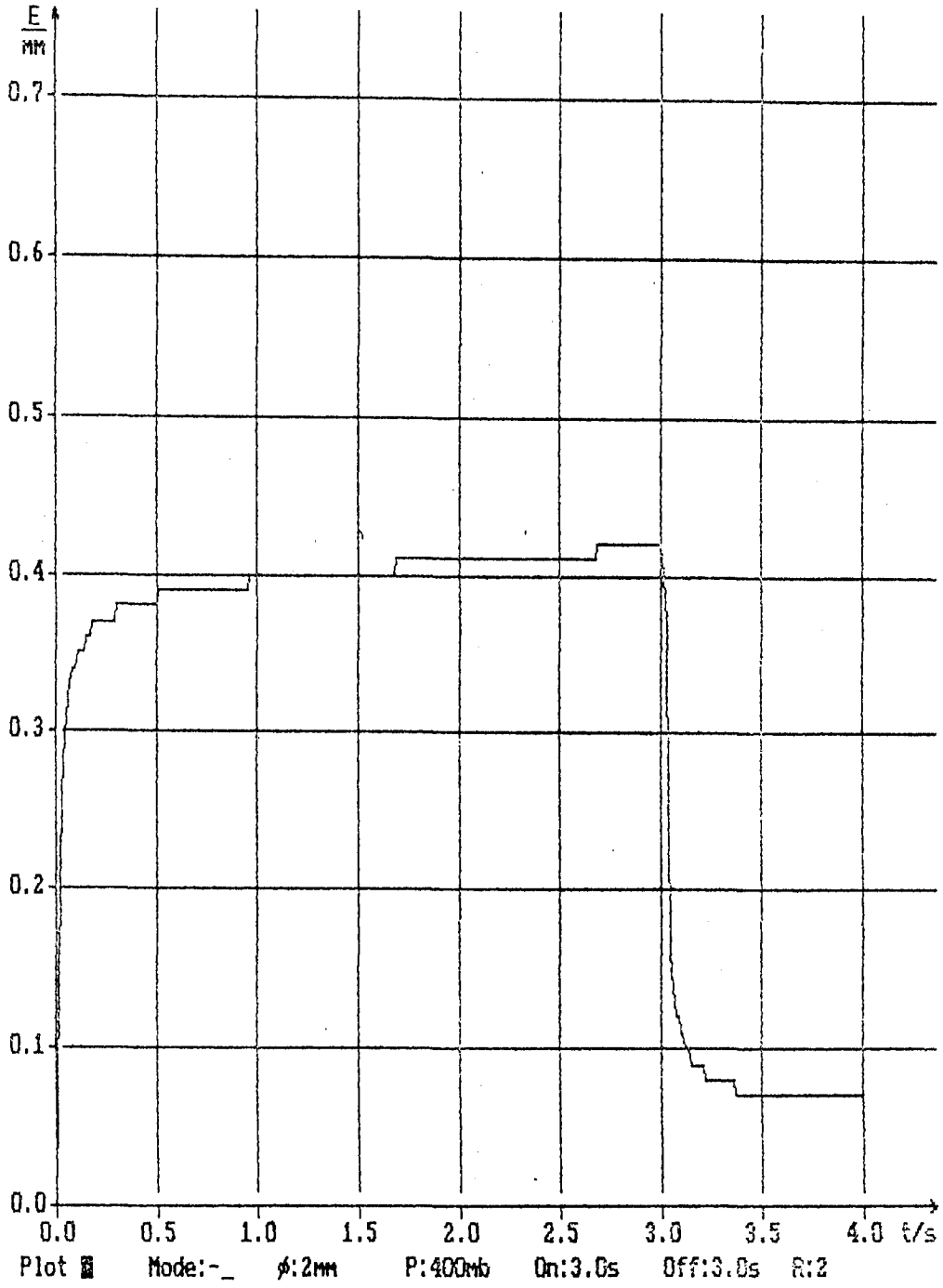
Şekil 4.27 R.K'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
c: 2. Hafta



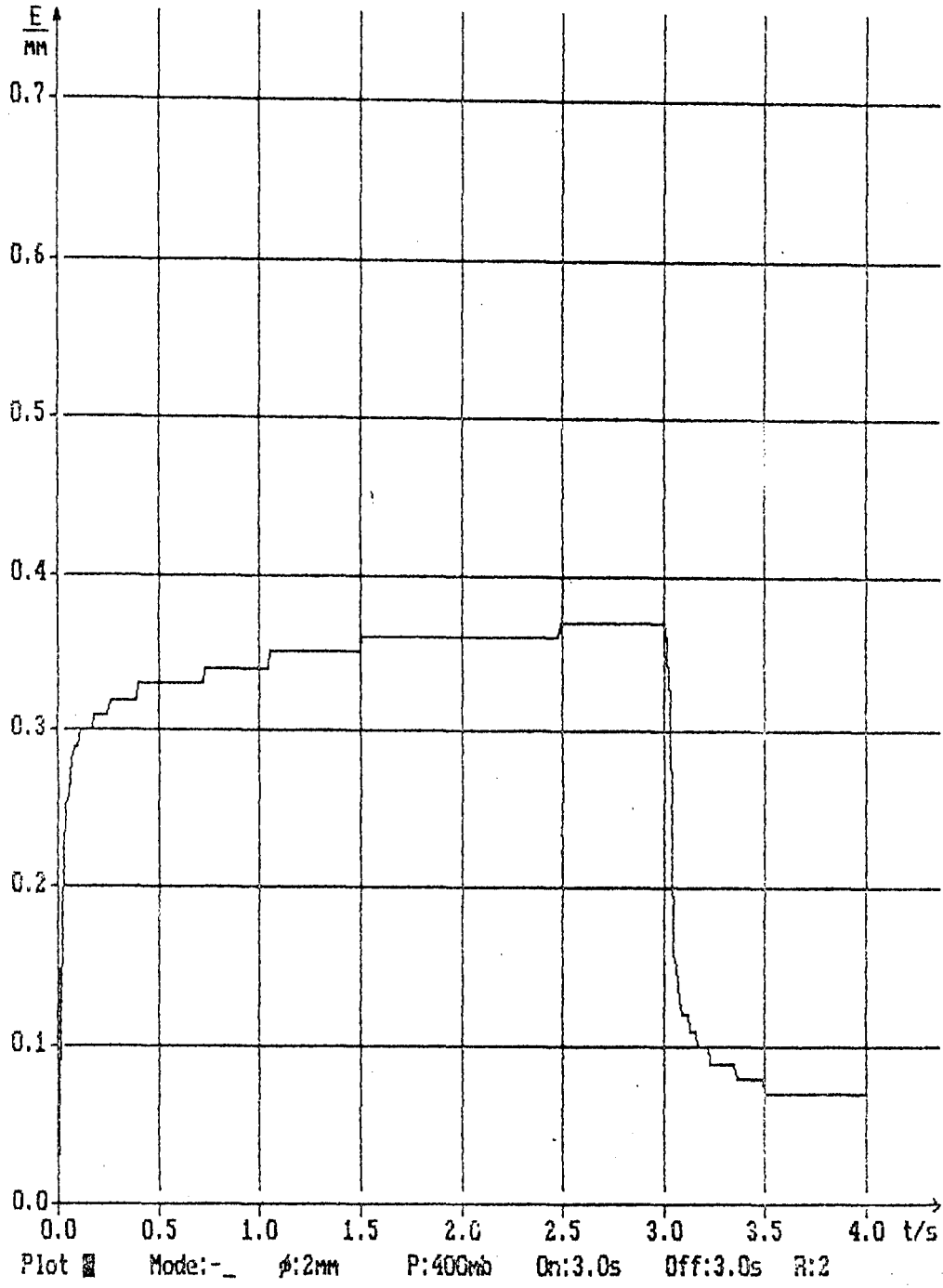
Şekil 4.27 R.K 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
d: 3. Hafta



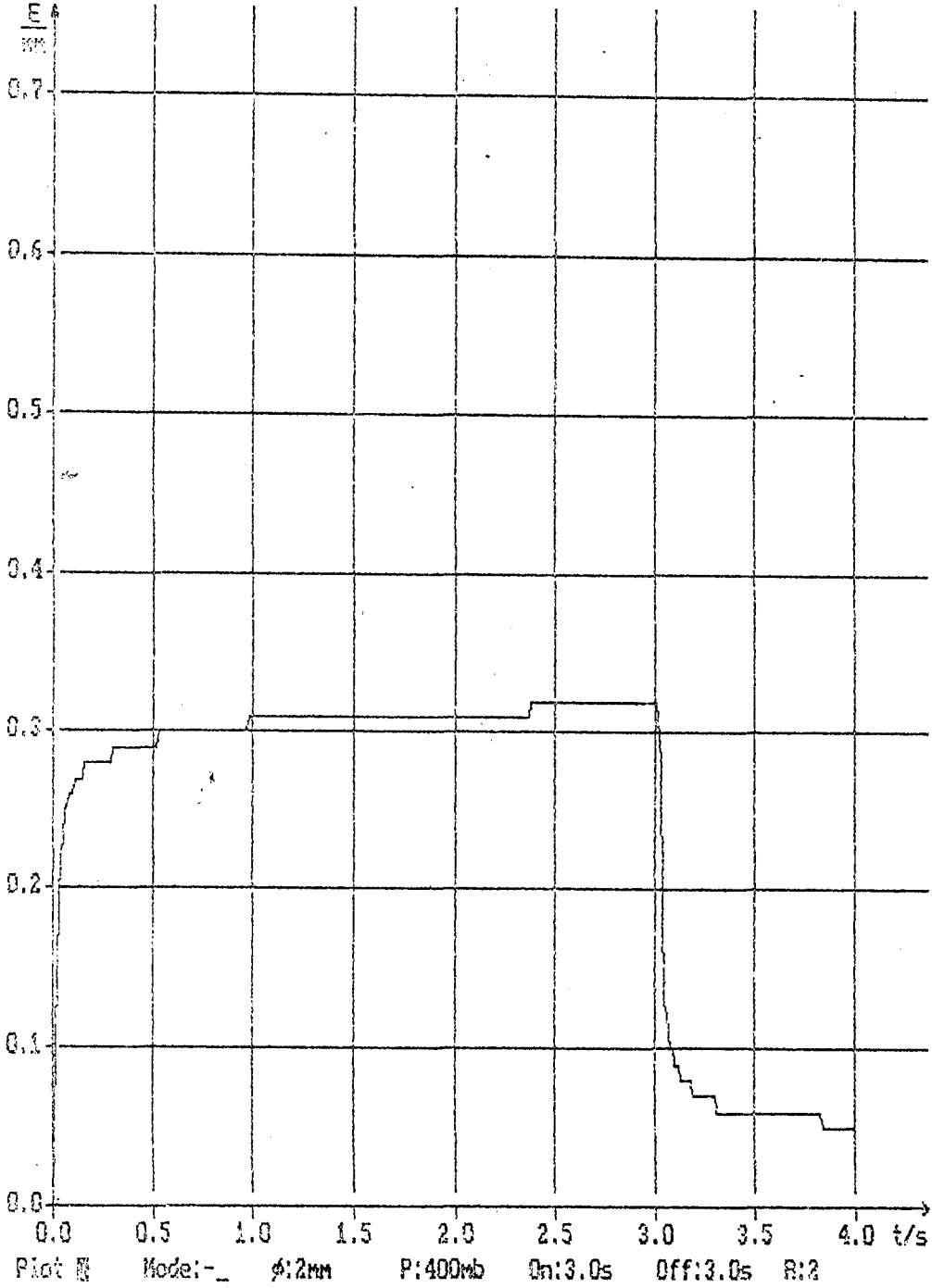
Şekil 4.27 R.K'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri e: 4. Hafta



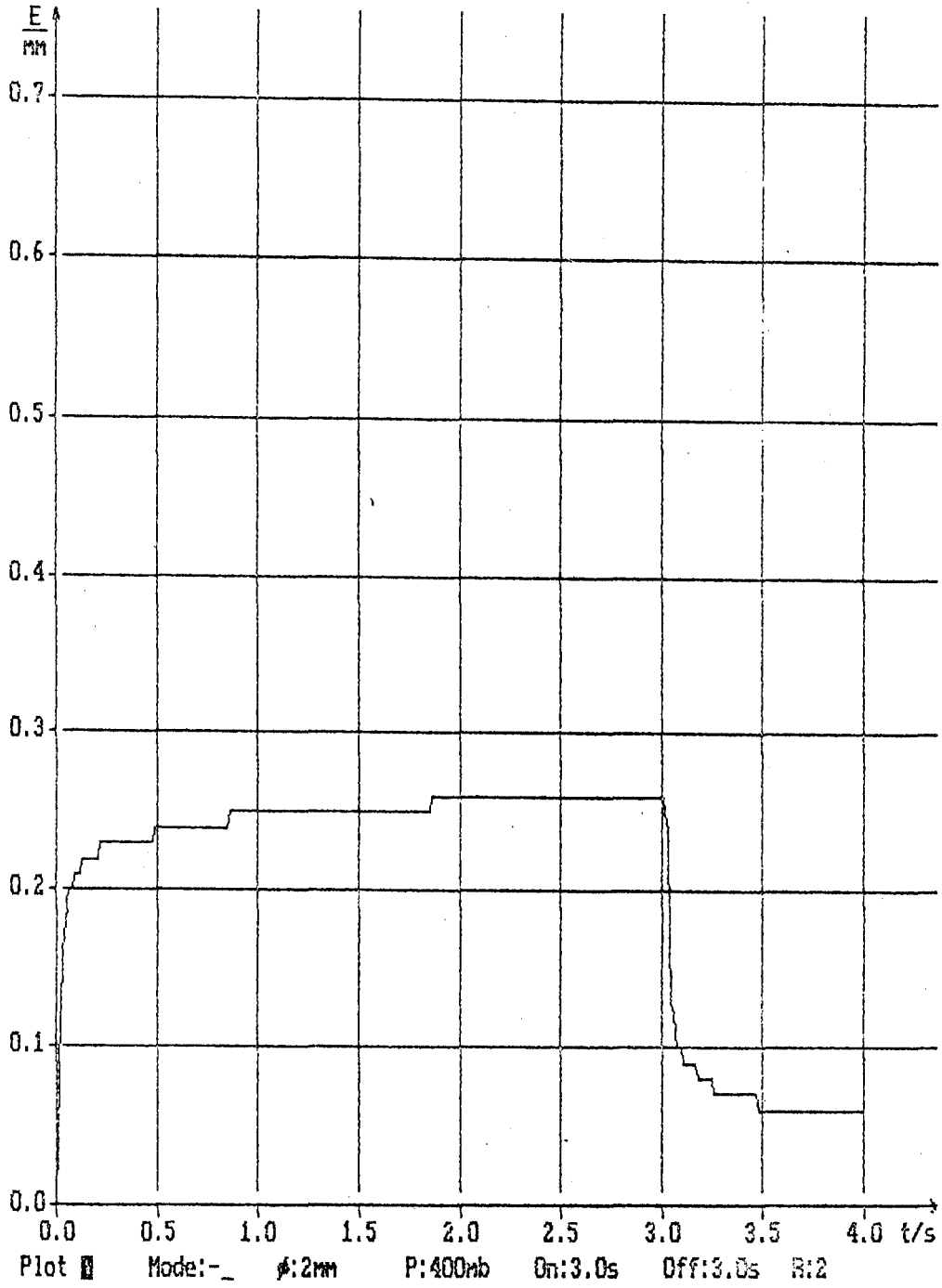
Şekil 4.28 R.K 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
a: Bazal



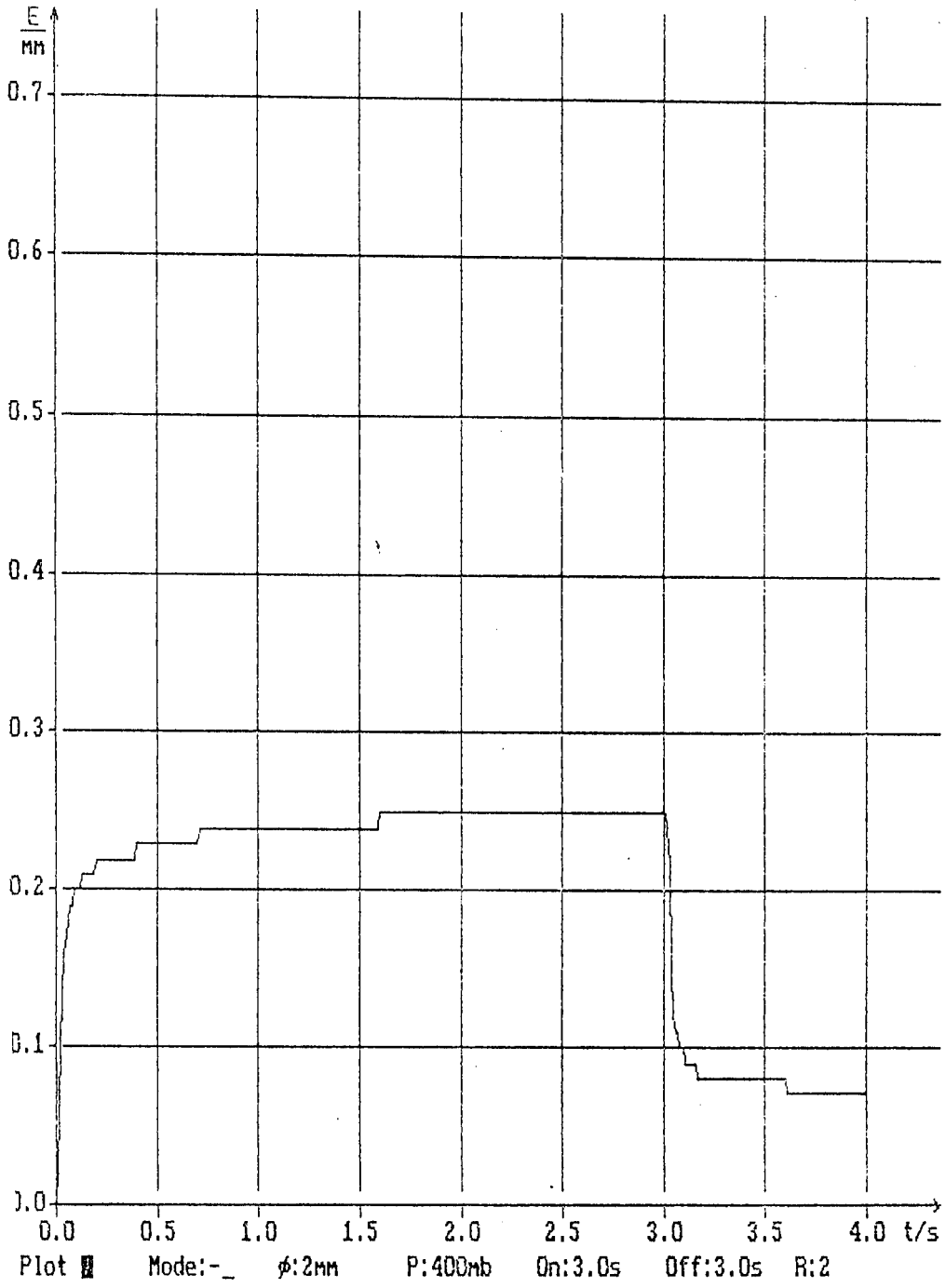
Şekil 4.28 R.K 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
b: 1. Hafta



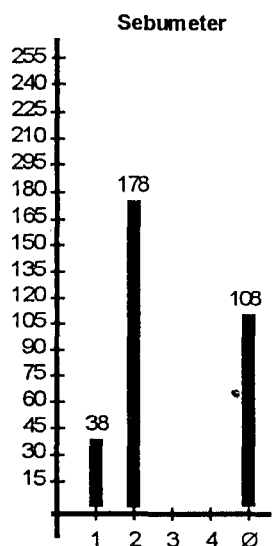
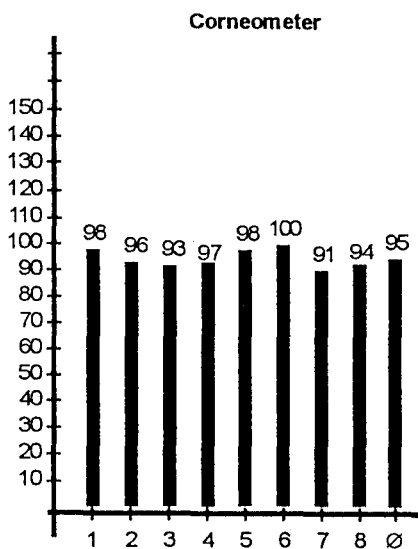
Şekil 4.28. R.K. 'nın Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri c: 2. Hafta



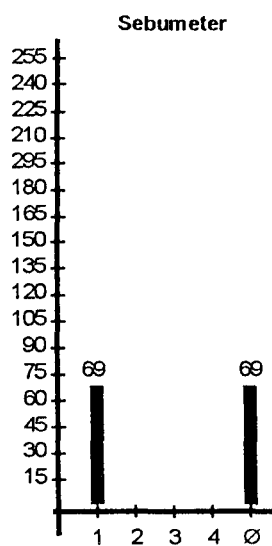
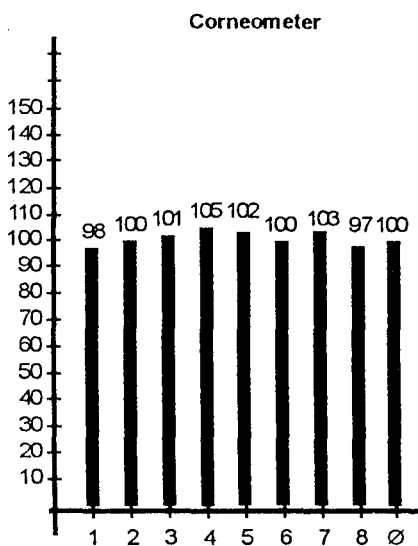
Şekil 4.28 R.K 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
d: 3. Hafta



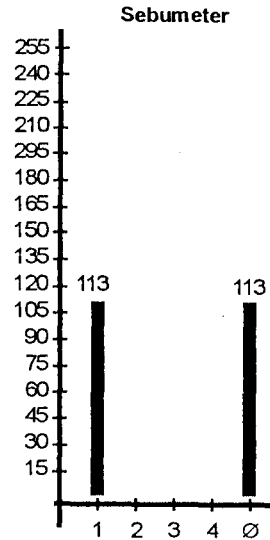
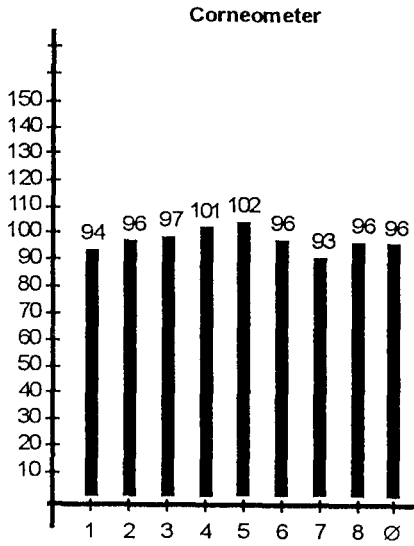
Şekil 4.28 R.K 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
e: 4. Hafta



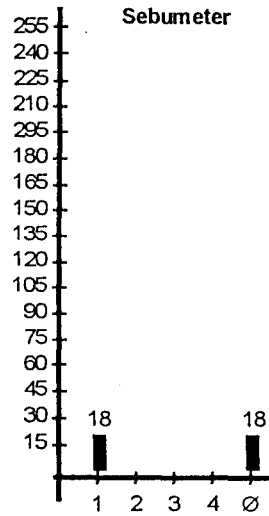
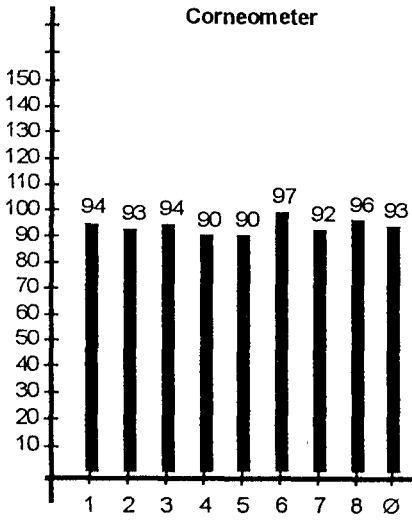
1



2



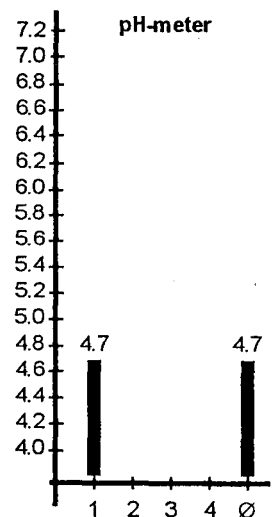
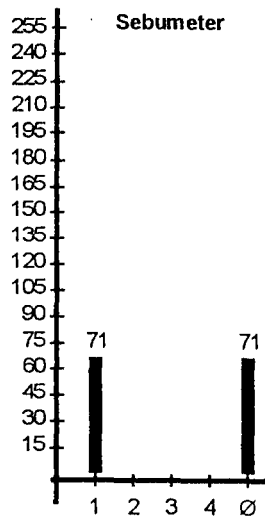
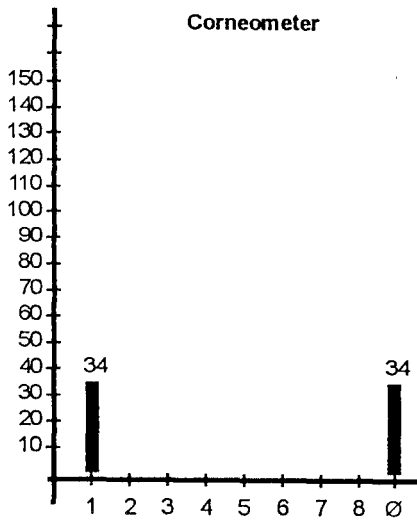
3



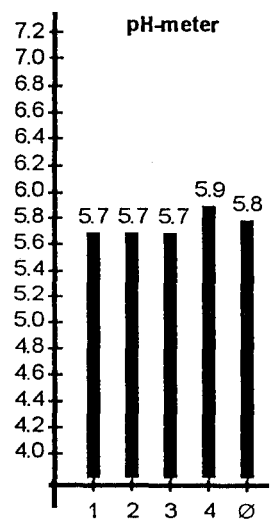
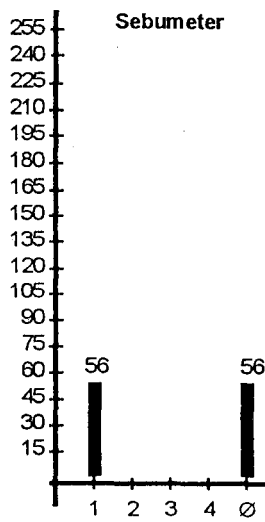
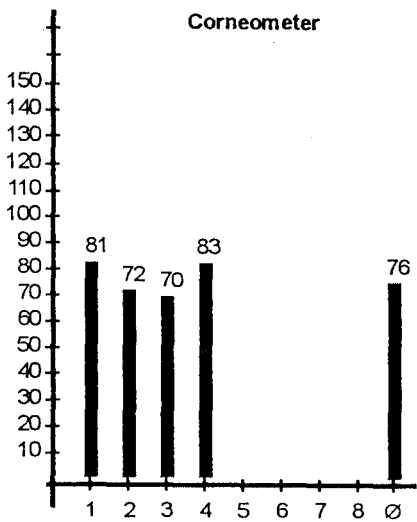
4

ŞEKİL 4.29 M.S 'nin 1 Günlük Multipl Emülsiyon Uygulamasındaki Cilt Nemi ve Sebum Değerleri

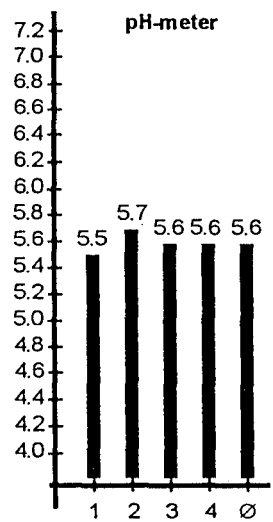
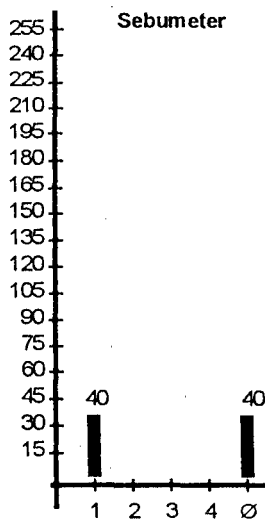
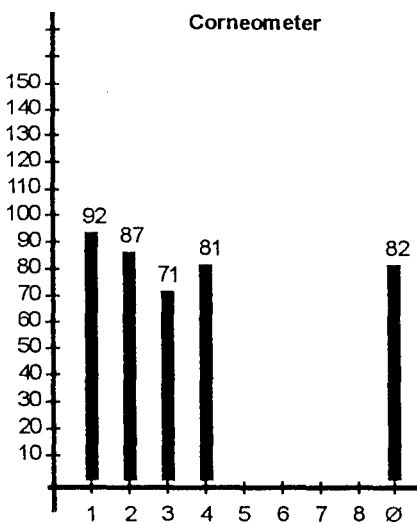
- 1: 1. Saat uygulama sonuçları
- 2: 3. Saat uygulama sonuçları
- 3: 6. Saat uygulama sonuçları
- 4: 24. Saat uygulama sonuçları



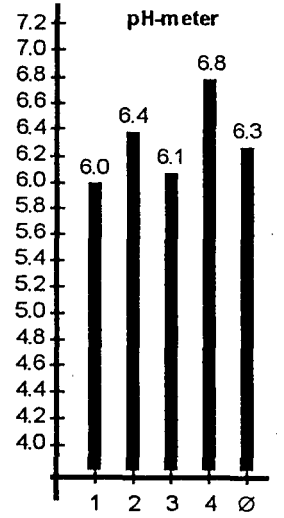
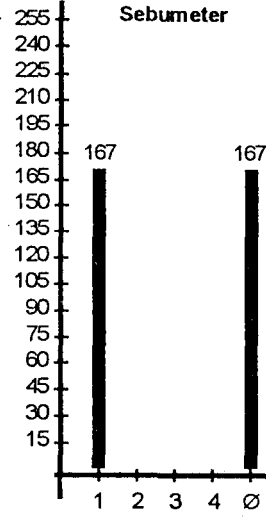
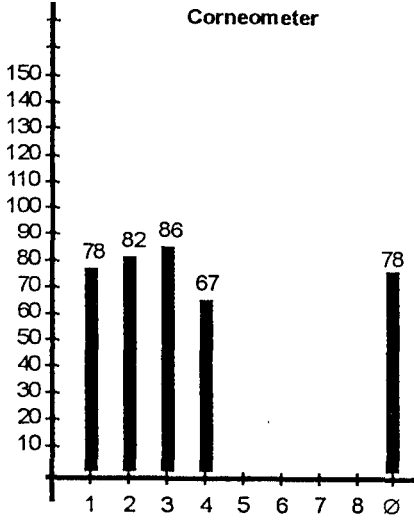
①



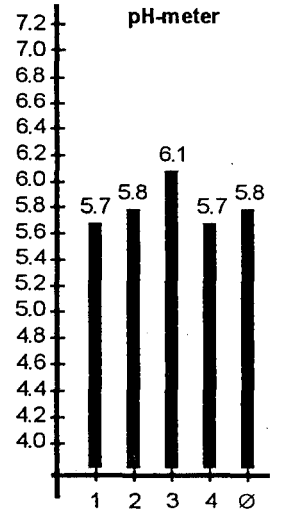
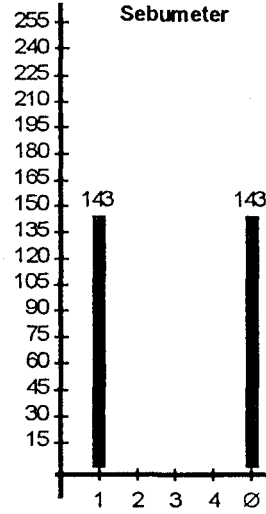
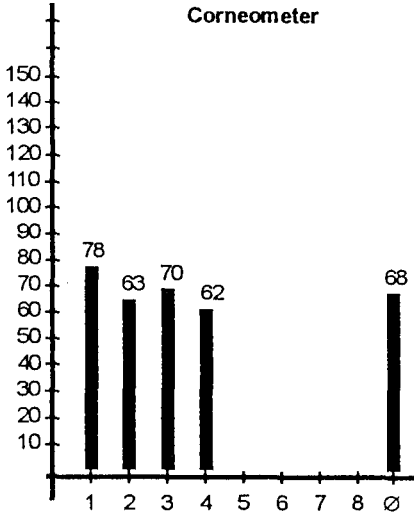
②



③



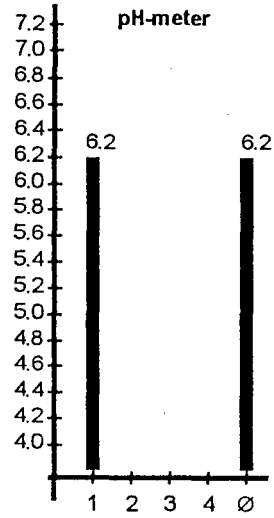
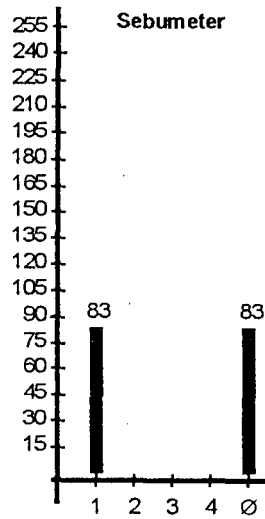
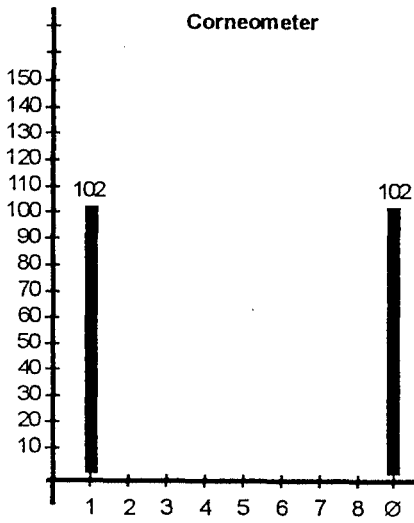
4



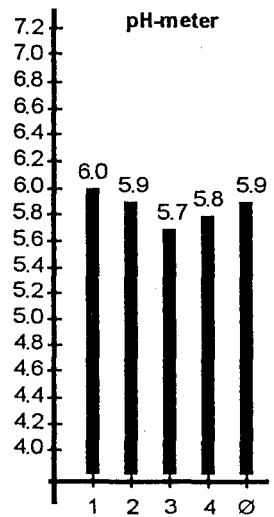
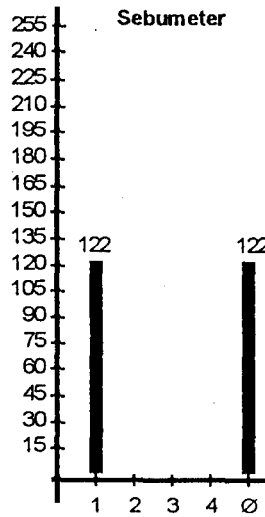
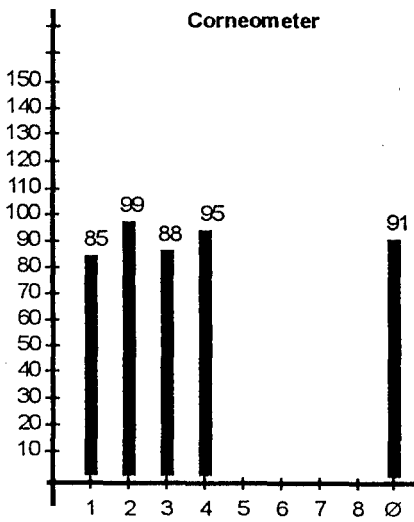
5

ŞEKİL 4.30 M.S 'NİN ALIN DEĞERLERİ

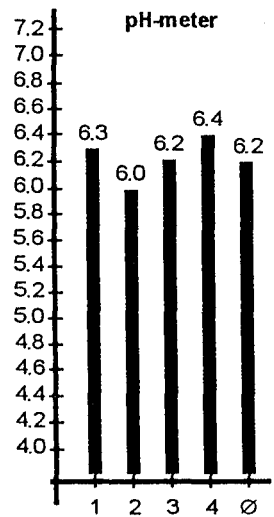
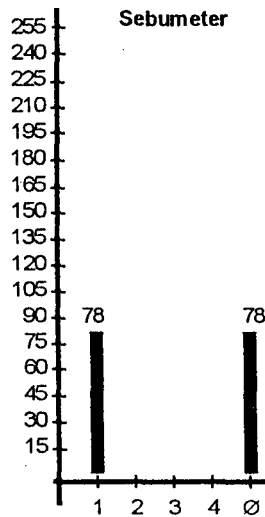
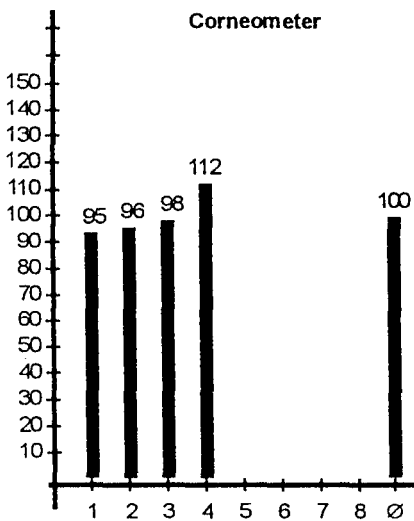
- 1: Bazal Değerler
- 2: 1. Hafta Değerleri
- 3: 2. Hafta Değerleri
- 4: 3. Hafta Değerleri
- 5: 4. Hafta Değerleri



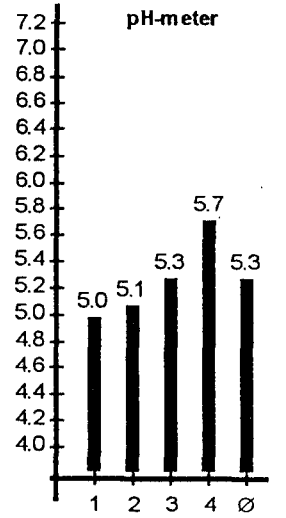
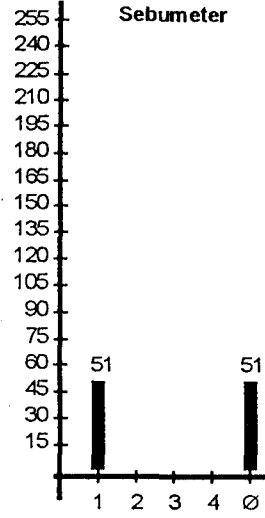
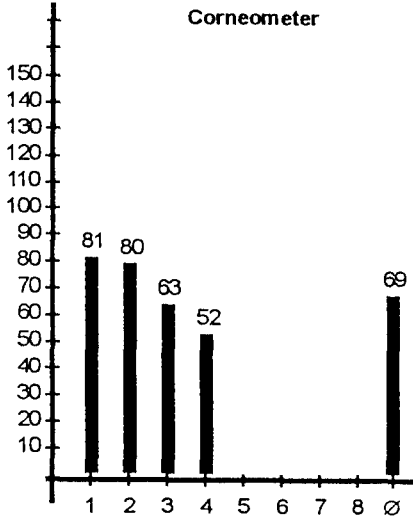
①



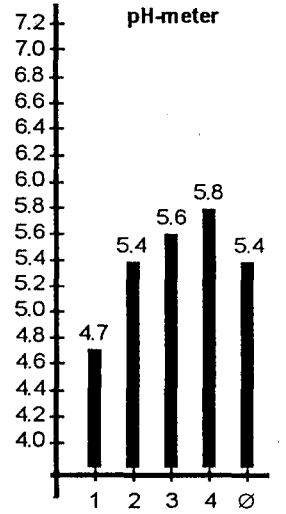
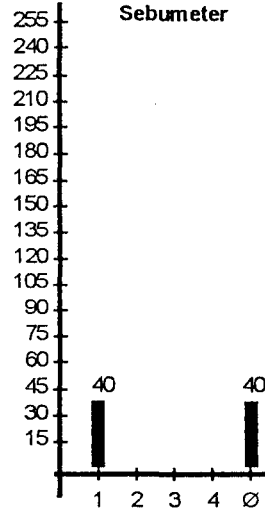
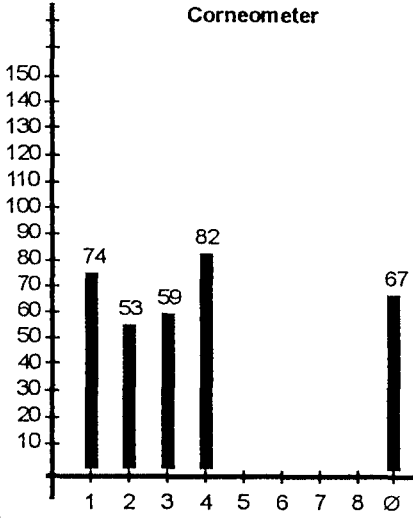
②



③



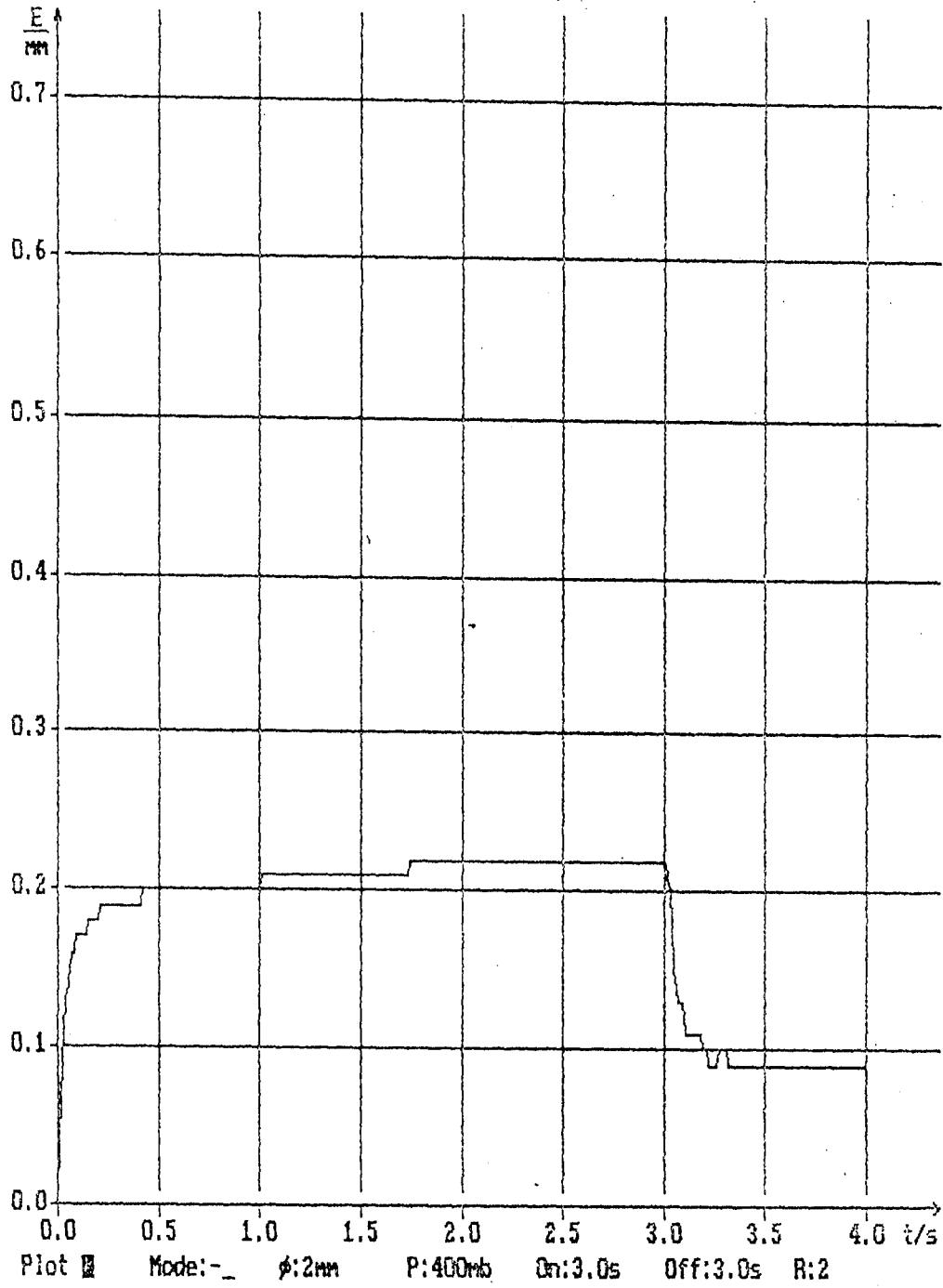
4



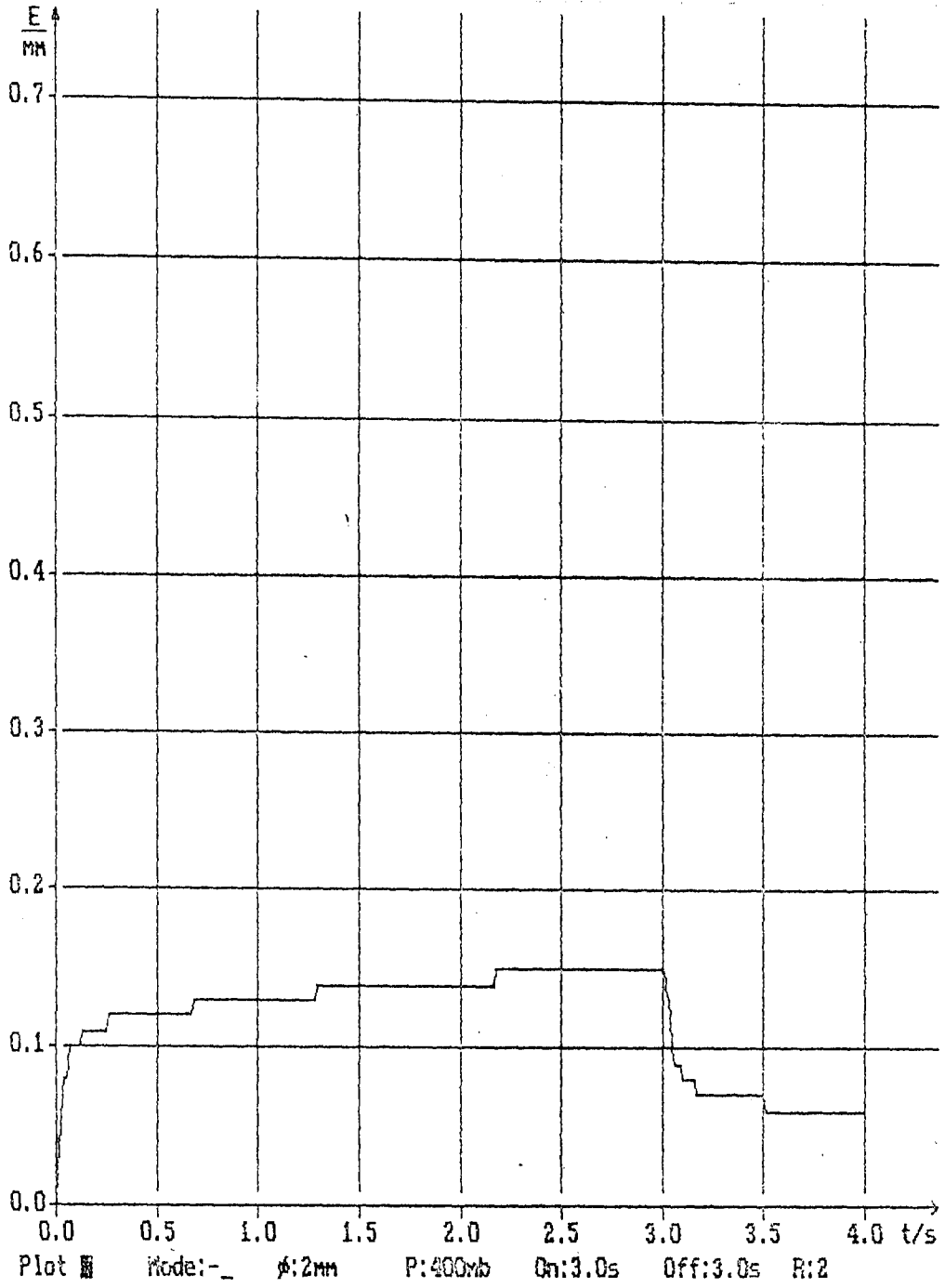
5

ŞEKİL 4.31 M.S 'NİN YANAK DEĞERLERİ

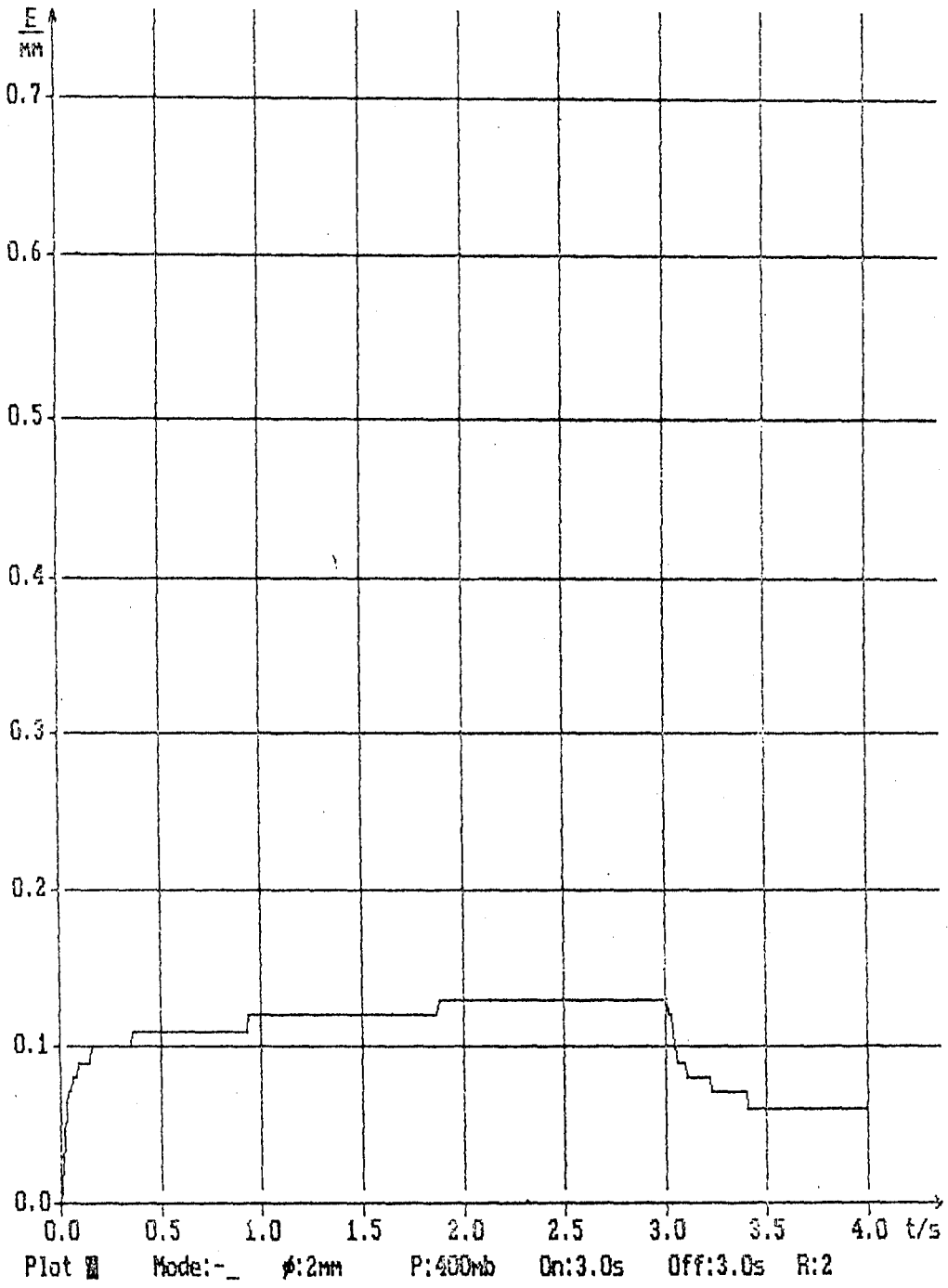
- 1: Bazal Değerler
- 2: 1. Hafta Değerleri
- 3: 2. Hafta Değerleri
- 4: 3. Hafta Değerleri
- 5: 4. Hafta Değerleri



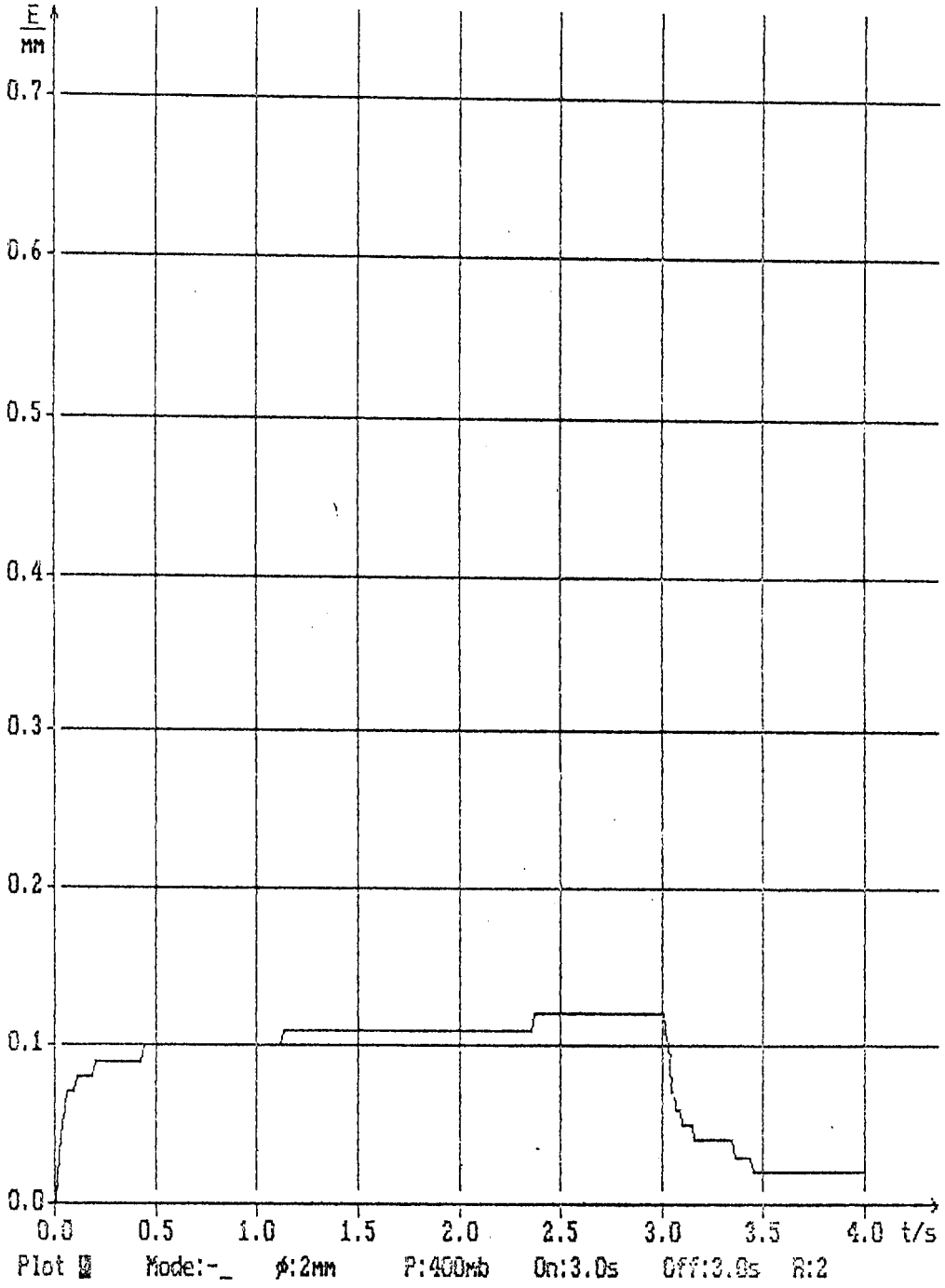
Şekil 4.32 M.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
a: Bazal



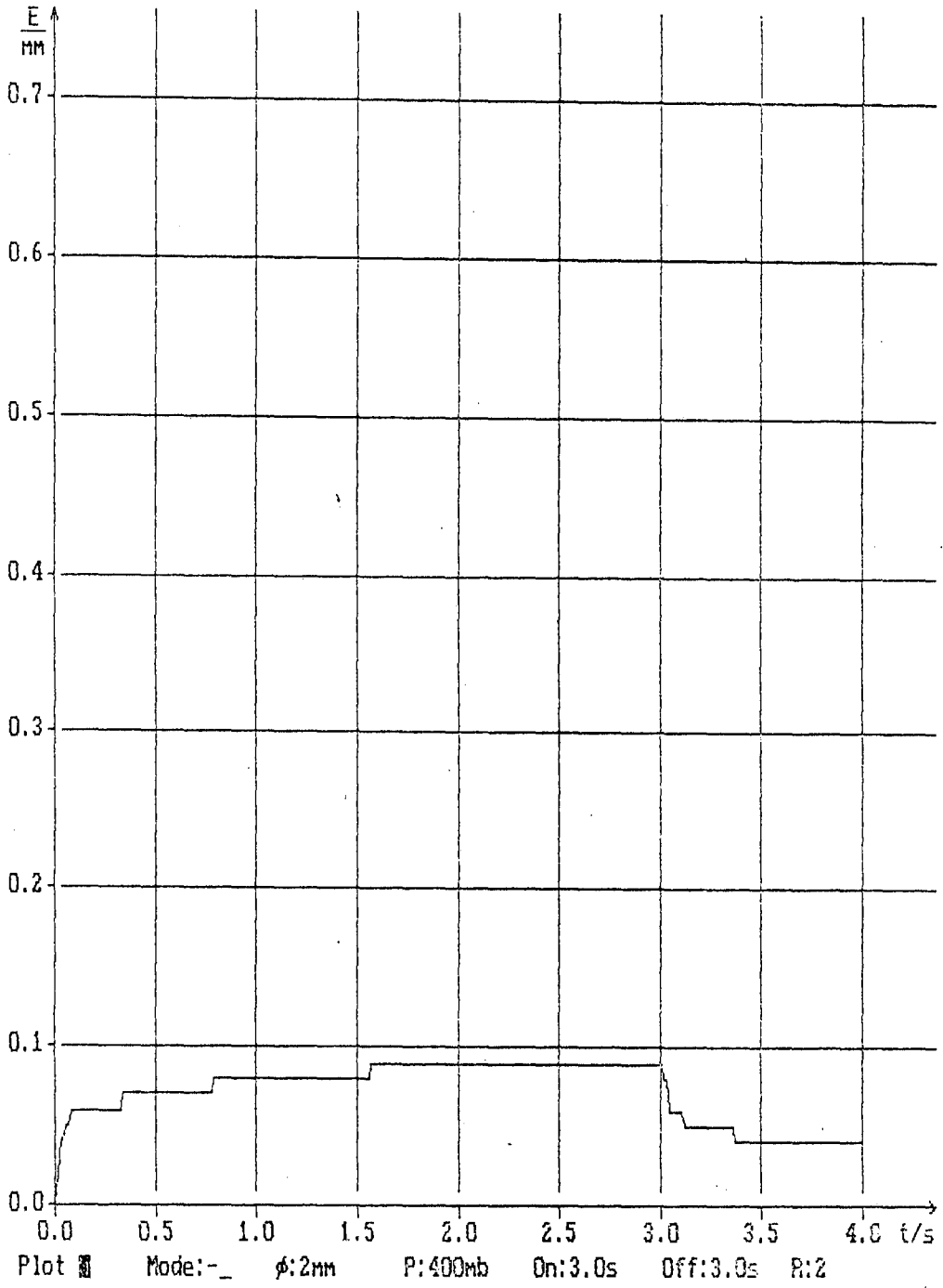
Şekil 4.32 M.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
b: 1. Hafta



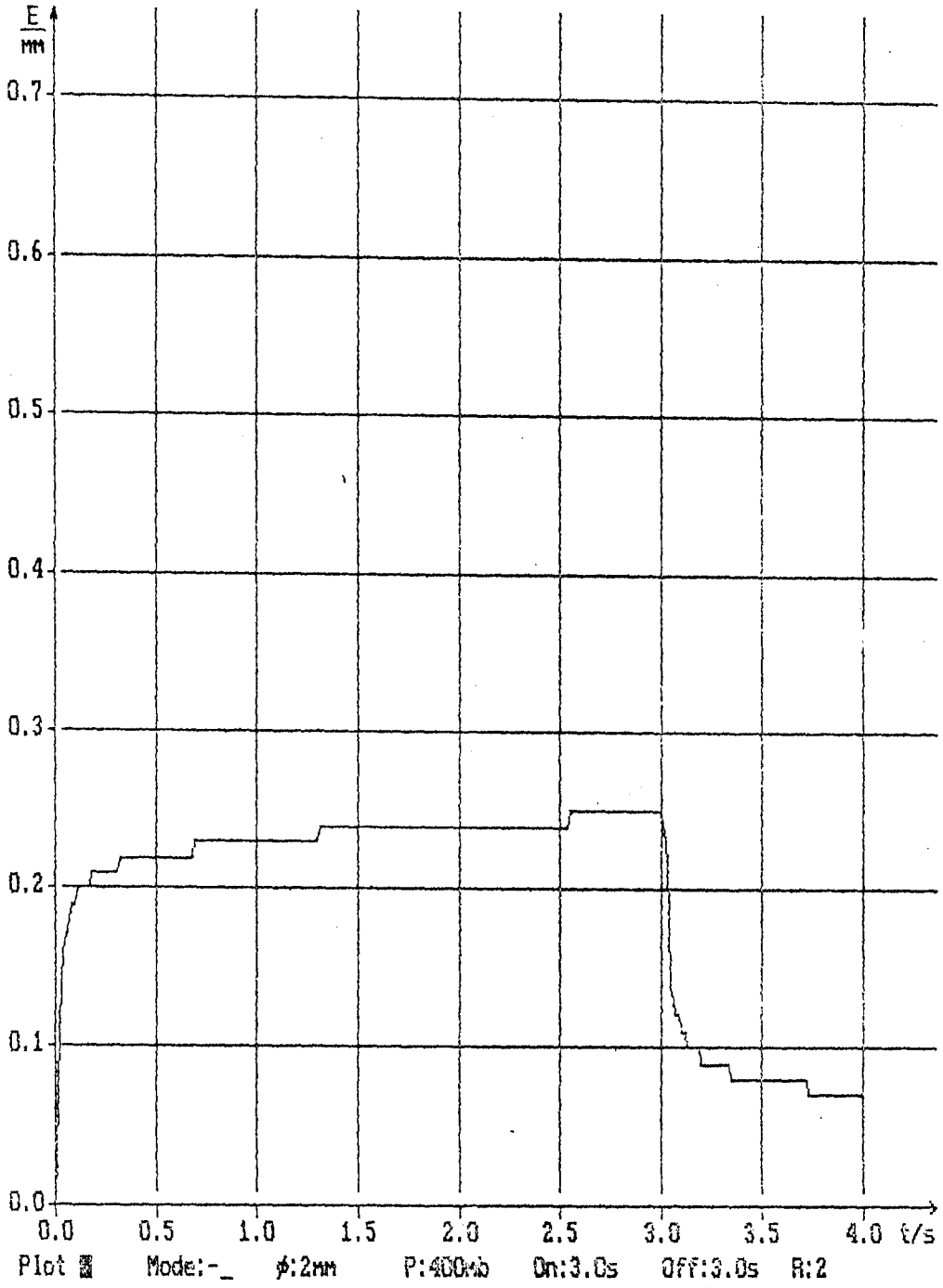
Şekil 4. 32 M.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Eide Edilen Eğri
c: 2. Hafta



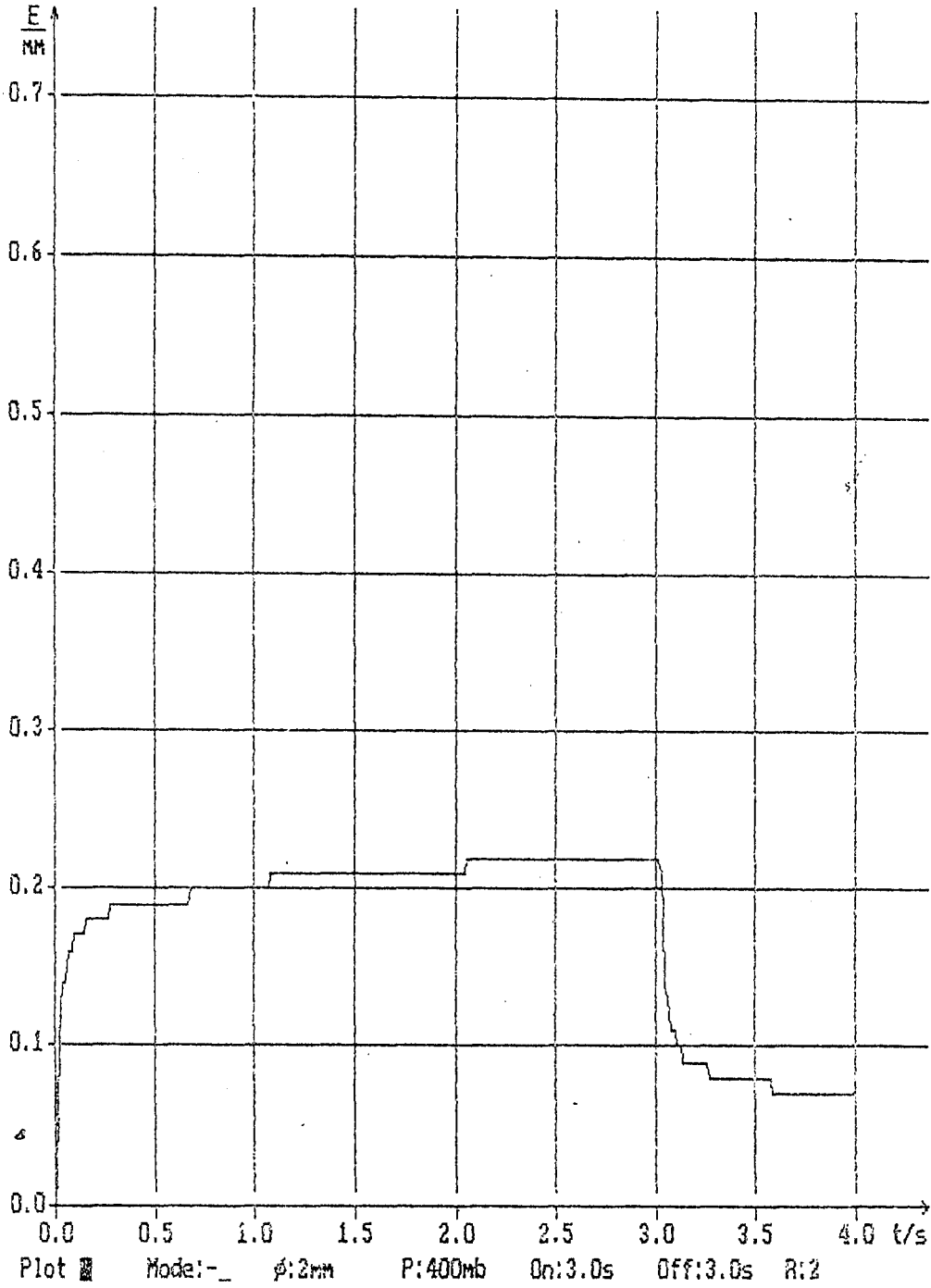
Şekil 4.32 M.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
d: 3. Hafta



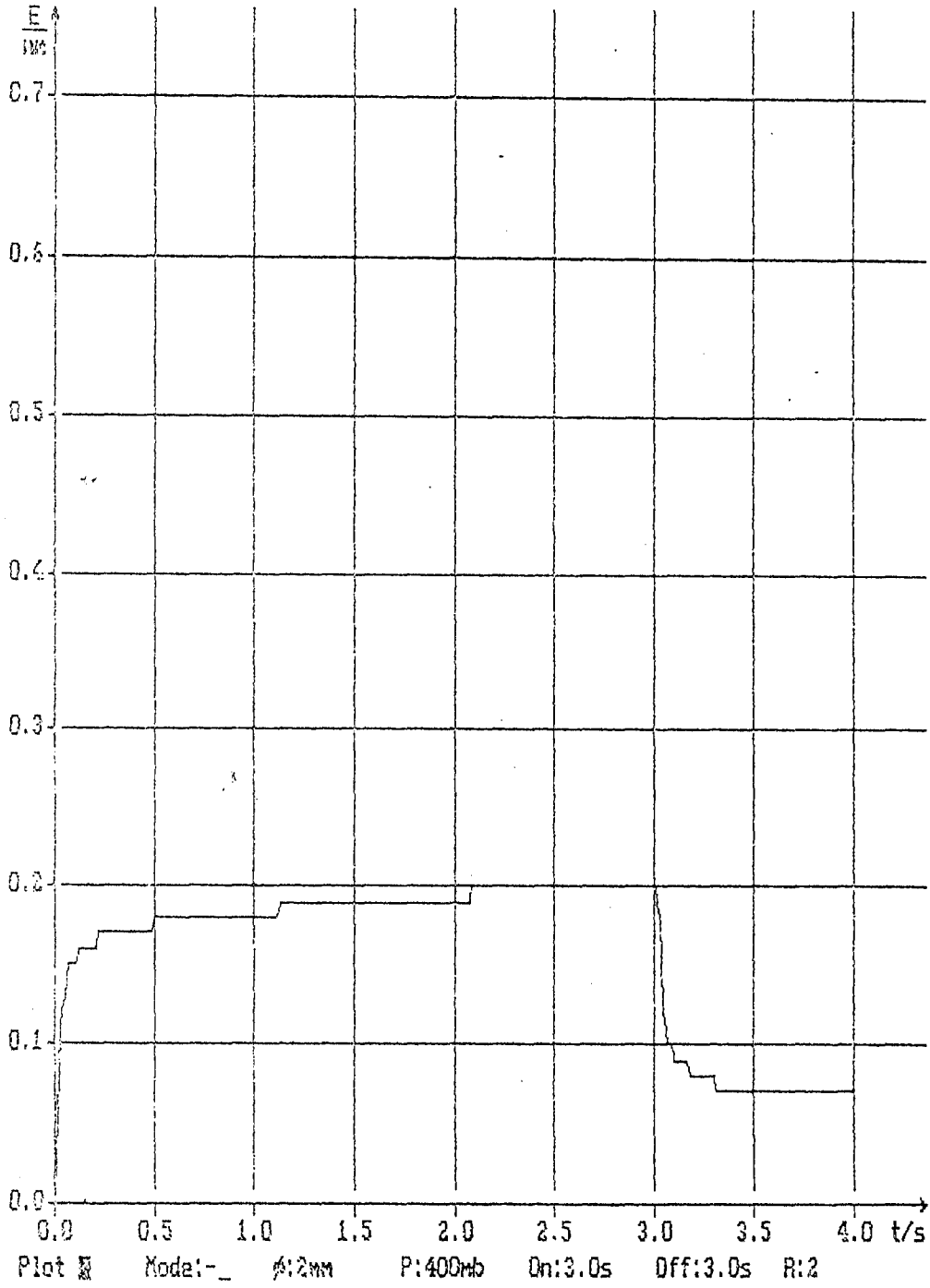
Şekil 4.32 M.S. 'nin Multipli Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri e: 4. Hafta



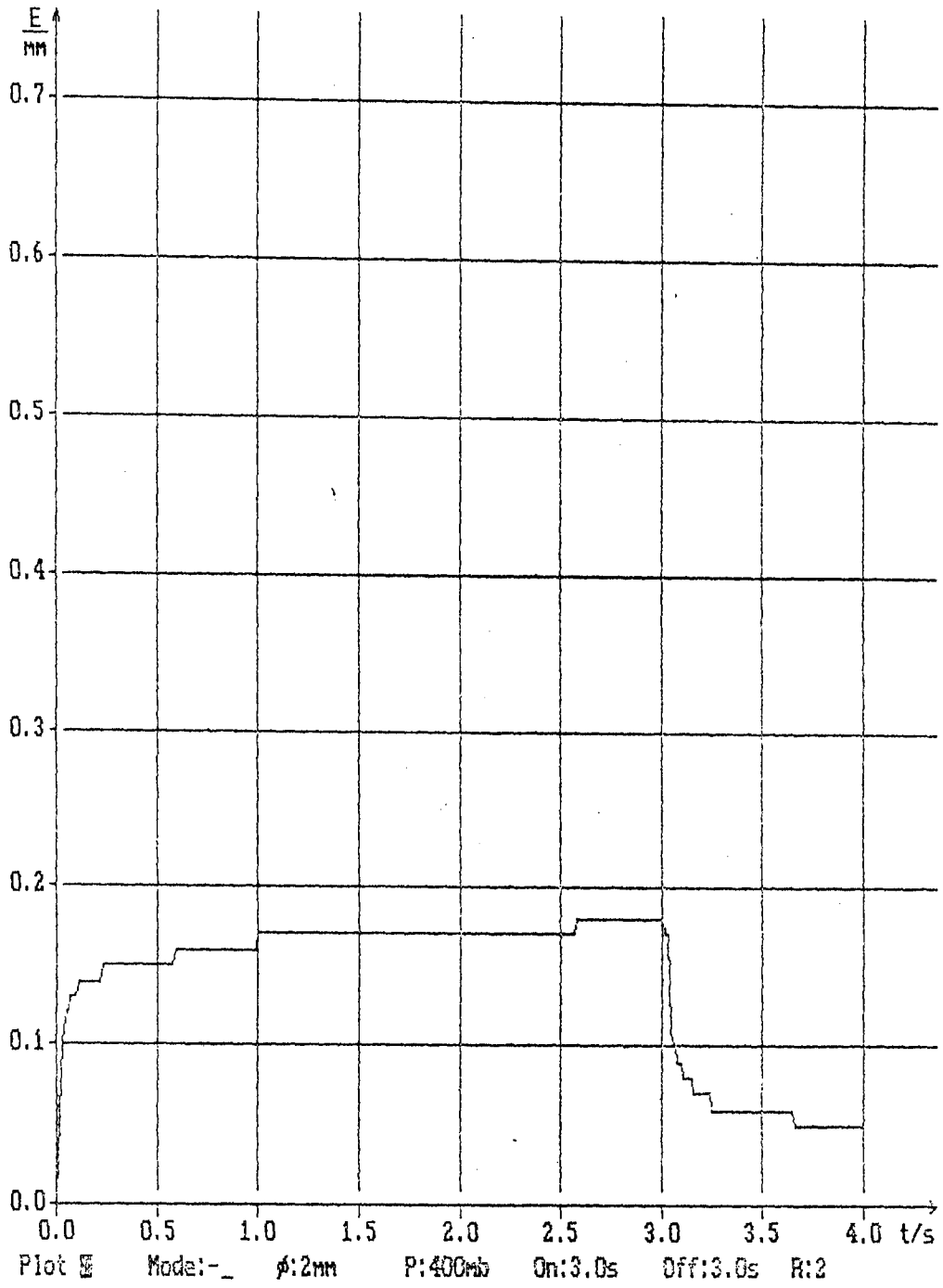
Şekil 4.33 M.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
a: Bazal



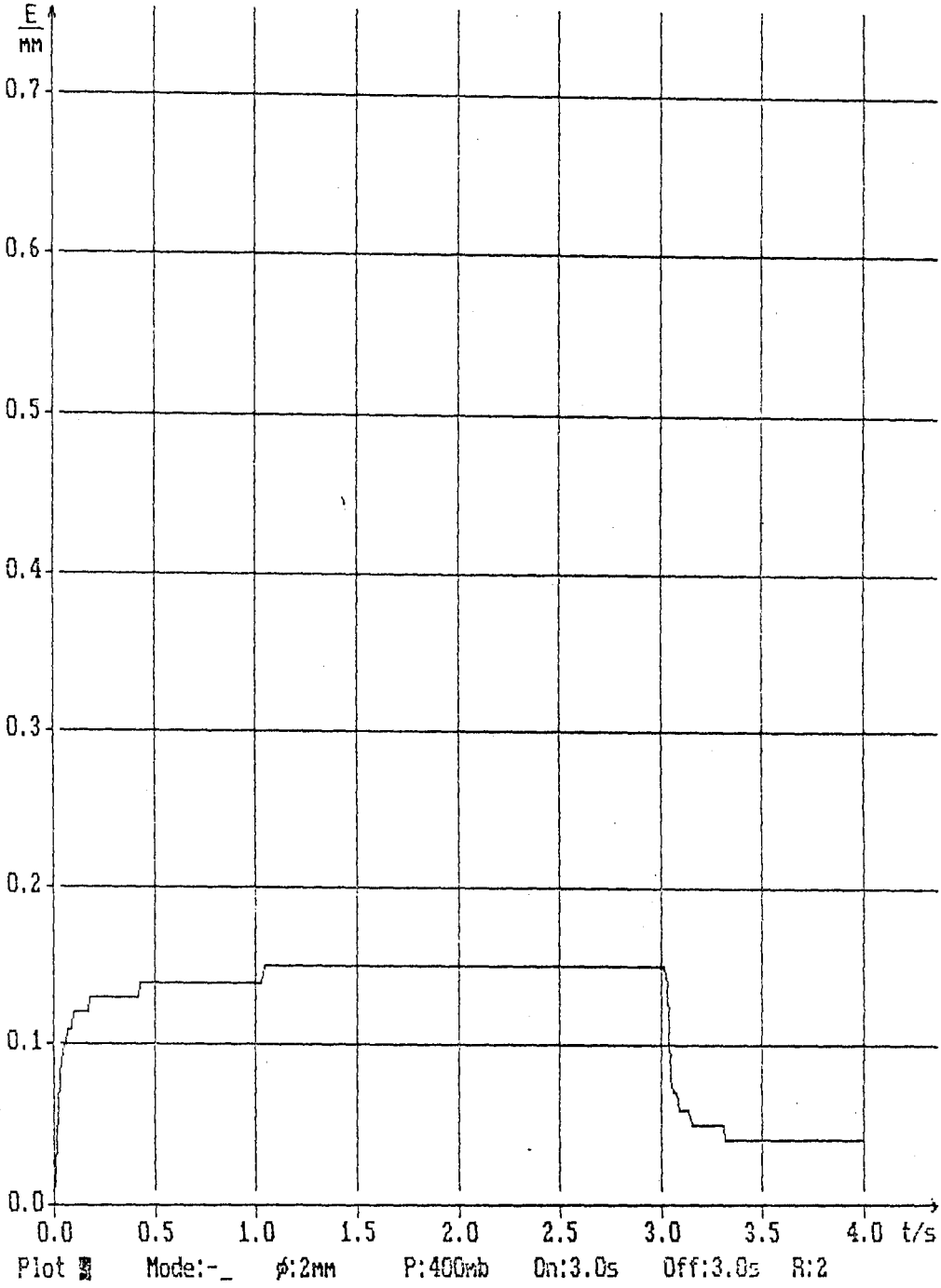
Şekil 4.33. MS. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
b: 1.Hafta



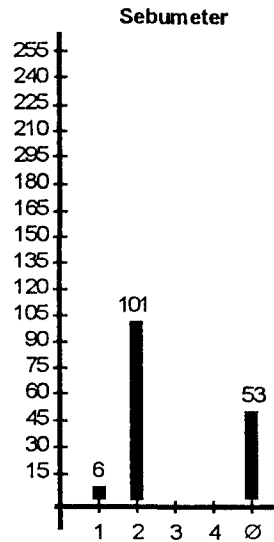
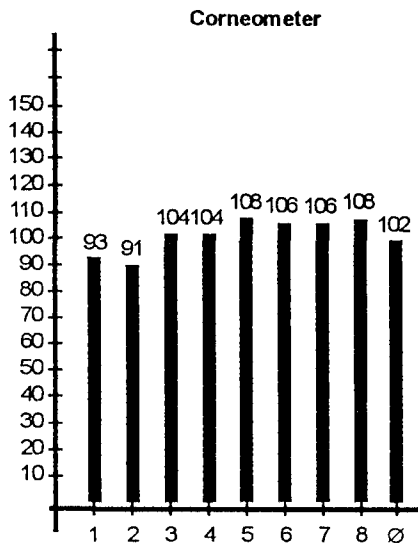
Şekil 4.33. M.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri c: 2.Hafta



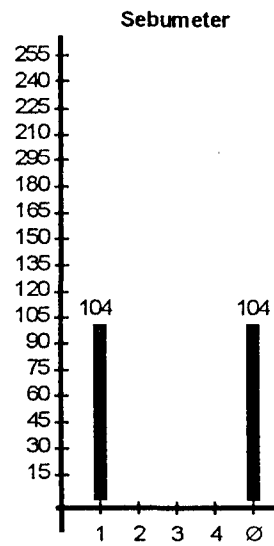
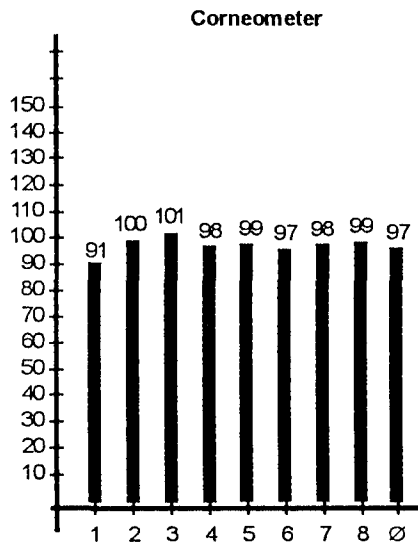
Şekil 4.33 M.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
d: 3.Hafta



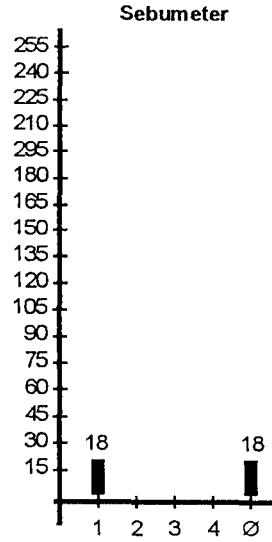
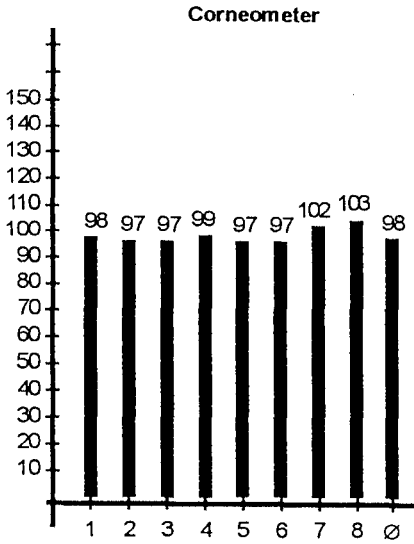
Şekil 4.33 M.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri e: 4.Hafta



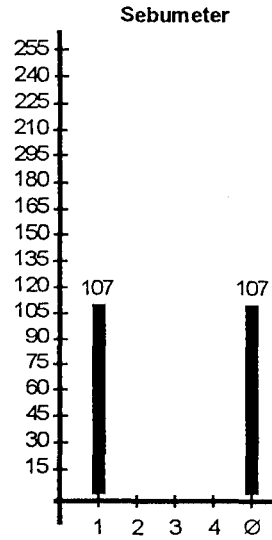
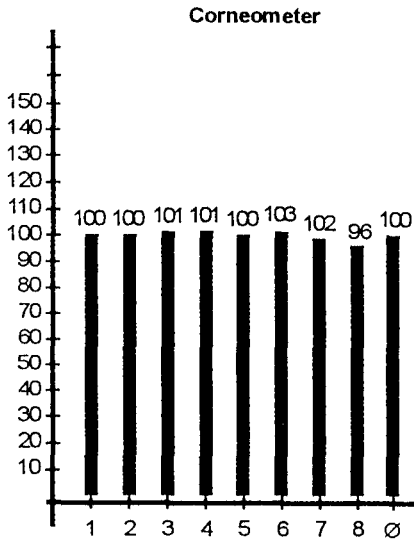
1



2



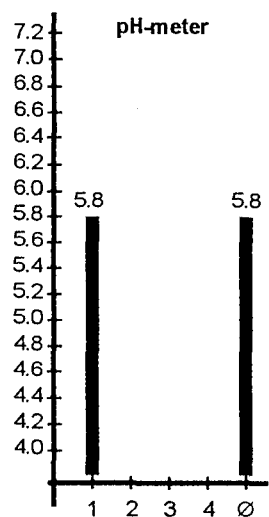
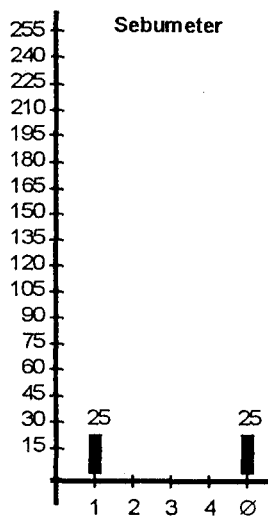
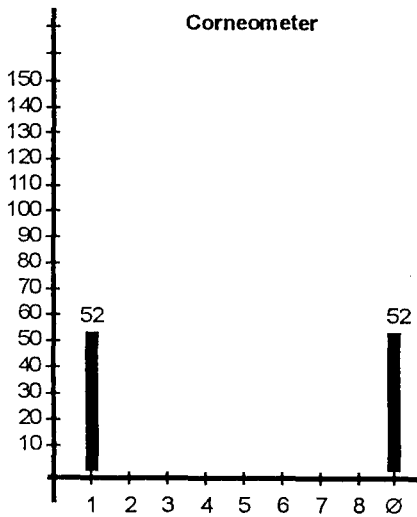
4



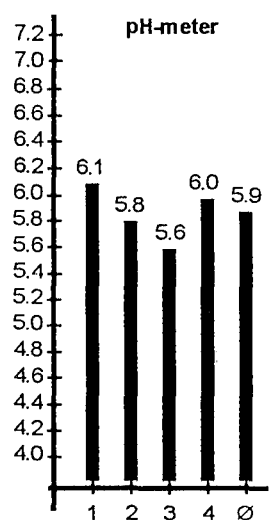
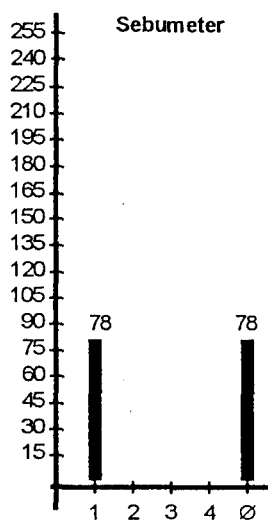
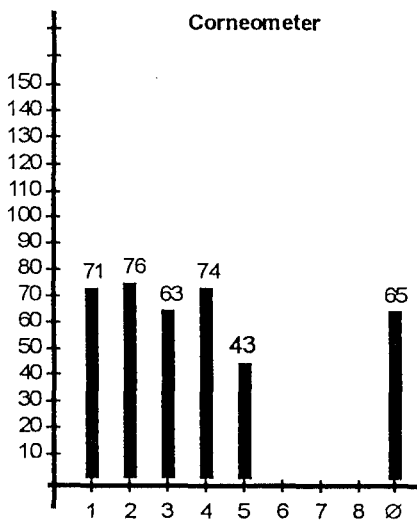
3

ŞEKİL 4.34 B.B 'nin 1 Günlük Multipl Emülsiyon Uygulamasındaki Cilt Nemi ve Sebum Değerleri

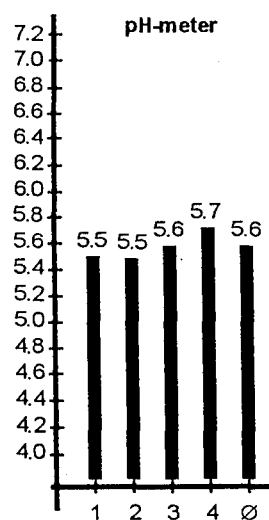
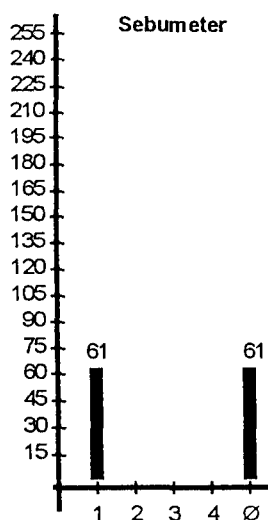
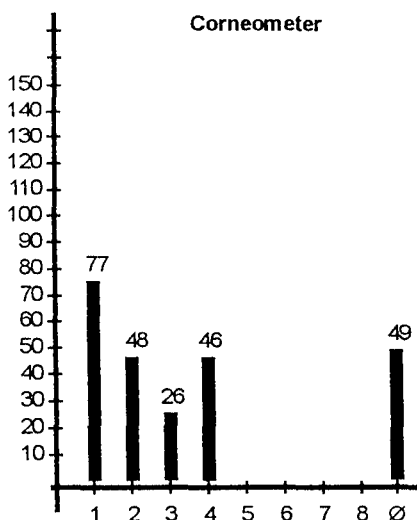
- 1: 1. Saat uygulama sonuçları
- 2: 3. Saat uygulama sonuçları
- 3: 6. Saat uygulama sonuçları
- 4: 24. Saat uygulama sonuçları



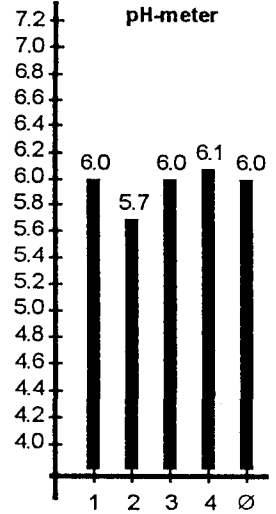
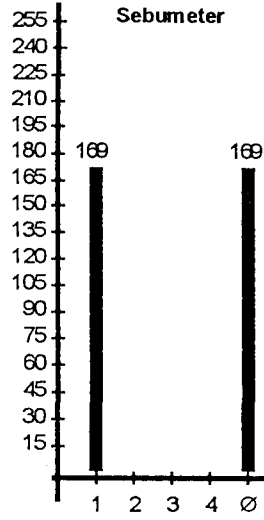
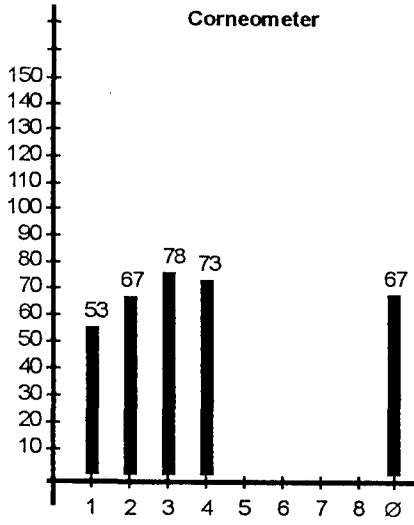
①



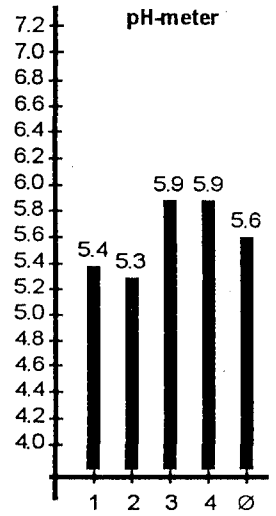
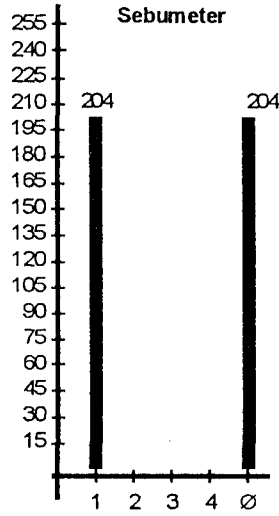
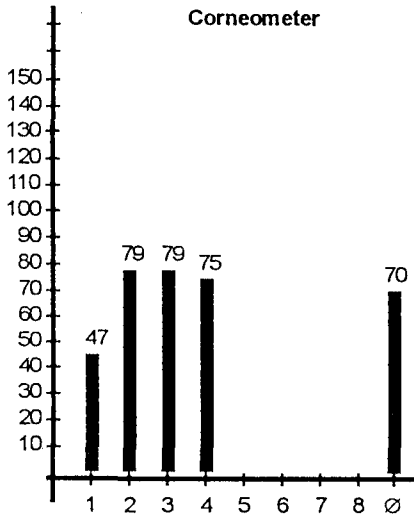
②



③



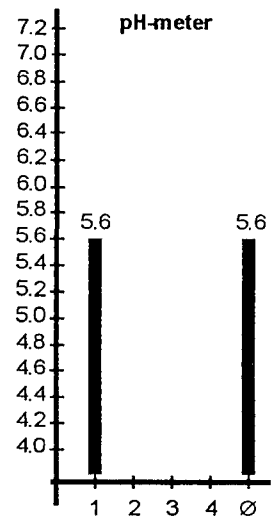
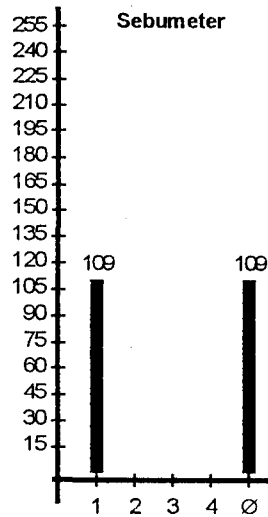
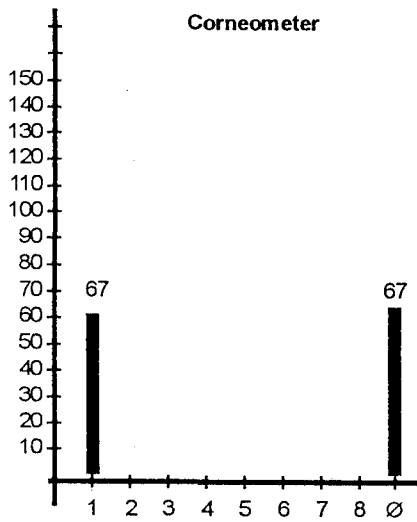
4



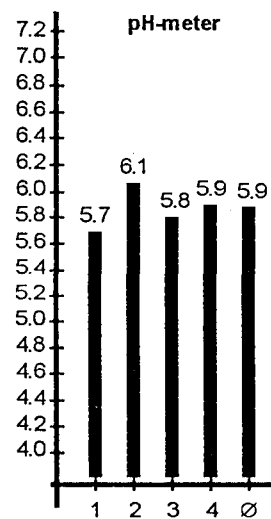
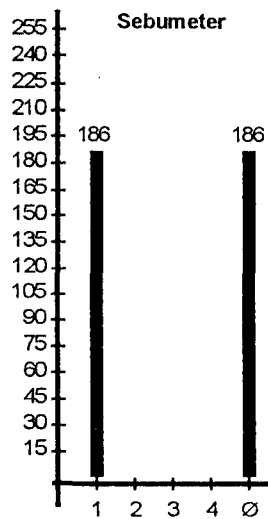
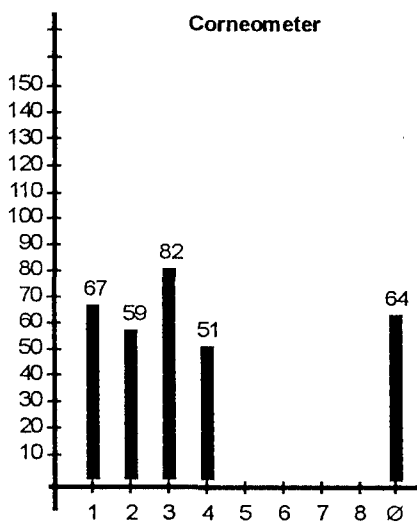
5

ŞEKİL 4.35 B.B 'NİN ALIN DEĞERLERİ

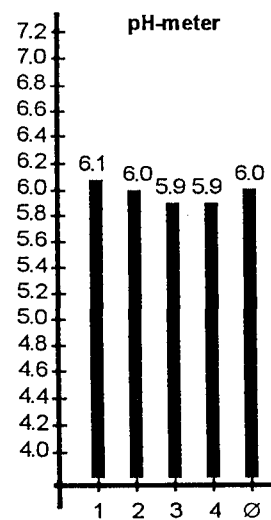
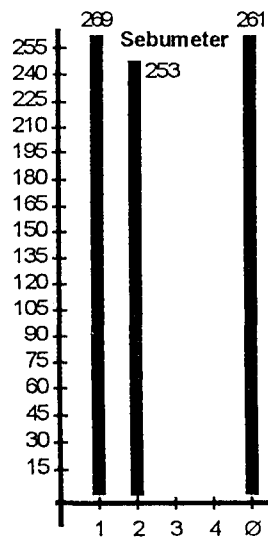
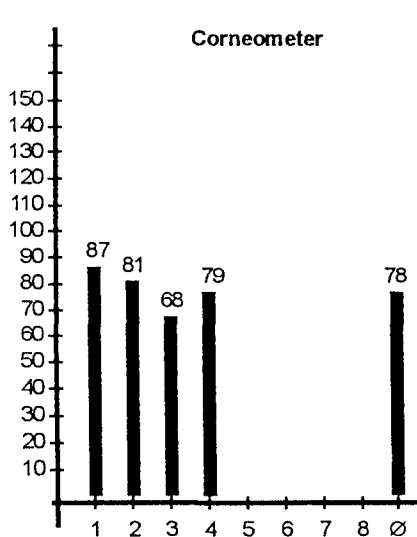
- 1: Bazal Değerler
- 2: 1. Hafta Değerleri
- 3: 2. Hafta Değerleri
- 4: 3. Hafta Değerleri
- 5: 4. Hafta Değerleri



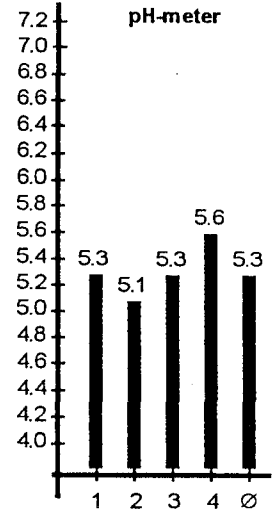
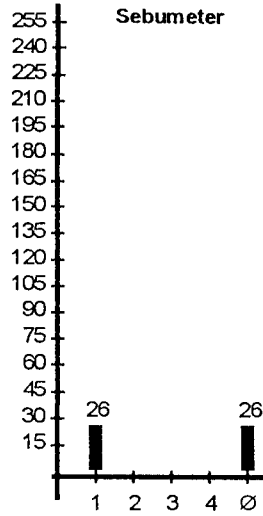
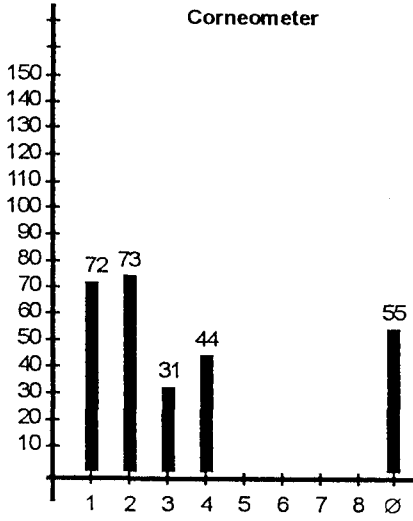
①



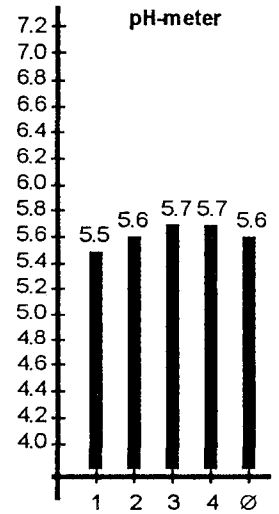
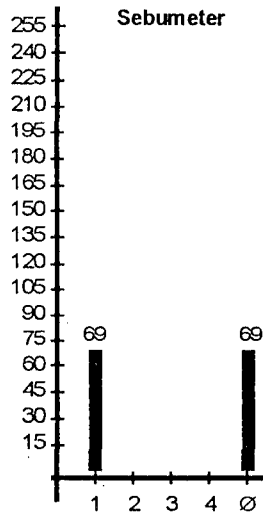
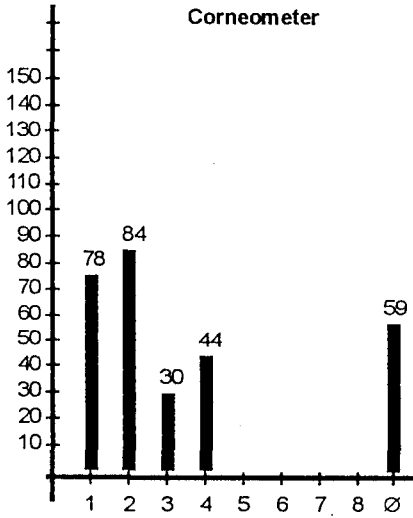
②



③



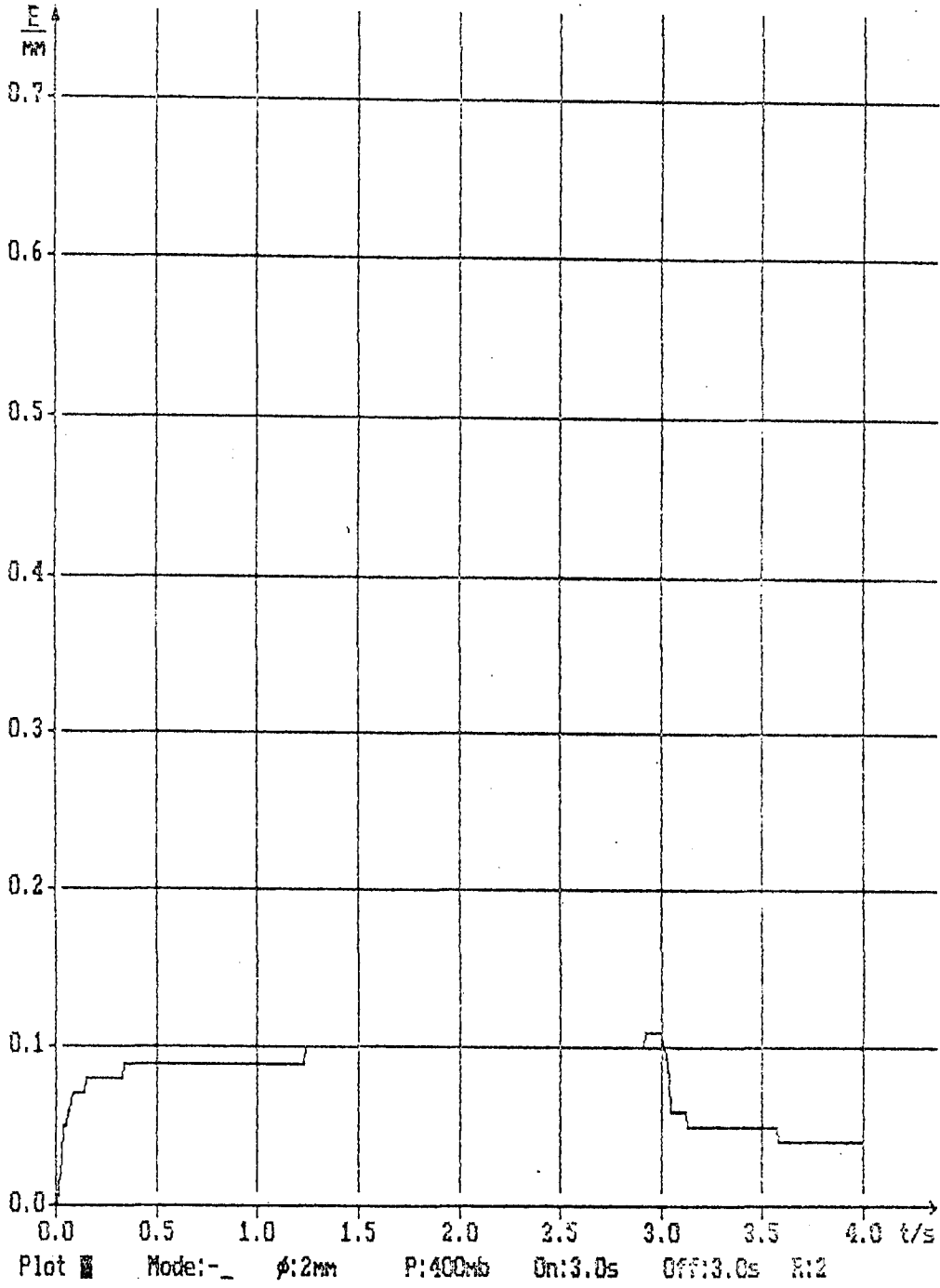
4



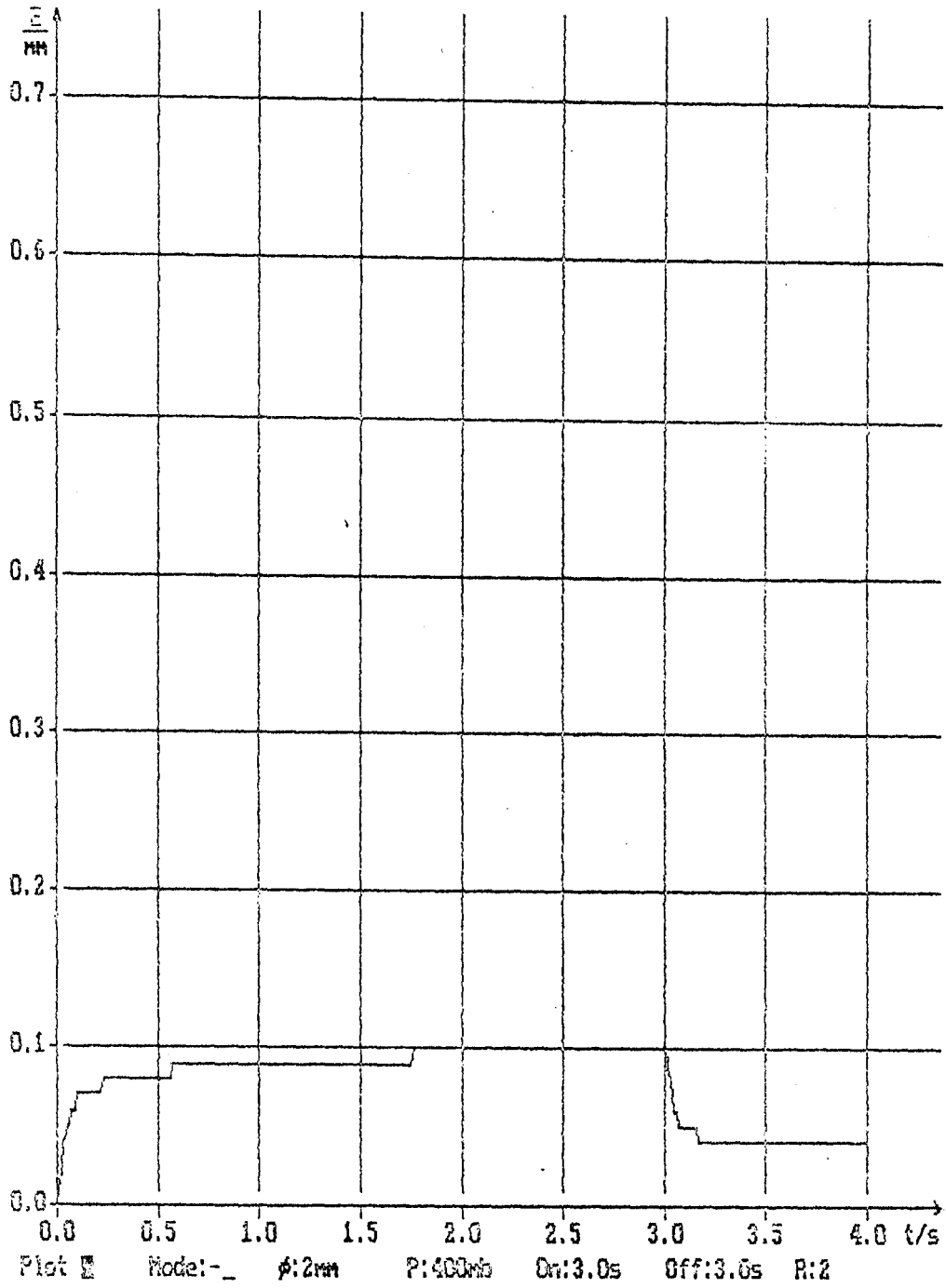
5

ŞEKİL 4.36 B.B 'NİN YANAK DEĞERLERİ

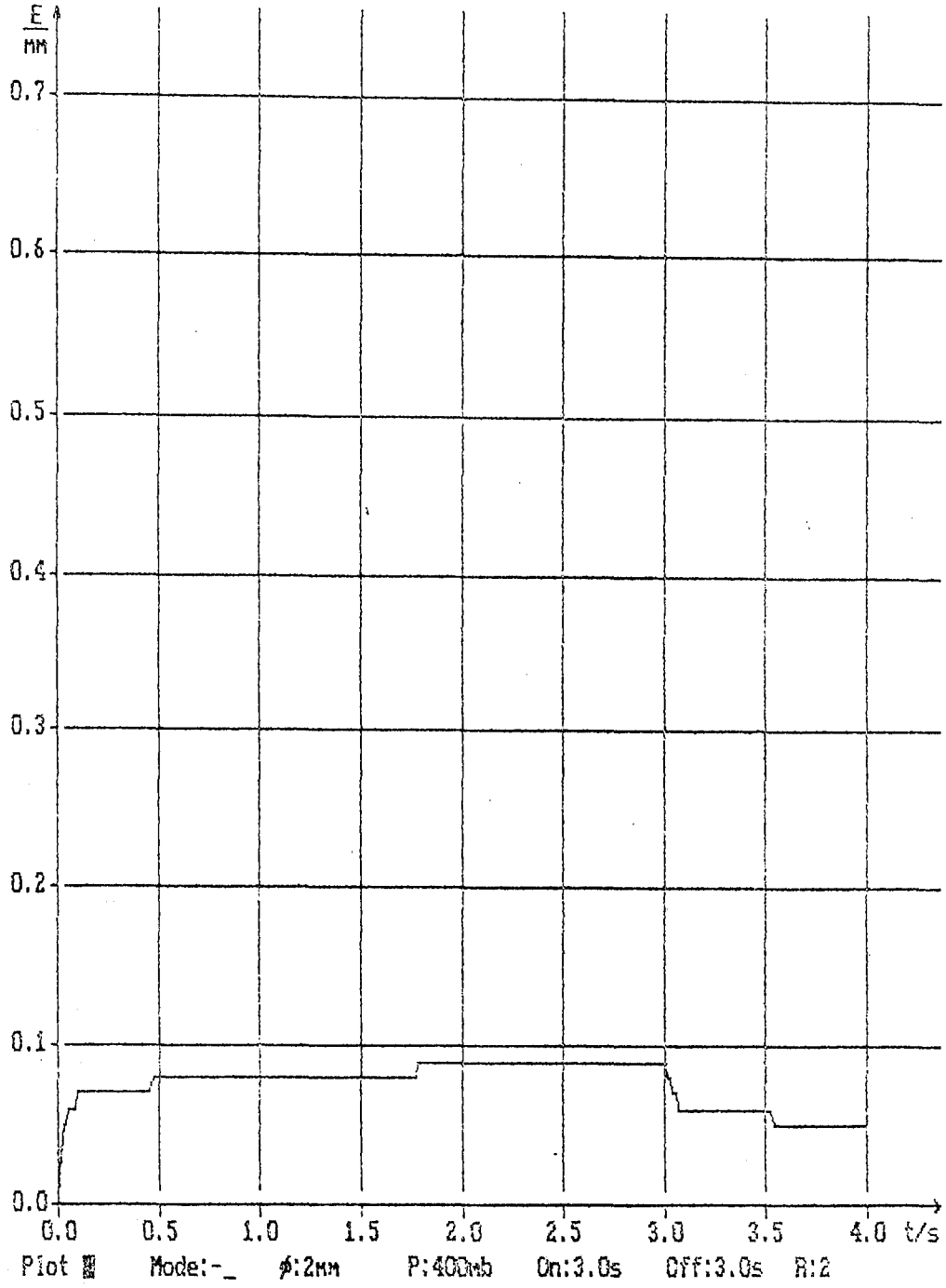
- 1: Bazal Değerler
- 2: 1. Hafta Değerleri
- 3: 2. Hafta Değerleri
- 4: 3. Hafta Değerleri
- 5: 4. Hafta Değerleri



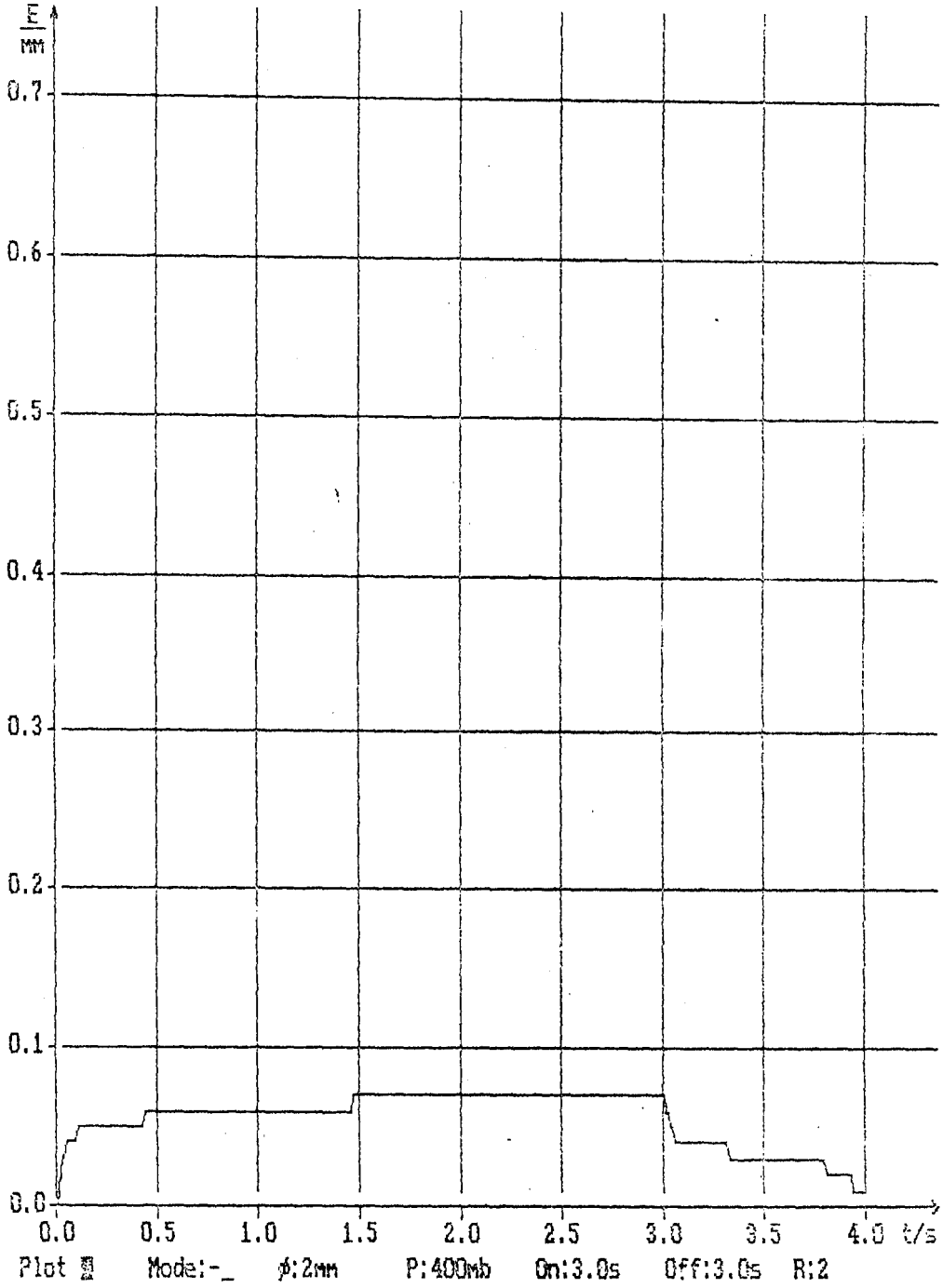
Şekil 4.37 B.B. 'nin Multipli Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
a: Bazal



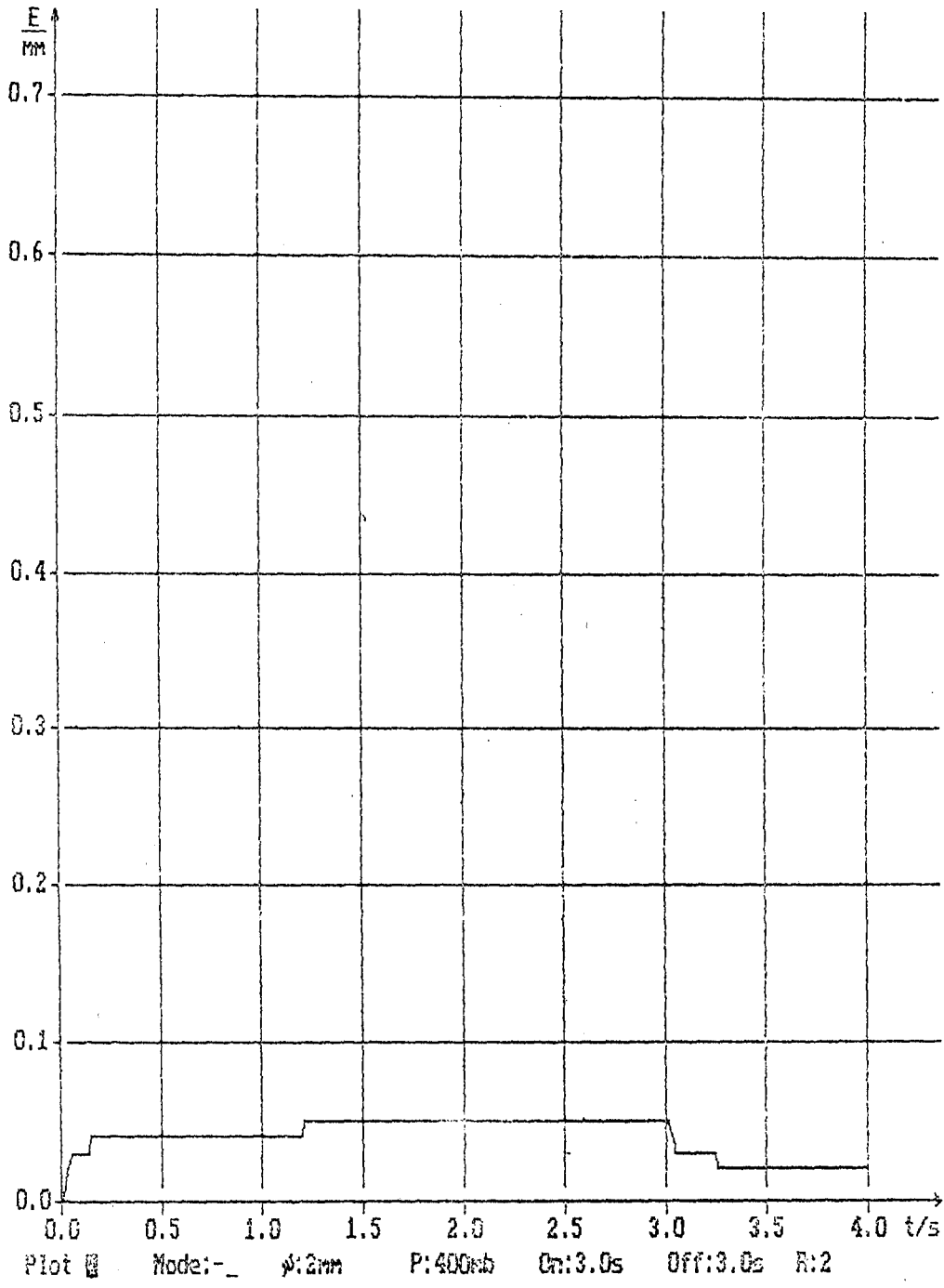
Şekil 4.37 B.B. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
b: 1. Hafta



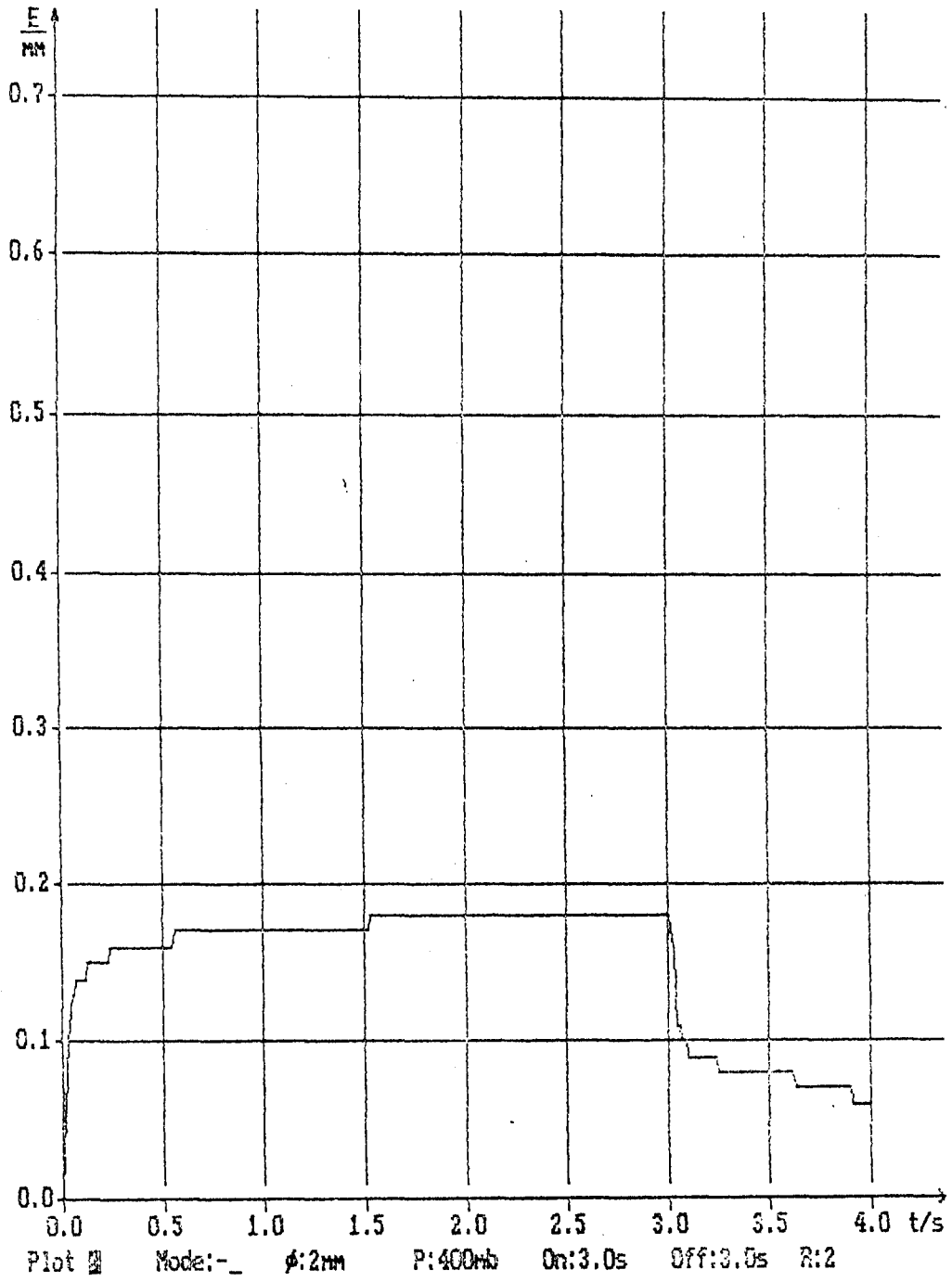
Şekil 4.37 B.B. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
c: 2. Hafta



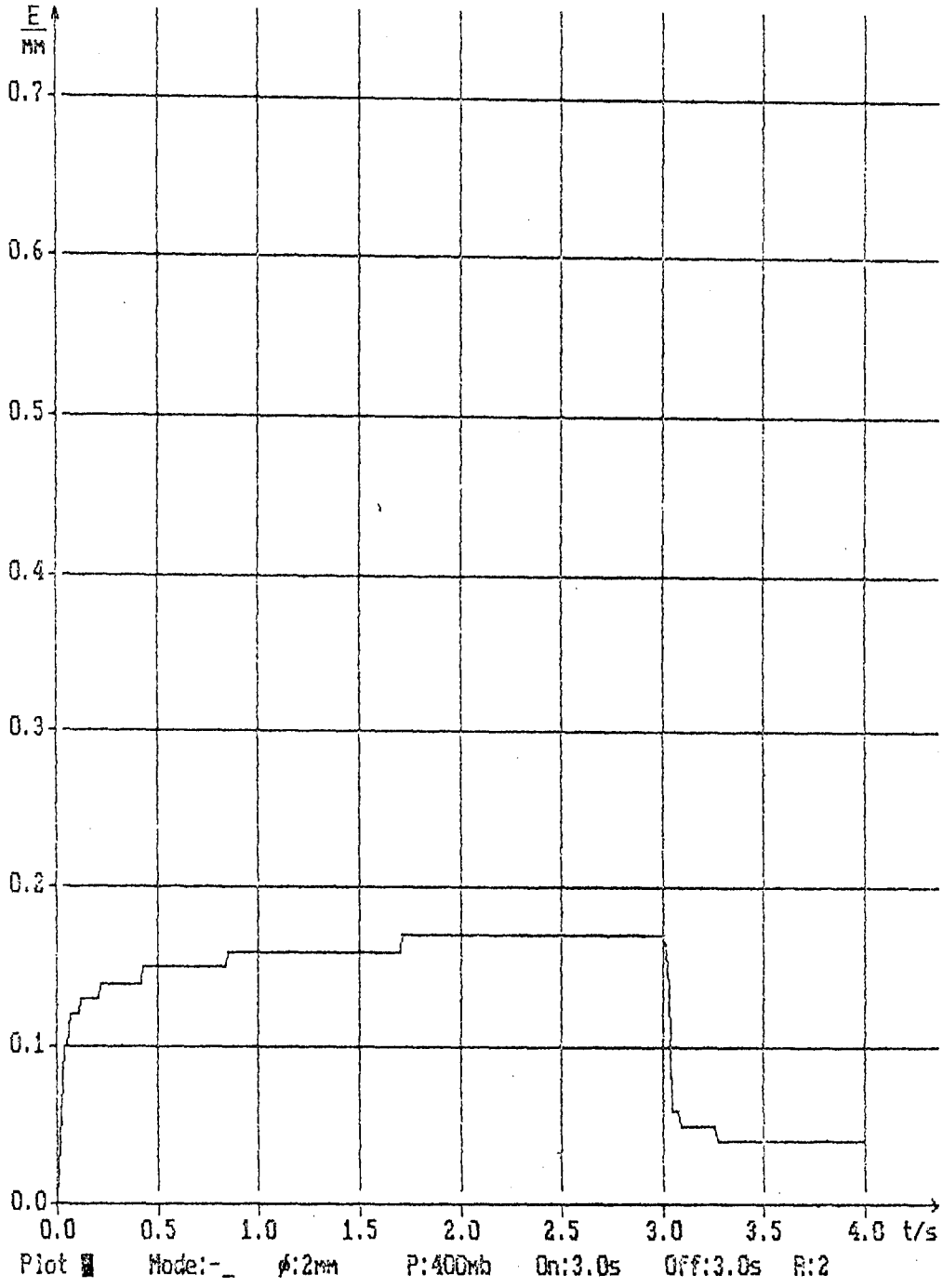
Şekil 4.37 B.B. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
d: 3. Hafta



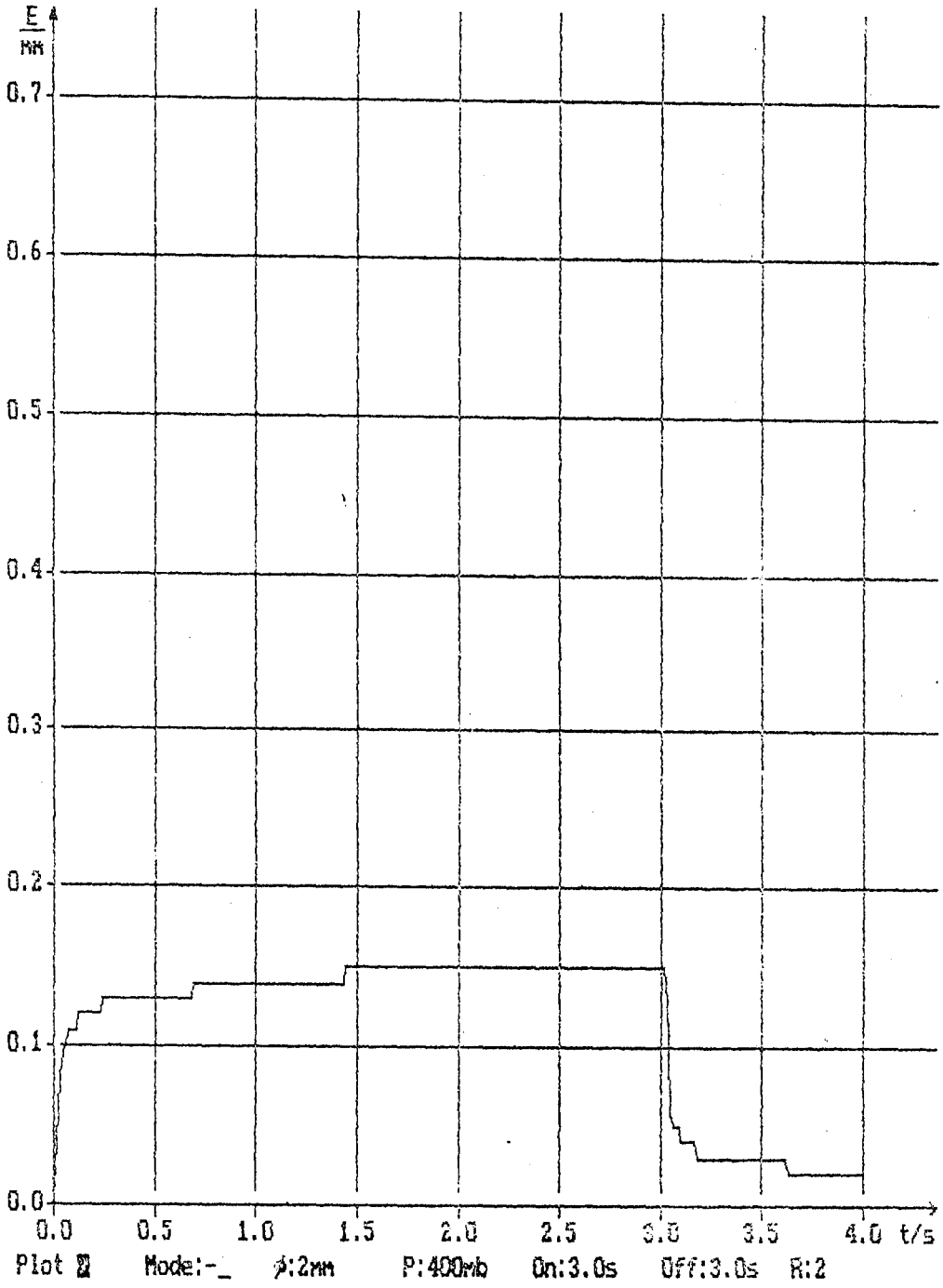
Şekil 4.37 B.B. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
e: 4. Hafta



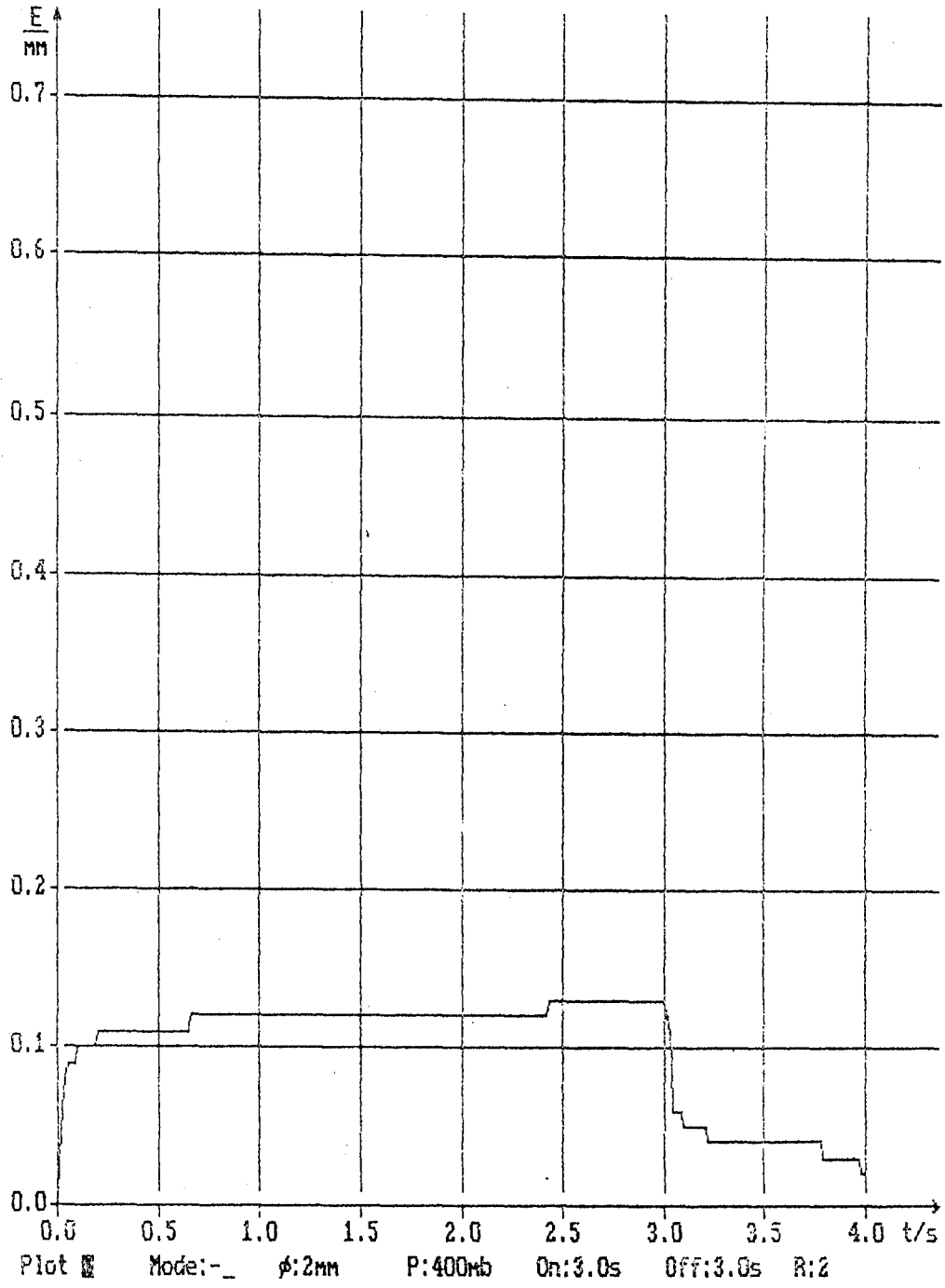
Şekil 4.38 B.B. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
a: Bazal



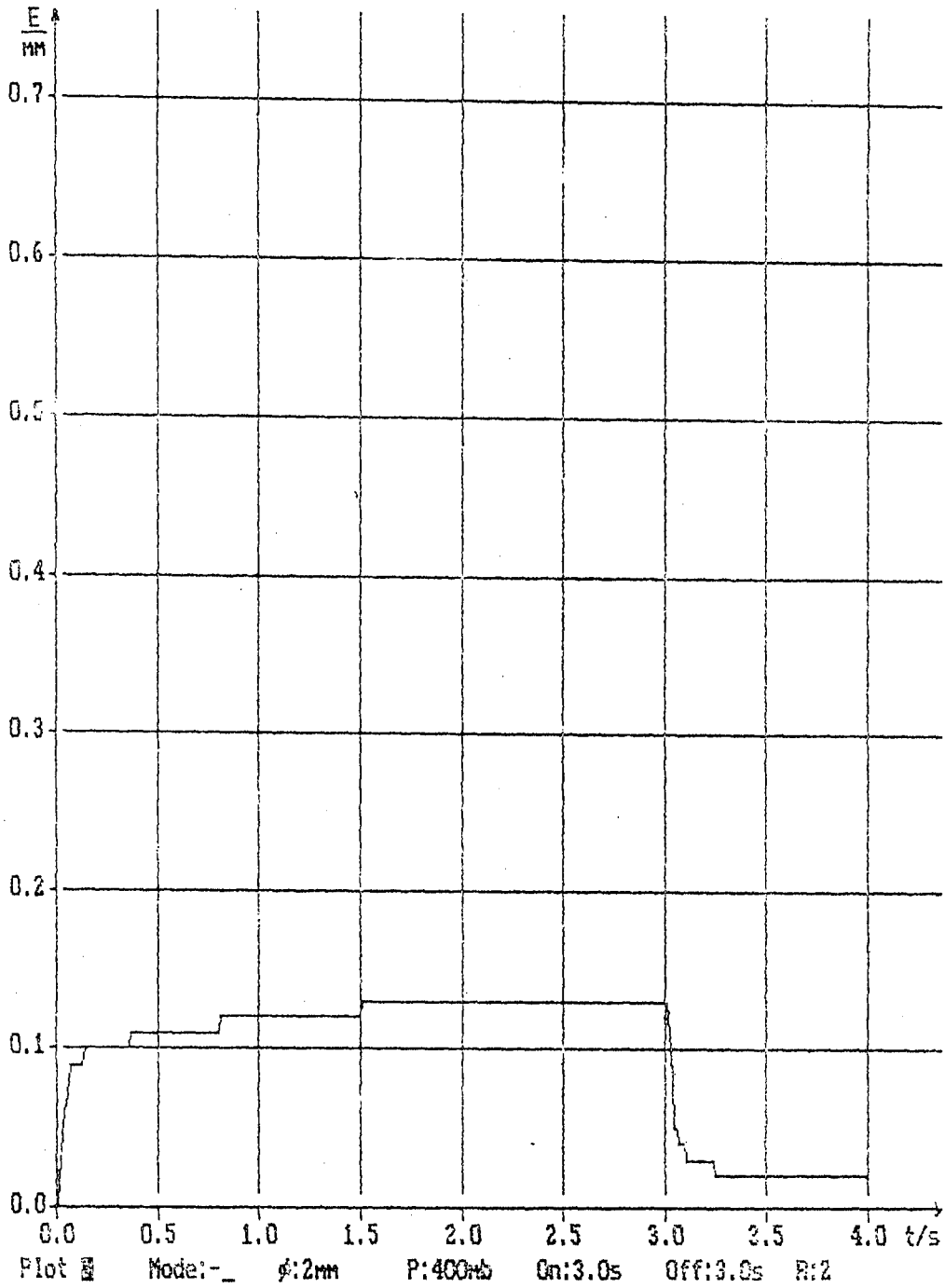
Şekil 4.38 'S.B.'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
b: 1.Hafta



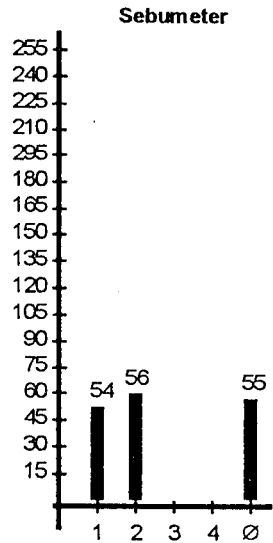
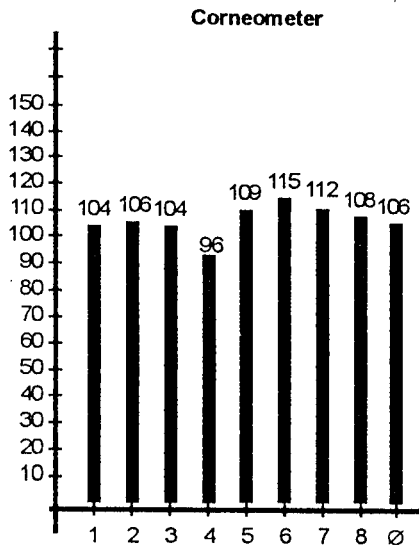
Şekil 4.38 B.B. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
c: 2.Hafta



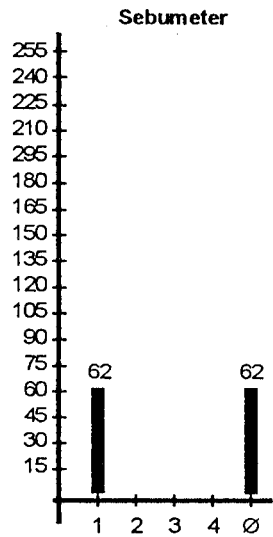
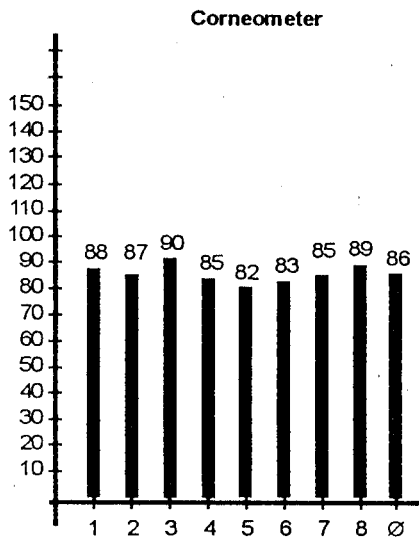
Şekil 4.38 B.B. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Eide Edilen Eğri
d: 3.Hafta



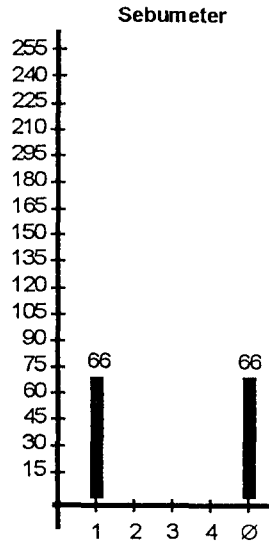
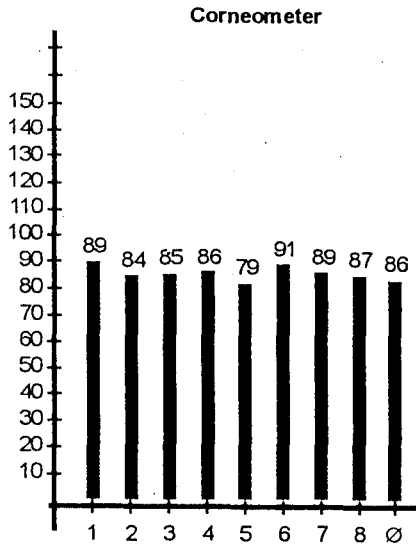
Şekil 4.38 B.B. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri e: 4.Hafta



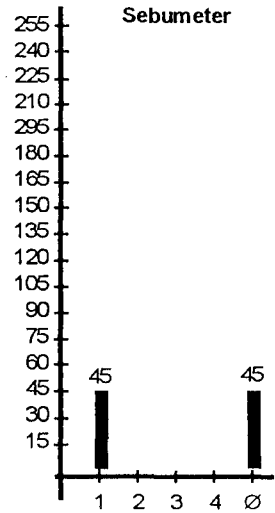
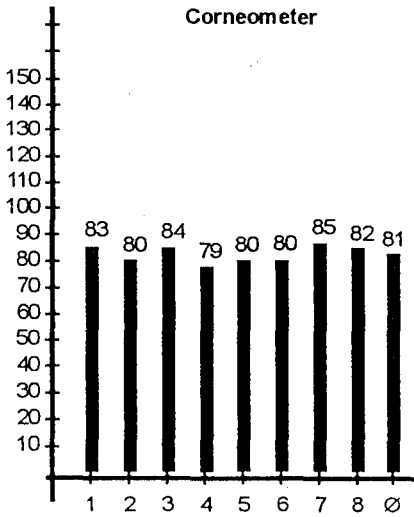
1



2



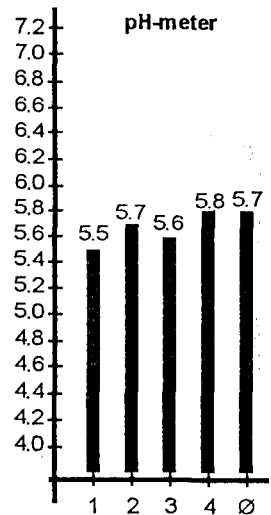
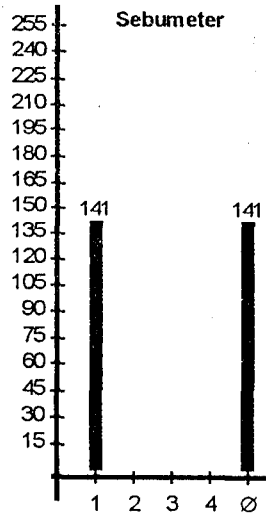
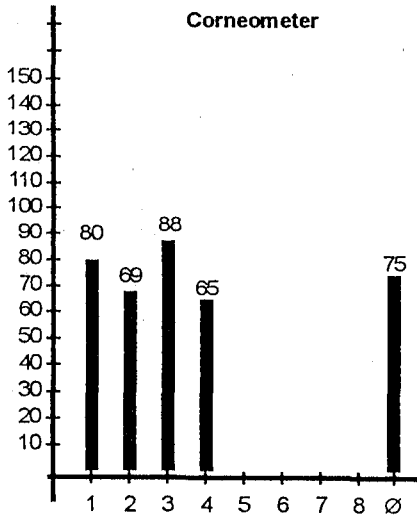
3



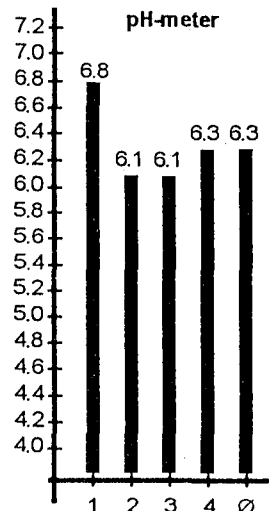
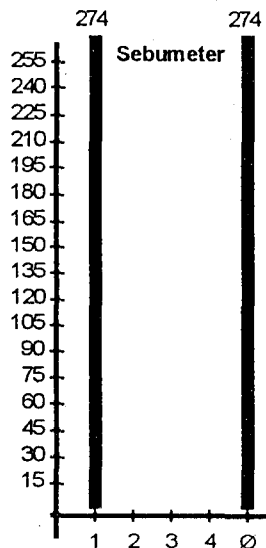
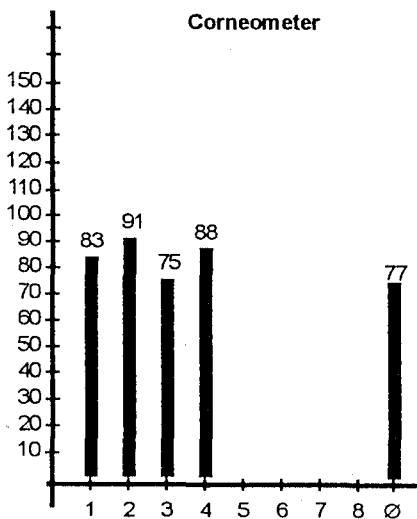
4

ŞEKİL 4.39 K.E'nin 1 Günlük Multipl Emülsiyon Uygulamasındaki Cilt Nemi ve Sebum Değerleri

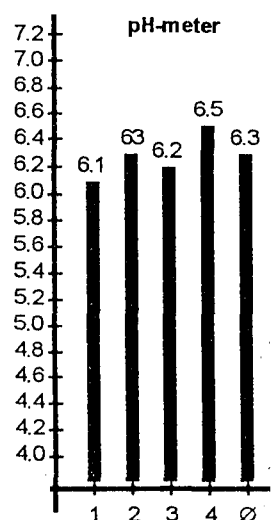
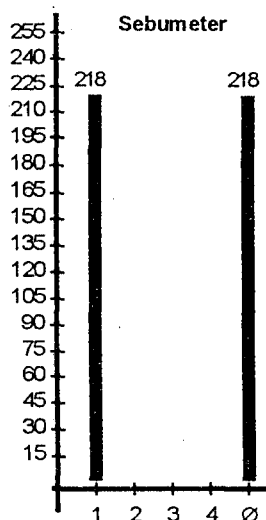
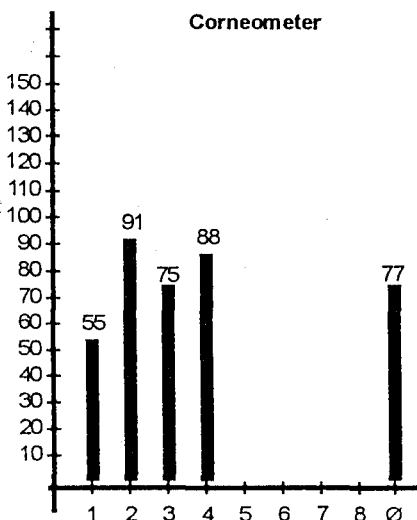
- 1: 1. Saat uygulama sonuçları
- 2: 3. Saat uygulama sonuçları
- 3: 6. Saat uygulama sonuçları
- 4: 24. Saat uygulama sonuçları



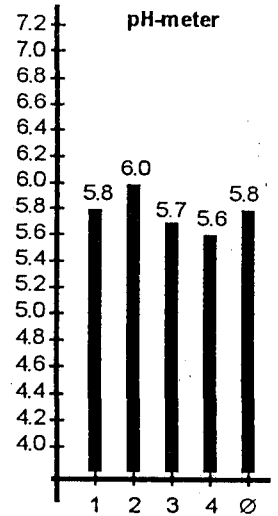
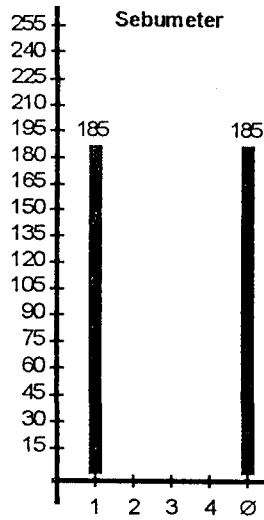
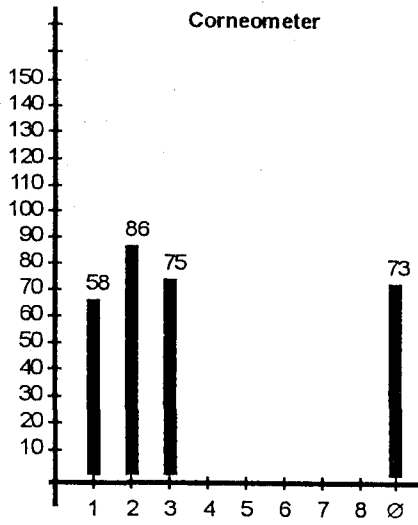
①



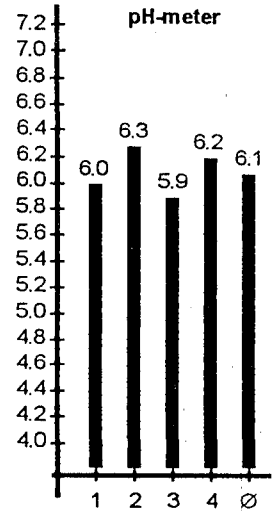
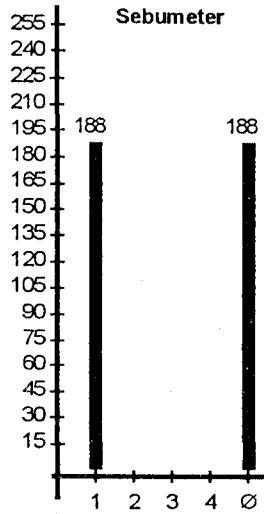
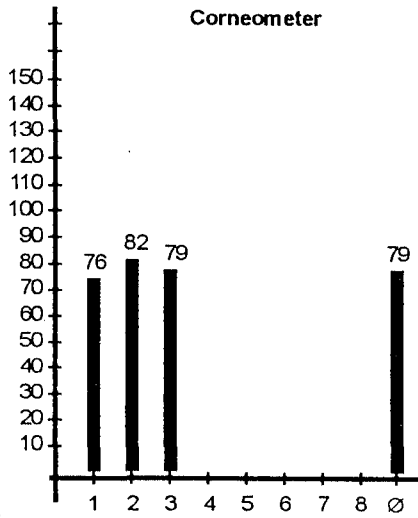
②



③



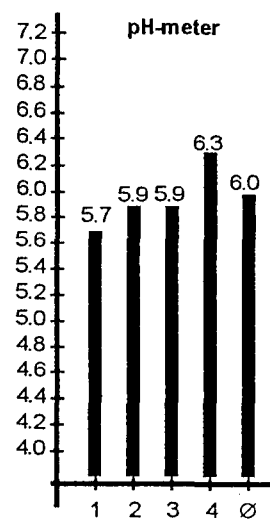
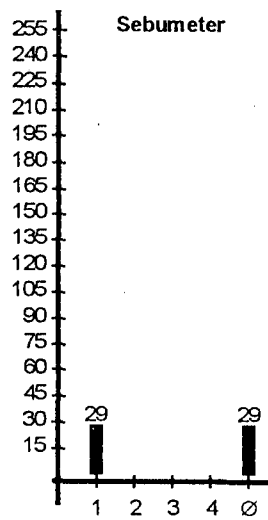
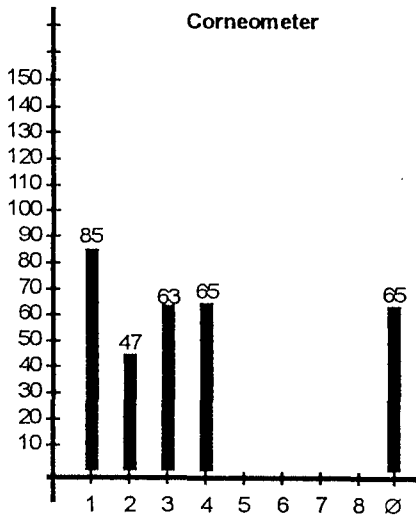
4



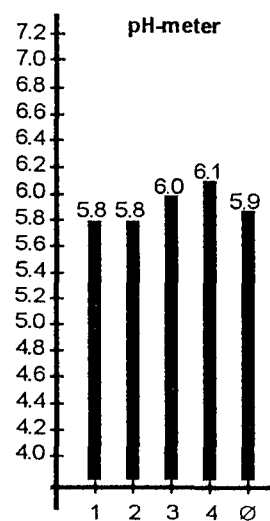
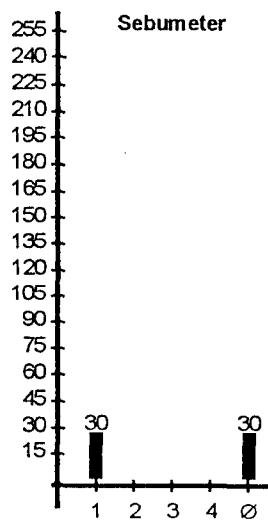
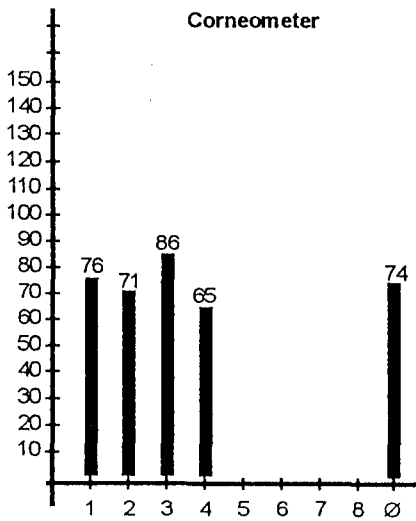
5

ŞEKİL 4.40 K.E 'NİN ALIN DEĞERLERİ

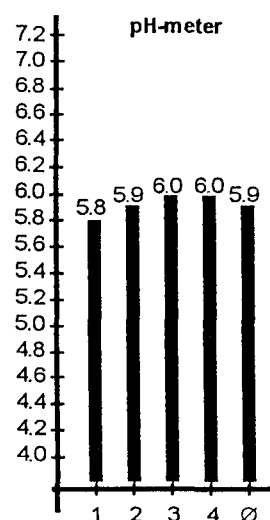
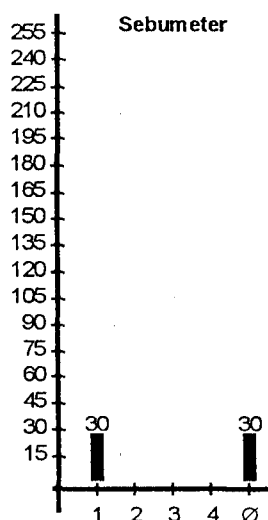
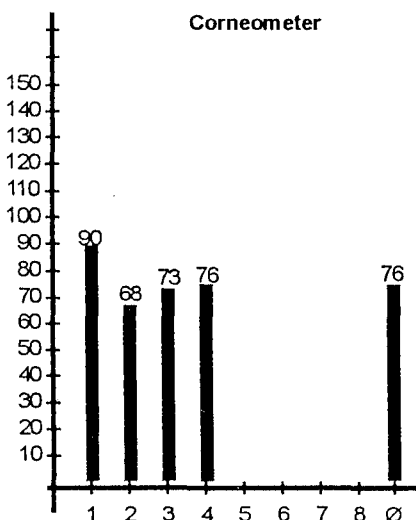
- 1: Bazal Değerler
- 2: 1. Hafta Değerleri
- 3: 2. Hafta Değerleri
- 4: 3. Hafta Değerleri
- 5: 4. Hafta Değerleri



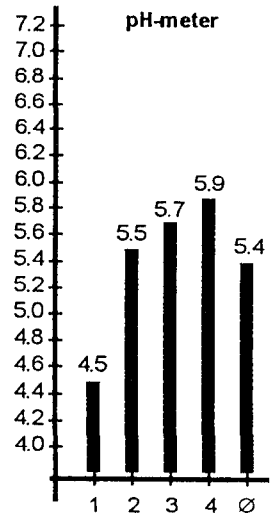
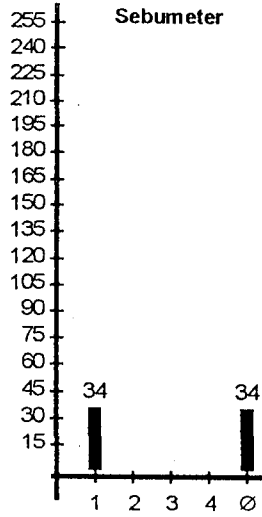
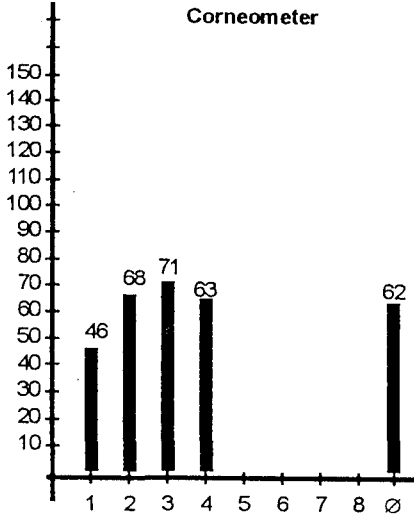
①



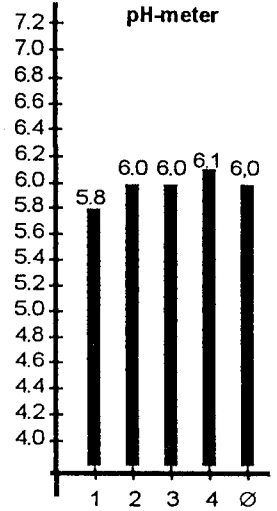
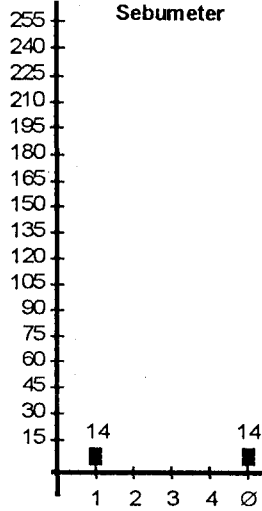
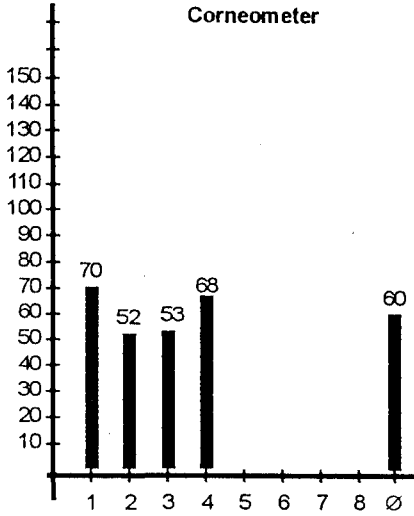
②



③



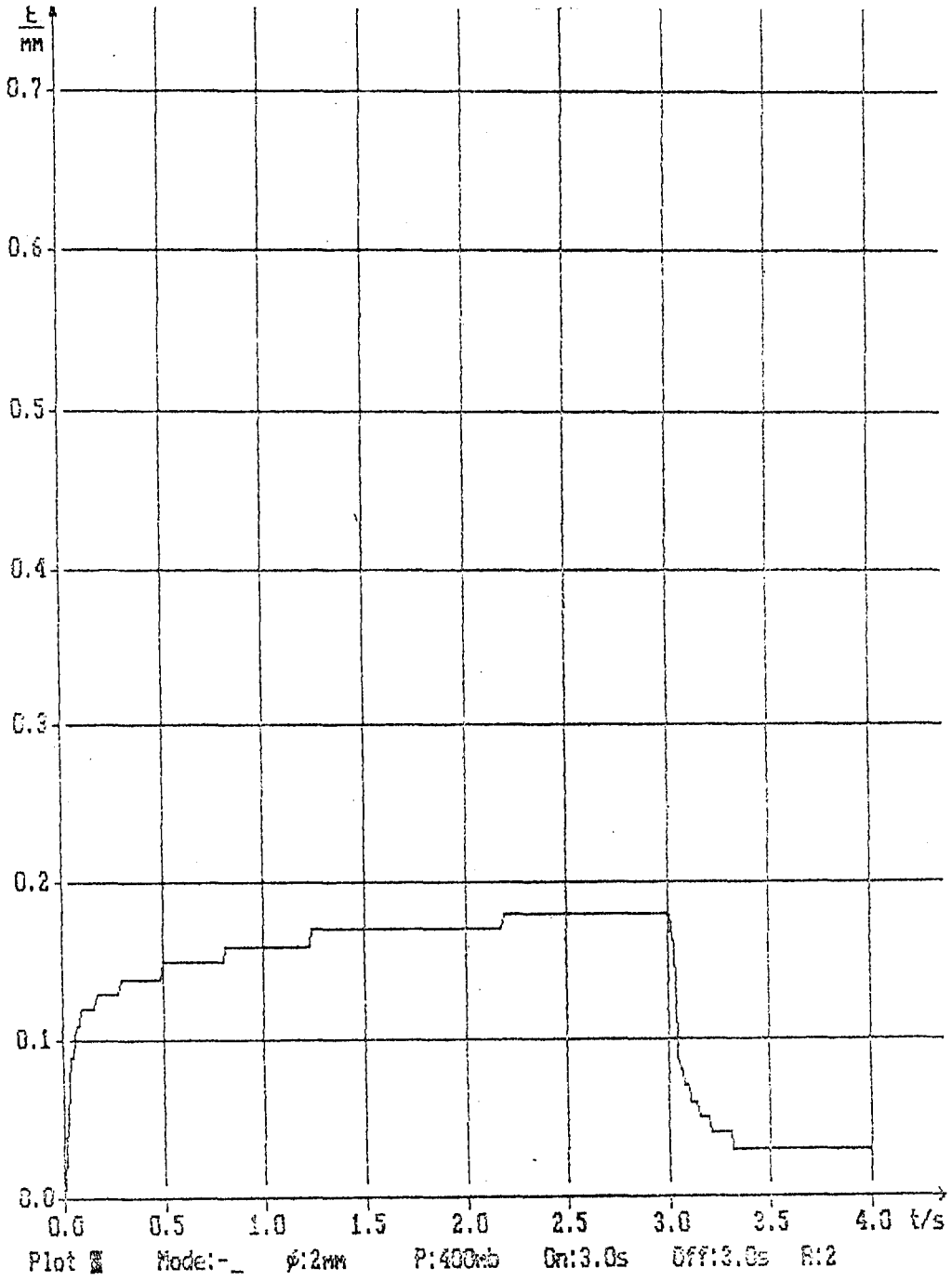
4



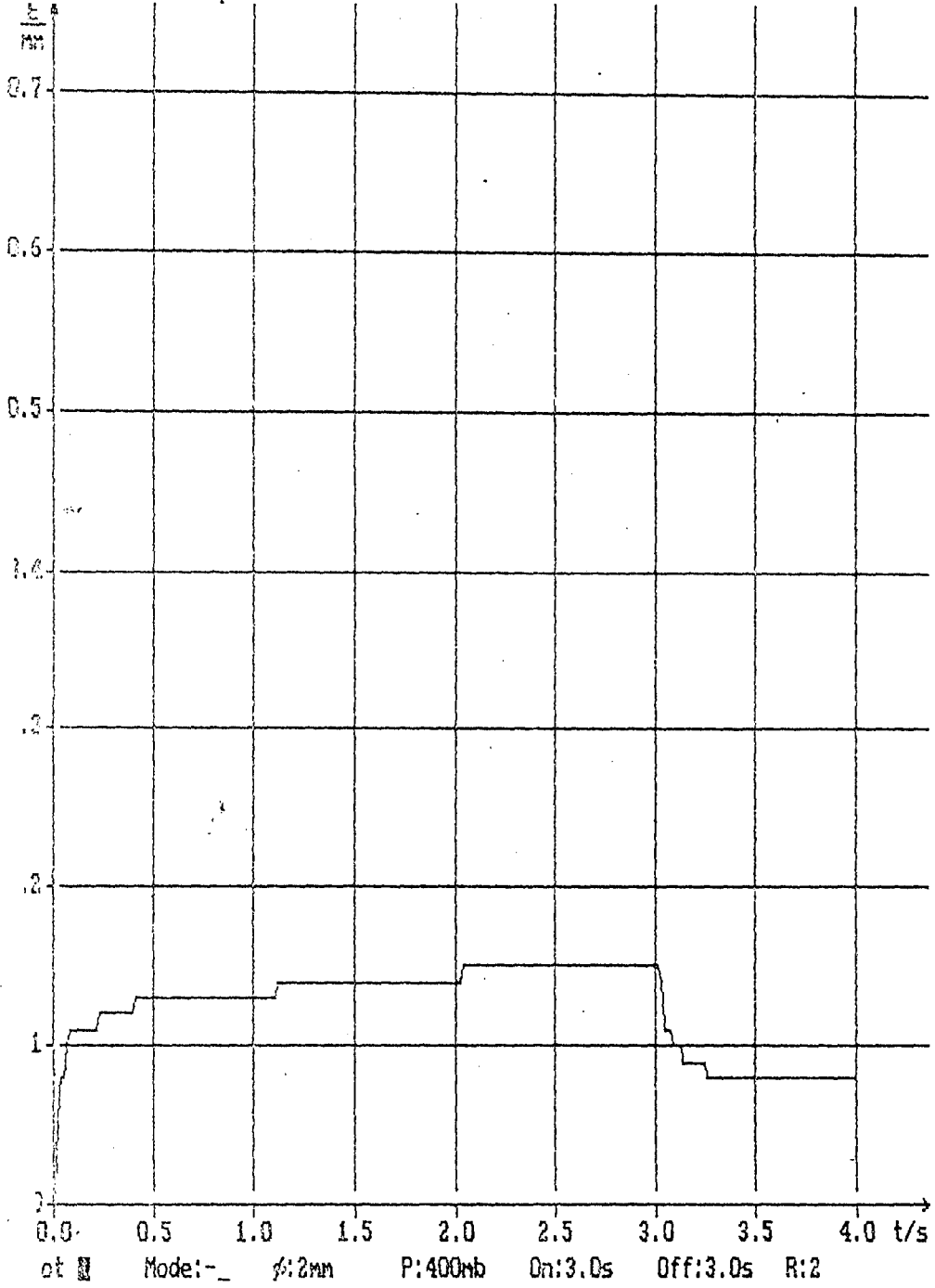
5

ŞEKİL 4.41 K.E 'NİN YANAK DEĞERLERİ

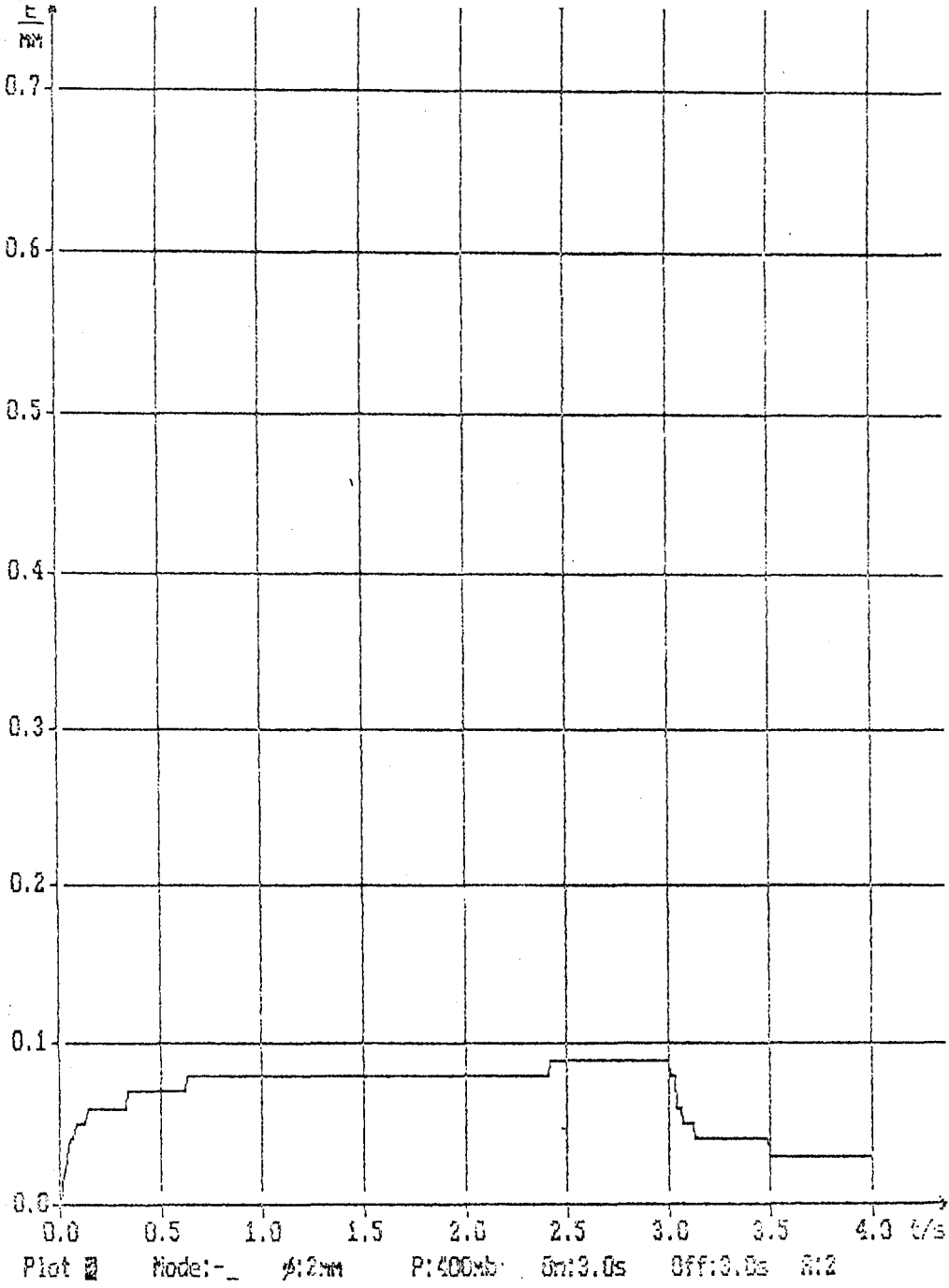
- 1: Bazal Değerler
- 2: 1. Hafta Değerleri
- 3: 2. Hafta Değerleri
- 4: 3. Hafta Değerleri
- 5: 4. Hafta Değerleri



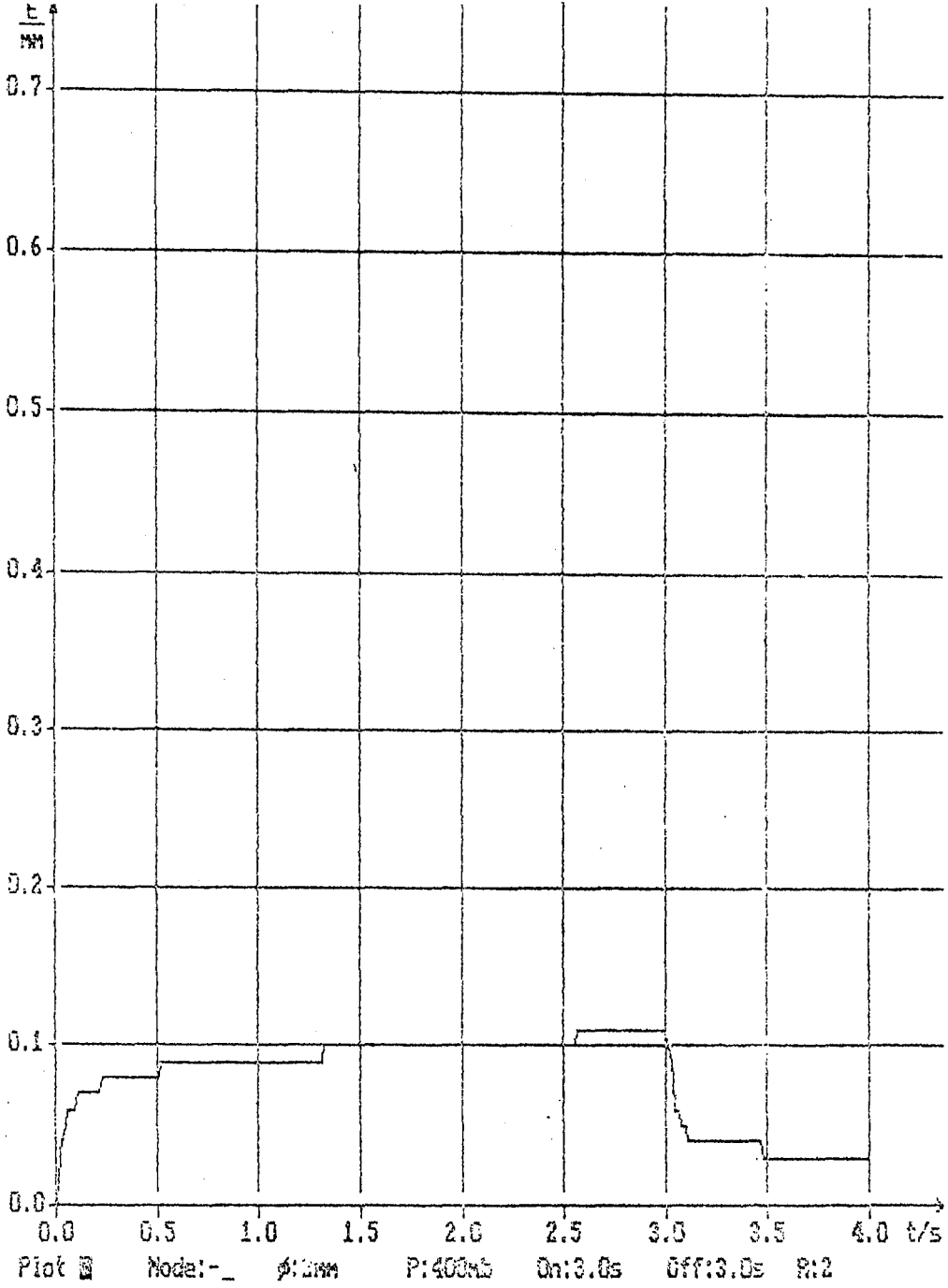
Şekil 4.42 K.E. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
a: Bazal



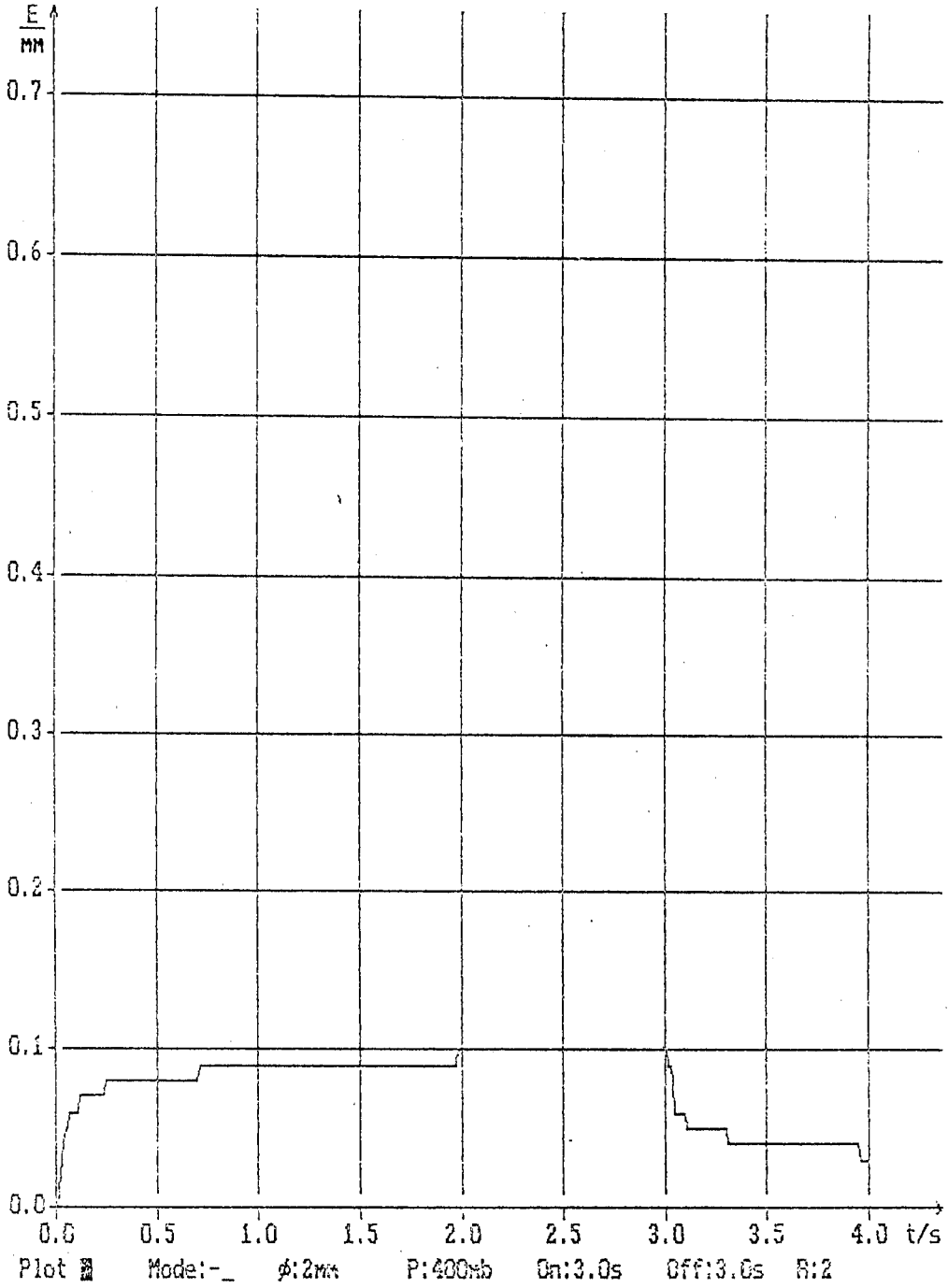
Şekil 4.42. K.E. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
b: 1.Hafta



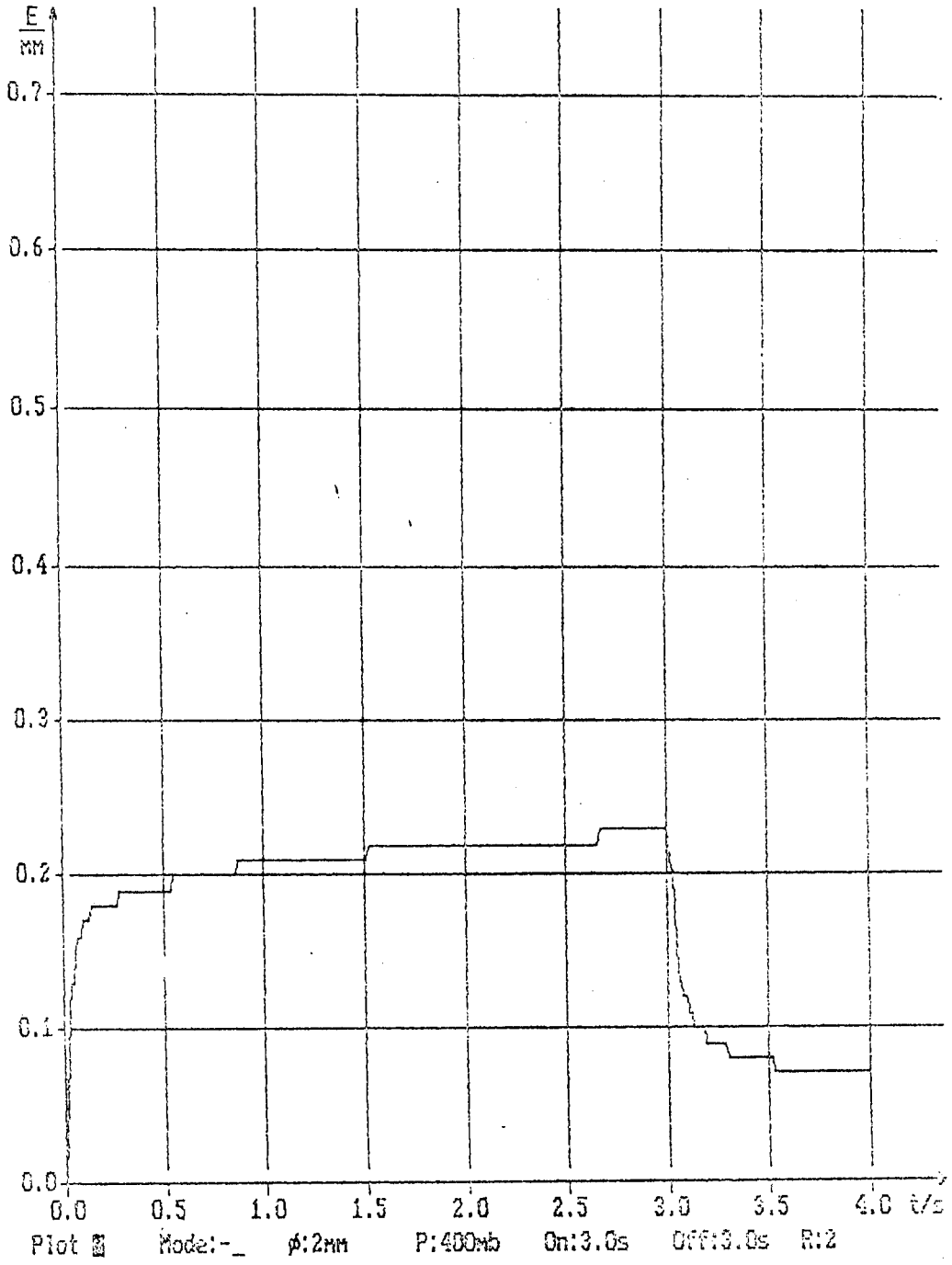
Şekil 4.42 K.E. 'nin Multipl Emüsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
c: 2. Hafta



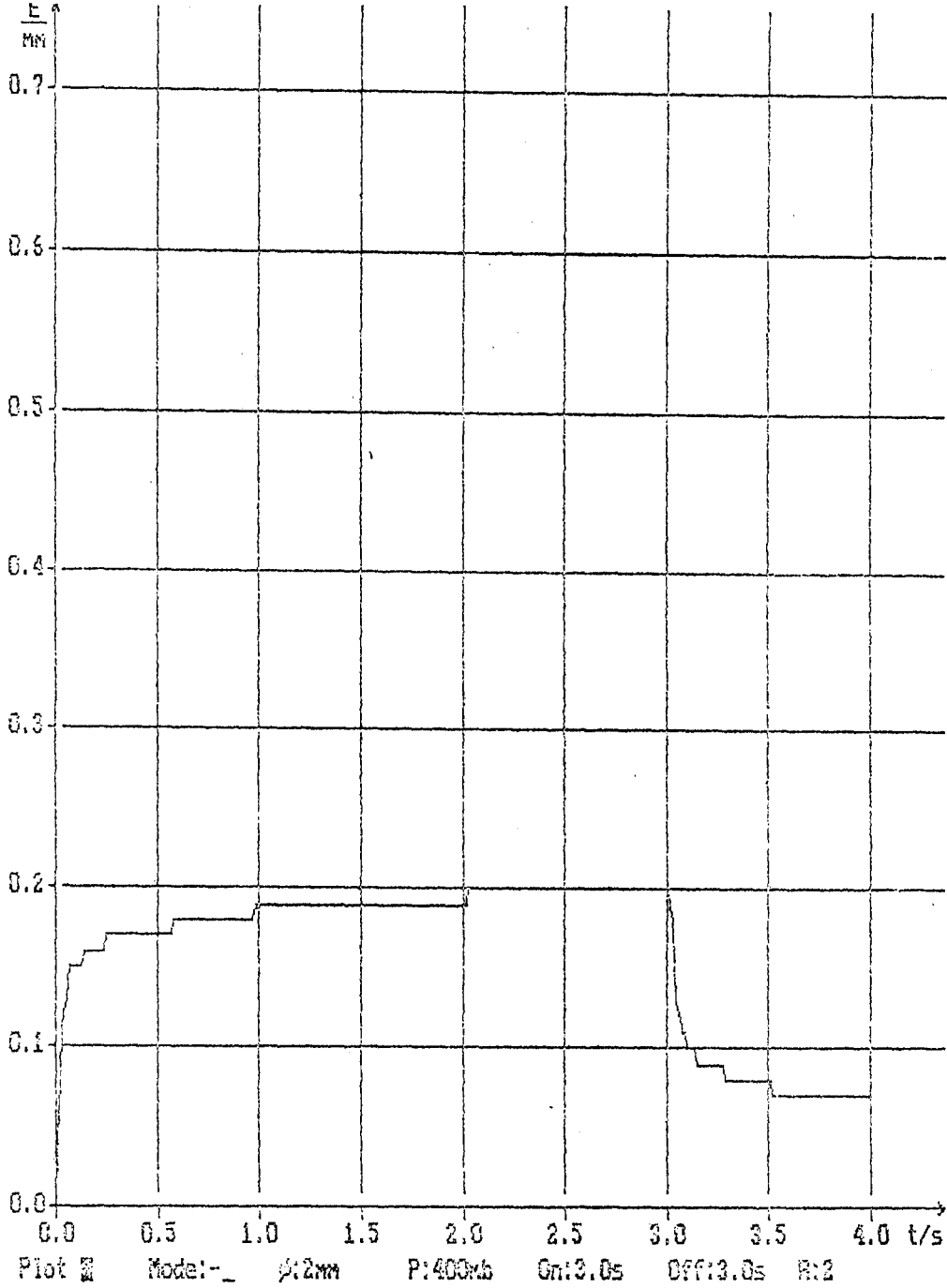
Şekil 4. 42 K.E. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
d: 3. Hafta



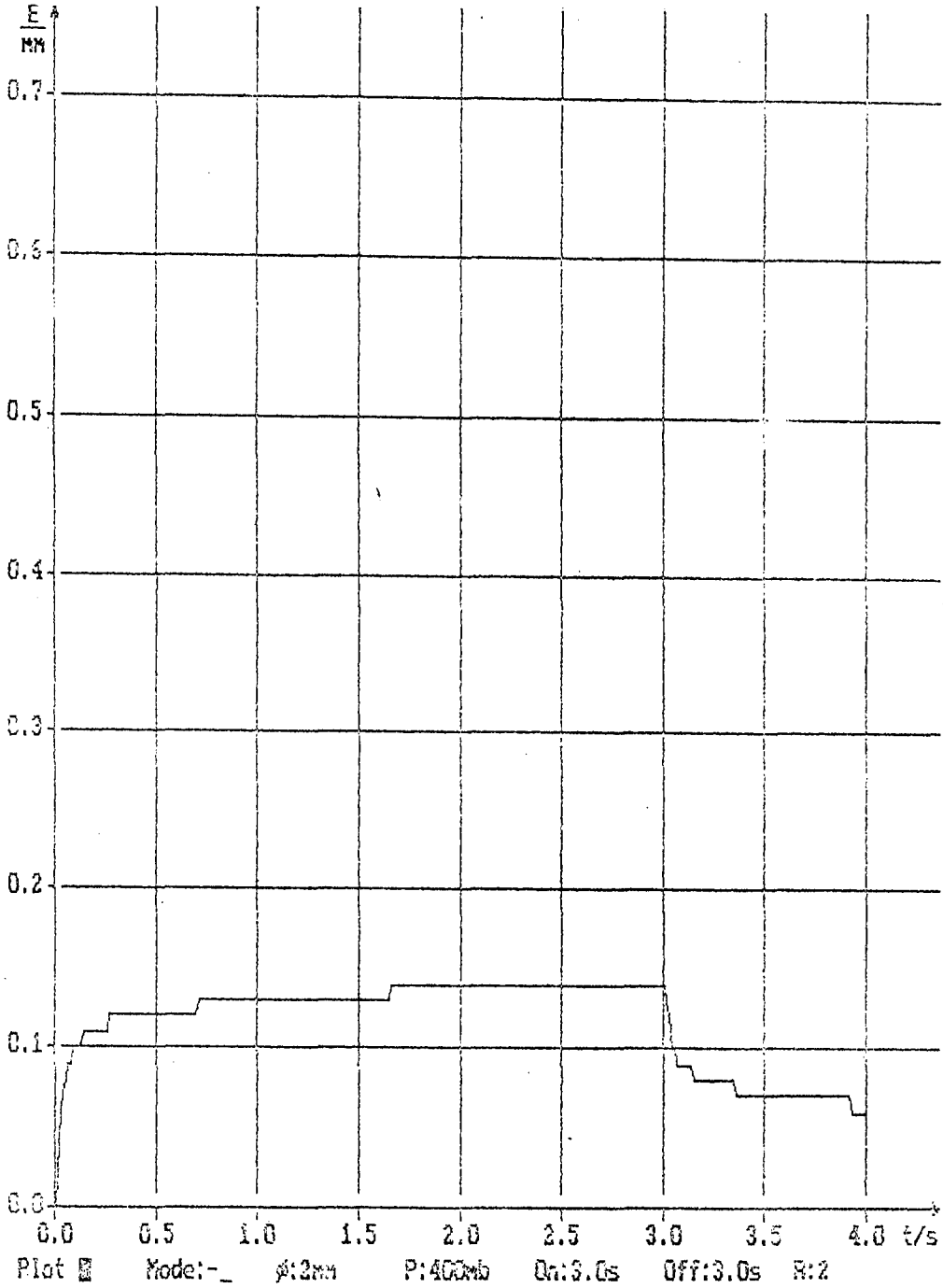
Şekil 4.42 K.E. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri e: 4. Hafta



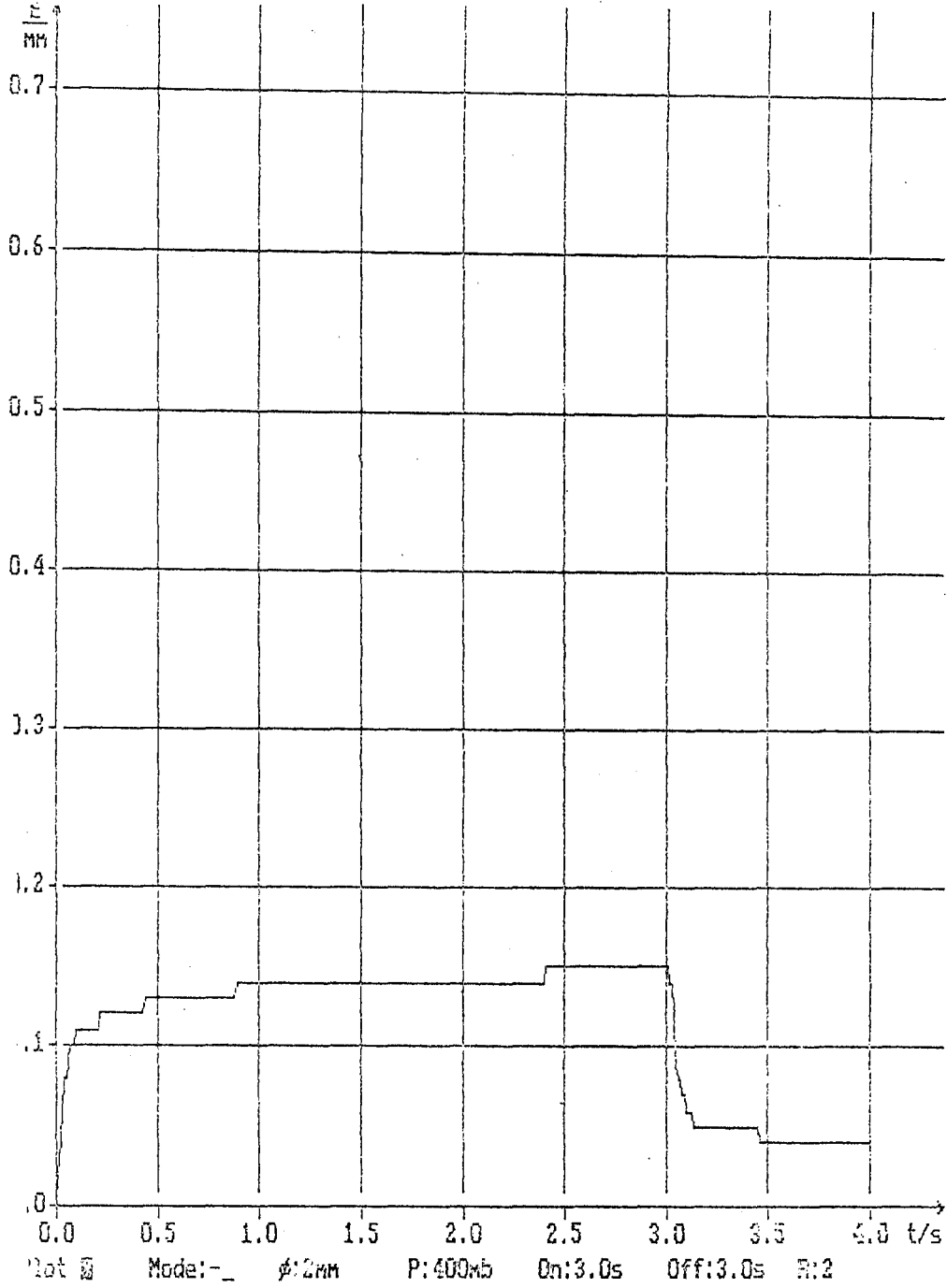
Şekil 4.43 K.E. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri a: Bazal



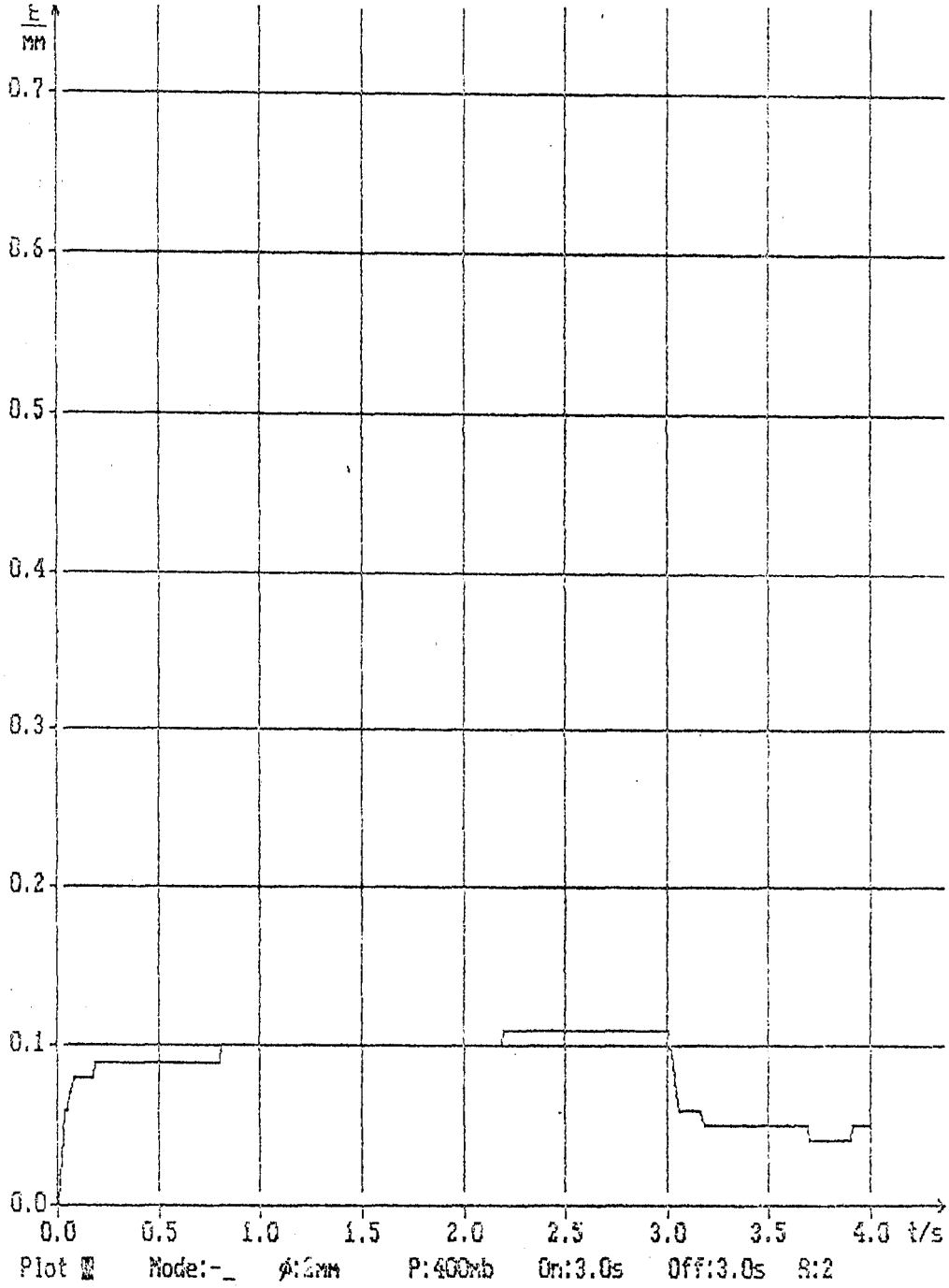
Şekil 4.43 K.E. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
 20:1. Hafta



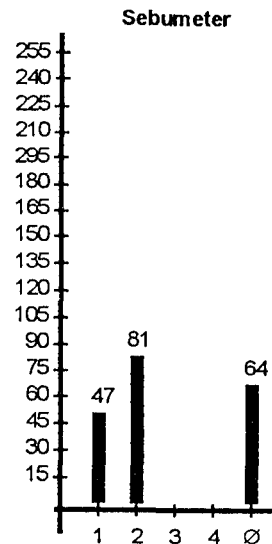
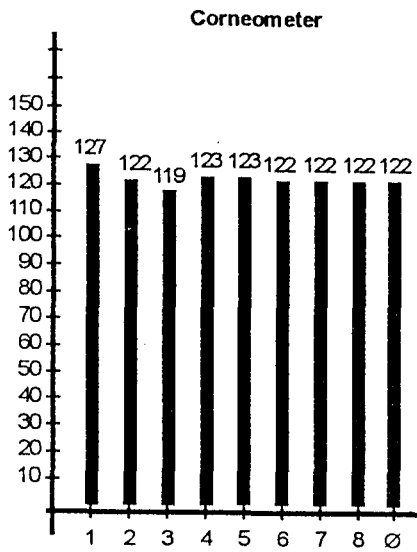
Şekil 4.43 K.E. 'nin Multipl Emüsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
c: 2. Hafta



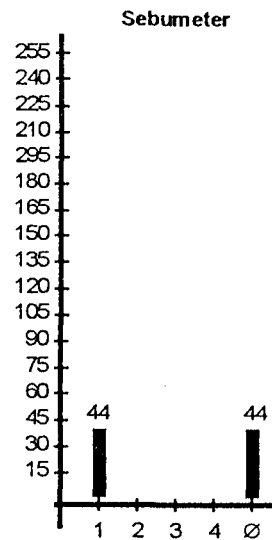
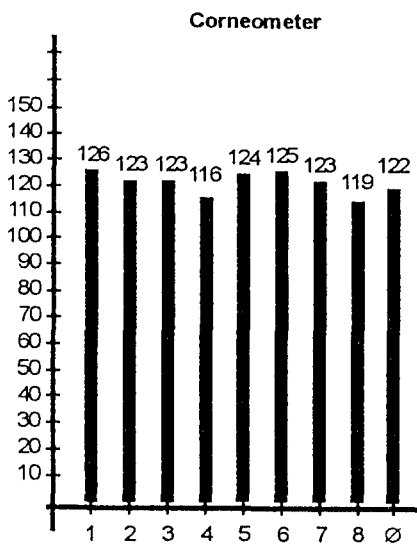
Şekil 4.43 K.E. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
d: 3. Hafta



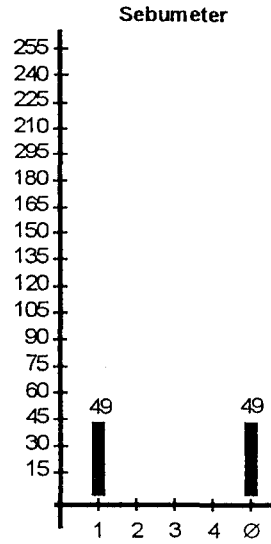
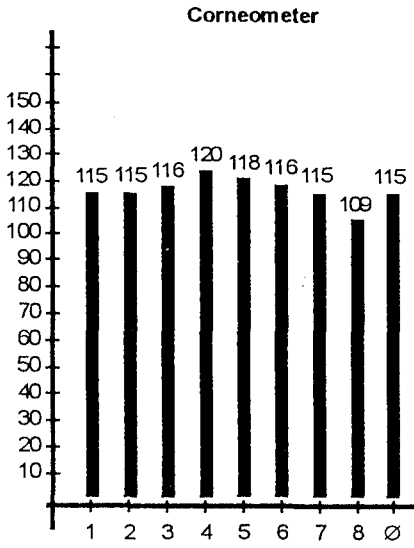
Şekil 4.43 K.E. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
er: 4. Hafta



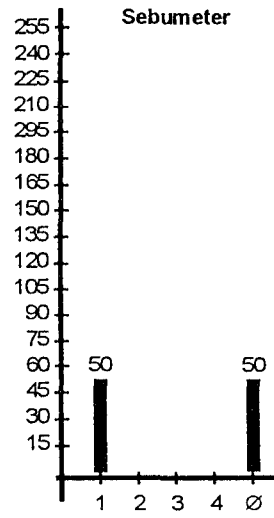
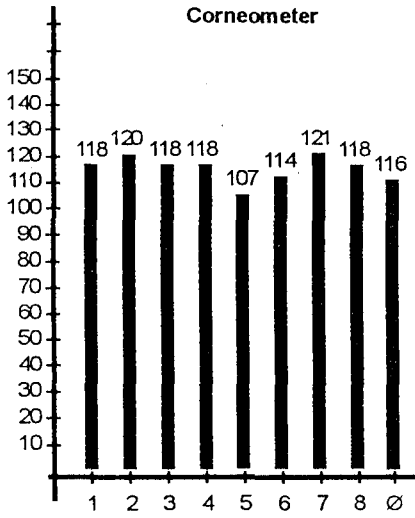
1



2



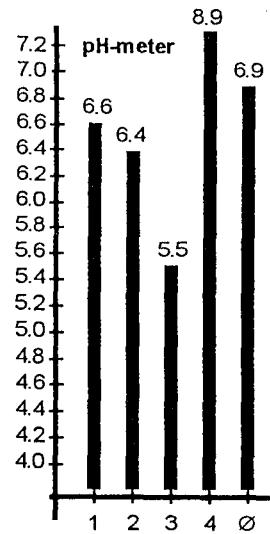
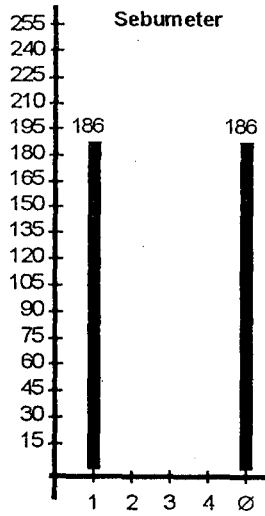
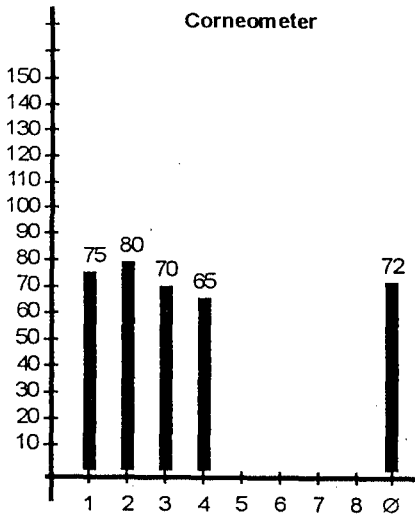
3



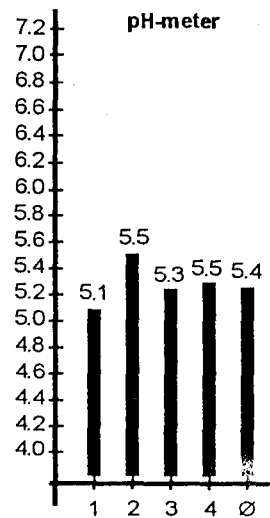
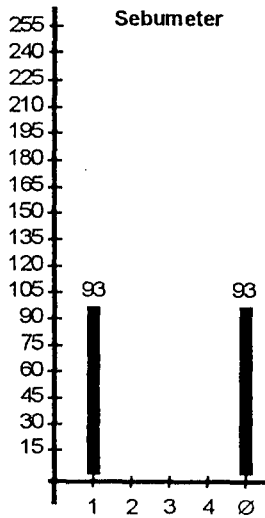
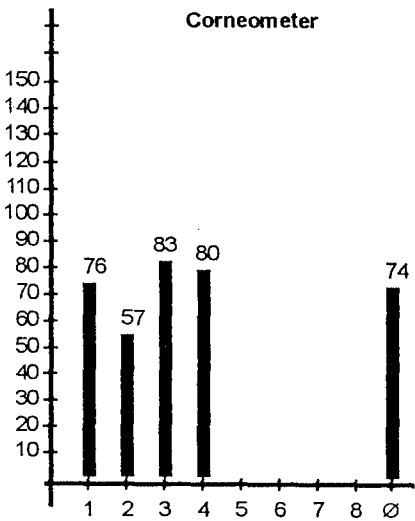
4

ŞEKİL 4.44 Ü.Ö'nin 1 Günlük Multipl Emülsiyon Uygulamasındaki Cilt Nemi ve Sebum Değerleri

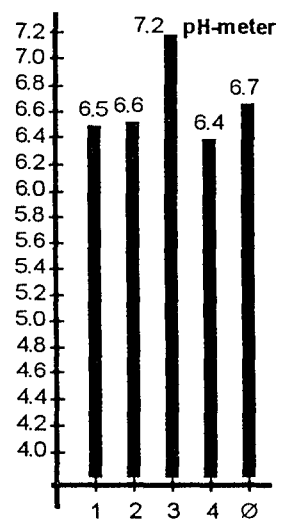
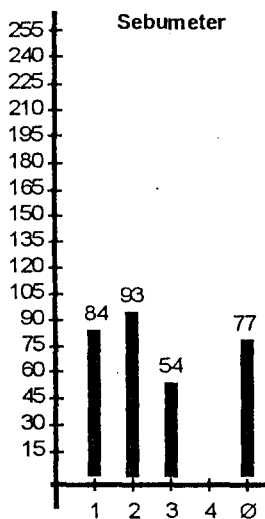
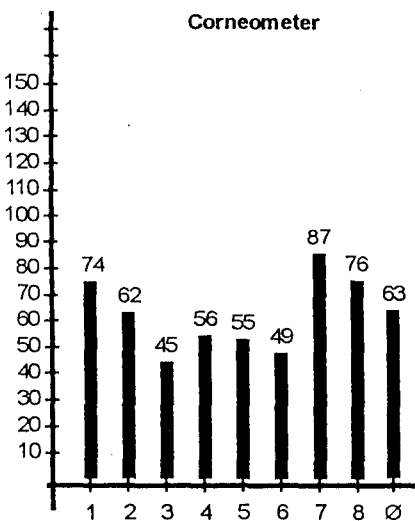
- 1: 1. Saat uygulama sonuçları
- 2: 3. Saat uygulama sonuçları
- 3: 6. Saat uygulama sonuçları
- 4: 24. Saat uygulama sonuçları



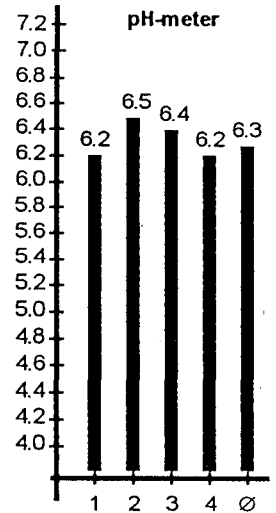
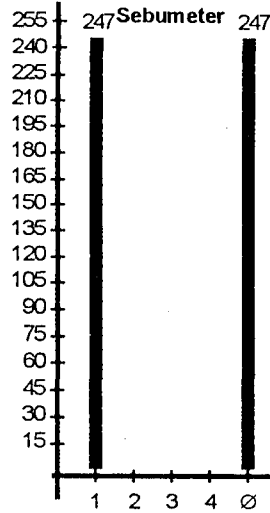
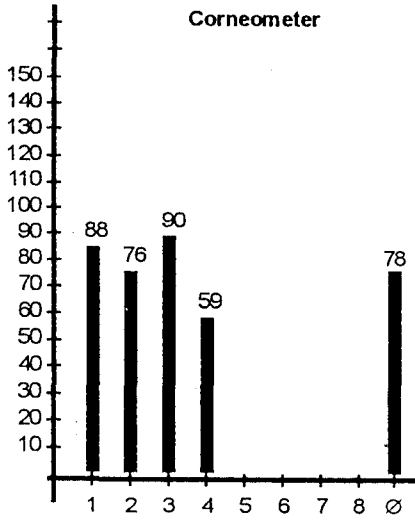
①



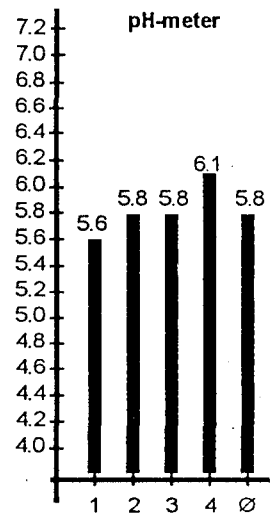
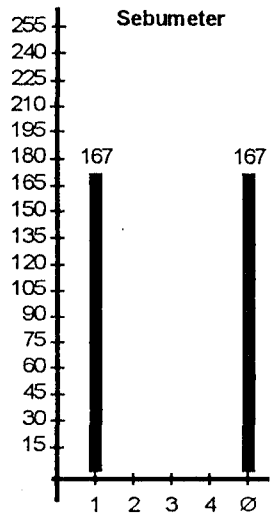
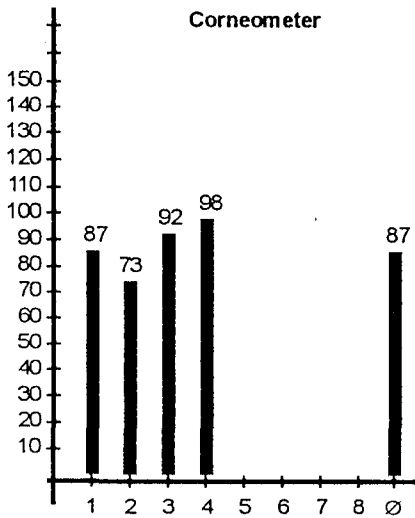
②



③



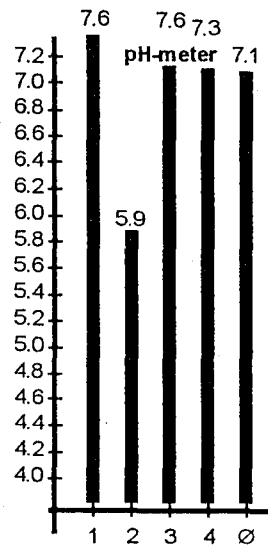
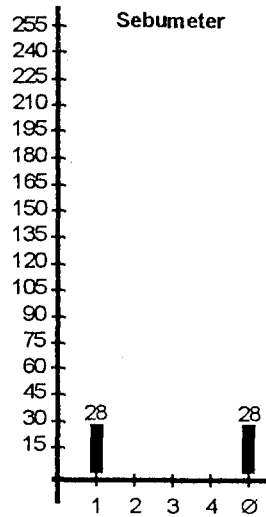
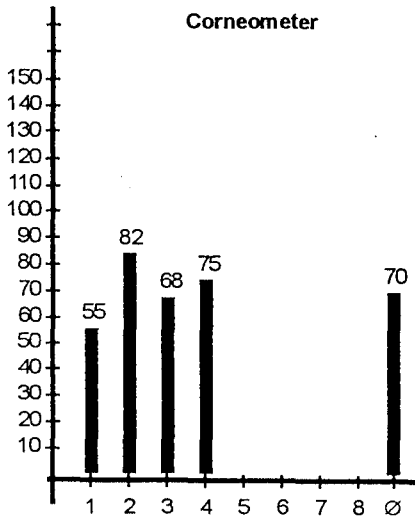
4



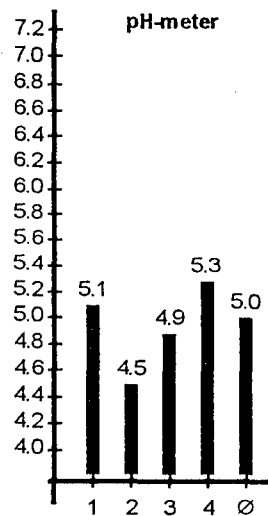
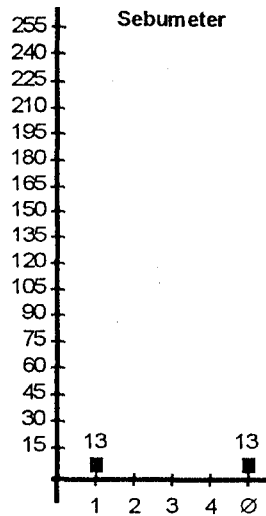
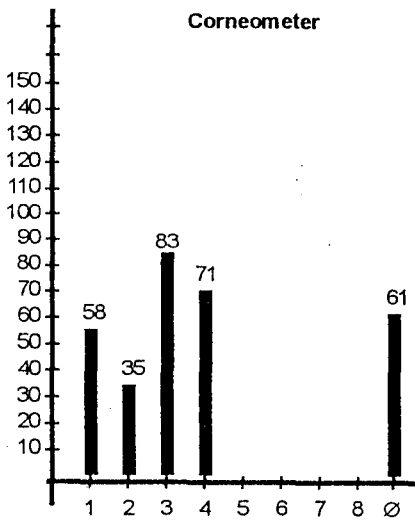
5

ŞEKİL 4.45 Ü.Ö 'NÜN ALIN DEĞERLERİ

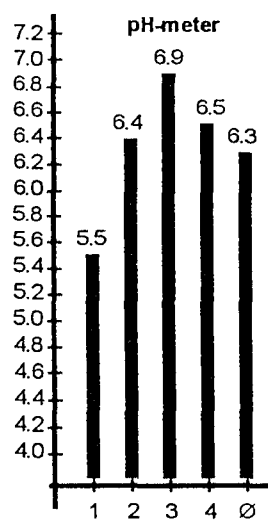
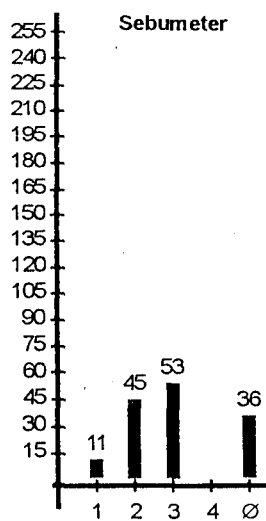
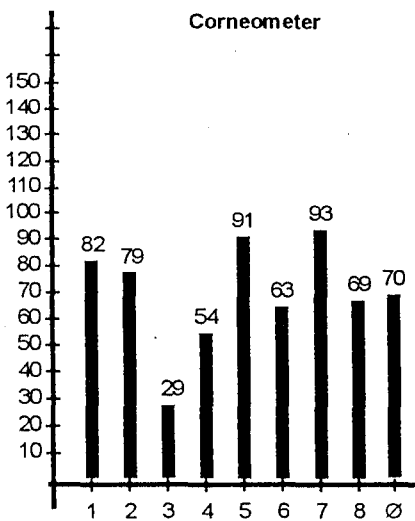
- 1: Bazal Değerler
- 2: 1. Hafta Değerleri
- 3: 2. Hafta Değerleri
- 4: 3. Hafta Değerleri
- 5: 4. Hafta Değerleri



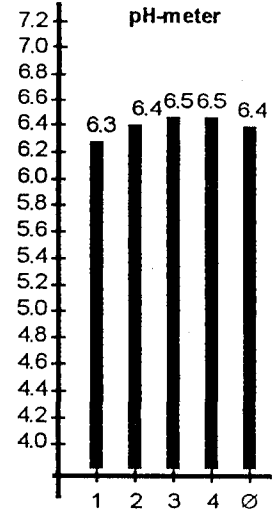
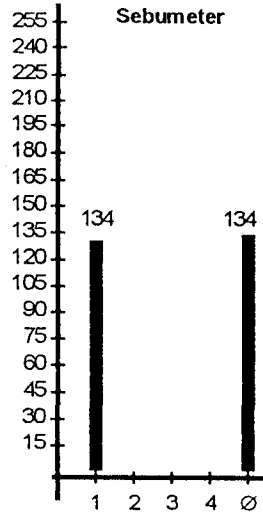
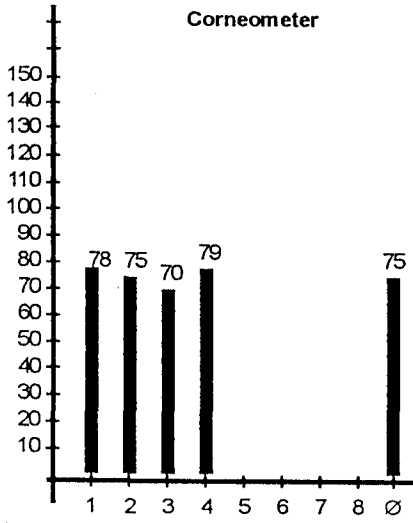
①



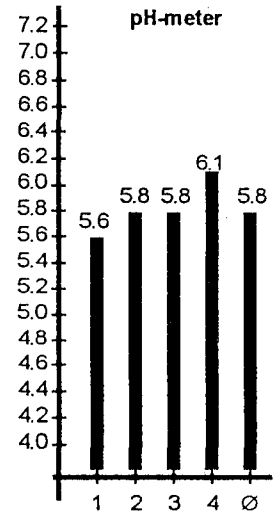
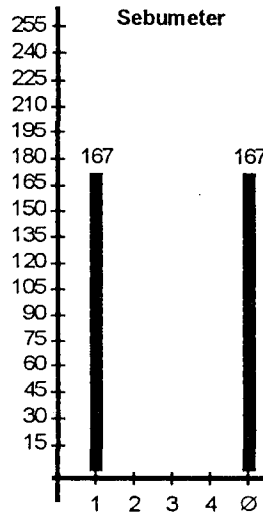
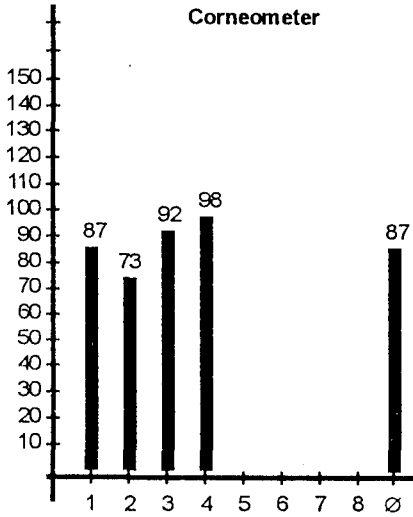
②



③



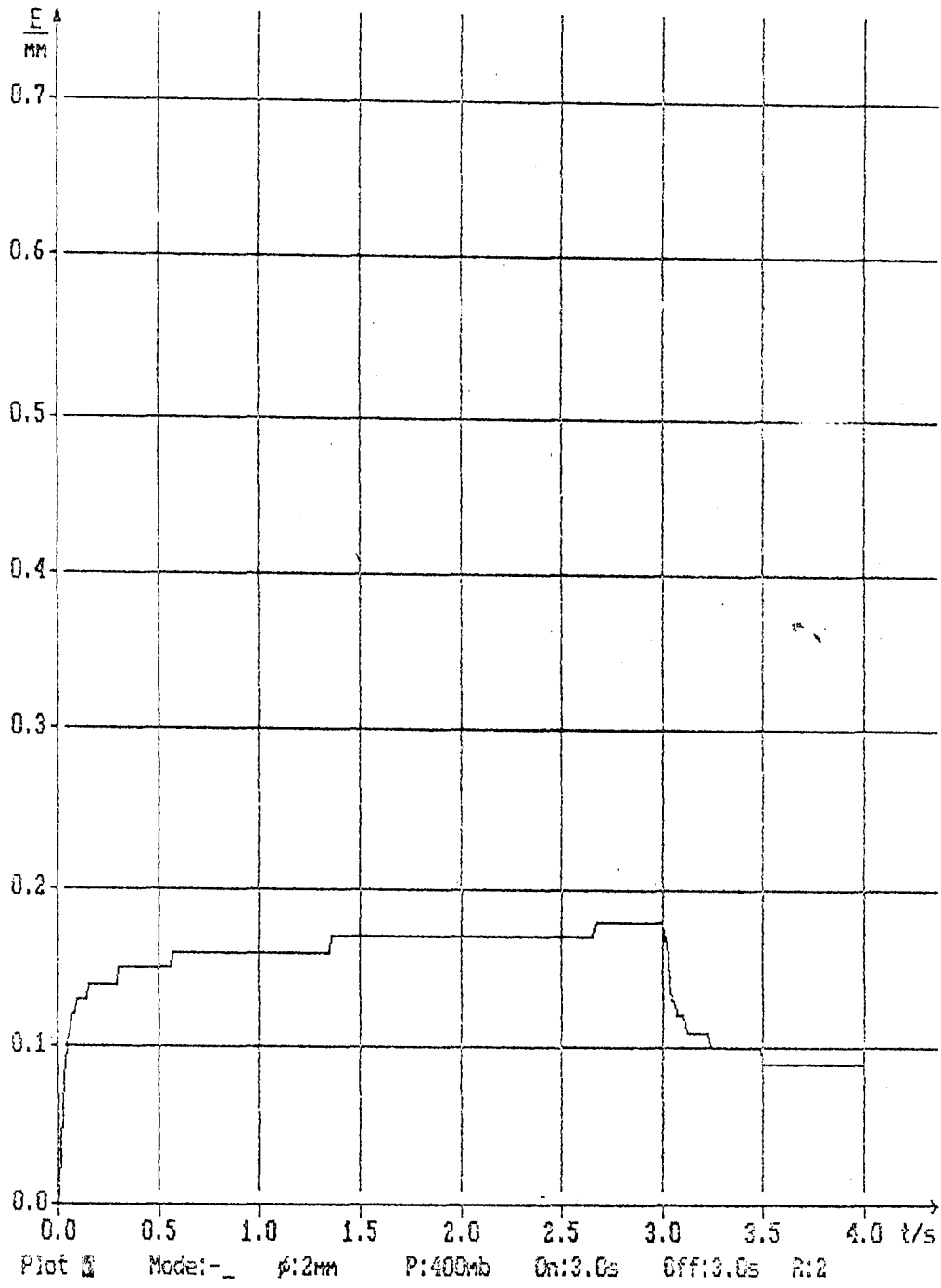
4



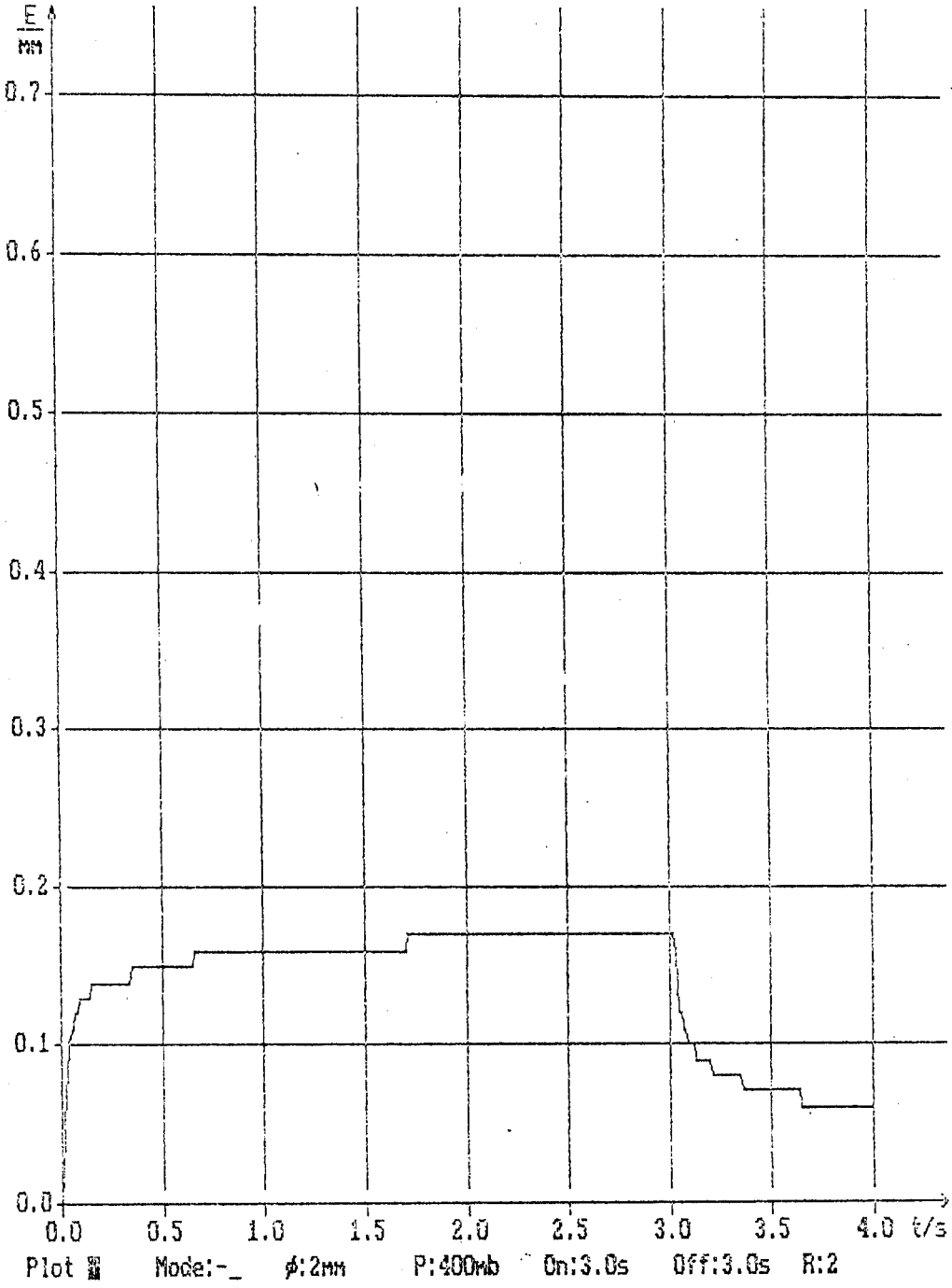
5

ŞEKİL 4.46 Ü.Ö 'NÜN YANAK DEĞERLERİ

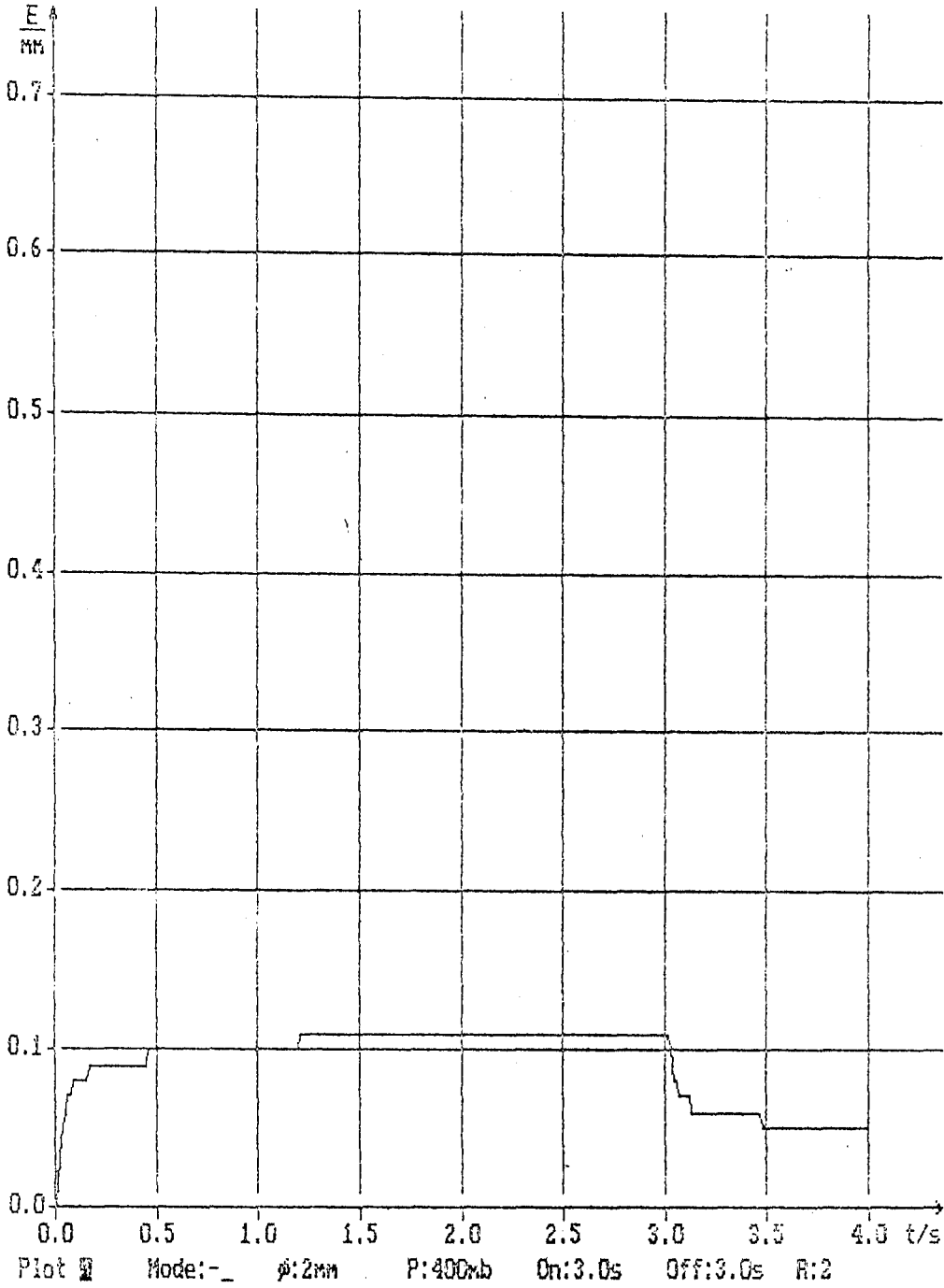
- 1: Bazal Değerler
- 2: 1. Hafta Değerleri
- 3: 2. Hafta Değerleri
- 4: 3. Hafta Değerleri
- 5: 4. Hafta Değerleri



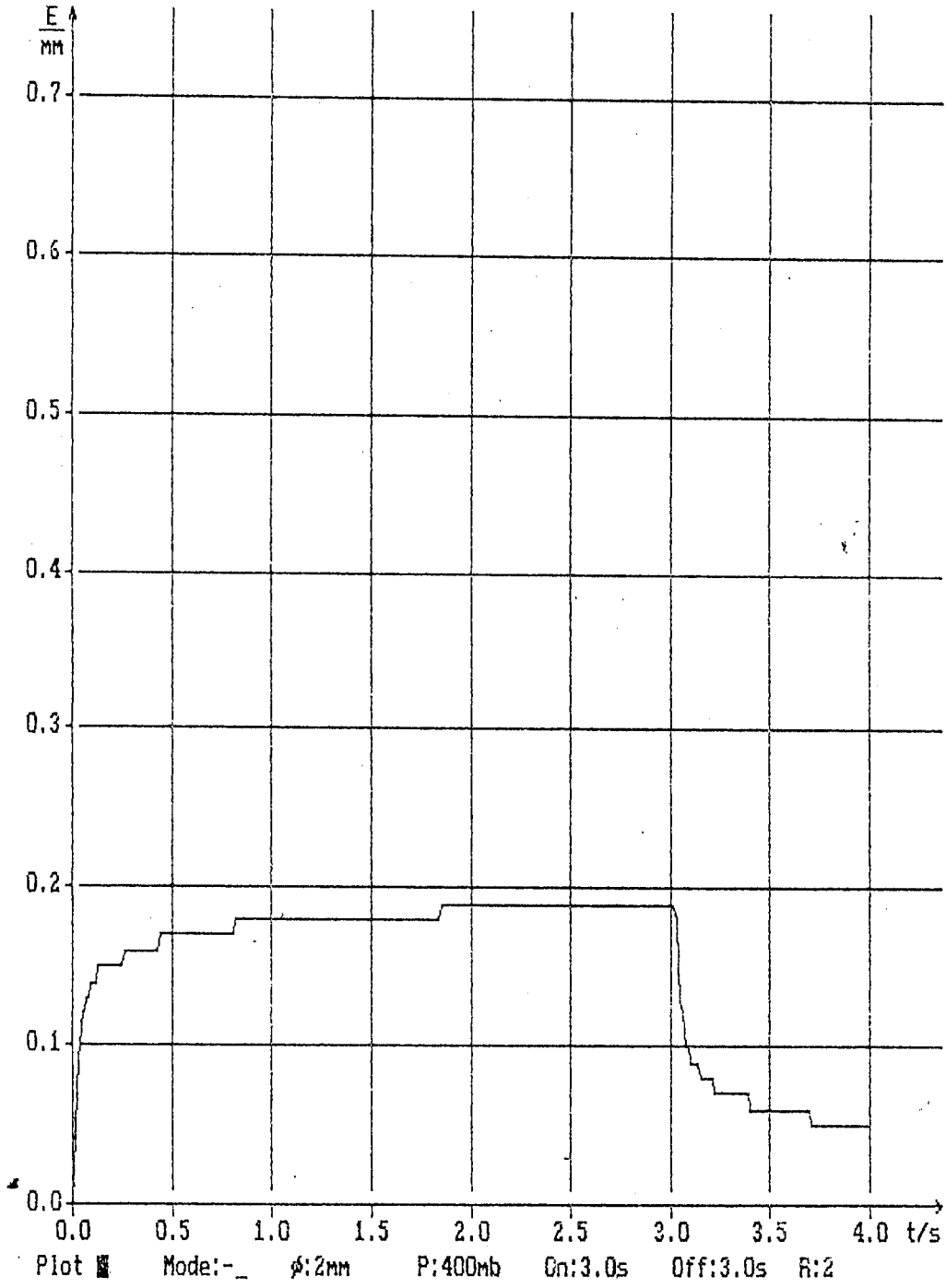
Şekil 4.47 Ü.Ö. 'nün Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri a: Bazal



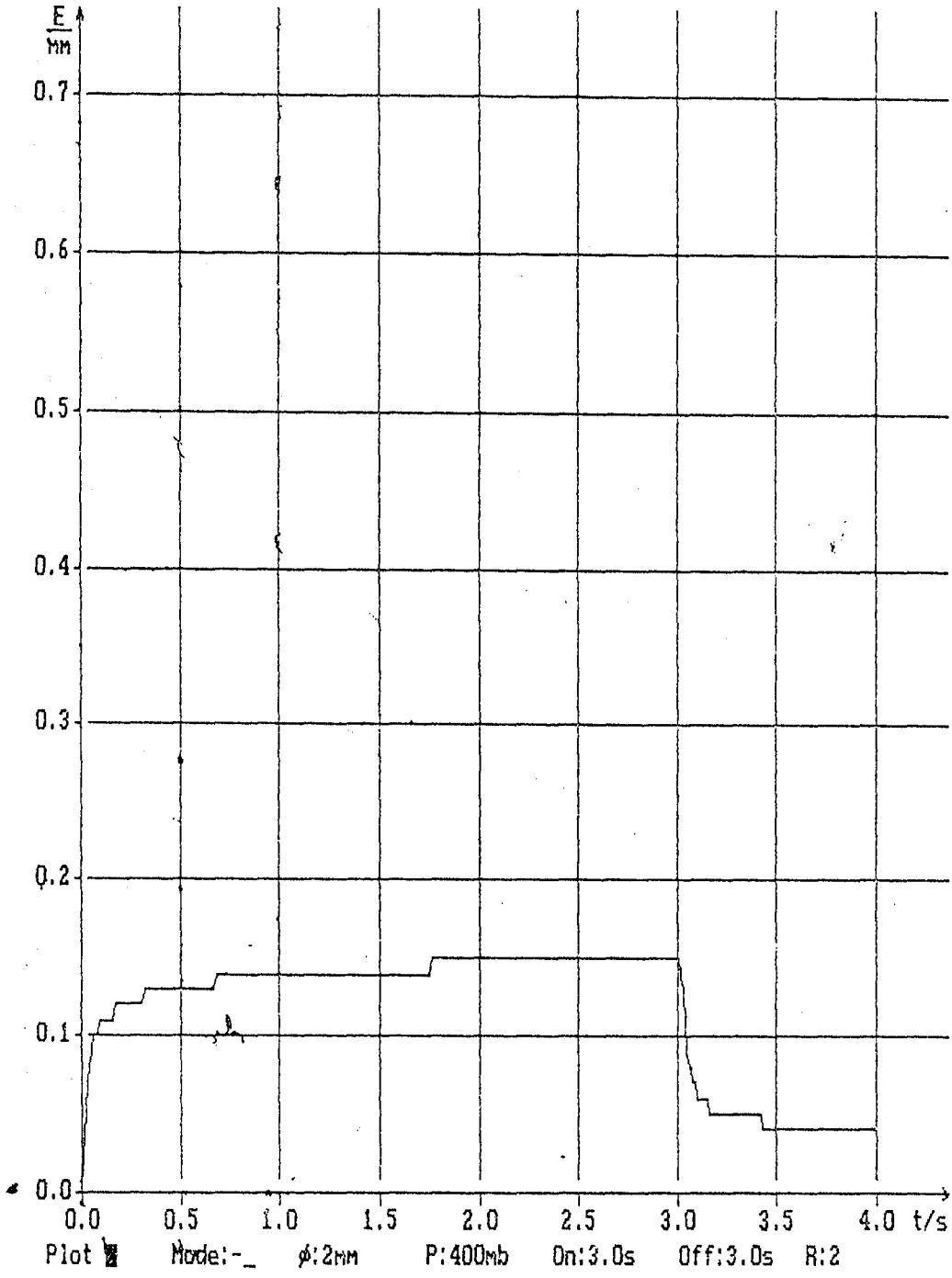
Şekil 4. 47 Ü.Ö. 'nün Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
b: 1. Hafta



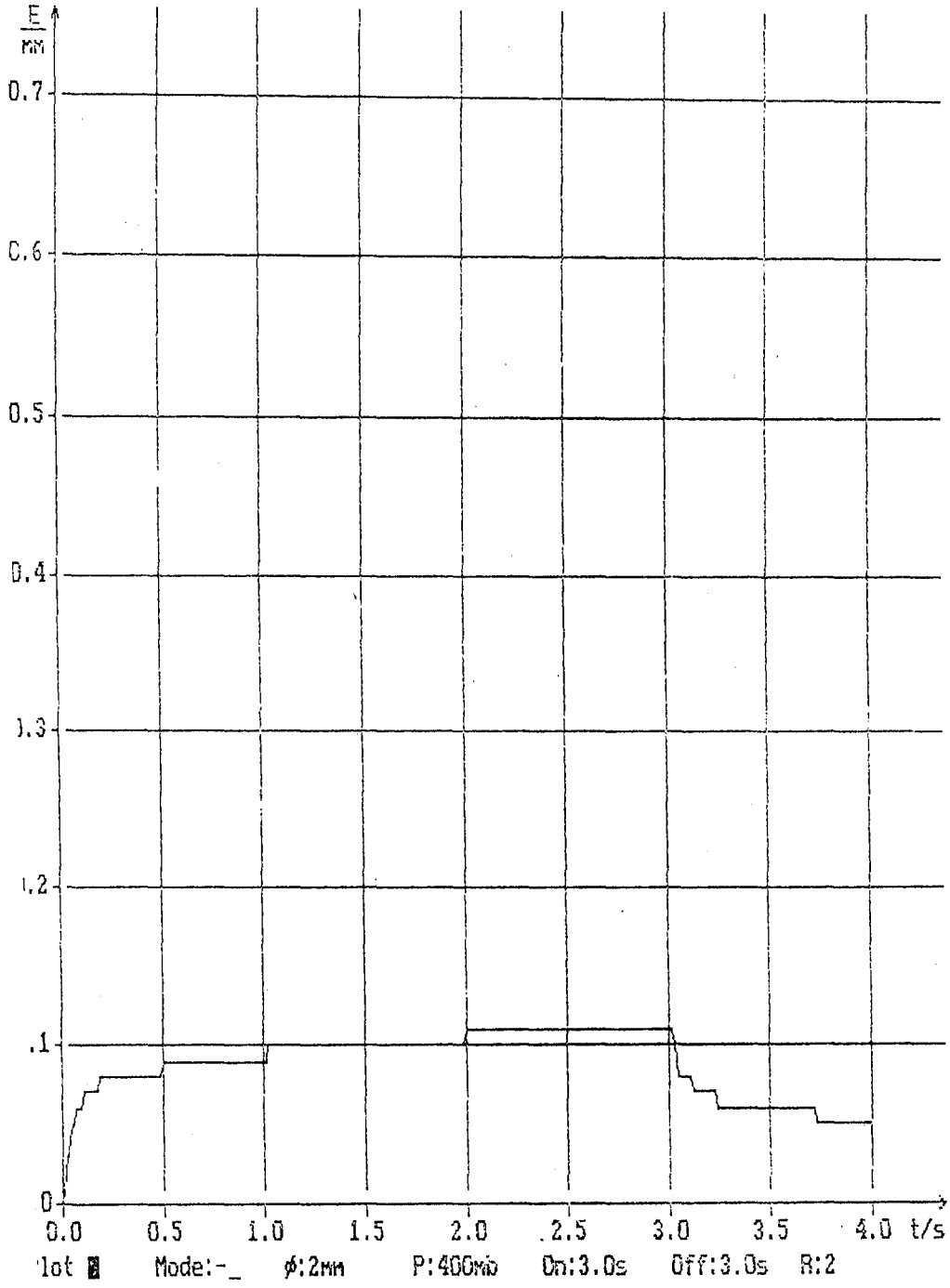
Şekil 4.47 Ü.Ö. 'nün Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
c: 2. Hafta



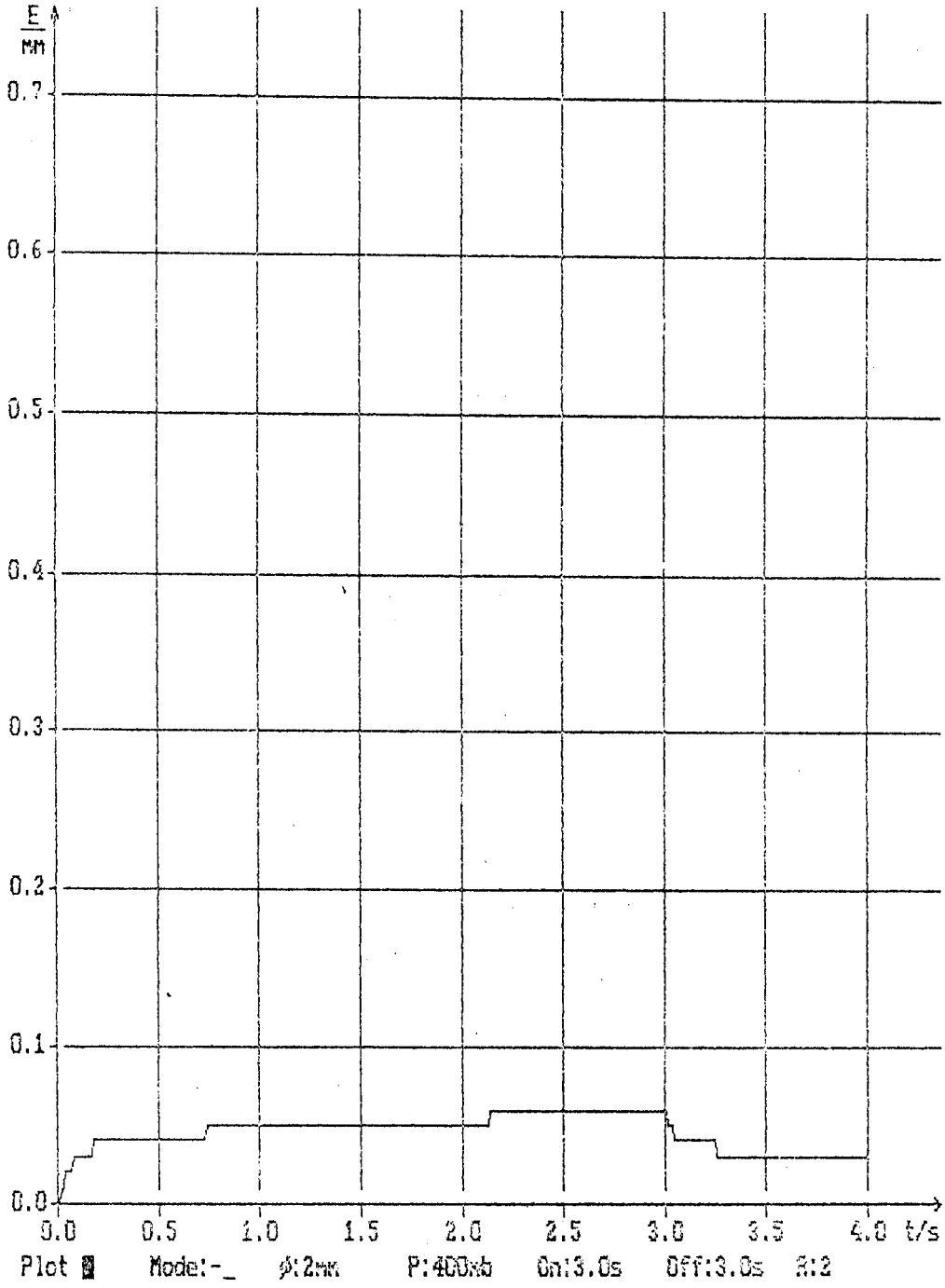
Şekil 4.47. Ü.Ö. 'nün Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
d: 3.Hafta



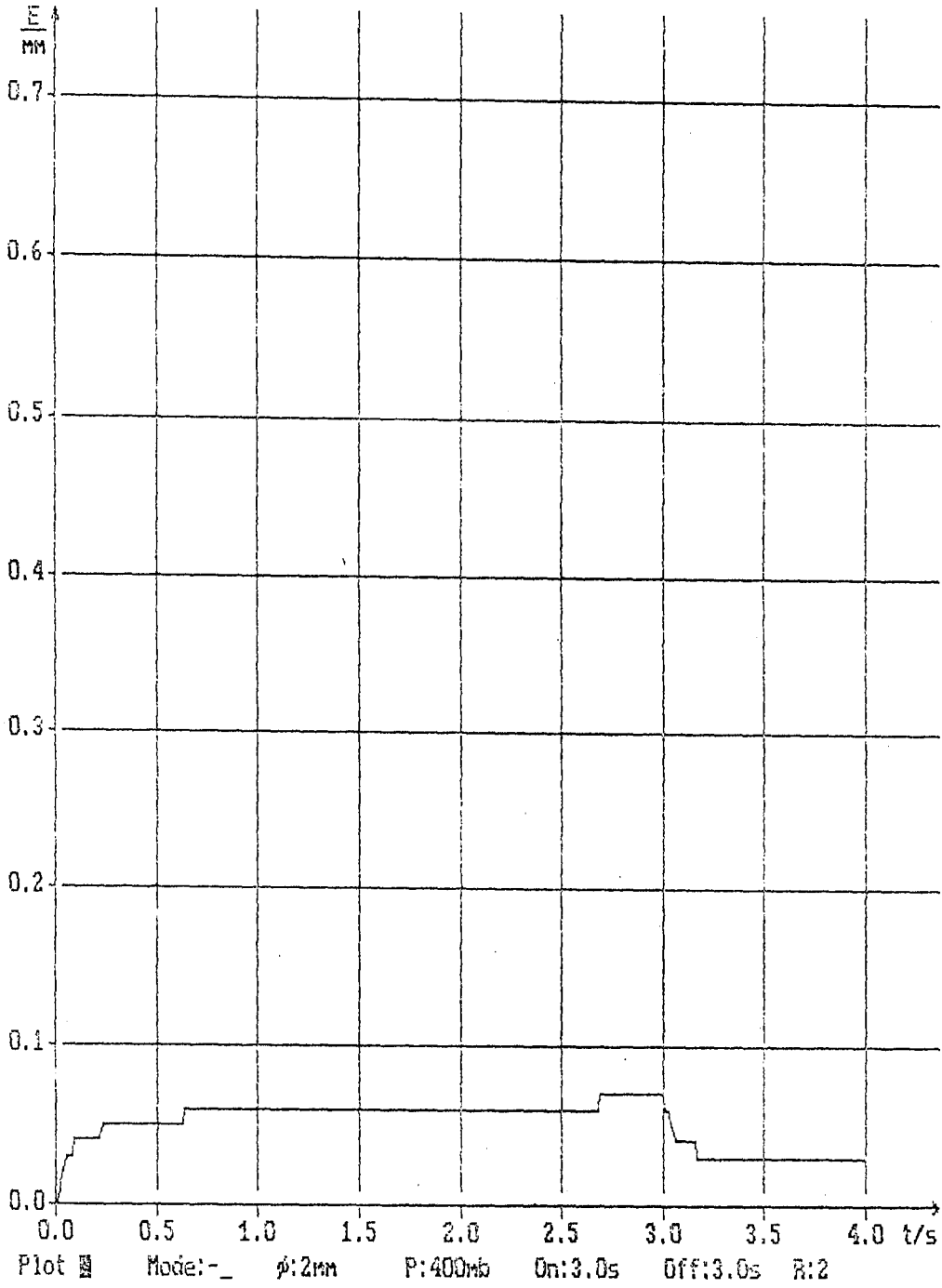
Şekil 4.48 Ü.Ö. 'nün Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
e: 4.Hafta



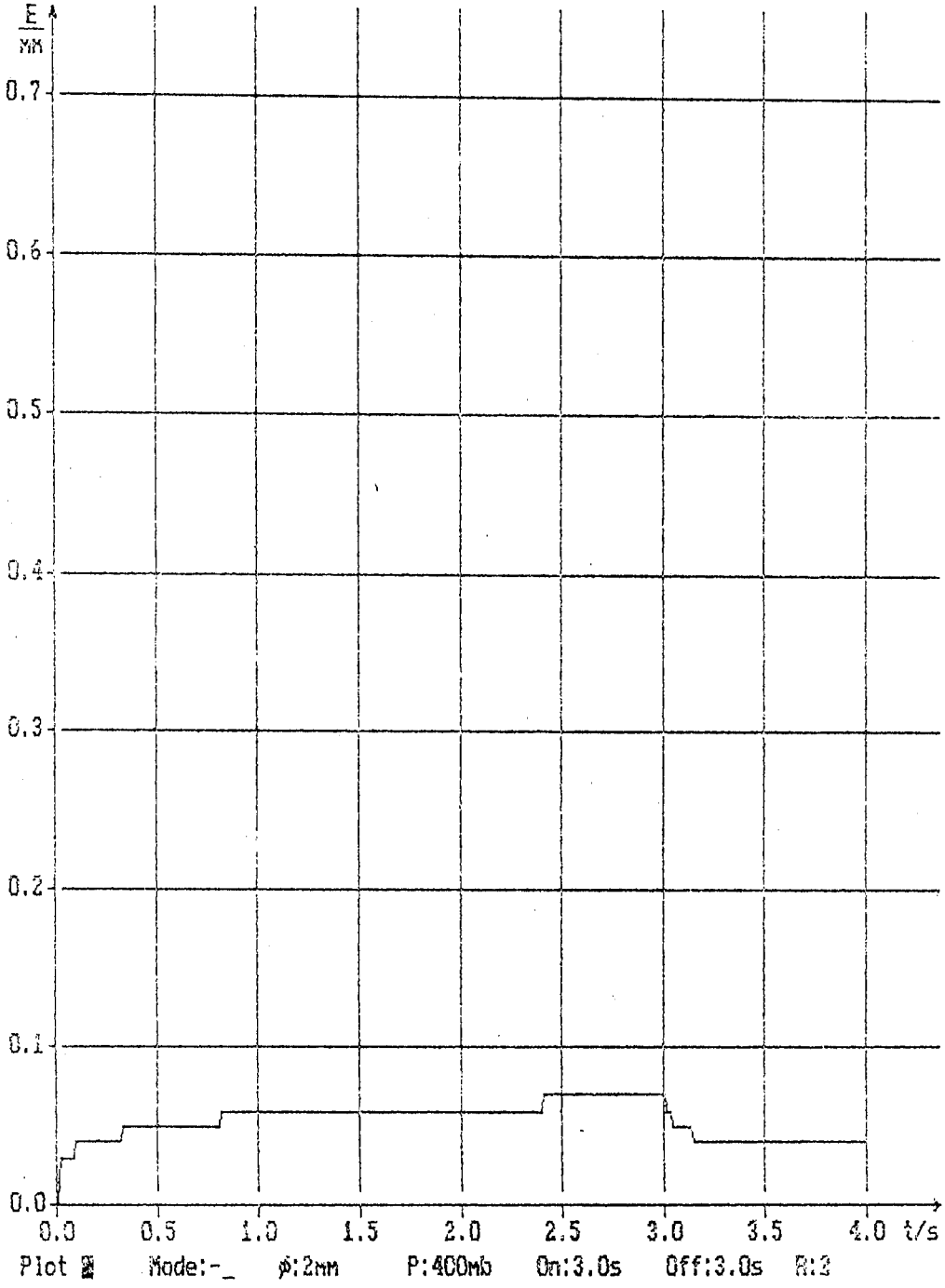
Şekil 4.48 Ü.Ö. 'nün Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri a: Bazal



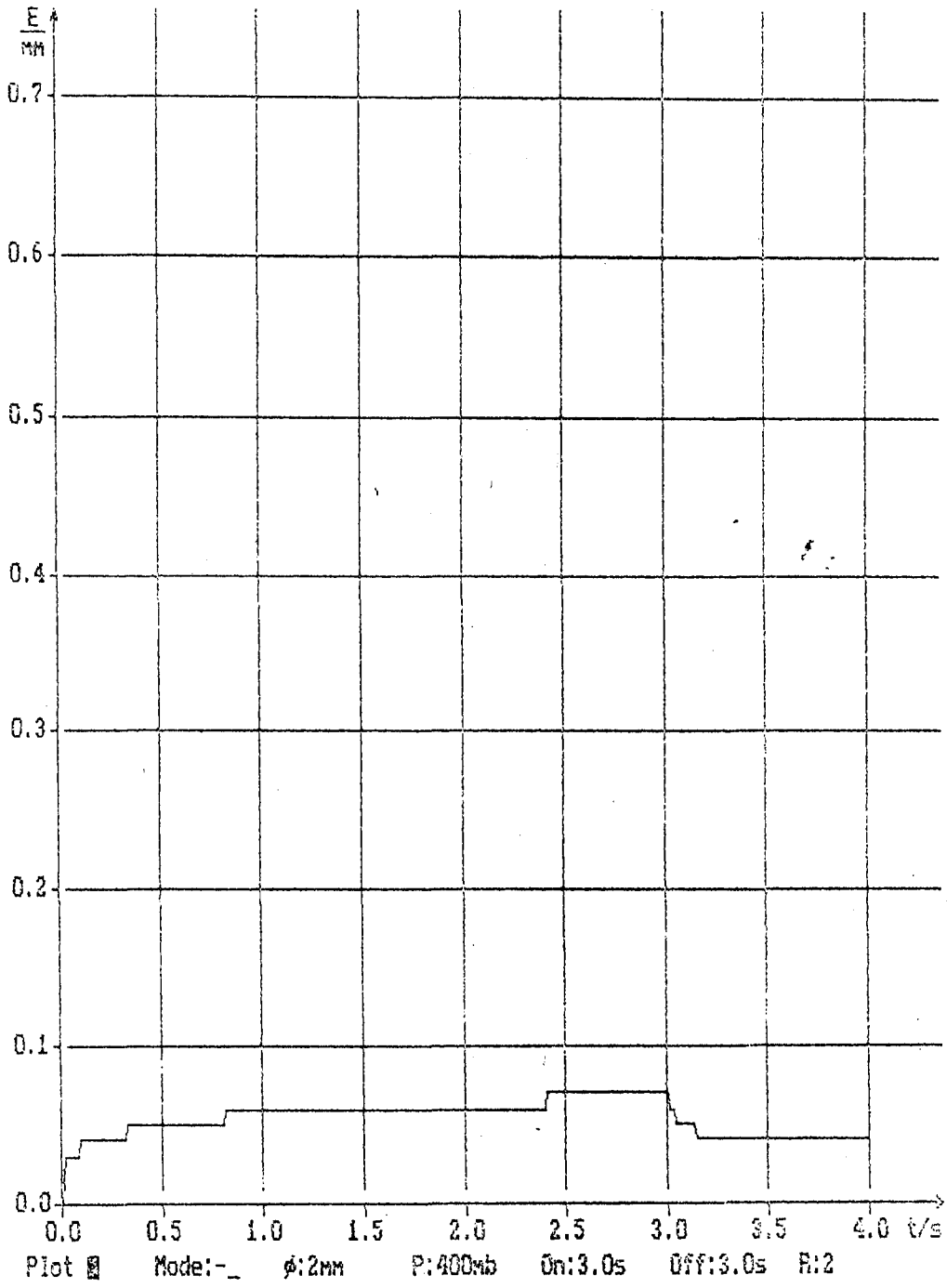
Şekil 4.48 Ü.Ö. 'nün Multipli Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Eide Edilen Eğri
b: 1. Hafta



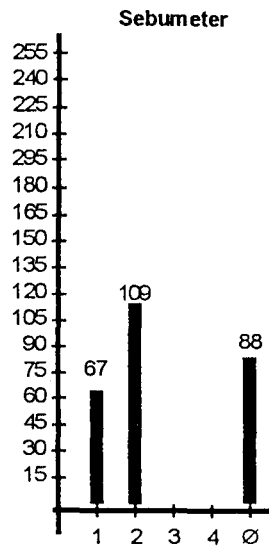
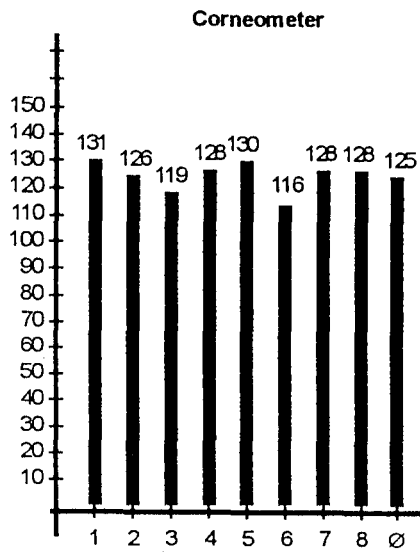
Şekil 4.48 Ü.Ö. 'nün Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
c: 2. Hafta



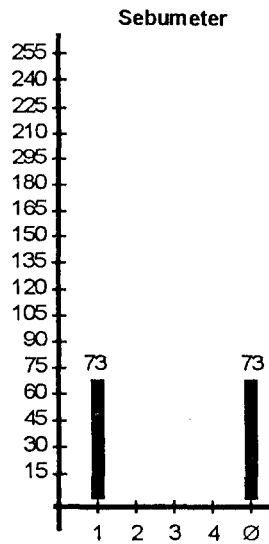
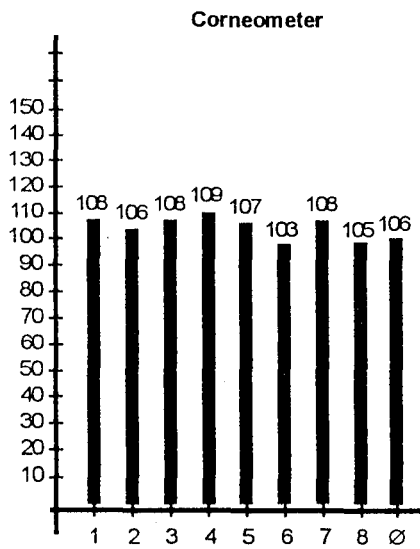
Şekil 4.48 Ü.Ö. 'nün Multipl Emülsiyon Uygulaması; Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
d: 3. Hafta



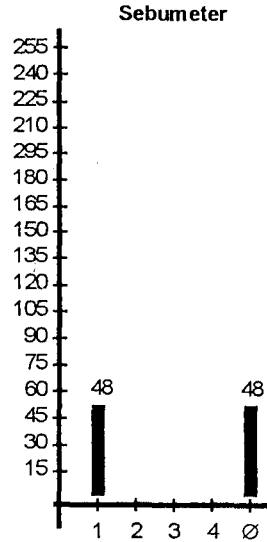
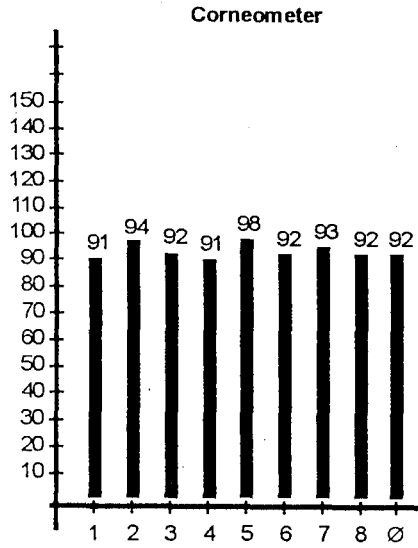
Şekil 4.48 Ü.Ö. 'nün Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
e: 4. Hafta



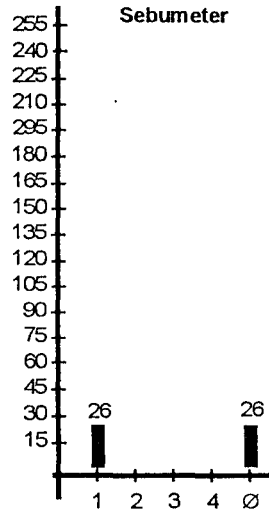
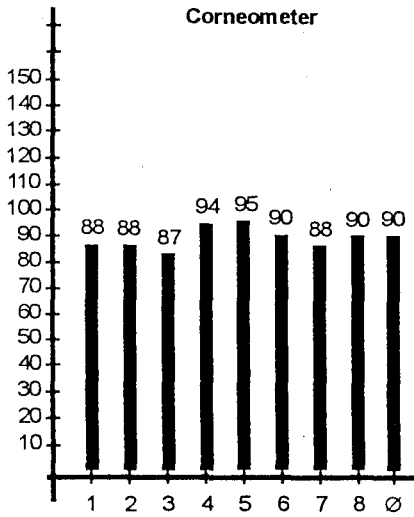
1



2



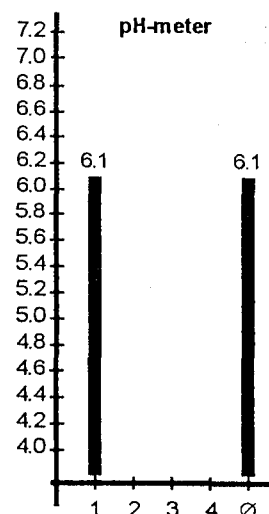
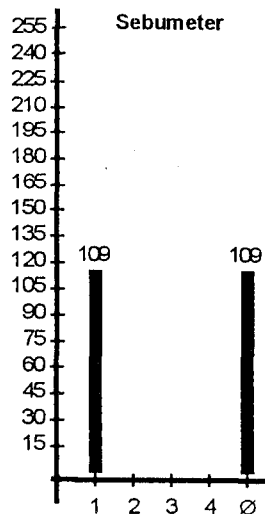
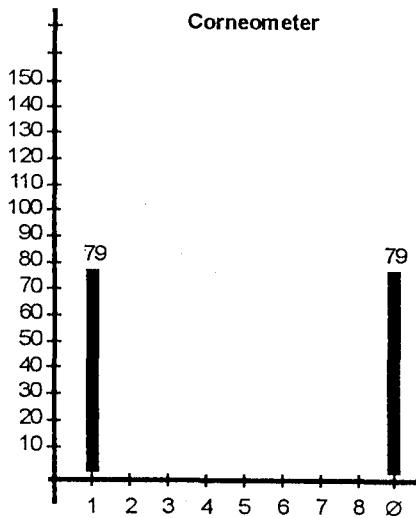
3



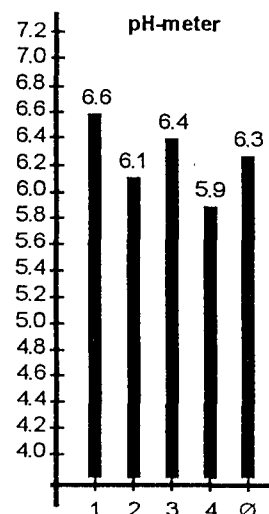
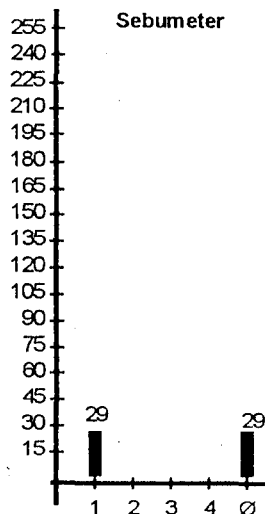
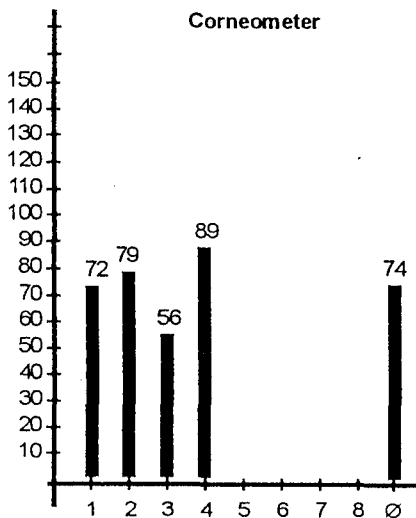
4

ŞEKİL 4.49 S.S 'nin 1 Günlük Multipl Emülsiyon Uygulamasındaki Cilt Nemi ve Sebun Değerleri

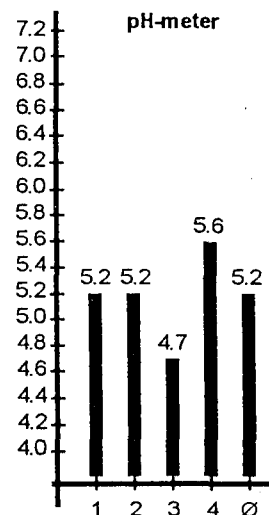
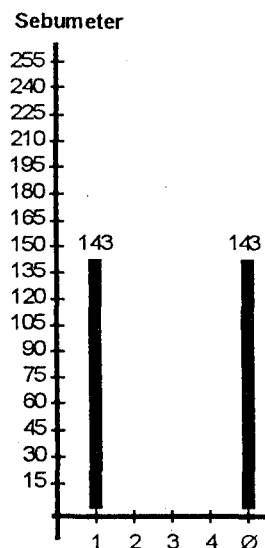
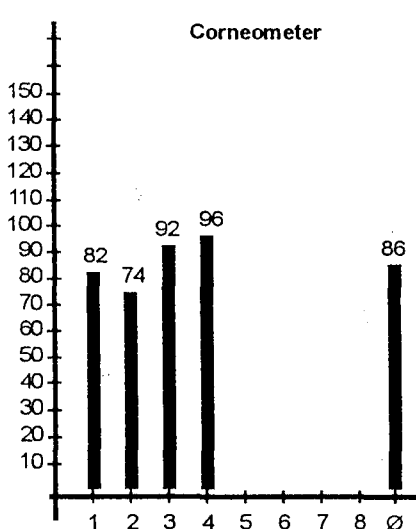
- 1: 1. Saat uygulama sonuçları
- 2: 3. Saat uygulama sonuçları
- 3: 6. Saat uygulama sonuçları
- 4: 24. Saat uygulama sonuçları



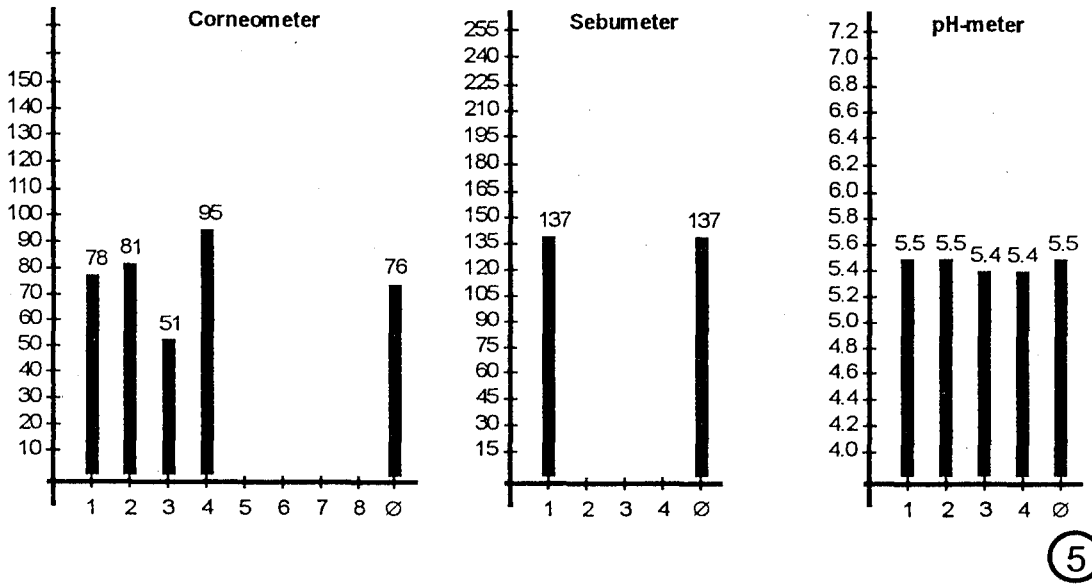
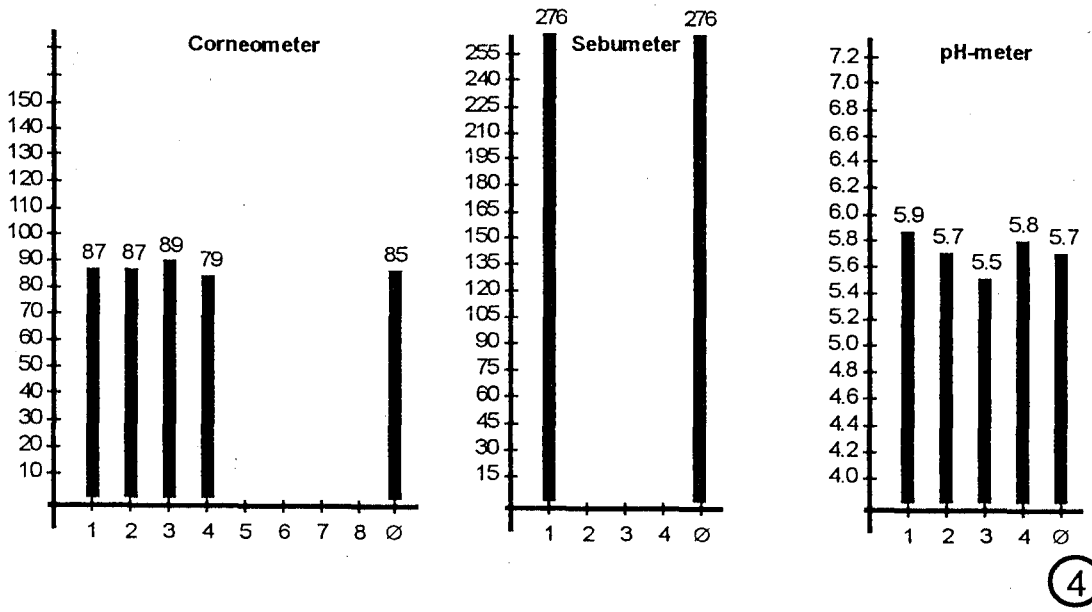
①



②

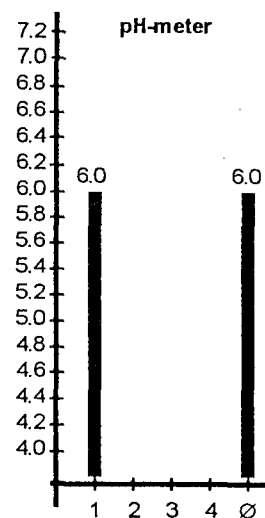
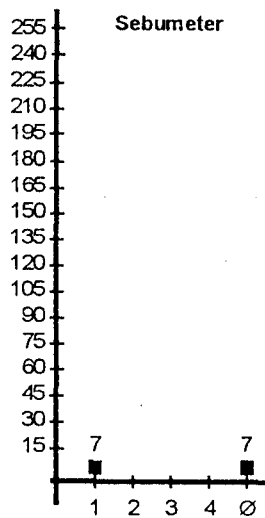
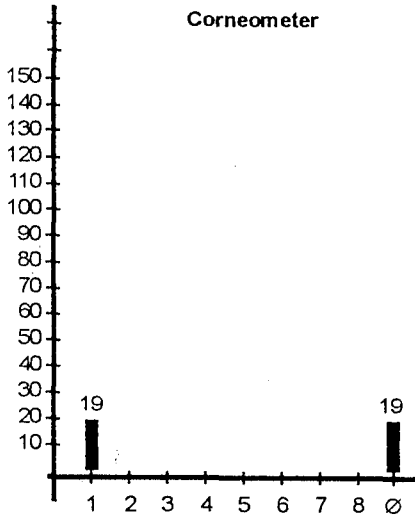


③

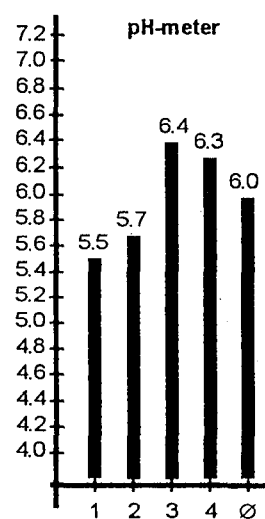
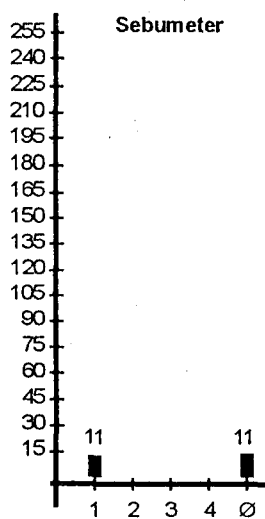
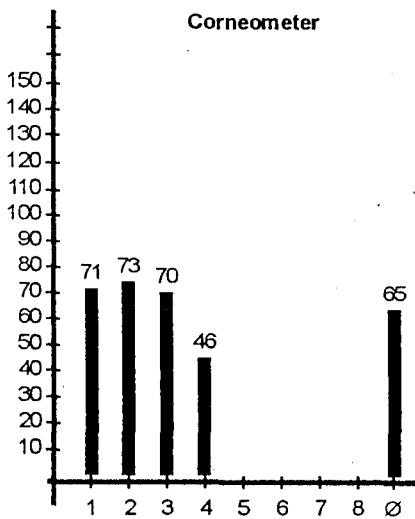


ŞEKİL 4.50 S.S 'NİN ALIN DEĞERLERİ

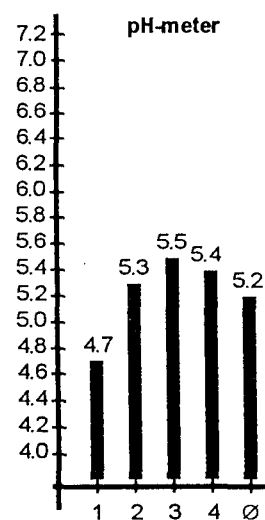
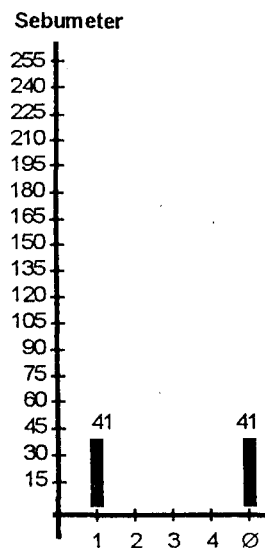
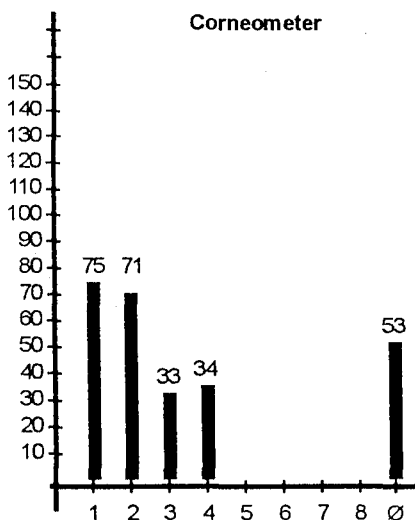
- 1: Bazal Değerler
- 2: 1. Hafta Değerleri
- 3: 2. Hafta Değerleri
- 4: 3. Hafta Değerleri
- 5: 4. Hafta Değerleri



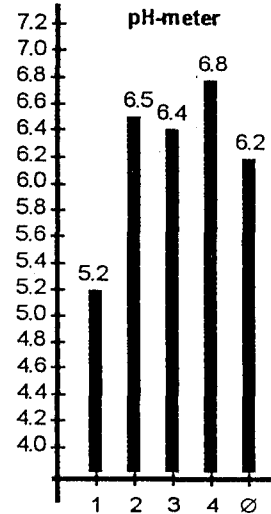
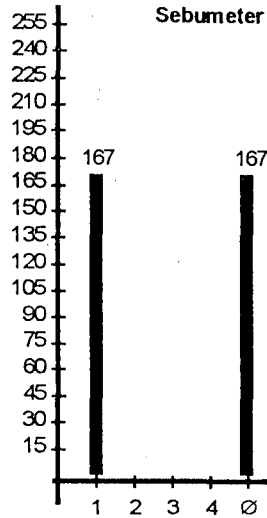
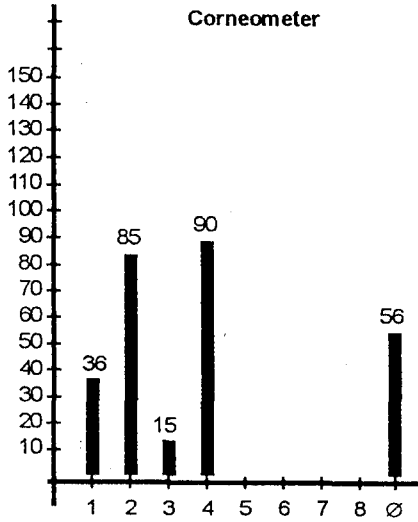
①



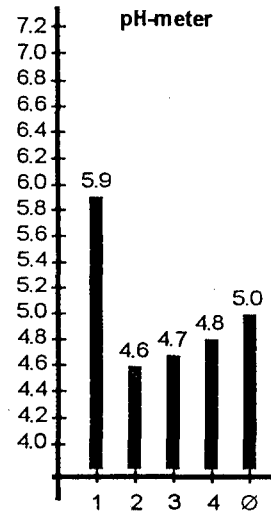
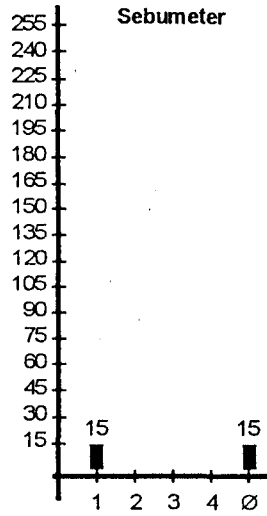
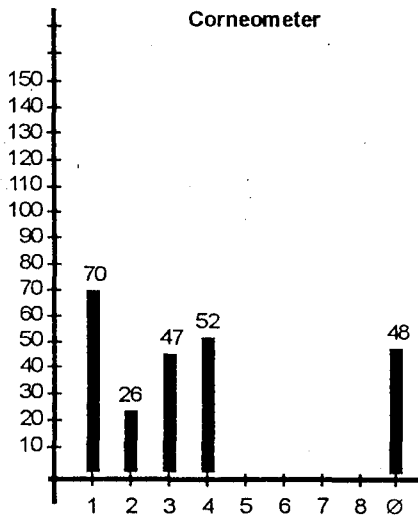
②



③



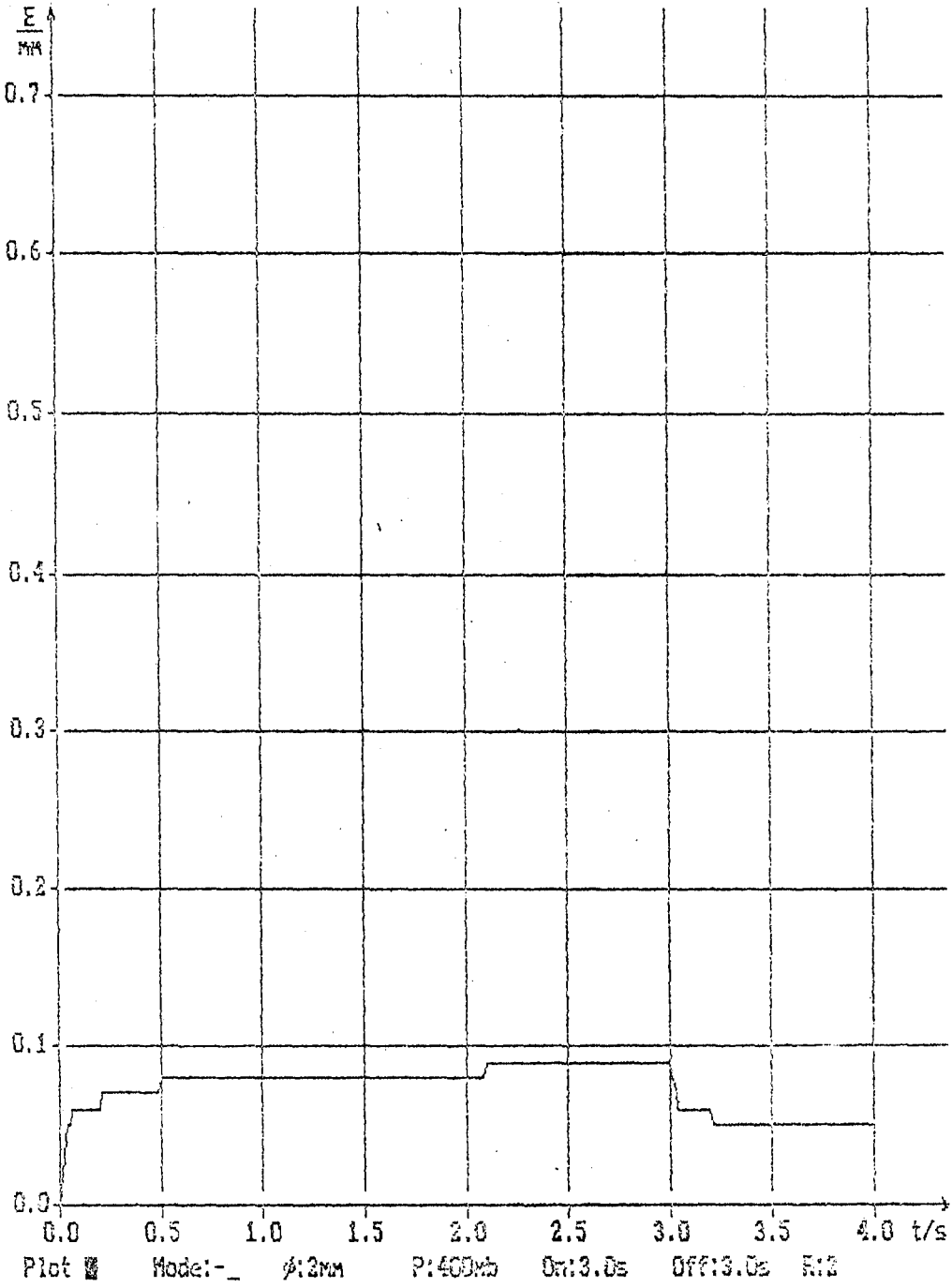
4



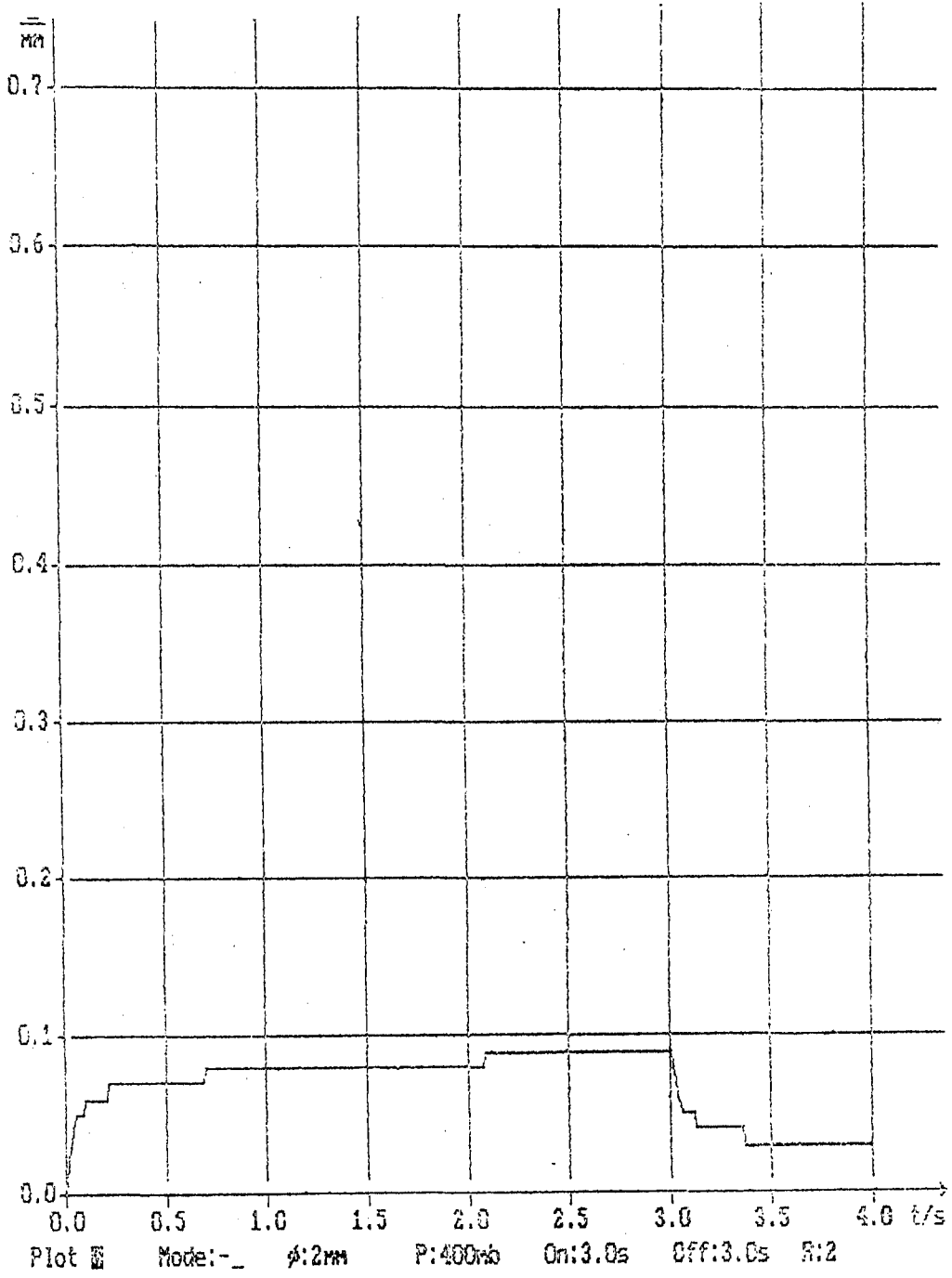
5

ŞEKİL 4.51 S.S 'NİN YANAK DEĞERLERİ

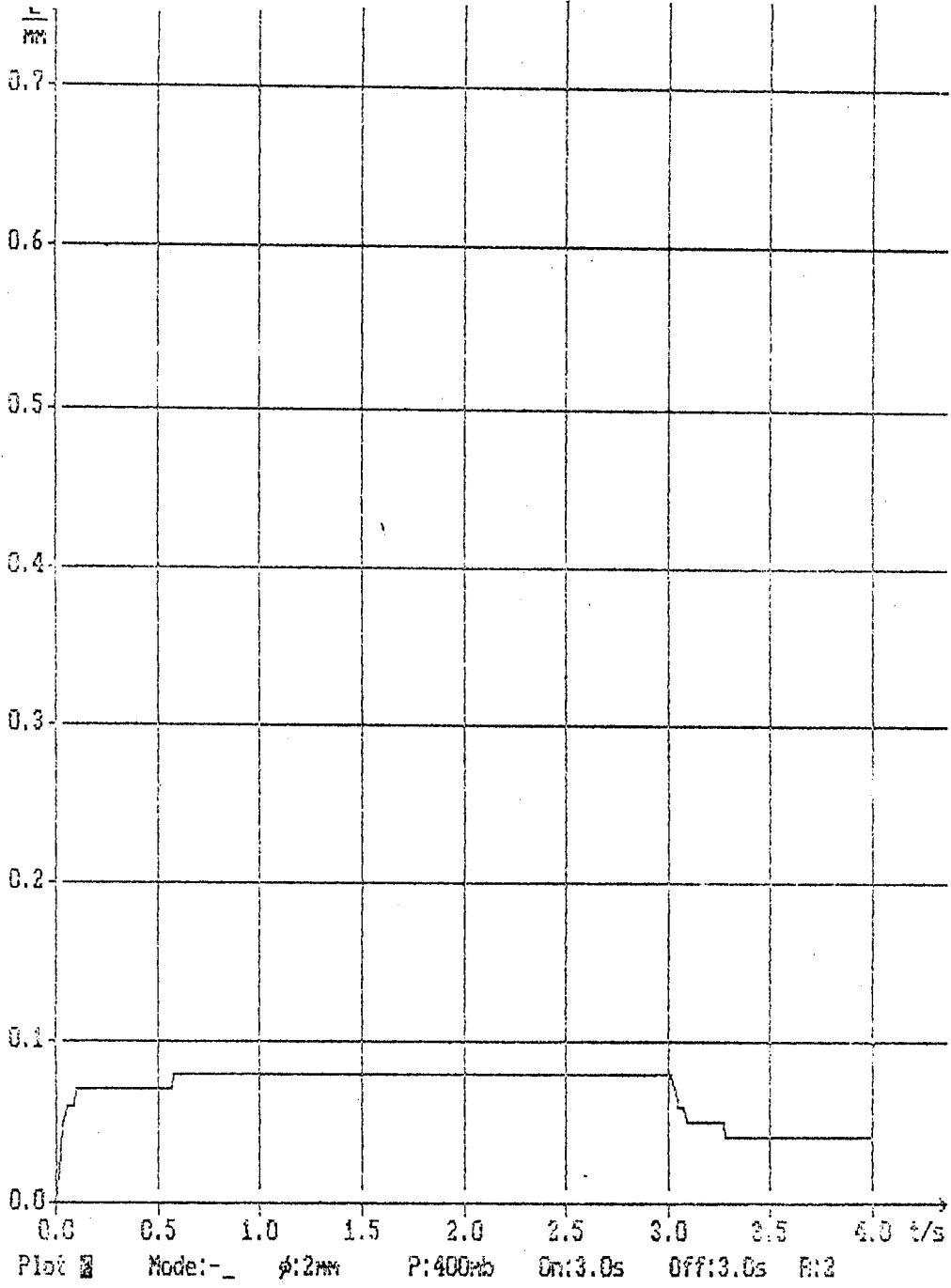
- 1: Bazal Değerler
- 2: 1. Hafta Değerleri
- 3: 2. Hafta Değerleri
- 4: 3. Hafta Değerleri
- 5: 4. Hafta Değerleri



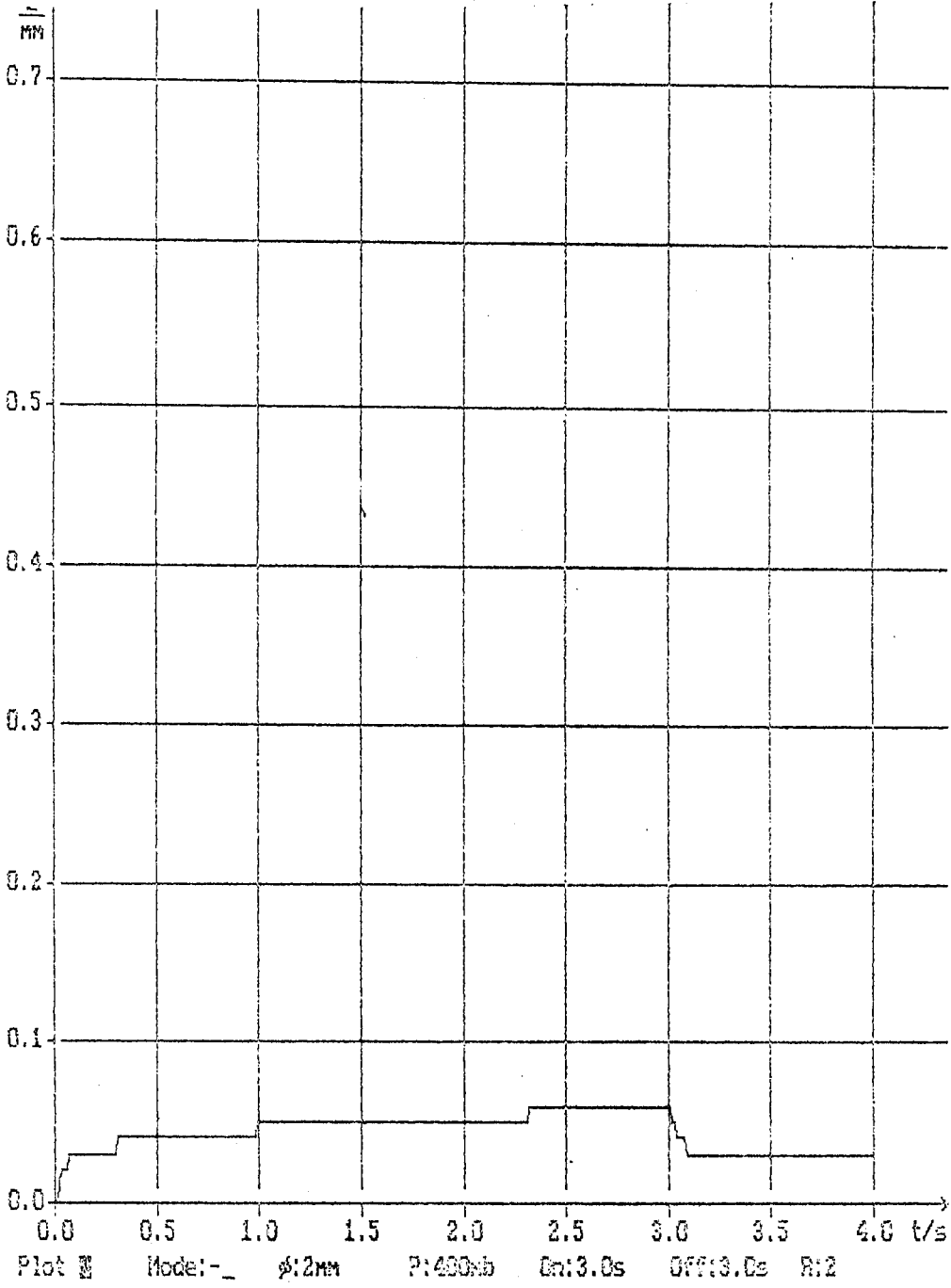
Şekil 4.52 S.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri a: Bazal



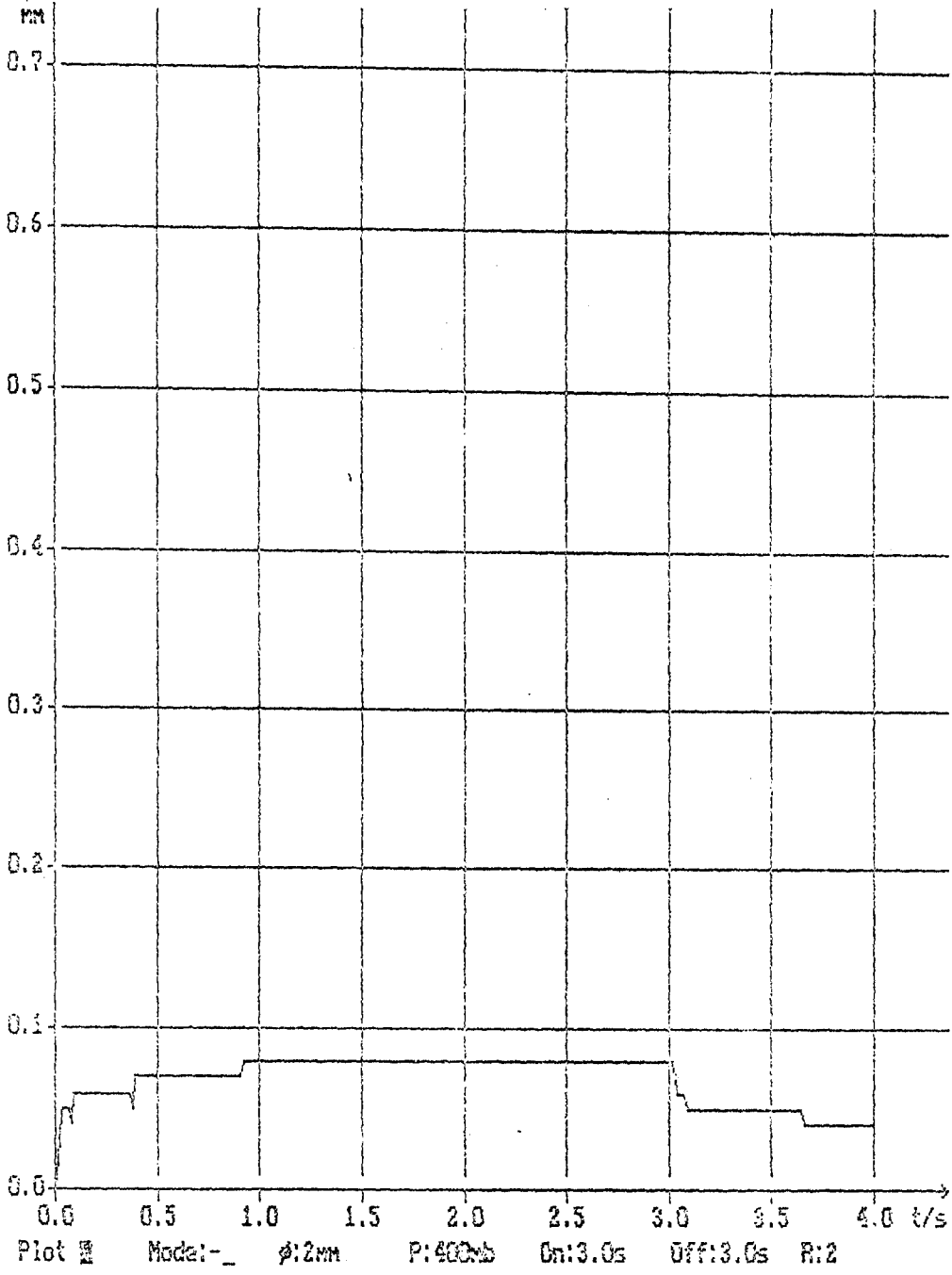
Şekil 4.52 S.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
b: 1. Hafta



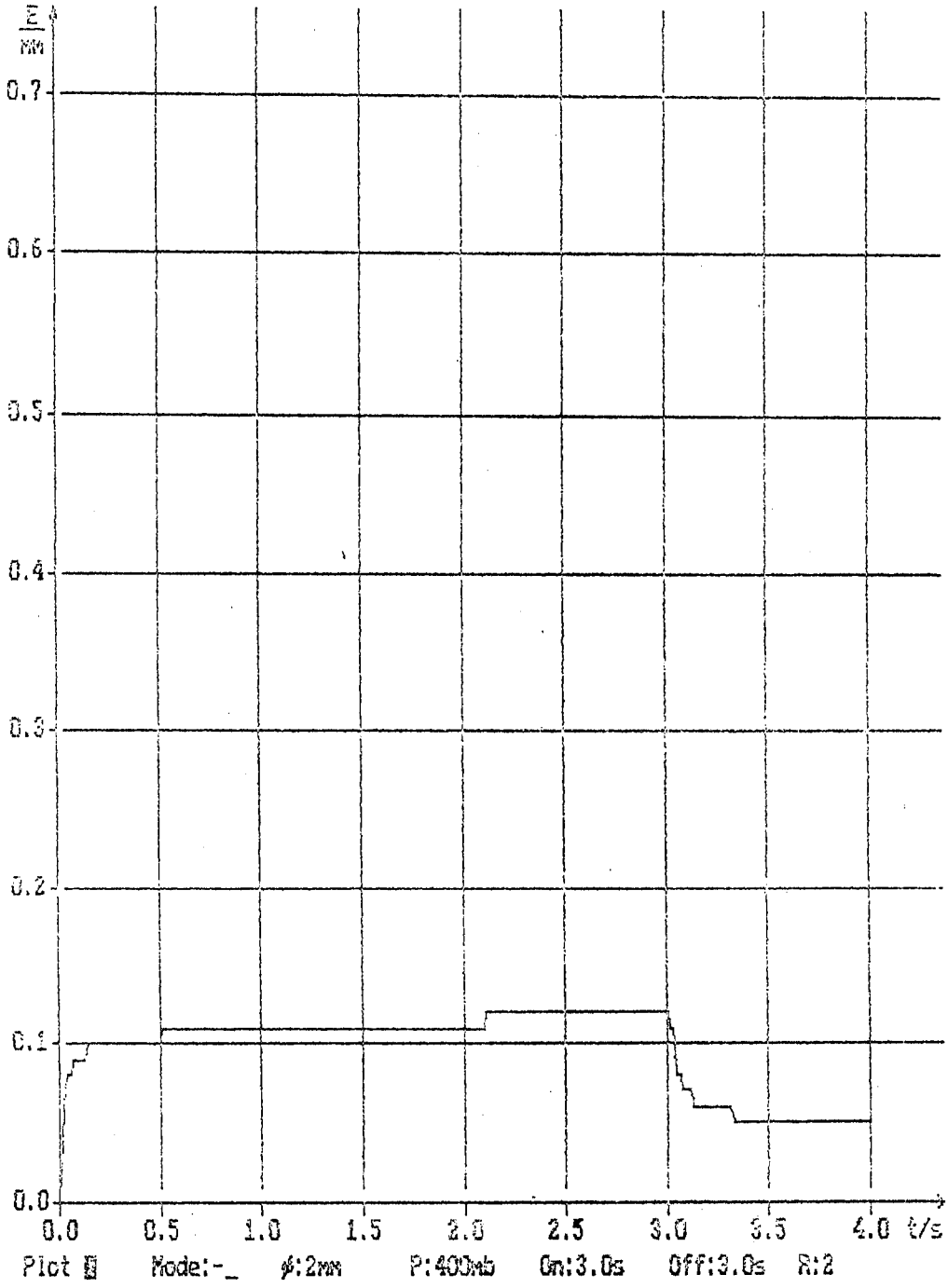
Şekil 4.52 S.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
c: 2. Hafta



Şekil 4.52 S.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
d: 3. Hafta



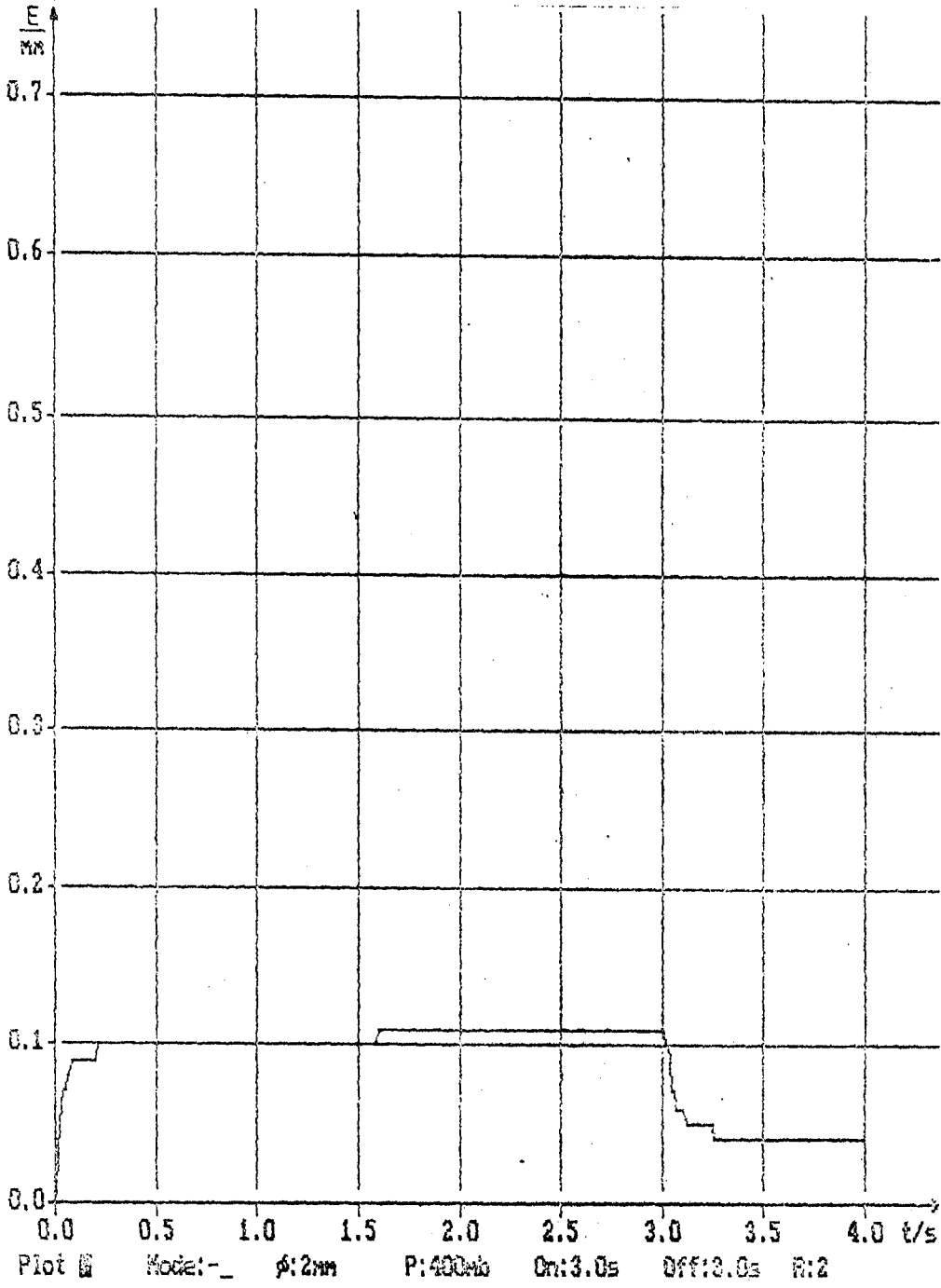
Şekil 4.52 S.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
e: 4. Hafta



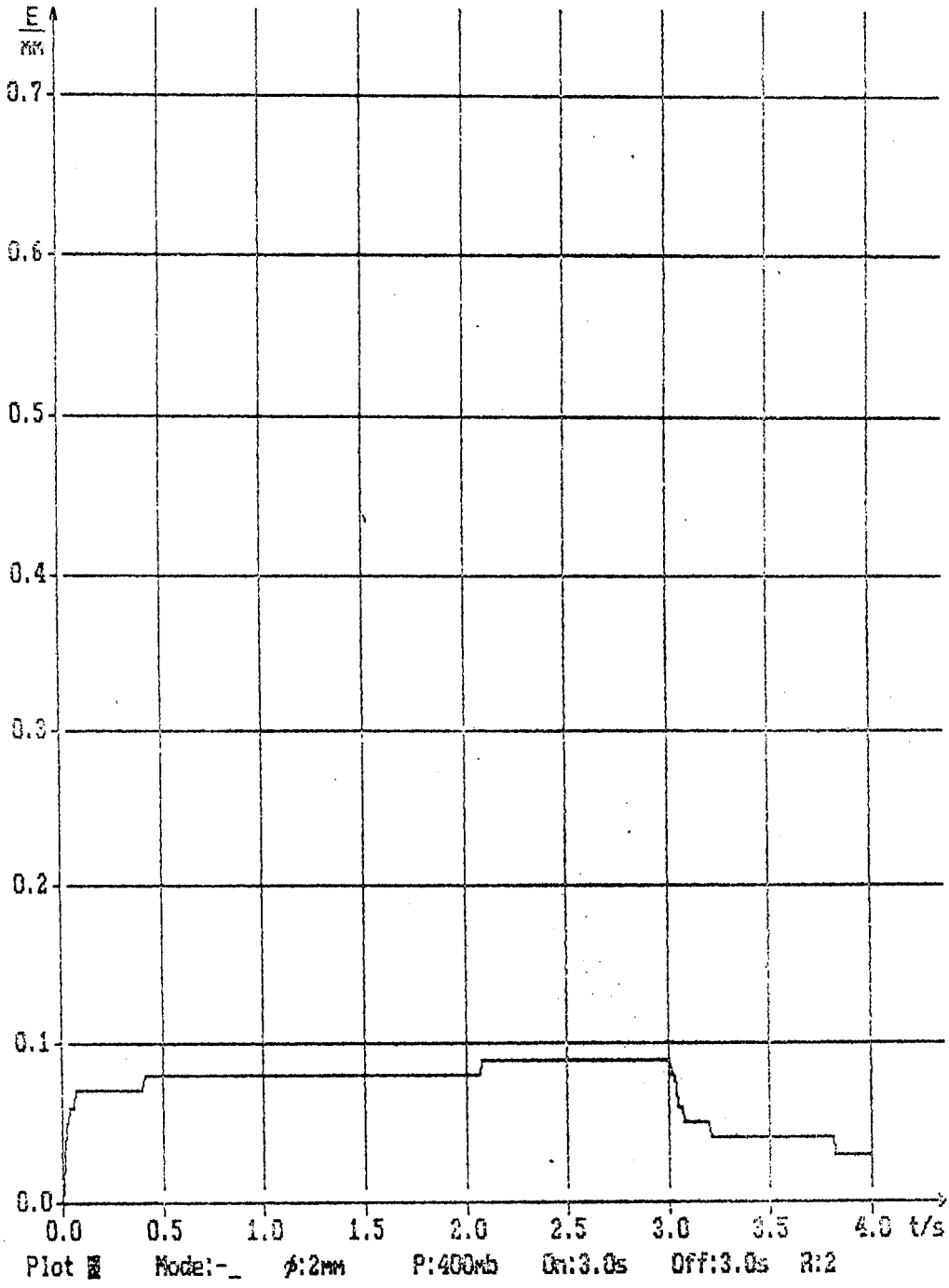
Şekil 4.53 S.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
a: Bazal



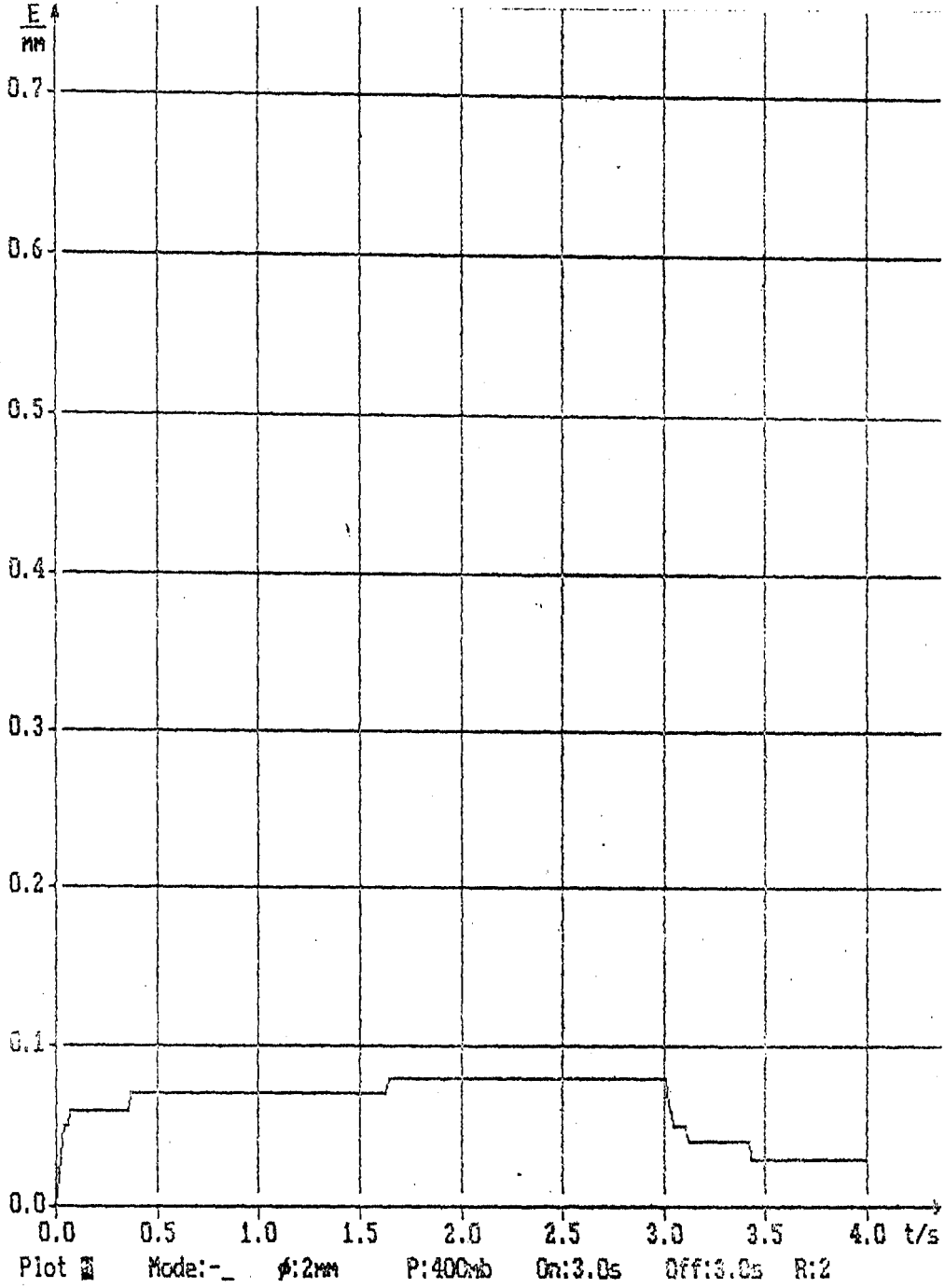
Şekil 4.53 S.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
b: 1. Hafta



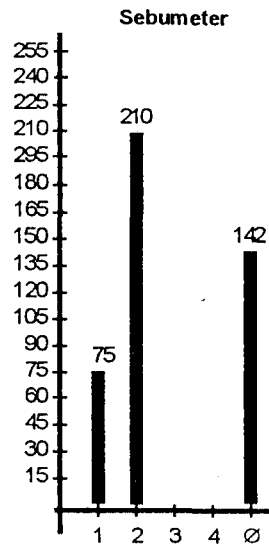
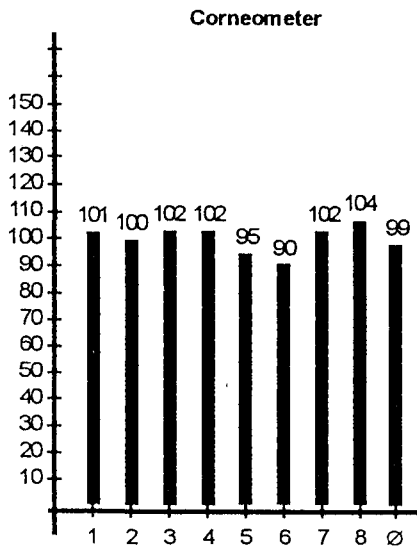
Şekil 4.53 S.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
c: 2. Hafta



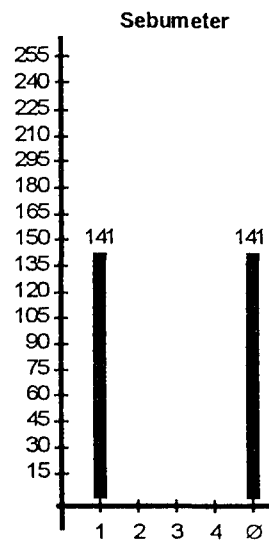
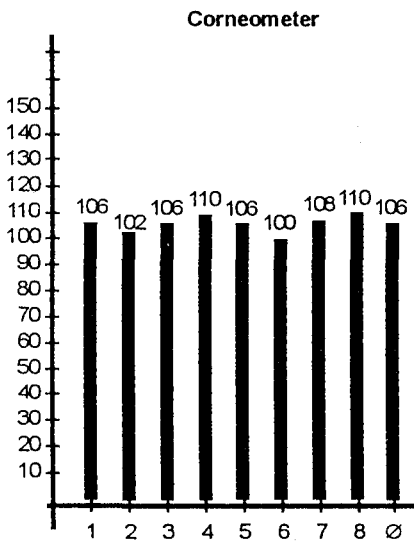
Şekil 4.53 S.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
d: 3. Hafta



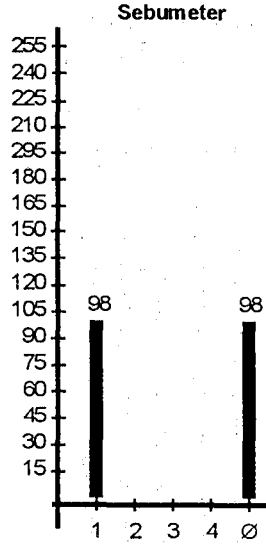
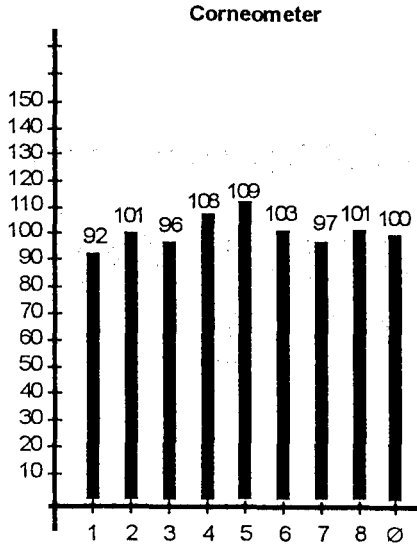
Şekil 4.53 S.S. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
e: 4. Hafta



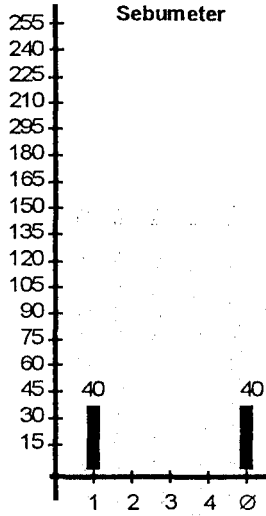
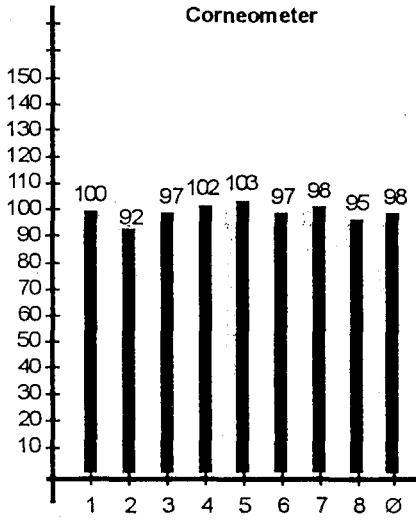
1



2



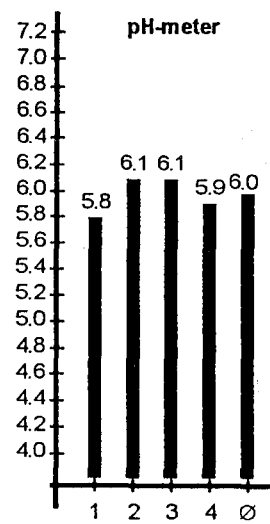
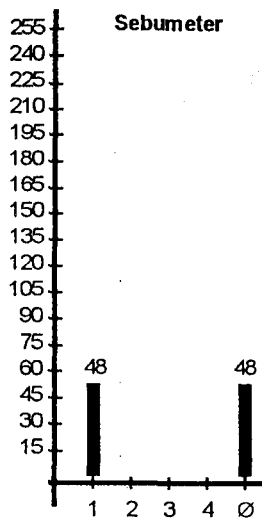
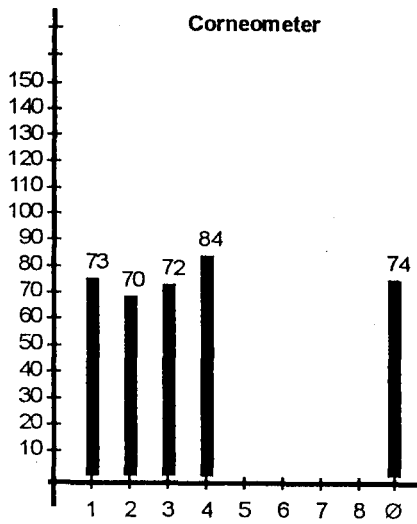
3



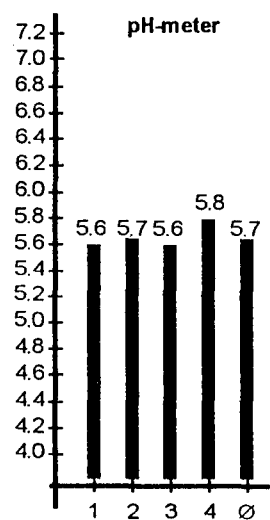
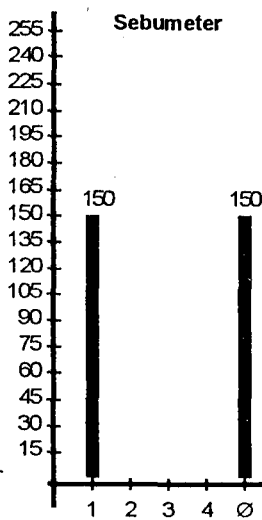
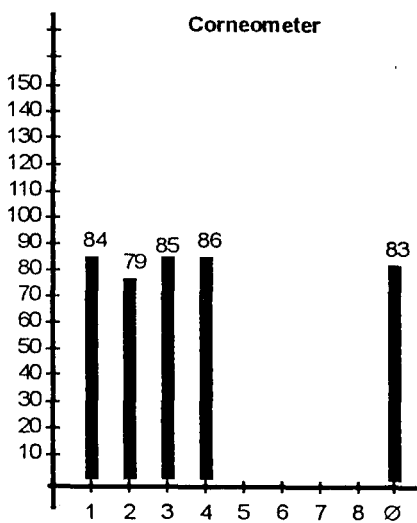
4

ŞEKİL 4.54 S.H'nin 1 Günlük Multipl Emülsiyon Uygulamasındaki Cilt Nemi ve Sebun Değerleri

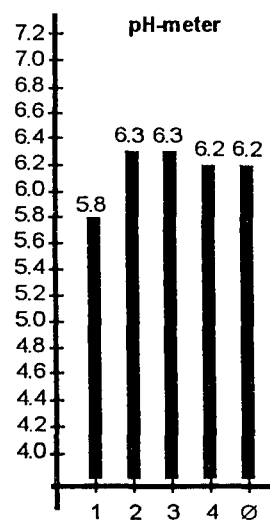
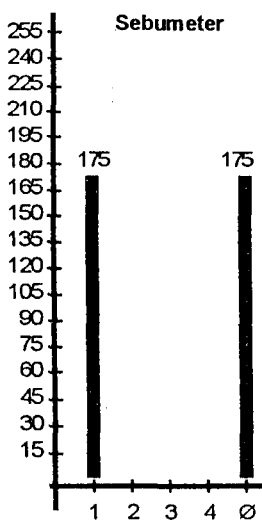
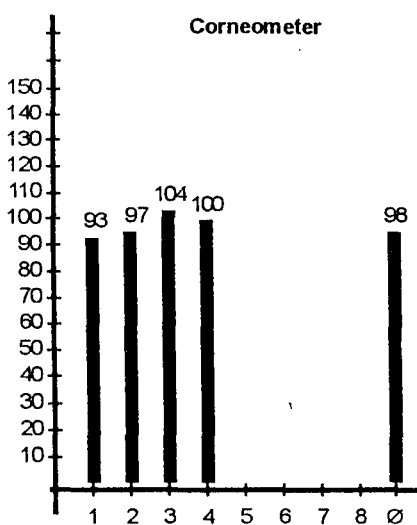
- 1: 1. Saat uygulama sonuçları
- 2: 3. Saat uygulama sonuçları
- 3: 6. Saat uygulama sonuçları
- 4: 24. Saat uygulama sonuçları



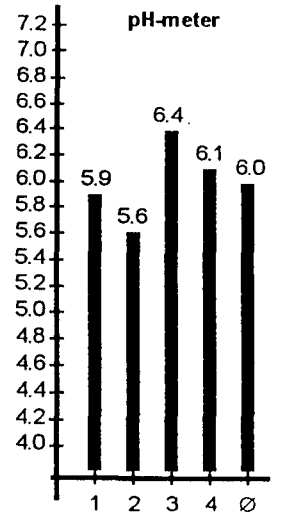
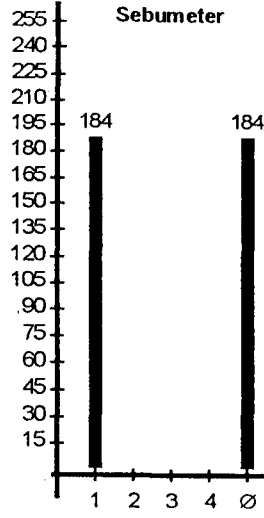
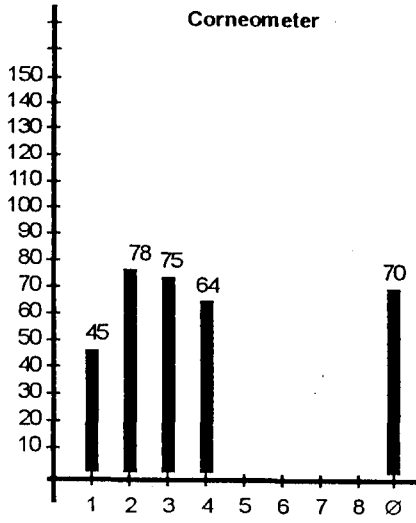
①



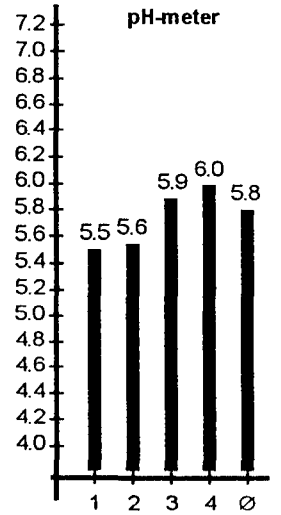
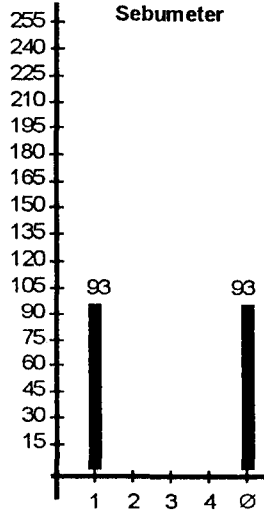
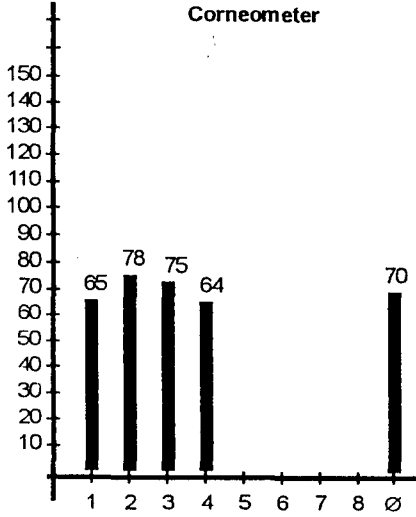
②



③



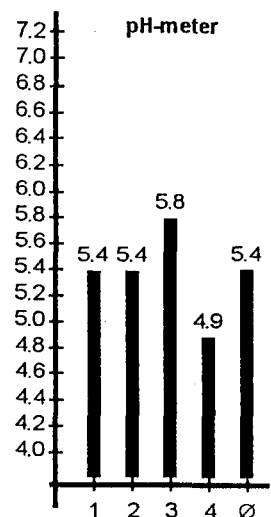
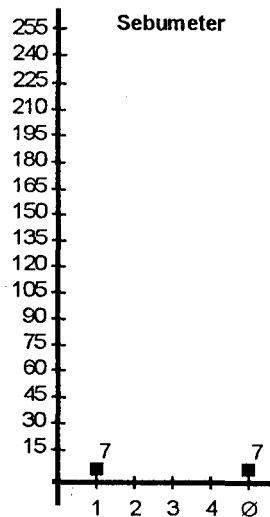
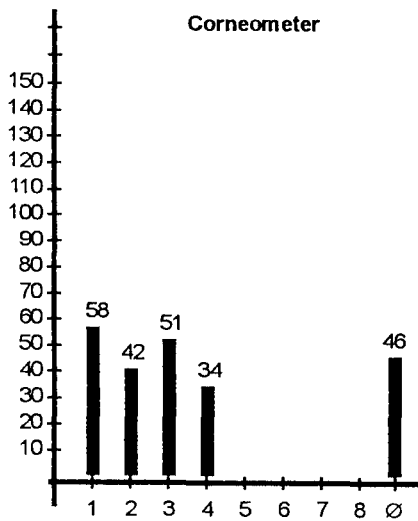
4



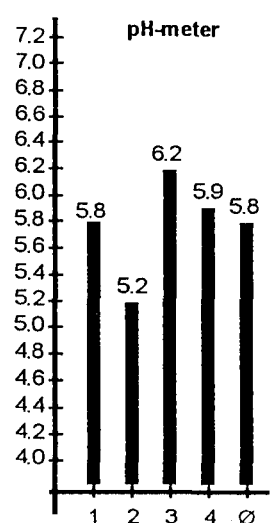
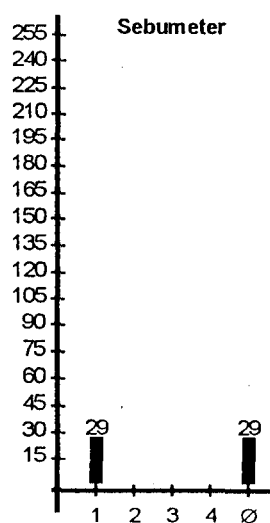
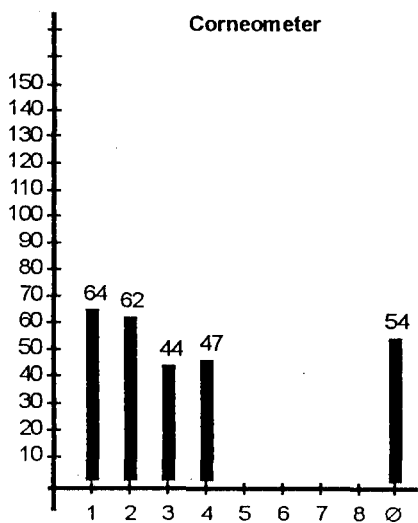
5

ŞEKİL 4.55 S.H 'NİN ALIN DEĞERLERİ

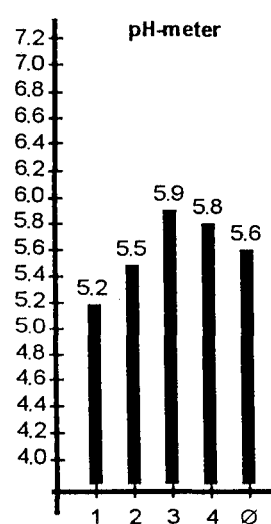
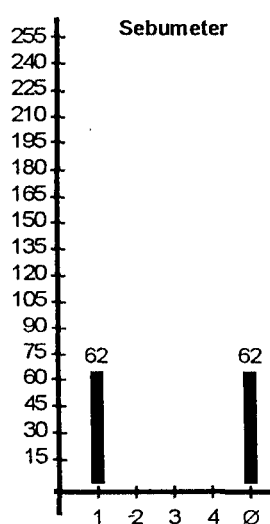
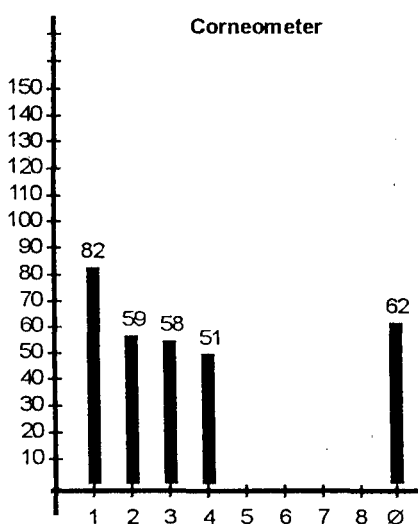
- 1: Bazal Değerler
- 2: 1. Hafta Değerleri
- 3: 2. Hafta Değerleri
- 4: 3. Hafta Değerleri
- 5: 4. Hafta Değerleri



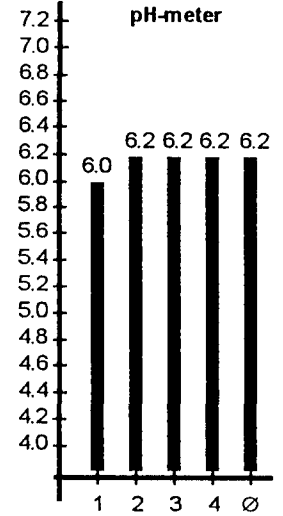
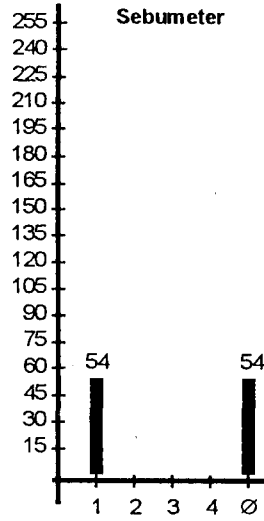
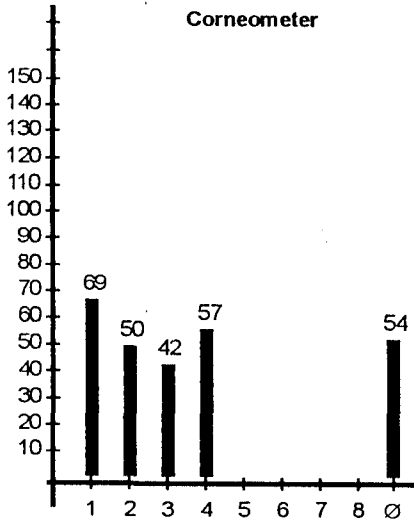
①



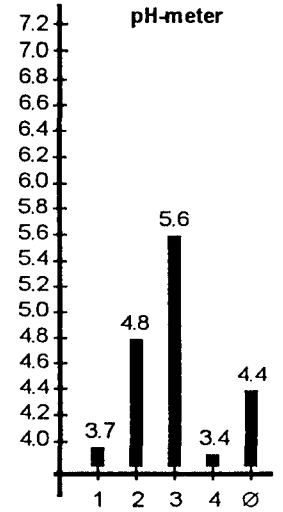
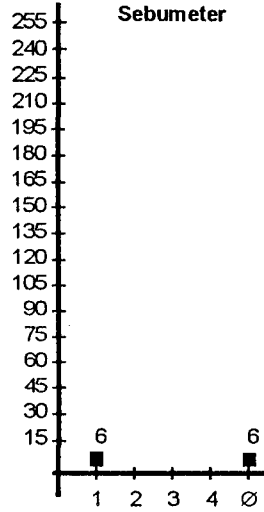
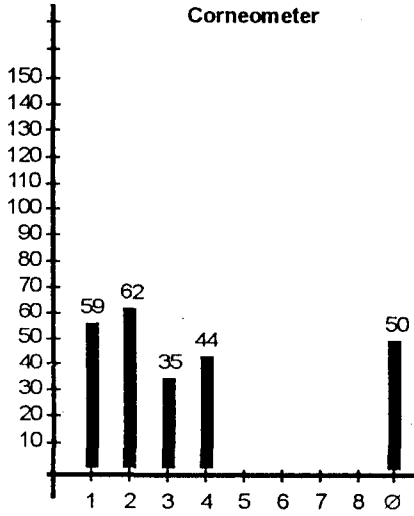
②



③



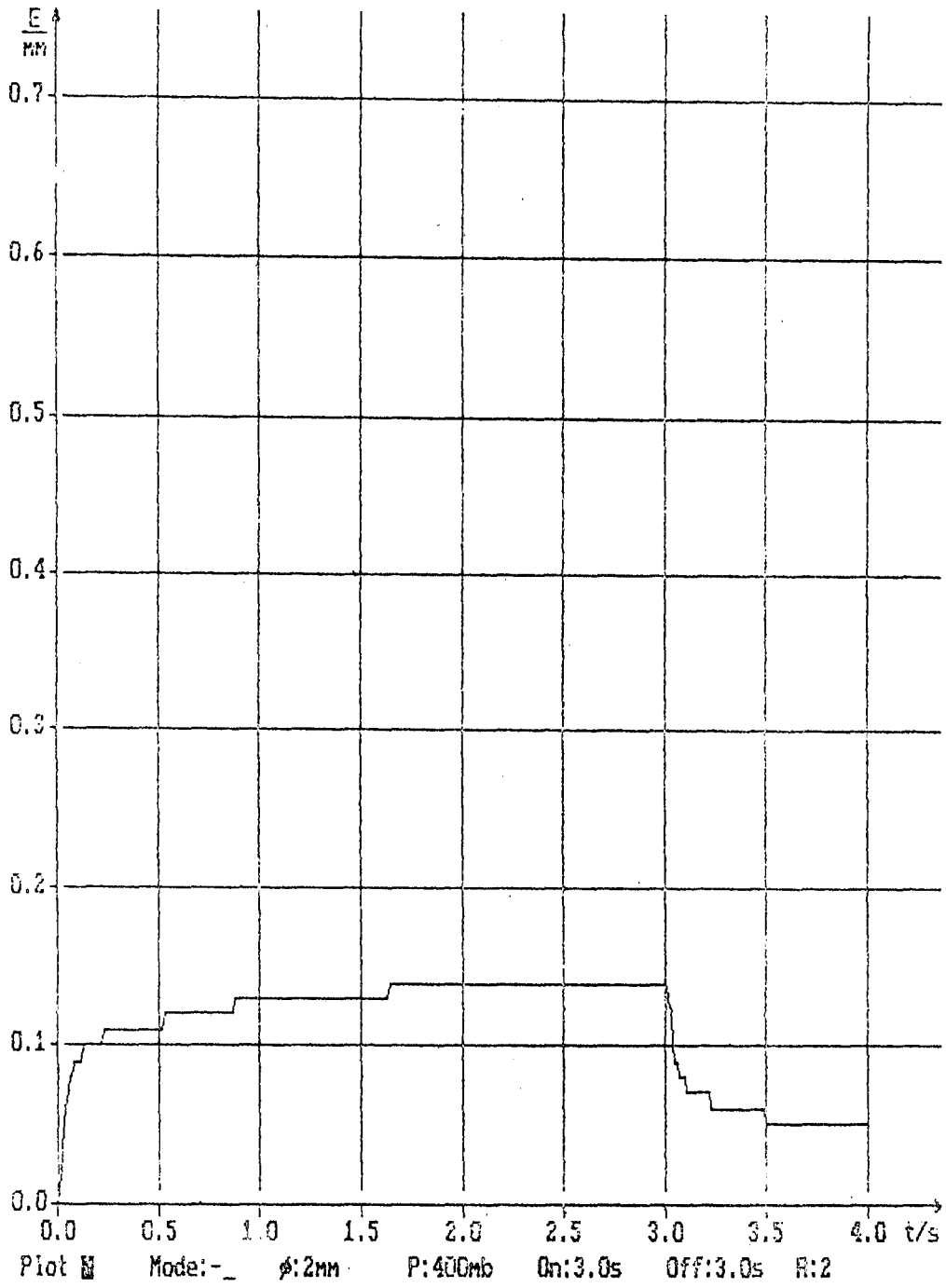
④



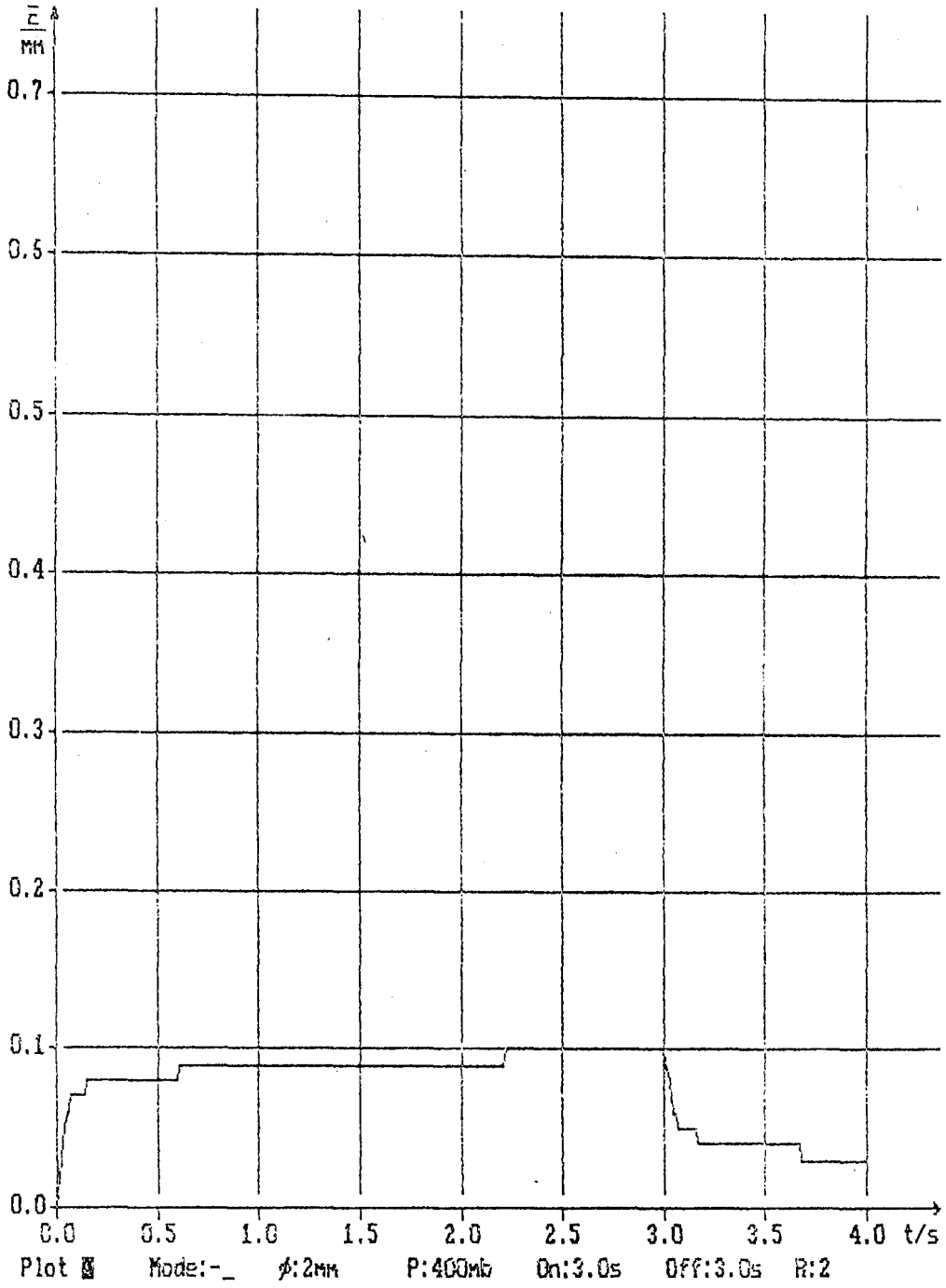
⑤

ŞEKİL 4.56 S.H 'NİN YANAK DEĞERLERİ

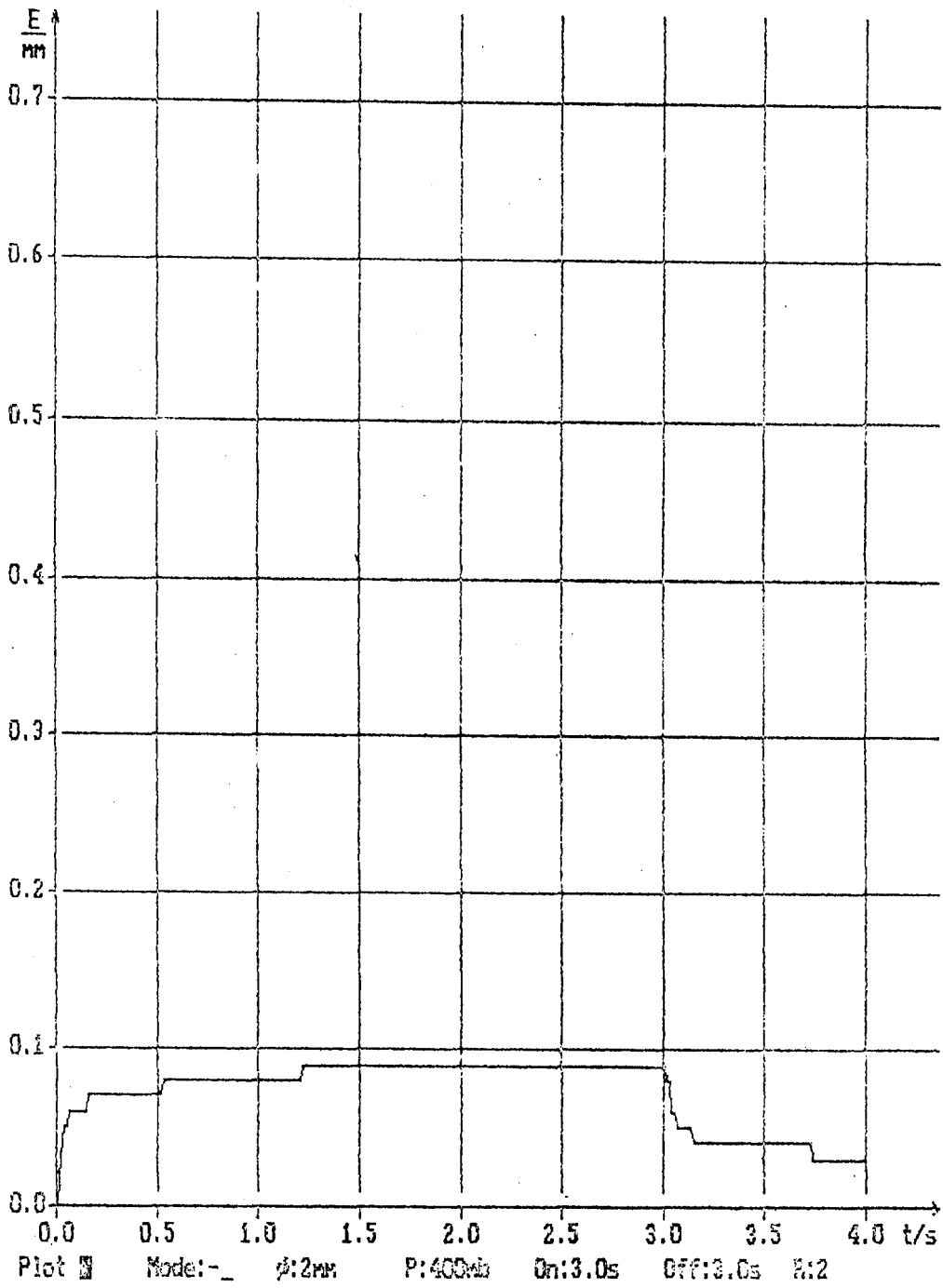
- 1: Bazal Değerler
- 2: 1. Hafta Değerleri
- 3: 2. Hafta Değerleri
- 4: 3. Hafta Değerleri
- 5: 4. Hafta Değerleri



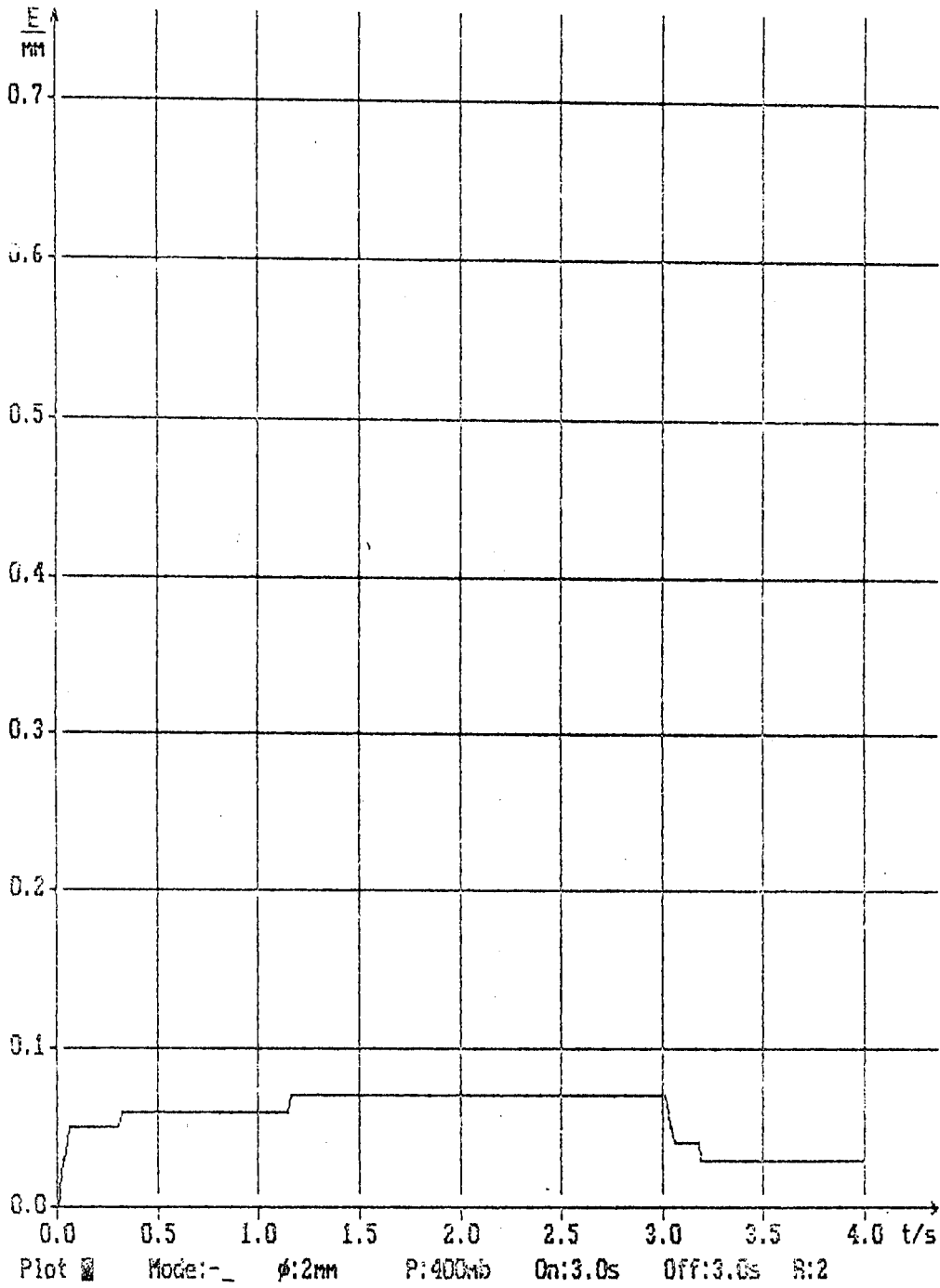
Şekil 4.57 S.H. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Eide Edilen Eğri
a: Bazal



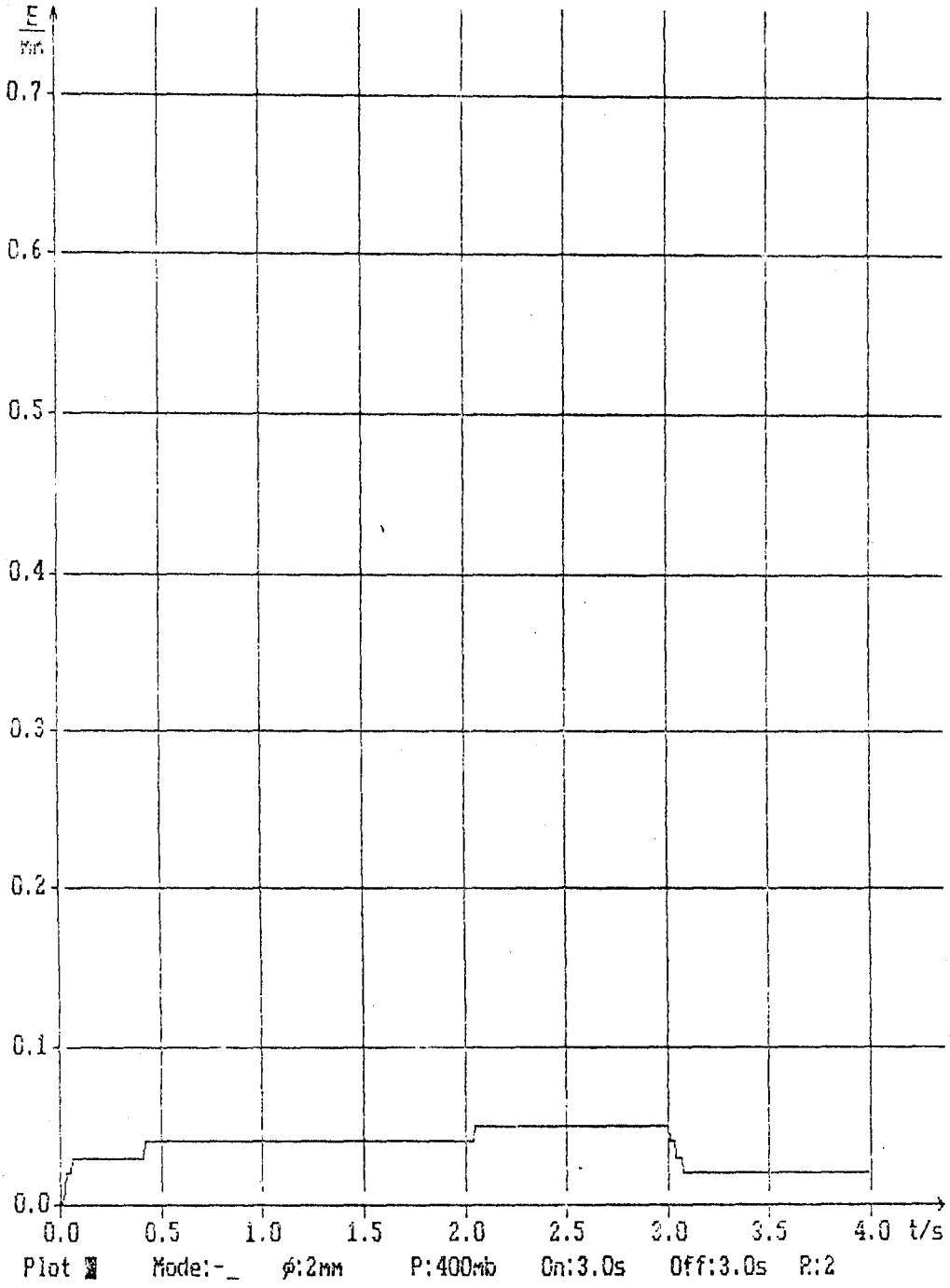
Şekil 4.57 S.H. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
b: 1. Hafta



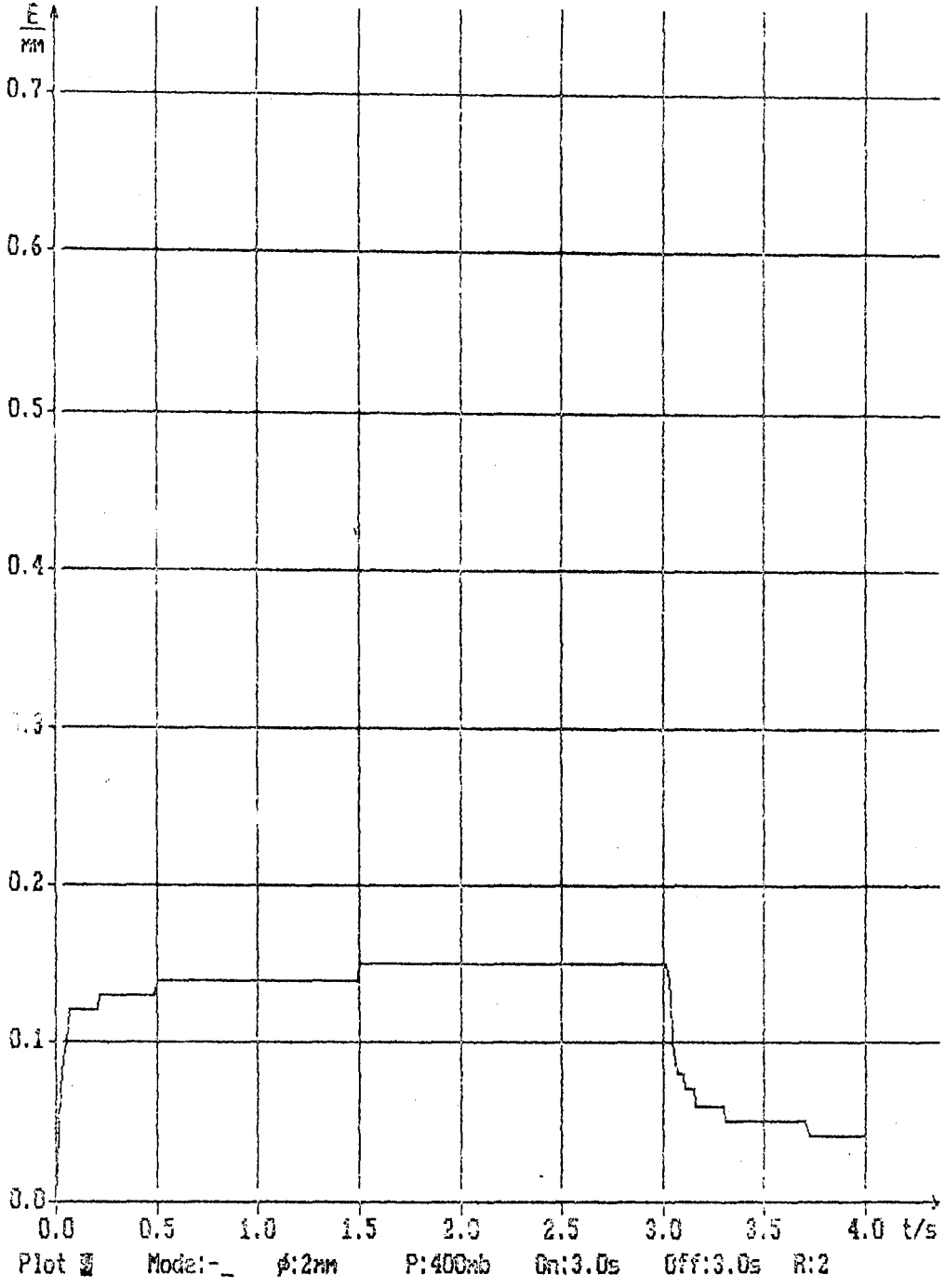
Şekil 4.57 S.H. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
c: 2. Hafta



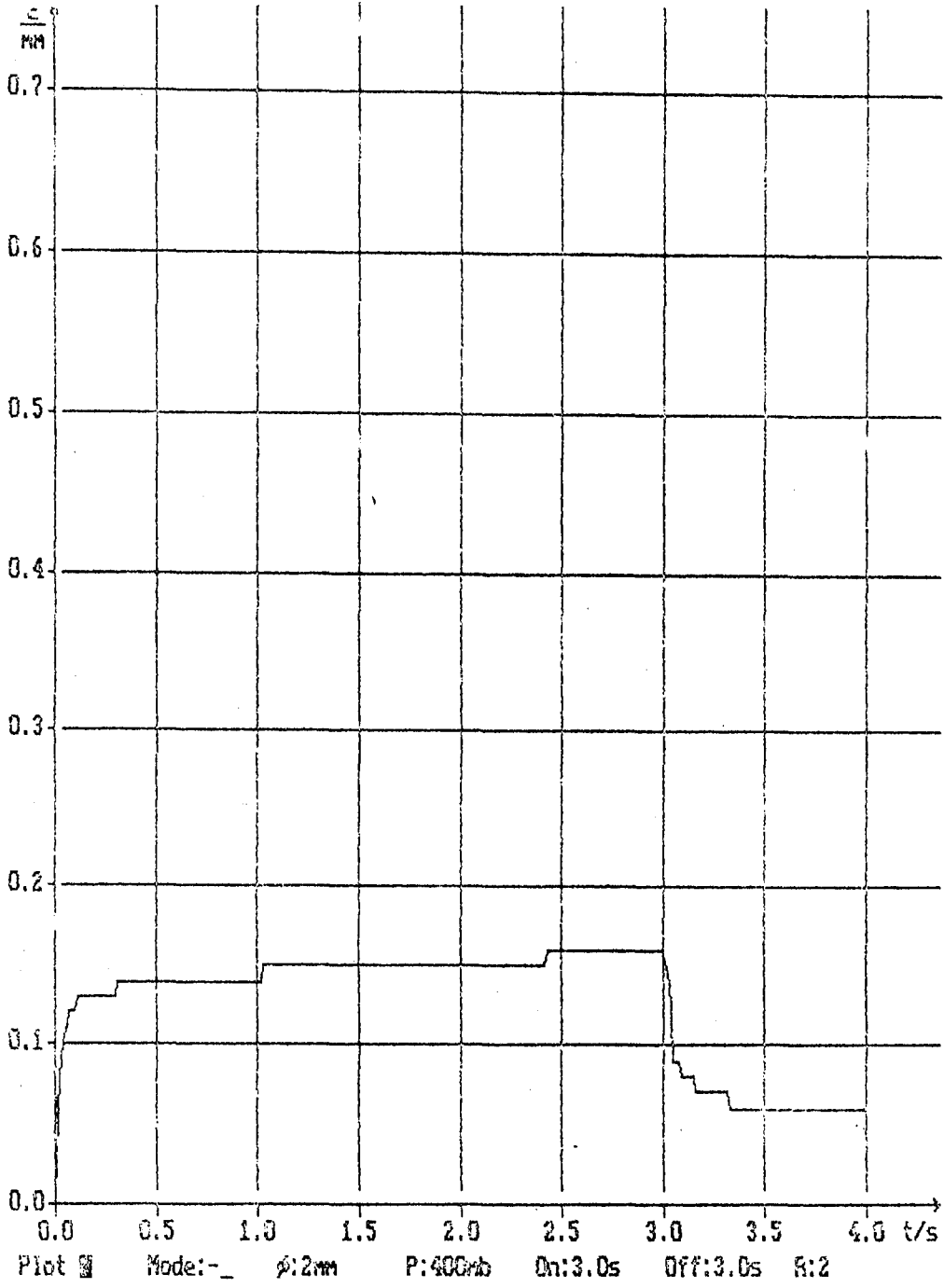
Şekil 4.57 S.H. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Eide Edilen Eğri
d: 3. Hafta



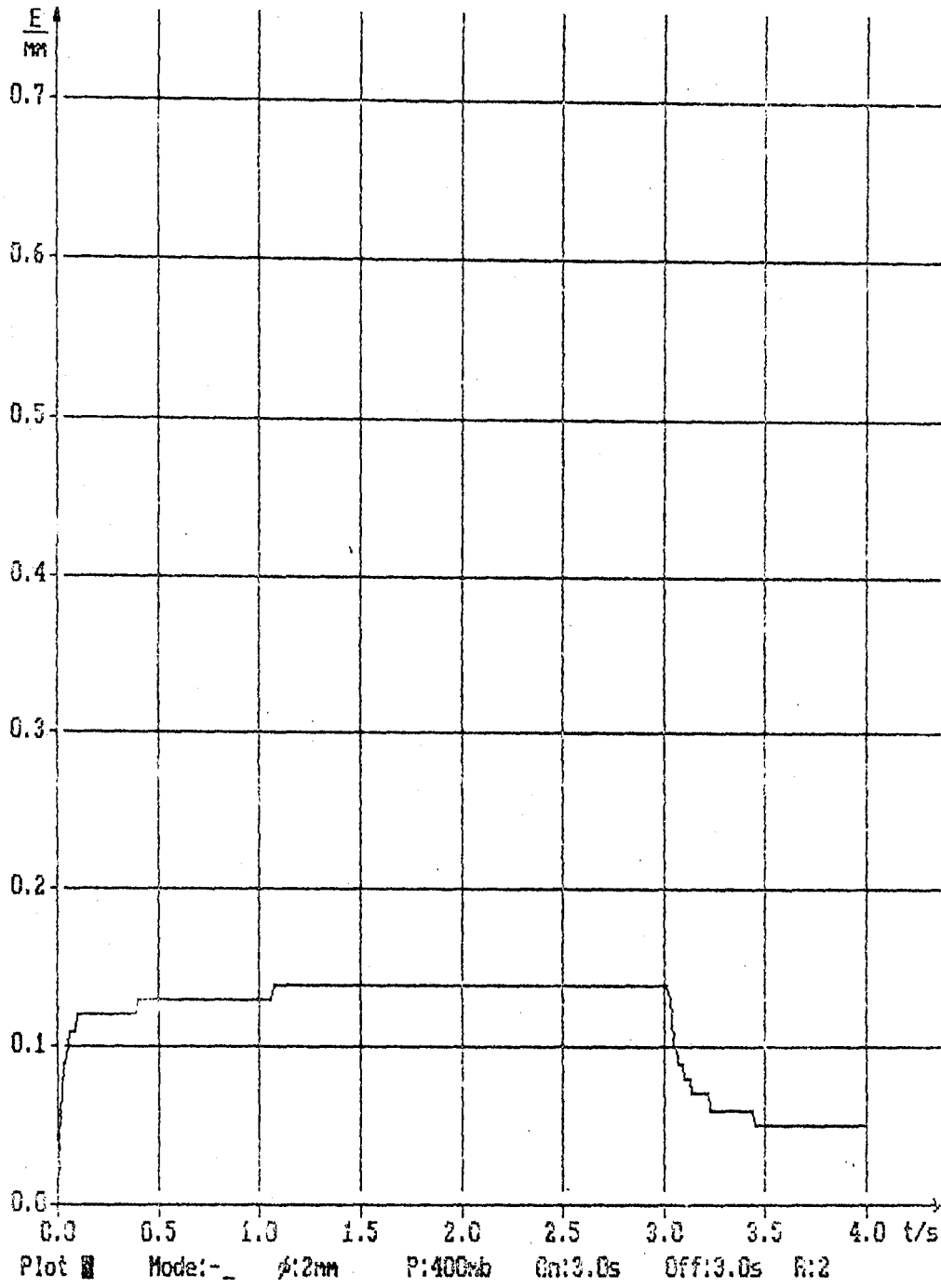
Şekil 4.57 S.H. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
e: 4. Hafta



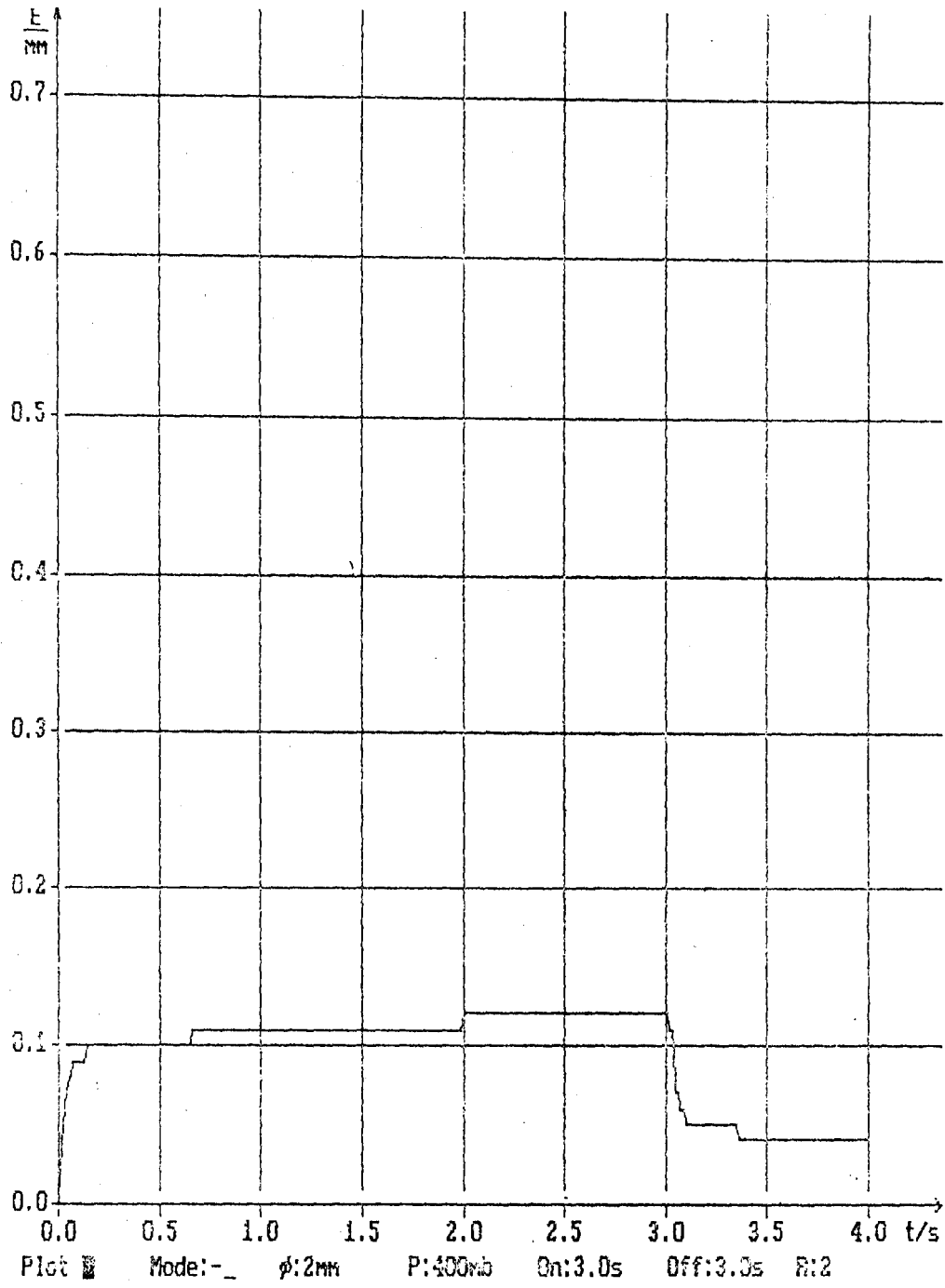
Şekil 4.58 S.H. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
a: Bazal



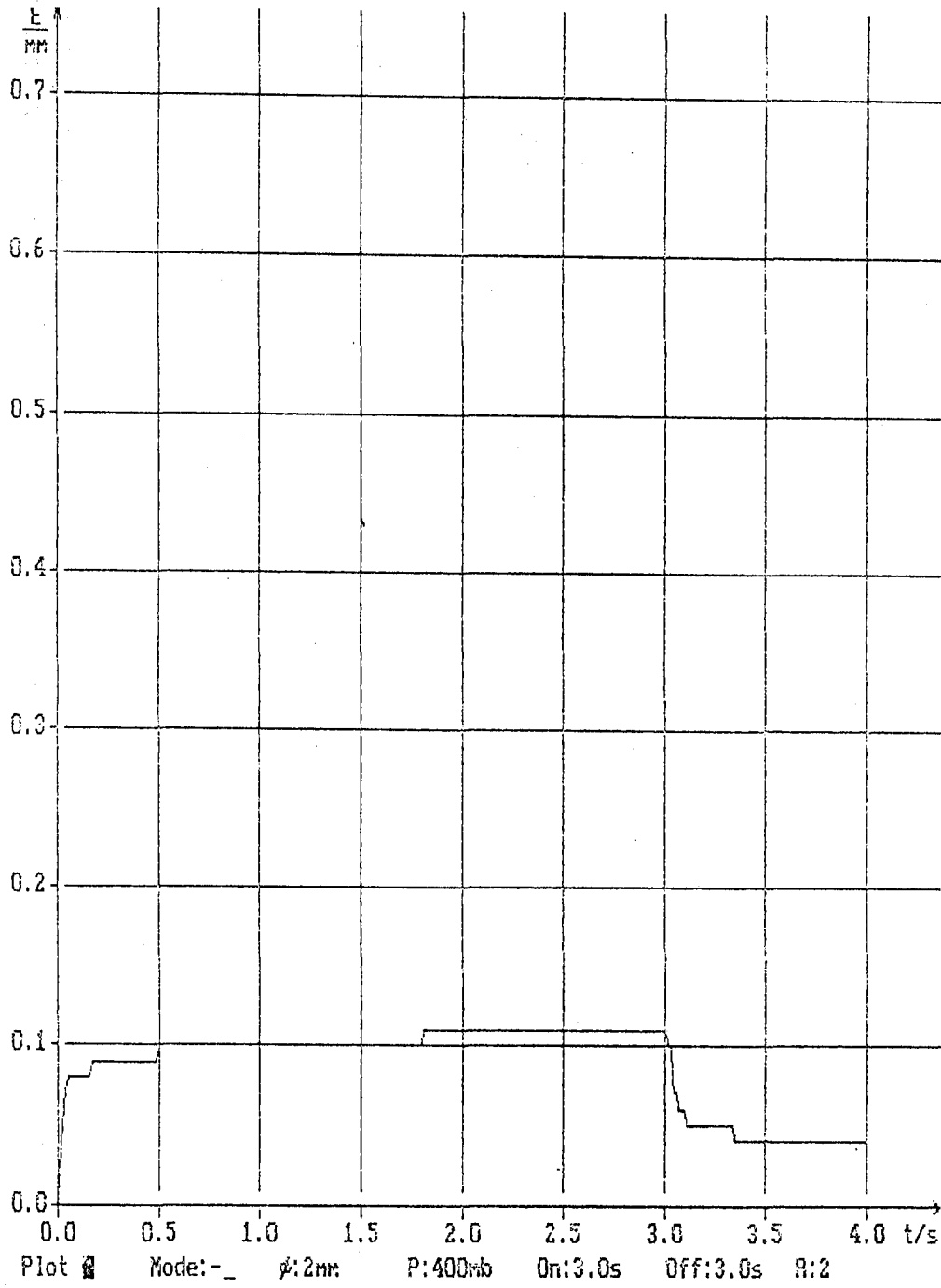
Şekil 4.58 S.H. 'nin Multipl; Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
b: 1. Hafta



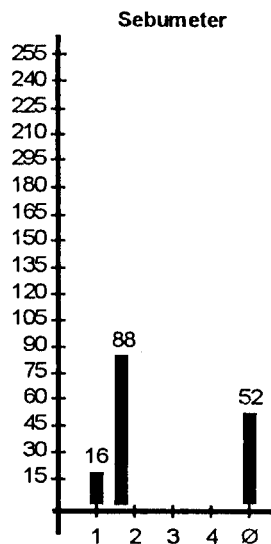
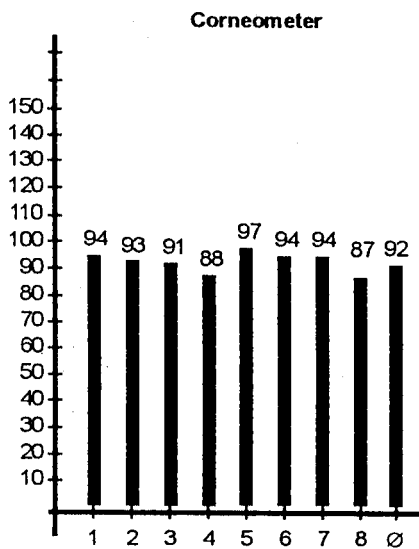
Şekil 4.58 S.H. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Eide Edilen Eğri
c: 2. Hafta



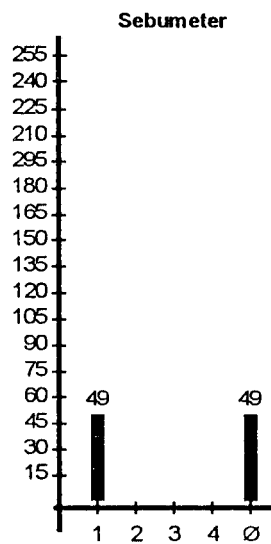
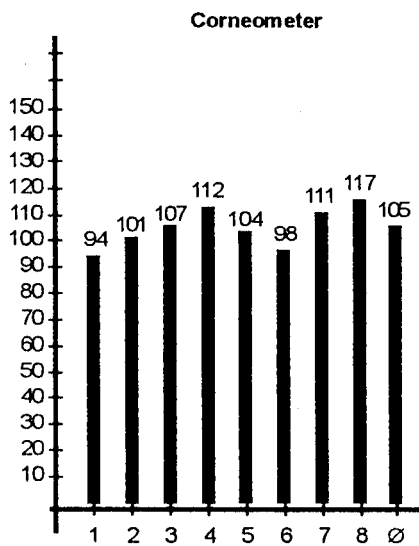
Şekil 4.58 S.H. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
d: 3. Hafta



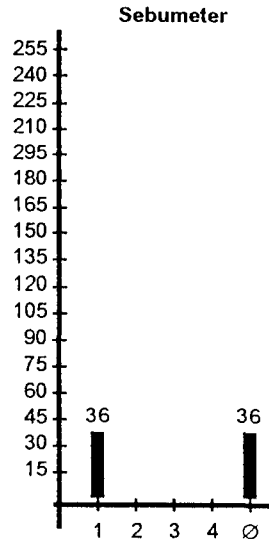
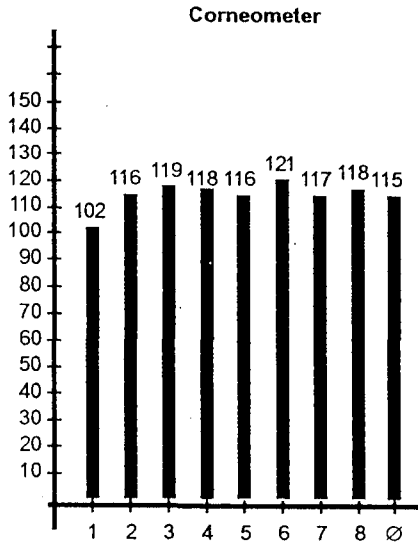
Şekil 4.58 S.H. 'nin Multipli Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
e: 4. Hafta



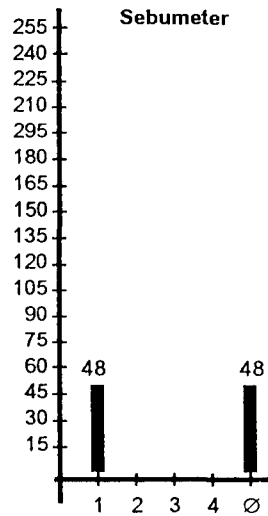
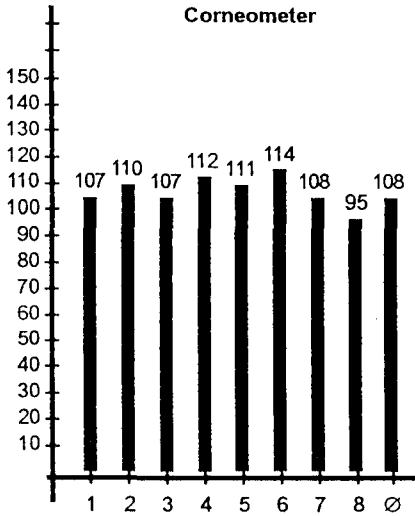
1



2



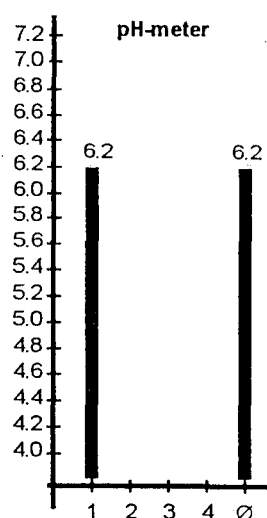
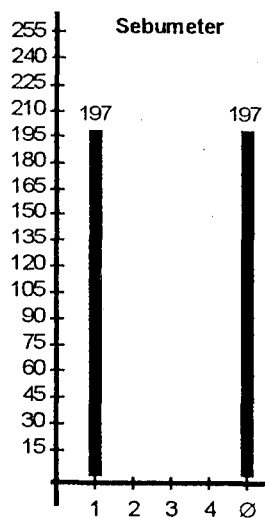
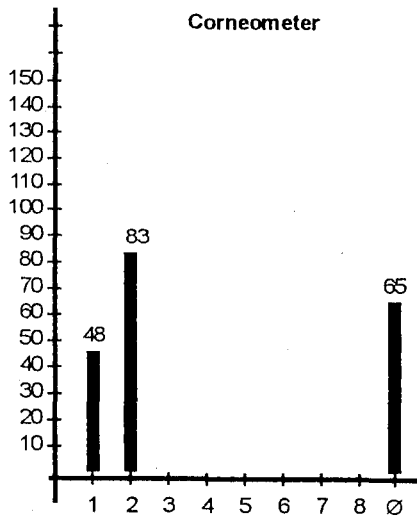
3



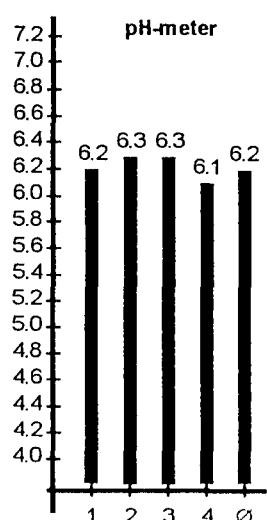
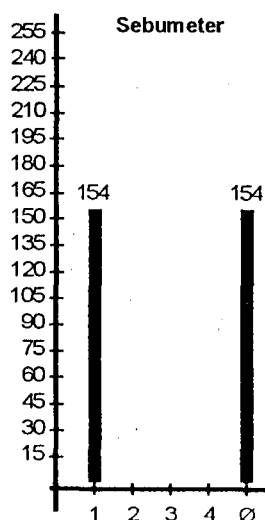
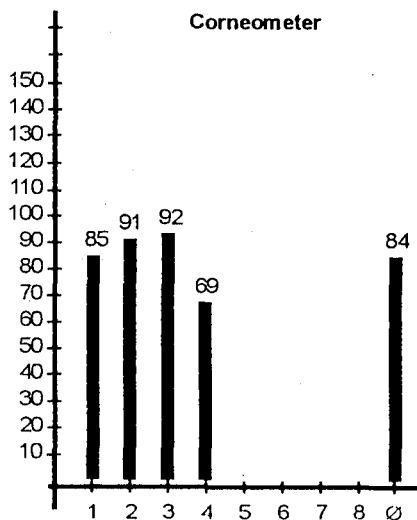
4

ŞEKİL 4.59 G.K 'nin 1 Günlük Multipl Emülsiyon Uygulamasındaki Cilt Nemi ve Sebun Değerleri

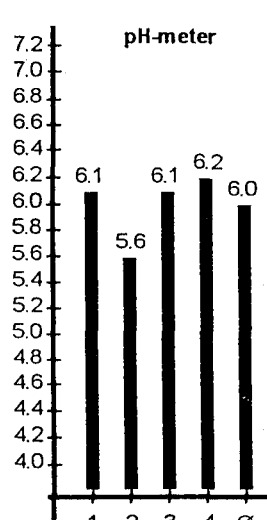
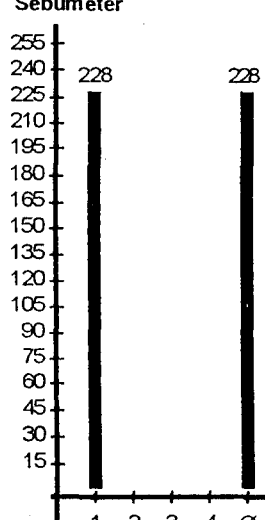
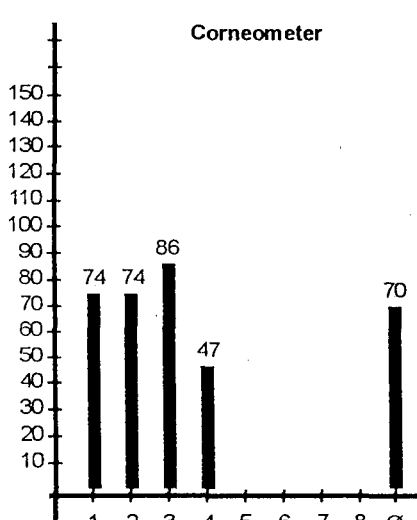
- 1: 1. Saat uygulama sonuçları
- 2: 3. Saat uygulama sonuçları
- 3: 6. Saat uygulama sonuçları
- 4: 24. Saat uygulama sonuçları



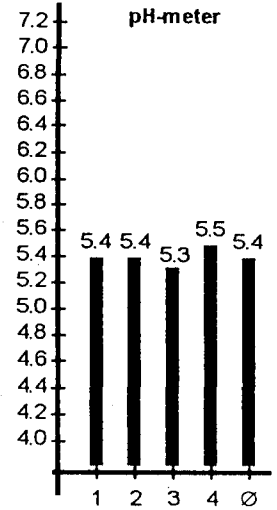
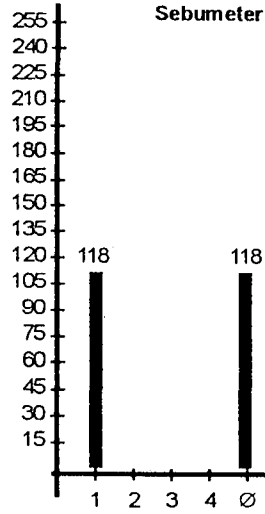
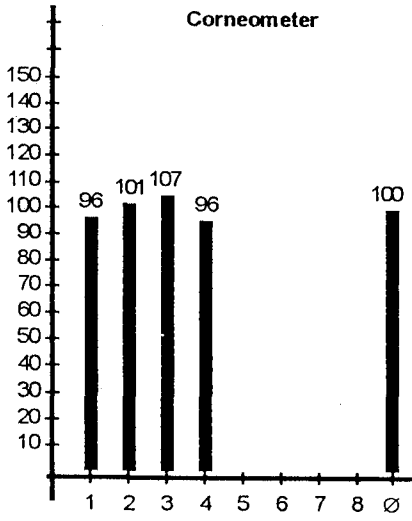
①



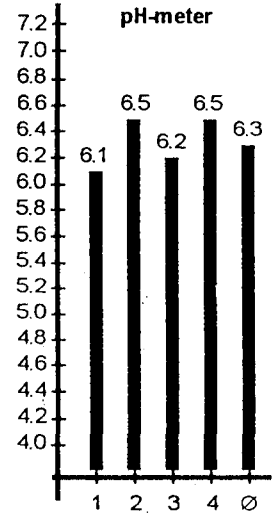
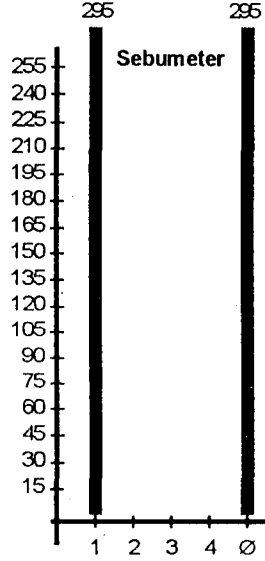
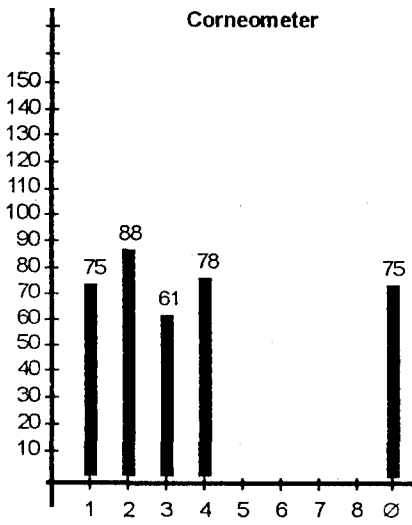
②



③



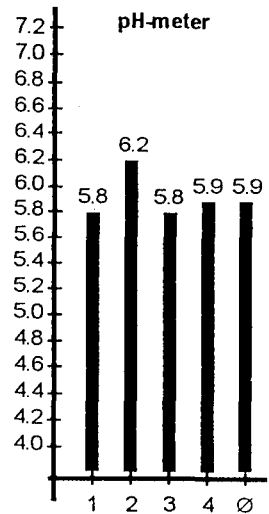
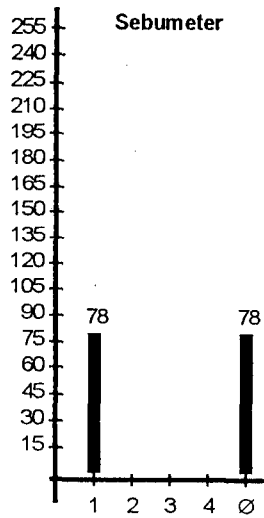
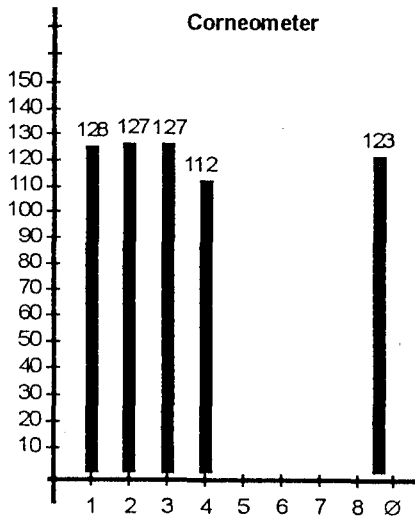
4



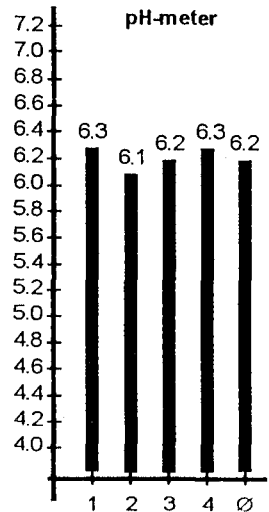
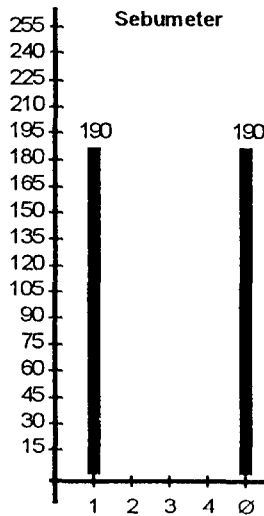
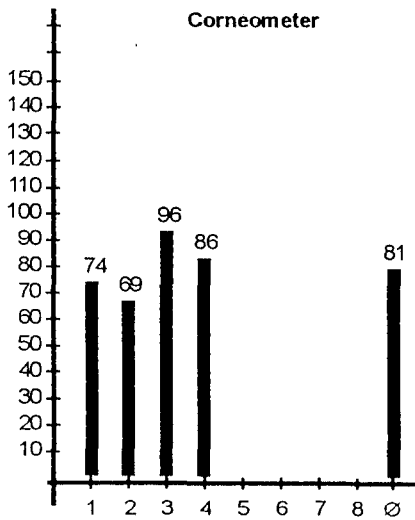
5

ŞEKİL 4.60 G.K 'NİN ALIN DEĞERLERİ

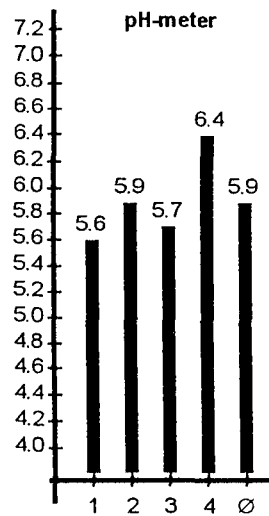
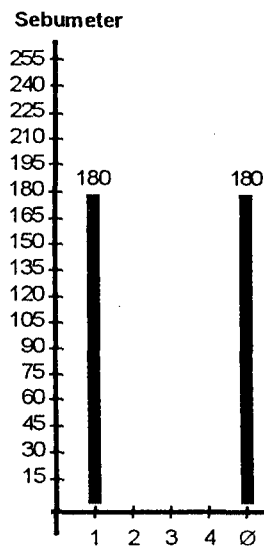
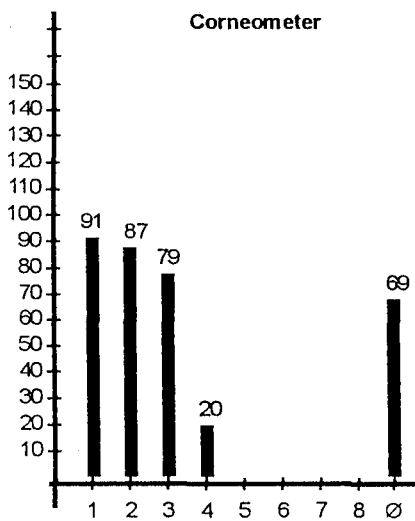
- 1: Bazal Değerler
- 2: 1. Hafta Değerleri
- 3: 2. Hafta Değerleri
- 4: 3. Hafta Değerleri
- 5: 4. Hafta Değerleri



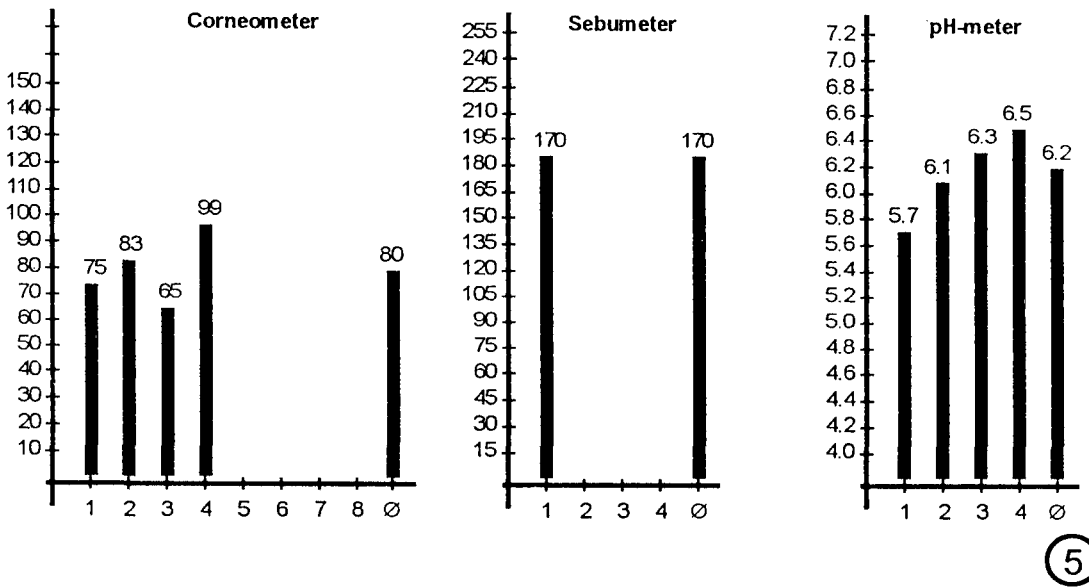
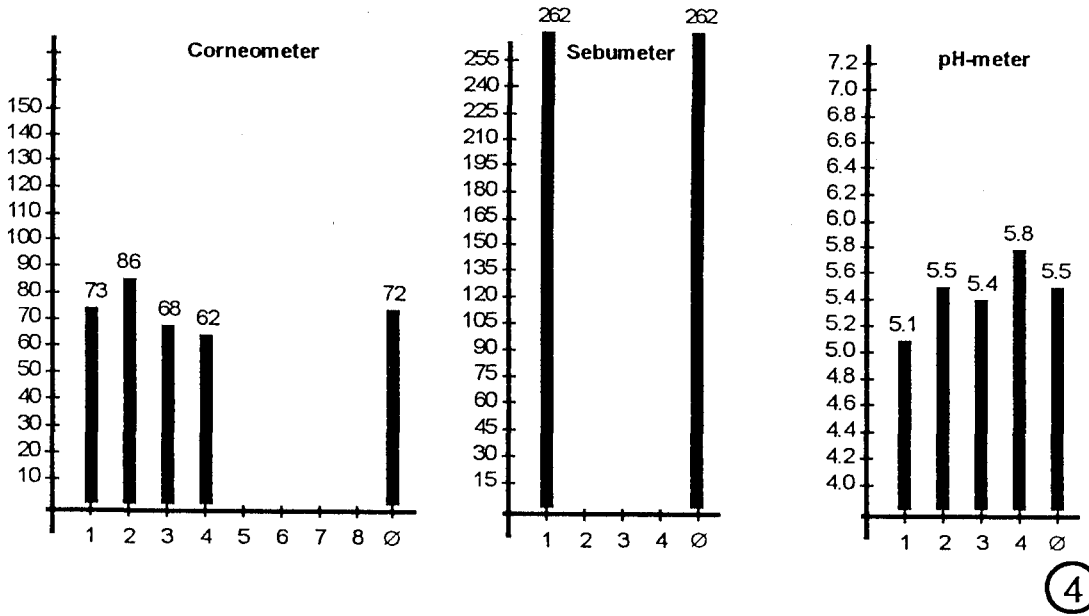
①



②

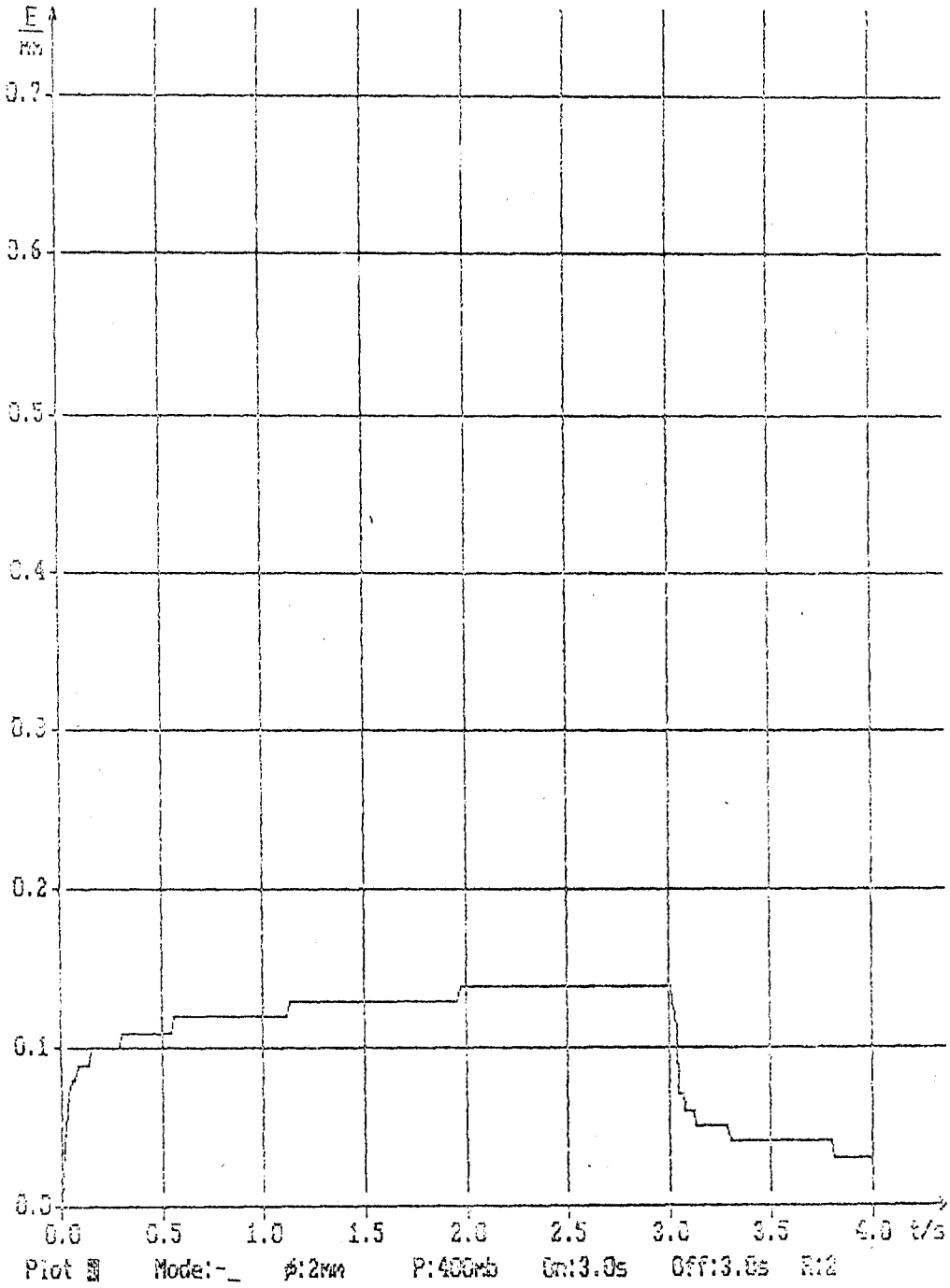


③

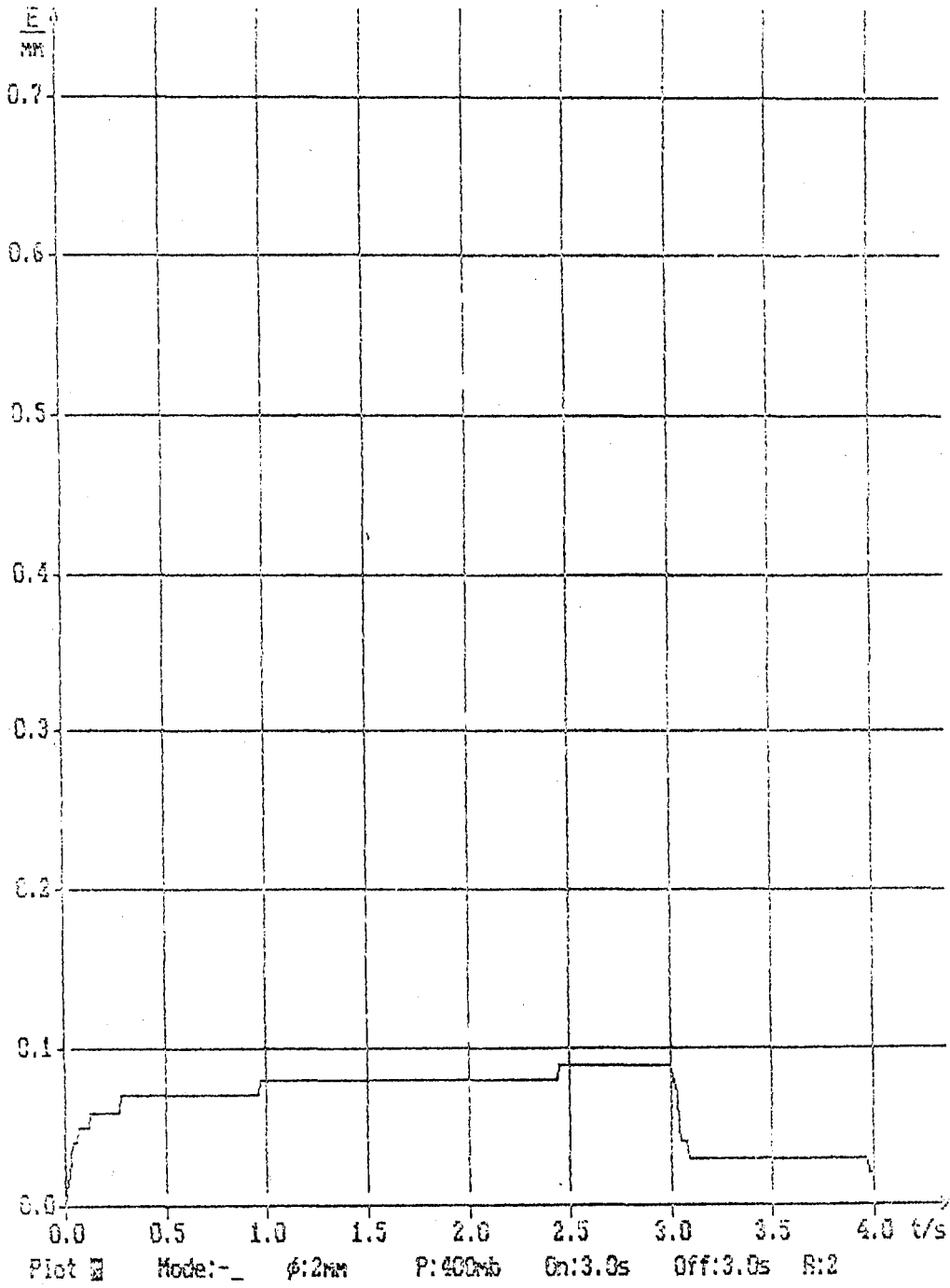


ŞEKİL 4.61 G.K 'NİN YANAK DEĞERLERİ

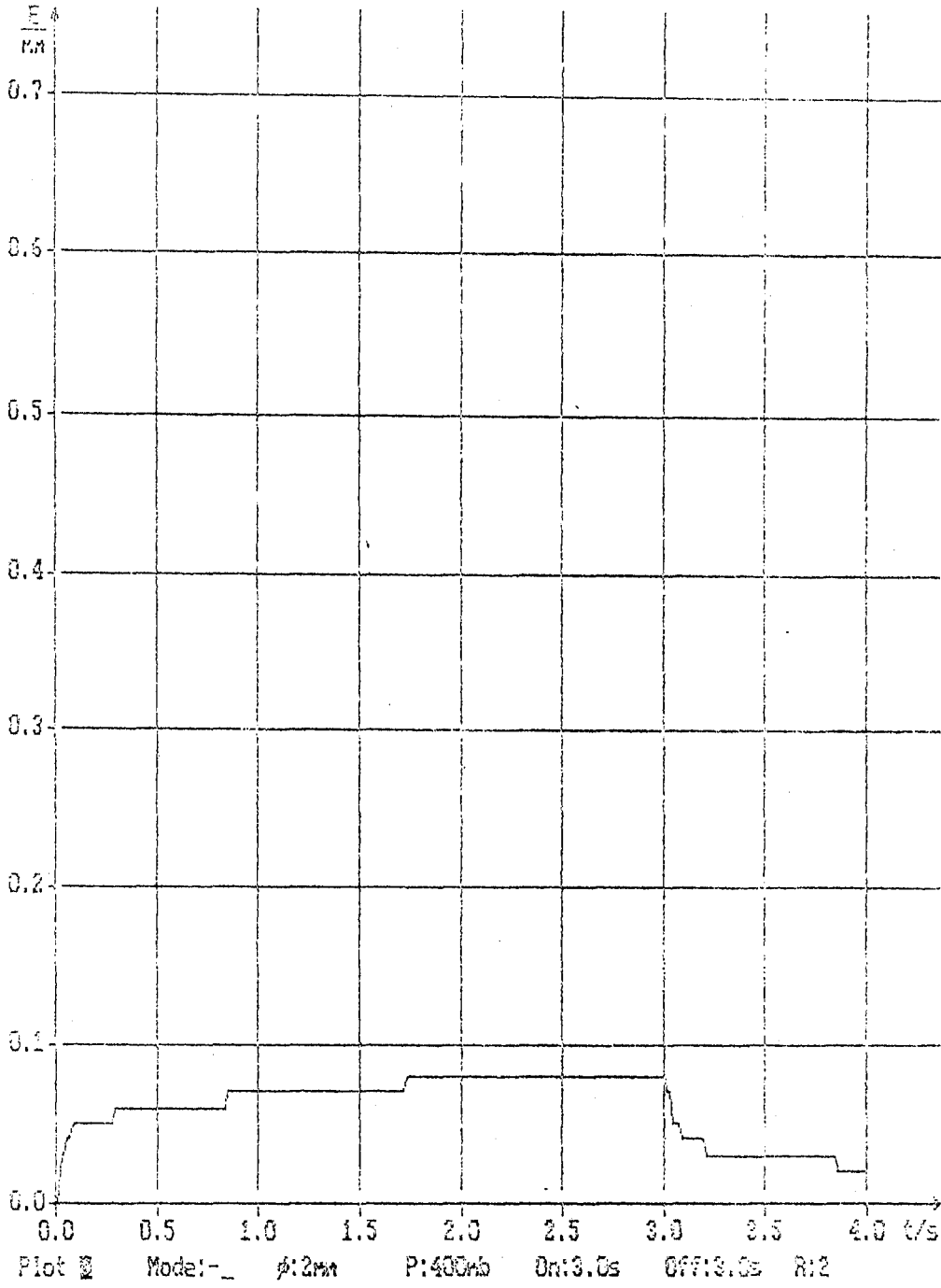
- 1: Bazal Değerler
- 2: 1. Hafta Değerleri
- 3: 2. Hafta Değerleri
- 4: 3. Hafta Değerleri
- 5: 4. Hafta Değerleri



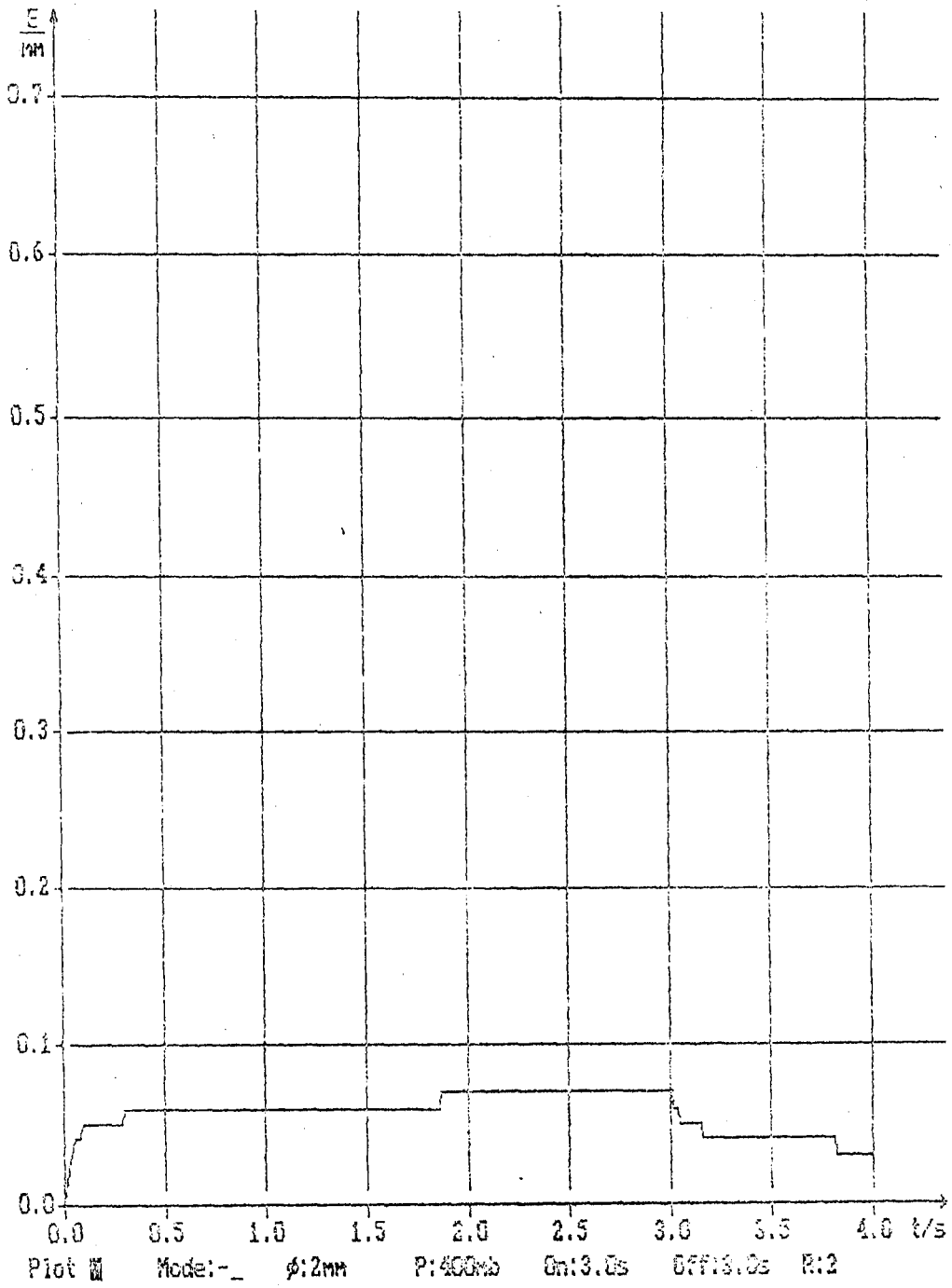
Şekil 4.62 G.K. 'nin Multipli Emüsiyon Uygulaması Sonucu Ahında Elde Edilen Eğri at: Bezal



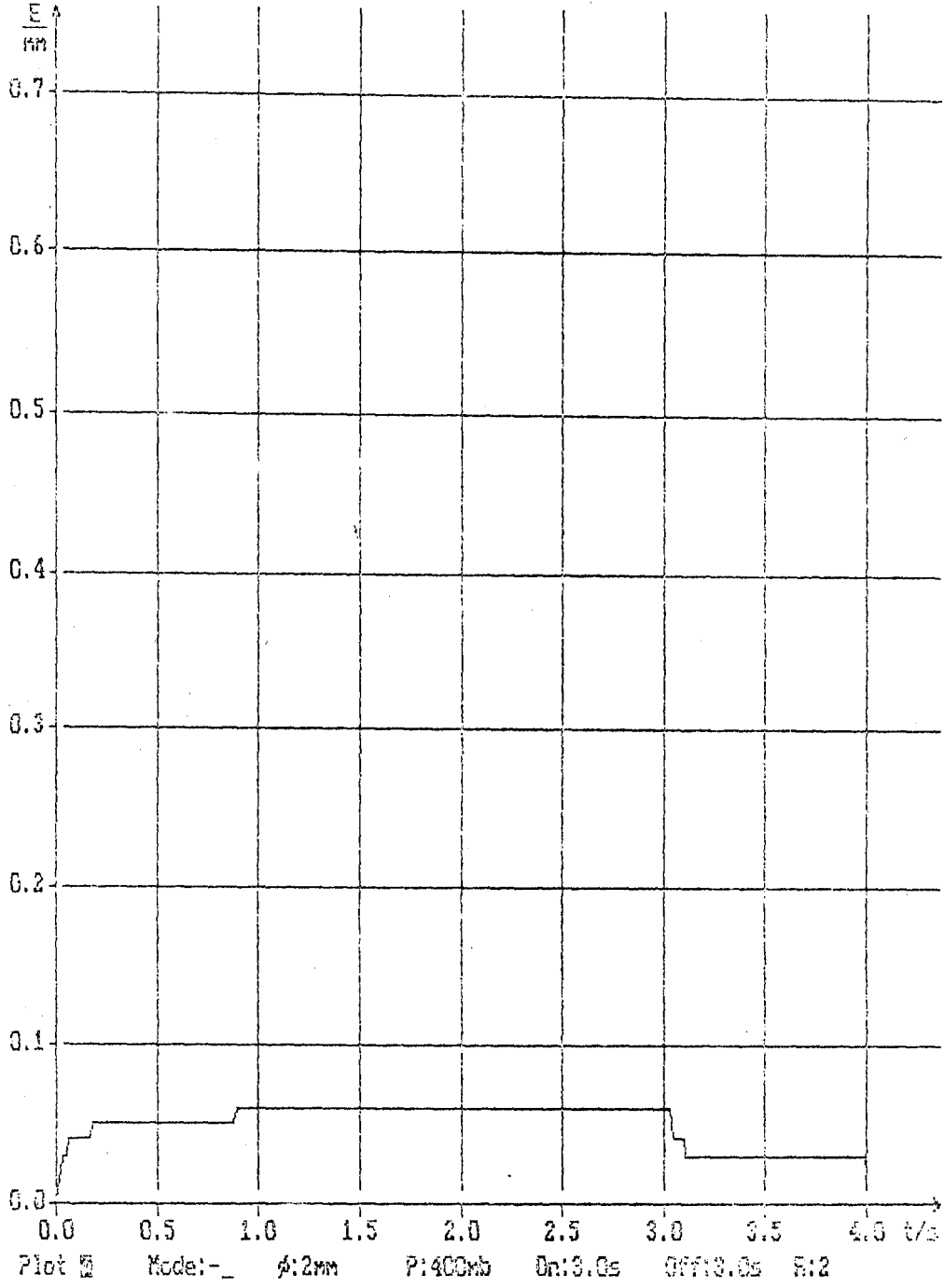
Şekil 4.62 G.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
b: 1.Hafız



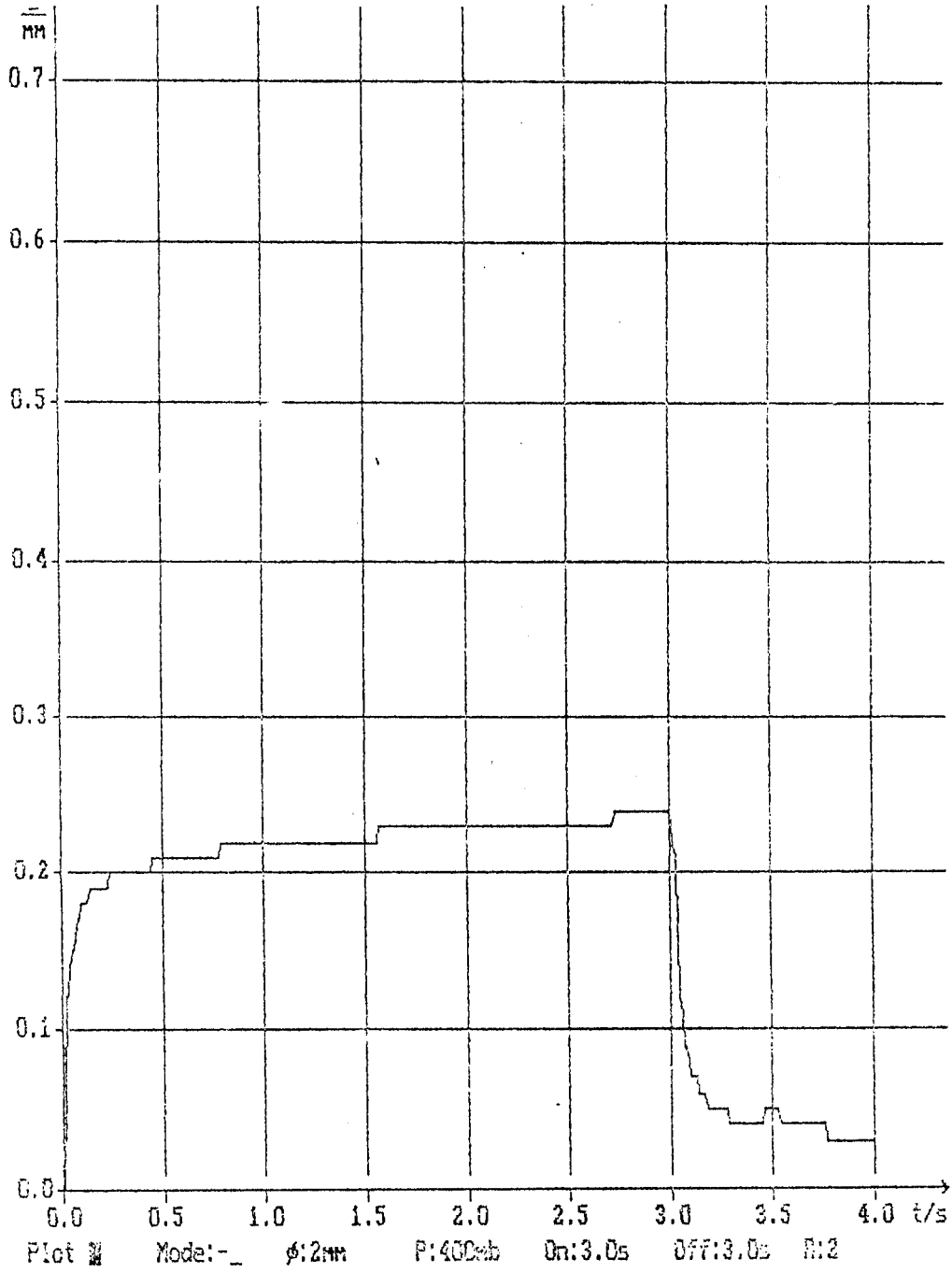
Şekil 4.62 G.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
c: 2.Hafta



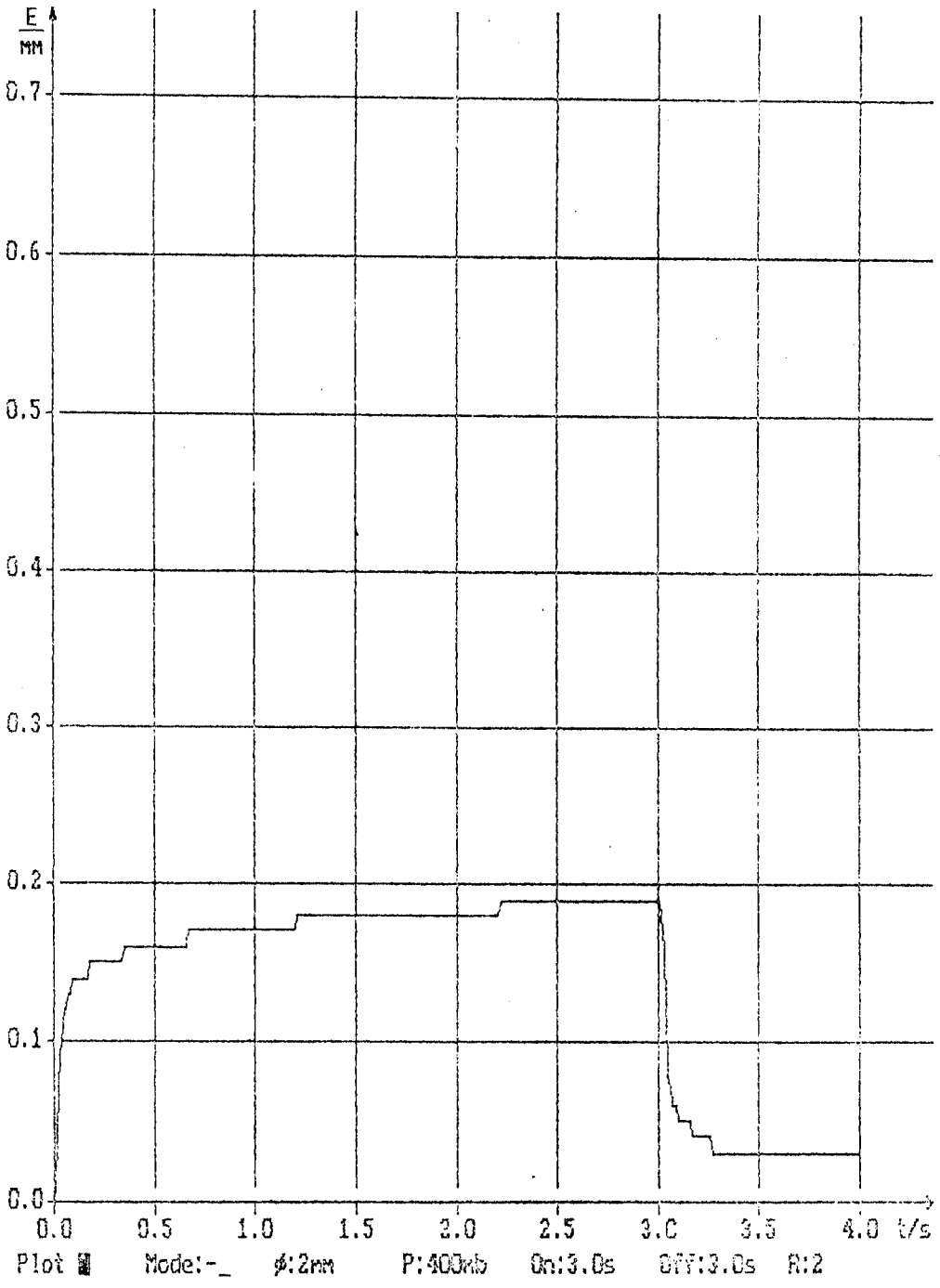
Şekil 4.62 G.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
 c: 3.Hafta



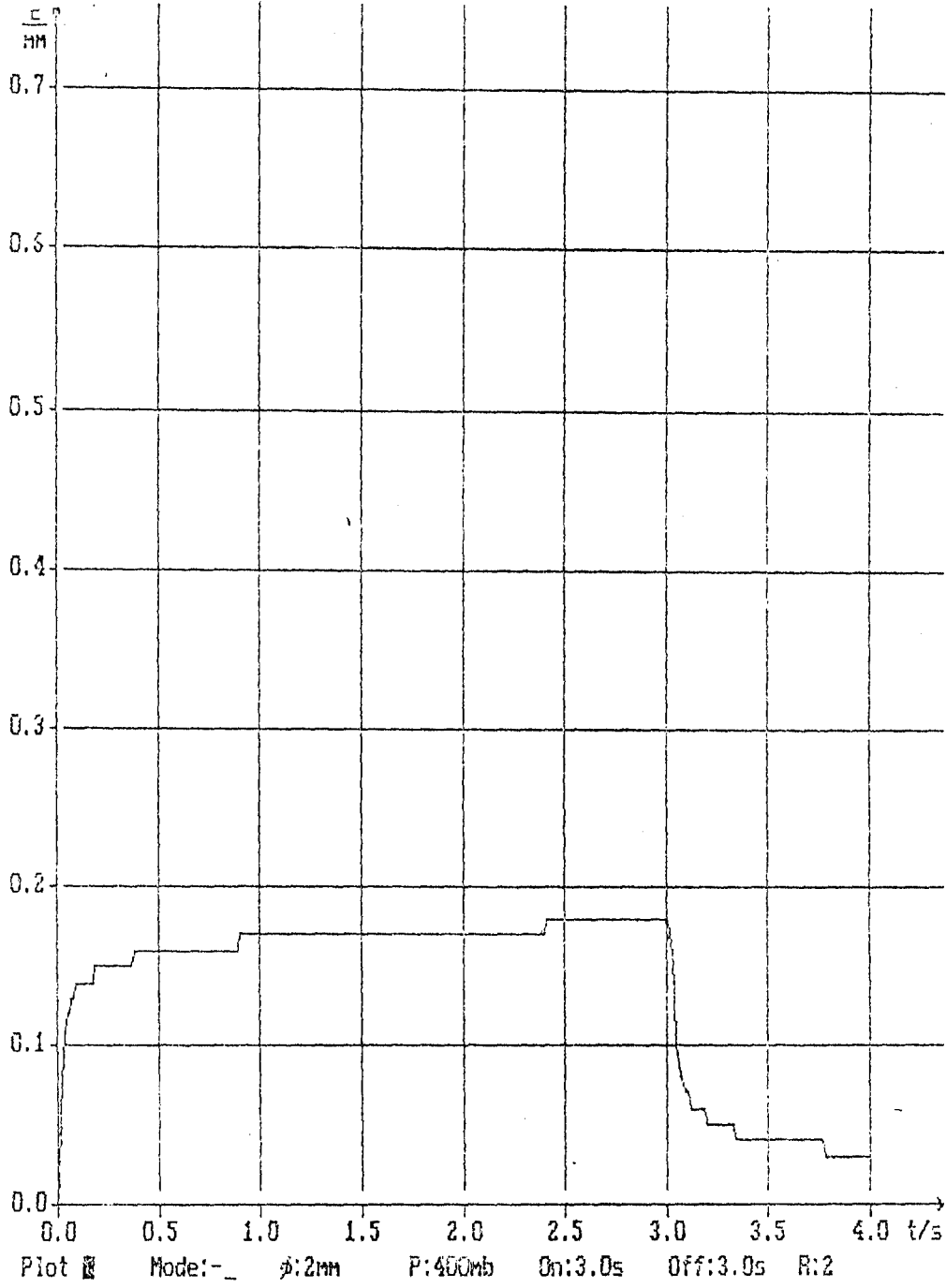
Şekil 4.62 G.K. 'n'li Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Alında Elde Edilen Eğri
e: 4.Hafta



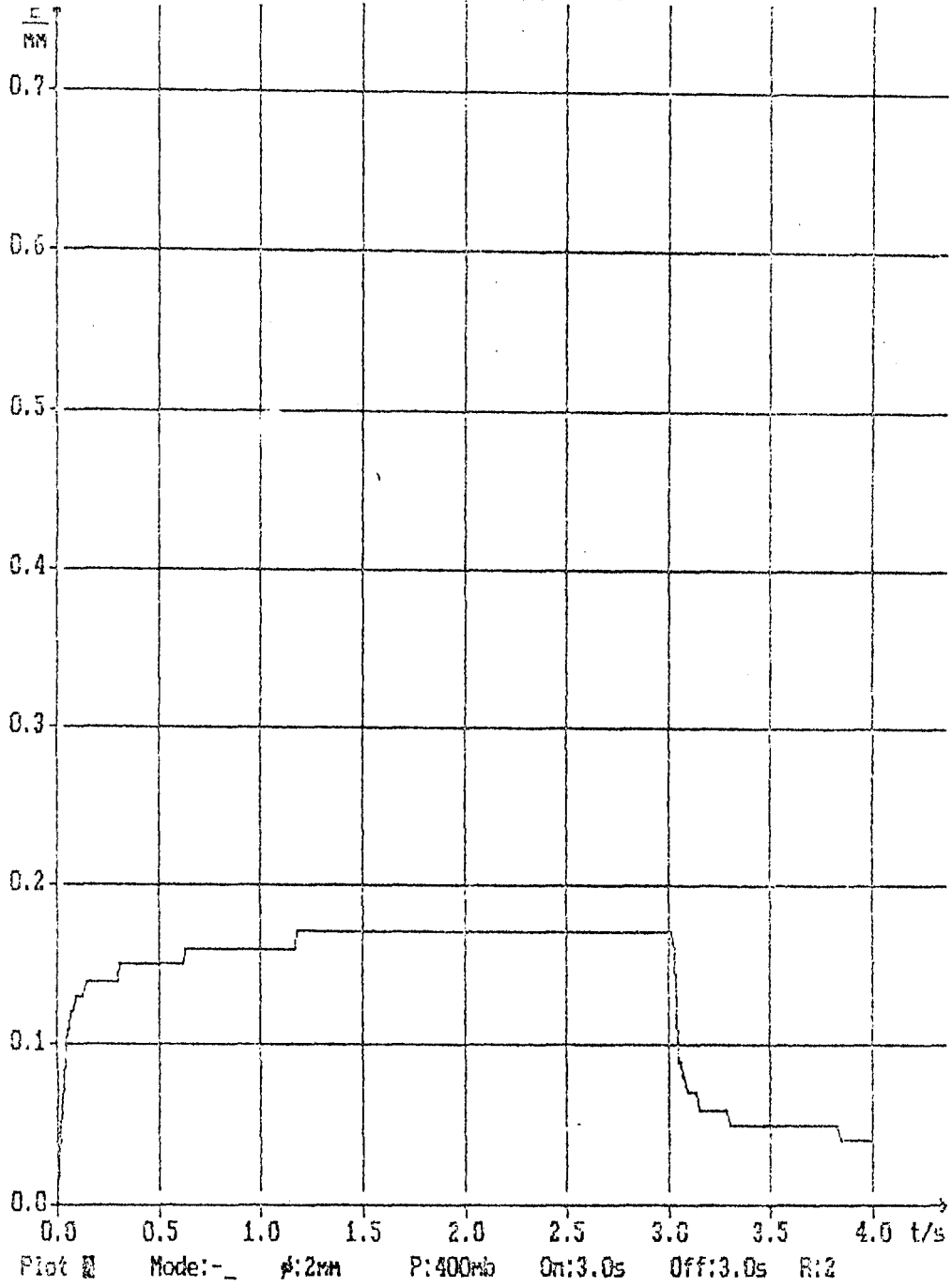
Şekil 4.63 G.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
a: Bazal



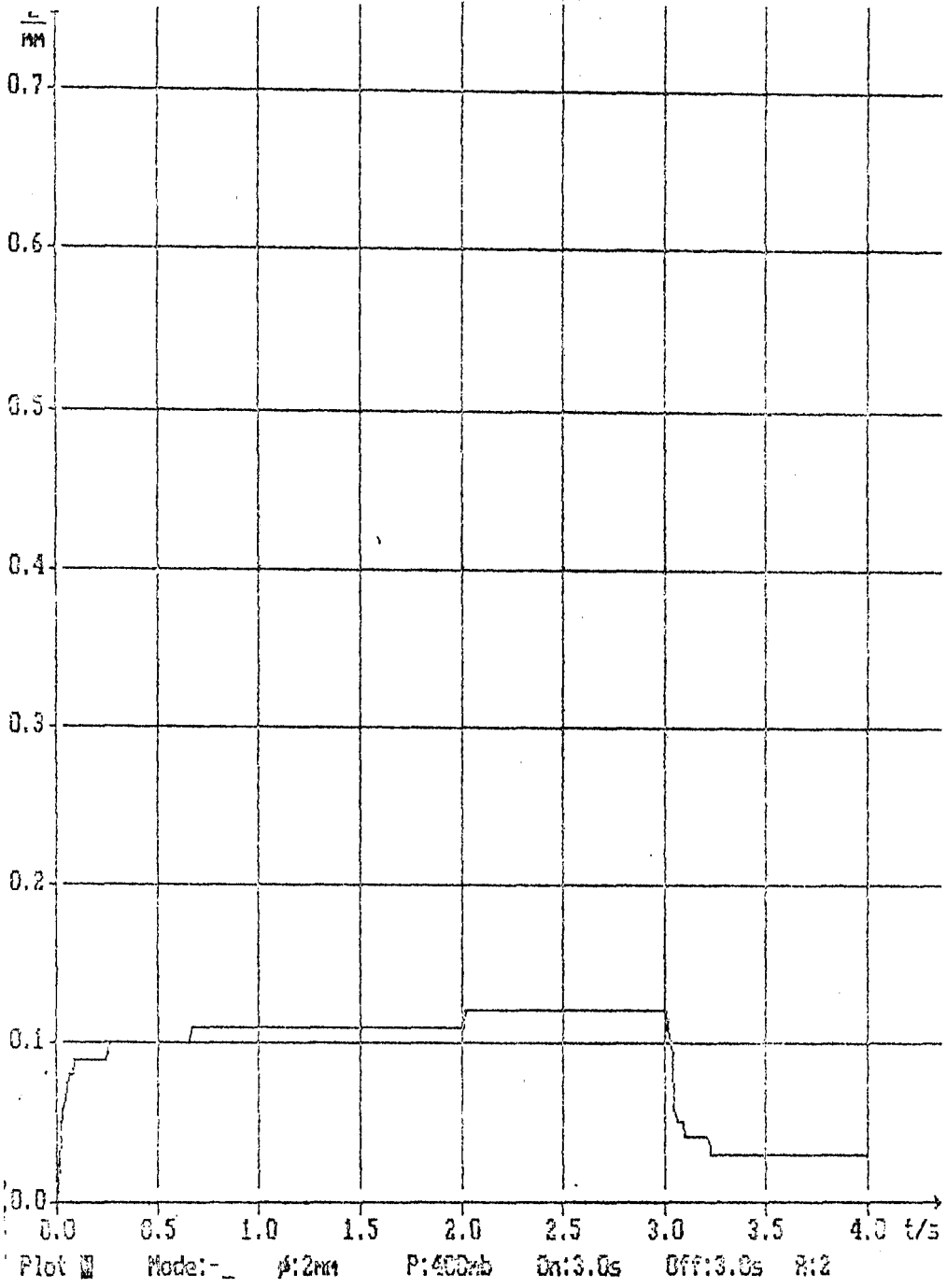
Şekil 4.63 G.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
b: 1. Hafta



Şekil 4.63 G.K. 'nin Multipli Emüsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
c: 2. Hafta



Şekil 4.63 G.K. 'nin Multipl Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
di: 3. Hafta



Şekil 4.63 G.K. 'nin Multipli Emülsiyon Uygulaması Sonucu Yanakta Elde Edilen Eğri
e: 4. Hafta

Bölüm 3.2.1.3 (ii) de anlatıldığı üzere gerçekleştirilen panel testlerinin bireylere göre ve ortalama sonuçları şekil 4.64-4.74 'de verilmiştir.

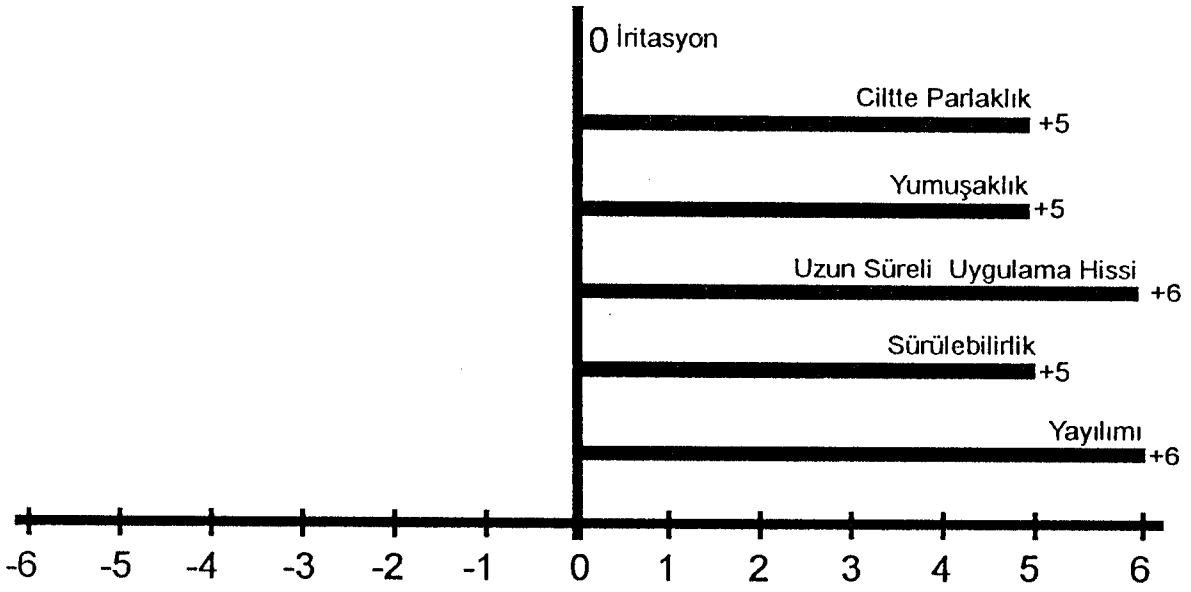
Çizelge 4.5 'de multipl emülsiyonun uygulamasından sonra ölçülen cilt pH 'ları gösterilmiştir. Bu değerlere ait istatistiksel analiz sonuçları da Çizelge 4.6 'da belirtilmiştir.

Multipl emülsiyonun uygulamasının ardından cilt nem ve sebumundaki 24-saatlik artış yüzdeleri Çizelge 4.7 'de; 4 - haftalık artış yüzdeleri ise Çizelge 4.8 'de verilmiştir. Bu verilerin istatistiksel analiz sonuçları, sırası ile, Çizelge 4.9 ve 4.10 'da görülmektedir.

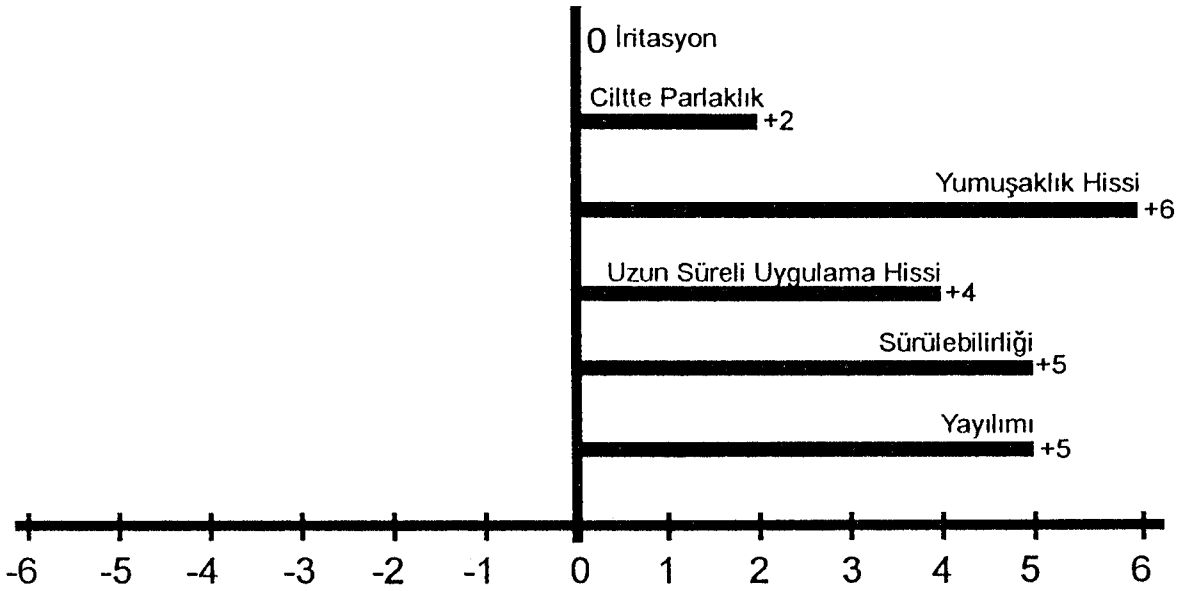
Kutometre ile elde edilen eğrilerden hesaplanan elastisite, kaba elastisite ve net elastisite değerleri (Bkz. Bölüm 5.4.4), sırası ile çizelge 4.11 - 4.13 'de verilmiştir. Bu değerlere ait istatistiksel analiz sonuçları da Çizelge 4.14, 4.15 ve 4.16 'da gösterilmiştir.

ÇİZELGE 4.5 MULTİPL EMÜLSİYON UYGULANMASINDA CİLT pH DEĞERLERİ

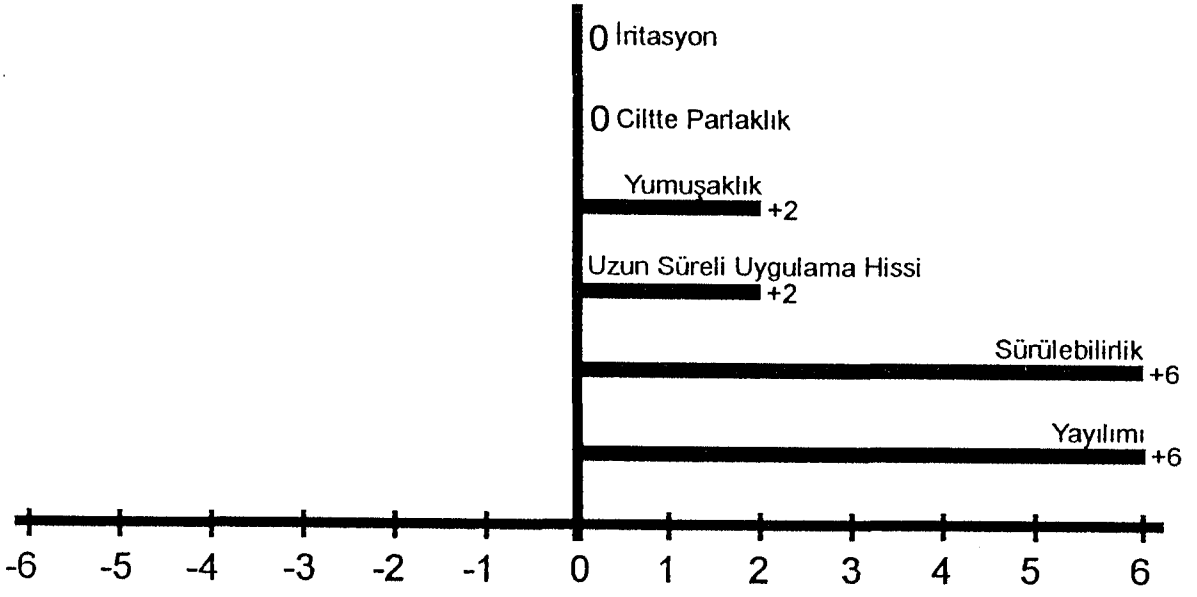
GÖNÜLLÜ	BAZAL DEĞER	1. HAFTA	2. HAFTA	3. HAFTA	4. HAFTA
1. Y.Y	5.9	6.2	6.4	6.5	6.5
2. K.A	5.5	5.4	5.8	5.3	7.0
3. R.K	6.5	5.7	5.8	5.7	6.1
4. M.S	6.3	5.6	6.2	6.3	5.8
5. B.B	5.6	5.9	6.0	6.0	5.6
6. K.E	6.0	5.9	5.9	5.4	6.0
7. Ü.Ö	6.9	5.4	6.7	6.3	5.8
8. S.S	6.1	6.3	5.2	5.7	5.5
9. S.H	6.0	5.7	6.2	6.0	5.8
10. G.K	6.2	6.2	6.0	5.4	6.3
Ortalama	6.1	5.8	6.0	5.9	6.0
Standart Sapma	0.4	0.3	0.4	0.4	0.5



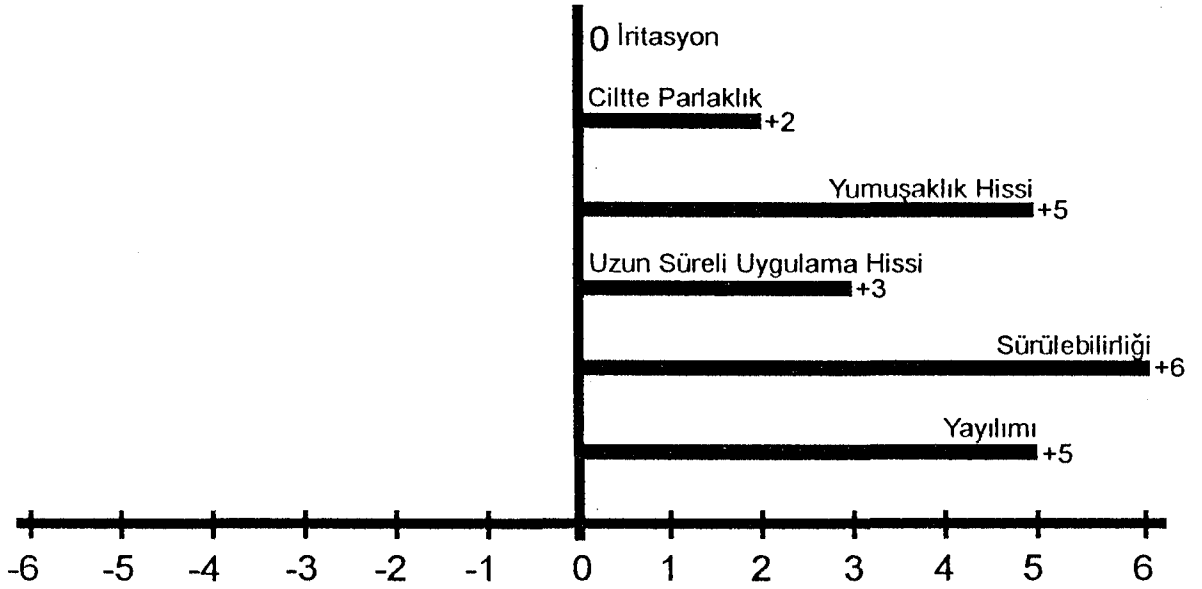
ŞEKİL 4.64 Y.Y 'nin Panel Test Sonuçları



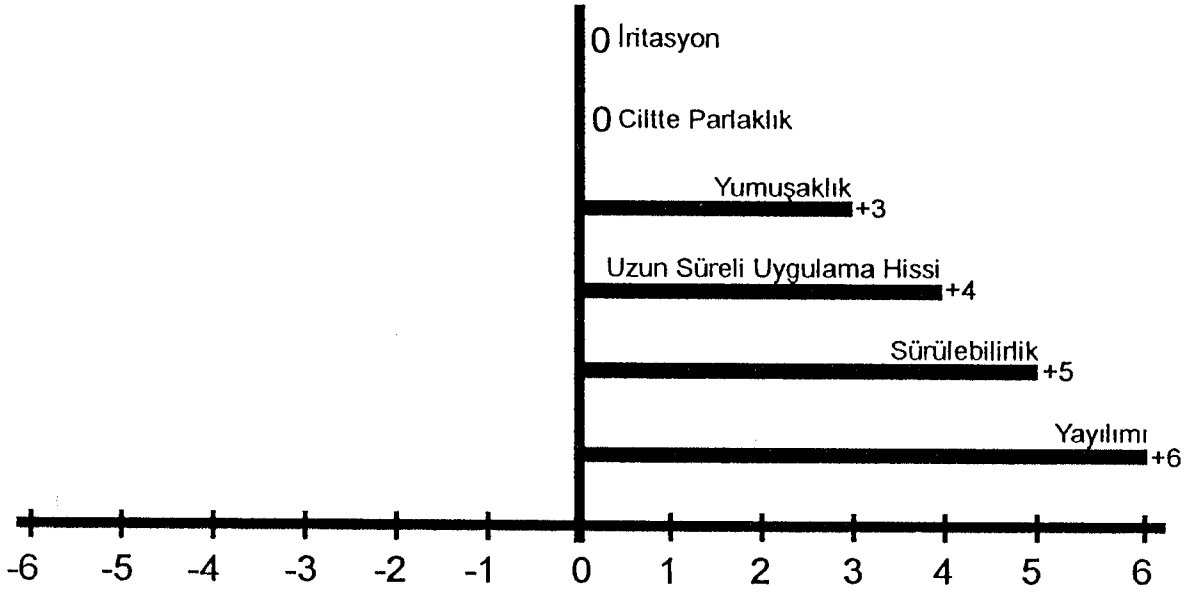
ŞEKİL 4.65 K.A 'nın Panel Test Sonuçları



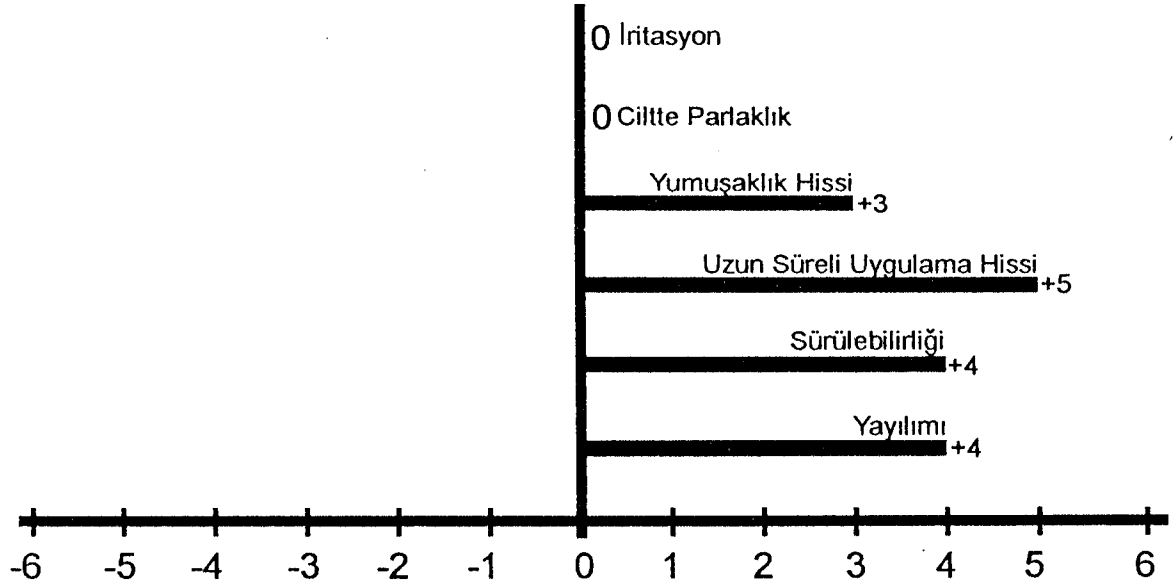
ŞEKİL 4.66 R.K 'nin Panel Test Sonuçları



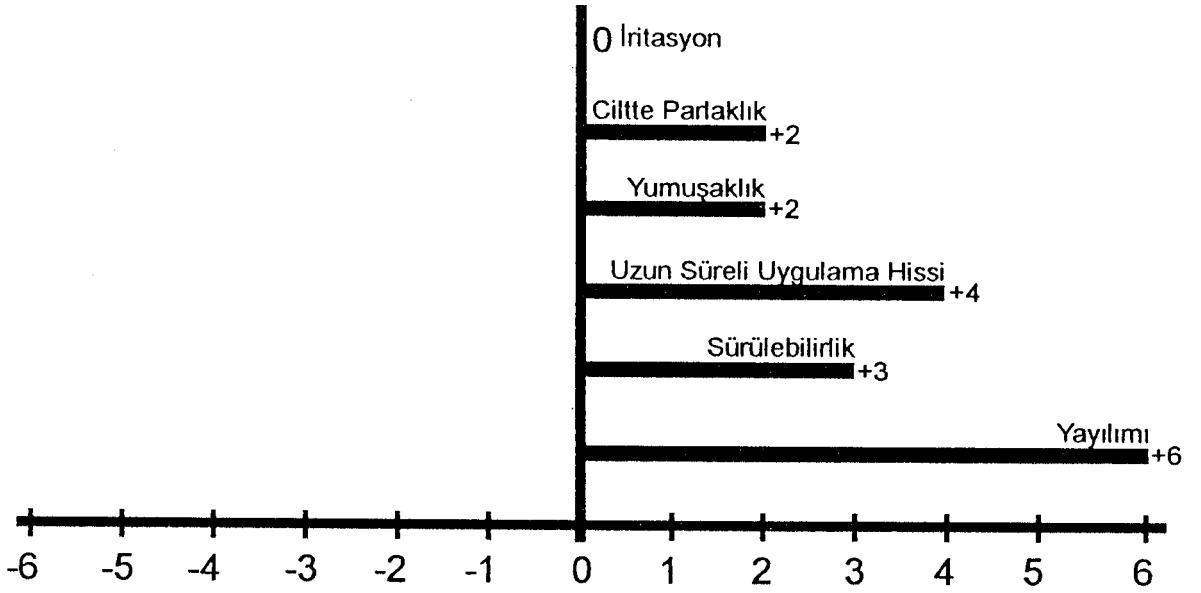
ŞEKİL 4.67 M.S 'nin Panel Test Sonuçları



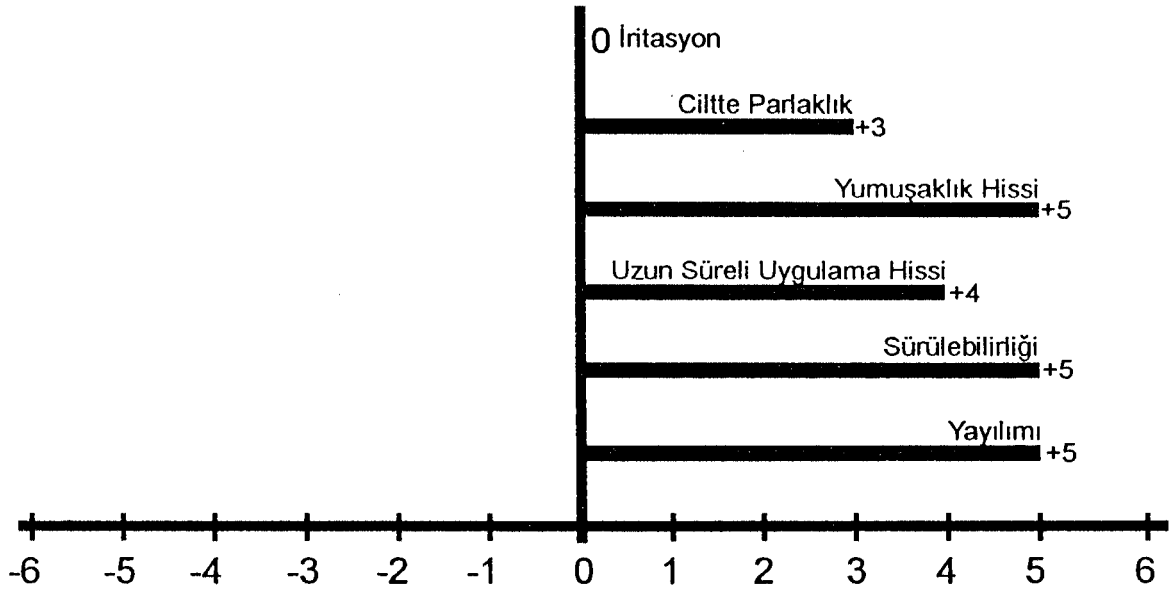
ŞEKİL 4.68 B.B 'nin Panel Test Sonuçları



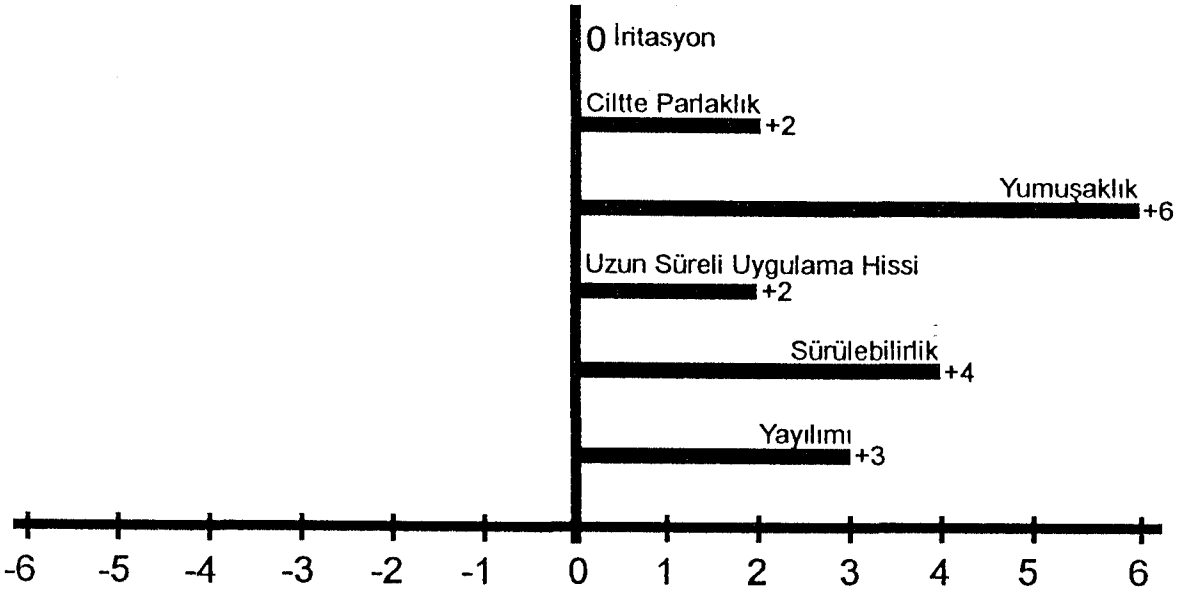
ŞEKİL 4.69 K.E 'nin Panel Test Sonuçları



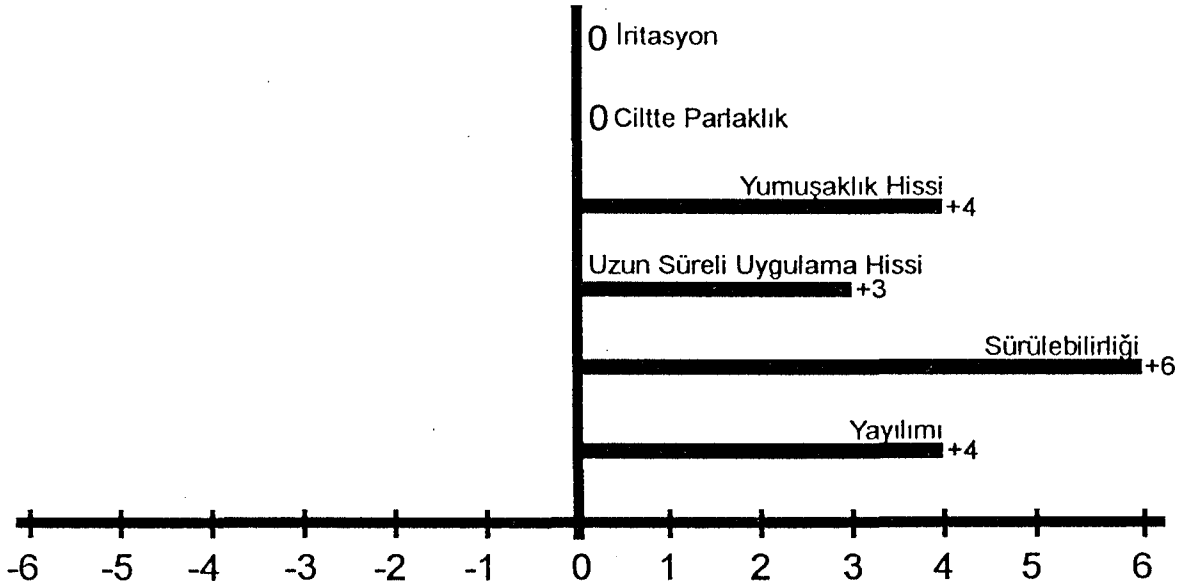
ŞEKİL 4.70 Ü.Ö 'nün Panel Test Sonuçları



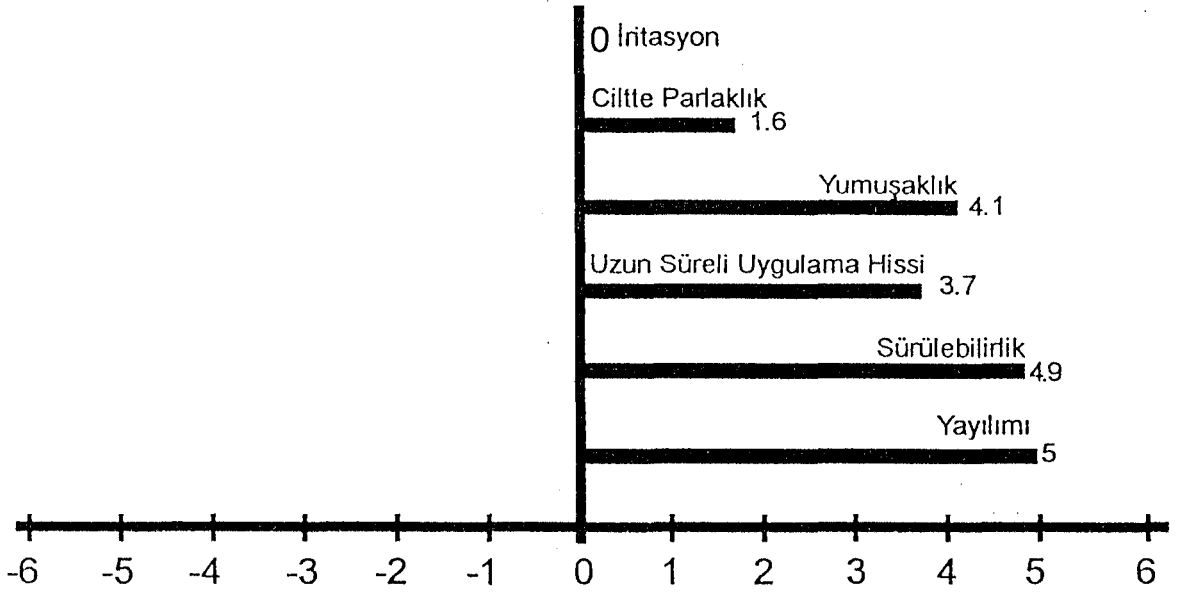
ŞEKİL 4.71 S.S 'nin Panel Test Sonuçları



ŞEKİL 4.72 S.H 'nin Panel Test Sonuçları



ŞEKİL 4.73 G.K 'nın Panel Test Sonuçları



ŞEKİL 4.74 Panel Test Sonuçlarının Ortalaması

Çizelge 4.6. Multipl Emülsiyonun Uygulamasının Ardından Saptanan Deri pH Değerlerinin İstatistiksel Analiz Sonuçları ($\alpha = 0.05$)

TEST ADI	t-DEĞERLERİ (Tablo t=0.262)	SONUÇ
Bireylerarası 1. hafta değerleri	- 0.35	-0.35 < 0.262 Fark yok
Bireylerarası 2. hafta değerleri	- 0.53	-0.53 < 0.262 Fark yok
Bireylerarası 3. hafta değerleri	- 0.36	-0.36 < 0.262 Fark yok
Bireylerarası 4. hafta değerleri	- 0.52	-0.52 < 0.262 Fark yok
Bazal ve 1. hafta değerleri	1.48	1.48 > 0.262 Önemli fark var
Bazal ve 2. hafta değerleri	0.55	0.55 > 0.262 Önemli fark var
Bazal ve 3. hafta değerleri	1.55	1.55 > 0.262 Önemli fark var
Bazal ve 4. hafta değerleri	0.27	0.27 > 0.262 Önemli fark var

Çizelge 4.7. Multipl Emülsiyonun 1 Günlük Uygulanmasında Cilt Nemi ve Sebum Değerleri

GÖNÜLLÜ	NEMDE % ARTIŞ				SEBUMDA % ARTIŞ			
	1.SAAT	3. SAAT	6. SAAT	24.SAAT	1.SAAT	3. SAAT	6. SAAT	24.SAAT
1. Y.Y	-4.5	-1.3	-2.9	2	62.6	62.2	44.7	-41.7
2. K.A	7	5.3	11.7	8.9	336.3	45.4	41.8	-74.5
3. M.K	-1.9	1.9	7.2	3	100	27	5.4	-51.3
4. M.S	-3.06	3.06	3.19	-1.0	368	81.5	197.3	-52.6
5. B.B	10.7	7.6	0	0	1583.3	1633	1683.3	200
6. K.E	2.8	-3.4	-4.4	-2.4	3.7	14.8	22.2	-16.6
7. Ü.Ö	-4.7	-3.9	0	-1.6	72.3	-6.3	14.8	6.3
8. S.S	-2.1	13.8	2.1	2.2	486.6	206.2	200	62.5
9. S.H	-0.1	0	10.8	-3	180	88	30.6	-46.6
10. G.K	-1.8	14.7	0	0.9	271.7	-21.7	34.7	4.3
Ortalama	-0.24	3.78	2.77	0.90	346.45	213.01	227.48	-1.02
Standart Sapma	4.59	6.59	5.49	3.47	461.55	503.02	516.57	81.03

Çizelge 4.8. Multipl Emülsiyon Uygulanmasında Cilt Nemi ve Sebum Değerleri

GÖNÜLLÜ	NEMDE % ARTIŞ				SEBUMDA % ARTIŞ							
	ALIN	a c	b d	YANAK	a c	b d	ALIN	a c	b d	YANAK	a c	b d
1. Y.Y	9.8		-3.7	24.6		1.2	32.2		28.4	236		156
	-9.8		14.8	1.2		24.6	15.8		17.4	170.6		129.3
2. K.A	20.2		-8.1	23.5		0	2.1		-43.8	18.4		4.6
	5.4		-2.7	9.2		0	-9.4		-1.6	-18.4		73.8
3. R.K	-16.6		-11.7	-10.7		-1.9	63		57.8	46.9		6.0
	-16.6		-18.6	-27.4		-13.7	57.2		53.1	230		-102.4
4. M.S	-8.5		-3.1	123.5		141.1	228.8		56.8	-21		43.6
	-17		-27.6	221.1		175	102.9		-33	-39.2		-6.0
5. B.B	-2.9		16.4	23		13.4	-28.4		139.4	212		176
	0		4.4	-5.7		5.7	55.04		87.1	144		4
6. K.E	2.6		2.6	13.8		16.9	94.3		54.6	3.4		3.4
	-2.6		5.3	-4.6		-7.6	31.2		33.3	17.2		-51.7
7. Ü.Ö	2.7		-12.5	-12.8		0	-50		-58.6	-53.5		28.5
	8.3		20.8	7.1		24.2	32.7		-10.2	378.5		496.4
8. S.S	-6.3		8.8	242.1		178.9	-73.3		31.1	57.1		485.7
	7.5		-3.7	194.7		152.6	153.2		25.6	2285.7		114.2
9. S.H	12.1		32.4	17.3		34.7	212.5		264.5	314.2		785
	-12.1		-5.4	17.3		8.6	283.3		93.7	671		-14.2
10. G.K	29.2		7.6	-34.1		-43.9	-21.8		15.7	143.5		130.7
	53.8		15.3	-41.4		-34.9	-40.1		49.7	235.8		117.9
ORTALAMA	4.23		2.87	41.02		34.04	45.94		54.59	95.7		181.95
	1.69		0.80	37.15		53.45	68.18		31.51	407.52		76.13
STANDART SAPMA	13.88		18.99	82.09		69.86	105.12		92.20	123.60		257.39
	20.64		15.22	91.86		93.06	93.17		40.81	692.64		166.99

a: 1. Hafta Değerleri

b: 2. Hafta Değerleri

c: 3. Hafta Değerleri

d: 4 Hafta Değerleri

Çizelge 4.9. Multipl Emülsiyon Uygulanmasının Ardından 24 Saatlik Cilt Nemi ve Sebumu Artış Yüzdelerinin İstatistiksel Analiz Sonuçları ($\alpha = 0.05$)

TEST ADI	t-DEĞERLERİ (Tablo t=0.262)	SONUÇ
Bireylerarası Cilt Nemi 1. Saat Değerleri	3.27	3.27 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Cilt Nemi 3. Saat Değerleri	0.89	0.89 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Cilt Nemi 6. Saat Değerleri	1.34	1.34 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Cilt Nemi 24. Saat Değerleri	2.55	2.55 > 0.262 Önemli fark var
Cilt Nemi 1. ve 3. Saat Değerleri	-1.73	-1.73 < 0.262 Fark yok
Cilt Nemi 1. ve 6. Saat Değerleri	-1.34	-1.34 < 0.262 Fark yok
Cilt Nemi 1. ve 24. Saat Değerleri	-0.64	-0.64 < 0.262 Fark yok
Cilt Nemi 3. ve 6. Saat Değerleri	0.39	0.39 > 0.262 Önemli fark var
Cilt Nemi 3. ve 24. Saat Değerleri	1.44	1.44 > 0.262 Önemli fark var
Cilt Nemi 6. ve 24. Saat Değerleri	1.17	1.17 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Cilt Sebumu 1. Saat Değerleri	-2.34	-2.34 < 0.262 Fark yok
Bireylerarası Cilt Sebumu 3. Saat Değerleri	-1.30	-1.30 < 0.262 Fark yok
Bireylerarası Cilt Sebumu 6. Saat Değerleri	-1.36	-1.36 < 0.262 Fark yok
Bireylerarası Cilt Sebumu 24. Saat Değerleri	0.26	0.26 < 0.262 Fark yok
Cilt Sebumu 1. ve 3. Saat Değerleri	3.02	3.02 > 0.262 Önemli fark var
Cilt Sebumu 1. ve 6. Saat Değerleri	2.84	2.84 > 0.262 Önemli fark var
Cilt Sebumu 1. ve 24. Saat Değerleri	2.79	2.79 > 0.262 Önemli fark var
Cilt Sebumu 3. ve 6. Saat Değerleri	-0.93	-0.93 < 0.262 Fark yok
Cilt Sebumu 3. ve 12. Saat Değerleri	1.56	1.56 > 0.262 Önemli fark var
Cilt Sebumu 6. ve 24. Saat Değerleri	1.62	1.62 > 0.262 Önemli fark var

Çizelge 4.10. Multipl Emülsiyonun Uygulanmasının Ardından 4 Haftalık Cilt Nemi ve Sebumu Artış Yüzdelerinin İstatistiksel Analiz Sonuçları ($\alpha = 0.05$)

TEST ADI	t-DEĞERLERİ (Tablo t=0.262)	SONUÇ
Bireylerarası Alın Nemi 1. Hafta Değerleri	0.30	0.30 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Alın Nemi 2. Hafta Değerleri	0.67	0.67 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Alın Nemi 3. Hafta Değerleri	0.63	0.63 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Alın Nemi 4. Hafta Değerleri	1.00	1.00 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Yanak Nemi 1. Hafta Değerleri	-1.37	-1.37 < 0.262 Fark yok
Bireylerarası Yanak Nemi 2. Hafta Değerleri	-1.30	-1.30 < 0.262 Fark yok
Bireylerarası Yanak Nemi 3. Hafta Değerleri	-1.09	-1.09 < 0.262 Fark yok
Bireylerarası Yanak Nemi 4. Hafta Değerleri	-1.61	-1.61 < 0.262 Fark yok
Alın Nemi 1. ve 2. Hafta Değerleri	0.25	0.25 < 0.262 Fark yok
Alın Nemi 1. ve 3. Hafta Değerleri	0.53	0.53 > 0.262 Önemli fark var
Alın Nemi 1. ve 4. Hafta Değerleri	0.85	0.85 > 0.262 Önemli fark var
Yanak Nemi 1. ve 2. Hafta Değerleri	0.88	0.88 > 0.262 Önemli fark var
Yanak Nemi 1. ve 3. Hafta Değerleri	0.31	0.31 > 0.262 Önemli fark var
Yanak Nemi 1. ve 4. Hafta Değerleri	-0.52	-0.52 < 0.262 Fark yok
Bireylerarası Alın Sebumu 1. Hafta Değerleri	-1.21	-1.21 < 0.262 Fark yok
Bireylerarası Alın Sebumu 2. Hafta Değerleri	-1.70	-1.70 < 0.262 Fark yok
Bireylerarası Alın Sebumu 3. Hafta Değerleri	-2.15	-2.15 < 0.262 Fark yok
Bireylerarası Alın Sebumu 4. Hafta Değerleri	-2.07	-2.07 < 0.262 Fark yok
Bireylerarası Yanak Sebumu 1. Hafta Değerleri	-2.32	-2.32 < 0.262 Fark yok
Bireylerarası Yanak Sebumu 2. Hafta Değerleri	-2.18	-2.18 < 0.262 Fark yok
Bireylerarası Yanak Sebumu 3. Hafta Değerleri	-1.84	-1.84 < 0.262 Fark yok
Bireylerarası Yanak Sebumu 4. Hafta Değerleri	-1.34	-1.34 < 0.262 Fark yok
Alın Sebumu 1. ve 2. Hafta Değerleri	-0.30	-0.30 < 0.262 Fark yok
Alın Sebumu 1. ve 3. Hafta Değerleri	-0.72	-0.72 < 0.262 Fark yok
Alın Sebumu 1. ve 4. Hafta Değerleri	0.40	0.40 > 0.262 Önemli fark var
Yanak Sebumu 1. ve 2. Hafta Değerleri	-1.38	-1.38 < 0.262 Fark yok
Yanak Sebumu 1. ve 3. Hafta Değerleri	-1.42	-1.42 < 0.262 Fark yok
Yanak Sebumu 1. ve 4. Hafta Değerleri	0.26	0.26 < 0.262 Fark yok

Çizelge 4.11 Multipl Emülsiyon Uygulanmasının Ardından Saptanan Elastisite Değerleri

GÖNÜLLÜ	ALIN					R_0	YANAK				
	BAZAL	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA	BAZAL	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA	
1. Y.Y	0.170	0.120	0.100	0.100	0.080	0.240	0.180	0.170	0.140	0.120	
2. K.A	0.240	0.130	0.140	0.100	0.090	0.270	0.230	0.180	0.170	0.130	
3. R.K	0.190	0.140	0.120	0.130	0.090	0.420	0.370	0.320	0.260	0.250	
4. M.S	0.220	0.150	0.130	0.120	0.090	0.250	0.220	0.200	0.180	0.150	
5. B.B	0.110	0.100	0.090	0.070	0.050	0.180	0.170	0.150	0.130	0.130	
6. K.E	0.180	0.150	0.110	0.100	0.090	0.230	0.200	0.150	0.140	0.110	
7. Ü.Ö	0.180	0.170	0.110	0.190	0.150	0.110	0.060	0.070	0.070	0.070	
8. S.S	0.090	0.090	0.080	0.060	0.080	0.120	0.120	0.110	0.090	0.080	
9. S.H	0.140	0.100	0.090	0.070	0.050	0.150	0.160	0.140	0.120	0.110	
10. G.K	0.140	0.090	0.080	0.070	0.060	0.240	0.190	0.180	0.170	0.120	
R_0 Ortalama	0.366	0.124	0.105	0.101	0.083	0.221	0.190	0.167	0.147	0.127	
Standart Sapma	0.66	0.28	0.021	0.039	0.029	0.090	0.080	0.066	0.053	0.049	

R_0 =Elastisite Değerleri

Çizelge 4.12 Multipl Emülsiyon Uygulanmasının Ardından Saptanan Kaba Elastisite Değerleri

GÖNÜLLÜ	ALIN					R_2	YANAK				
	BAZAL	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA	BAZAL	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA	
1. Y.Y	0.647	0.667	0.800	0.700	0.750	0.833	0.778	0.765	0.857	0.833	
2. K.A	0.750	1.000	0.857	0.800	0.667	0.778	0.783	0.722	0.824	0.692	
3. R.K	0.684	0.786	0.750	0.769	0.889	0.905	0.811	0.875	0.808	0.760	
4. M.S	0.636	0.667	0.615	1.000	0.667	0.760	0.727	0.700	0.778	0.800	
5. B.B	0.727	0.600	0.444	0.714	0.800	0.722	0.765	0.867	0.923	1.000	
6. K.E	0.944	0.600	1.000	0.700	1.000	0.739	0.750	0.800	0.714	0.636	
7. Ü.Ö	0.611	0.706	0.636	0.789	0.800	0.636	0.667	0.571	0.714	0.714	
8. S.S	0.667	0.556	0.625	0.500	0.625	0.667	0.667	0.727	0.778	0.625	
9. S.H	0.714	0.800	0.667	0.714	0.800	0.800	0.750	0.714	0.750	0.727	
10. G.K	0.857	0.778	0.750	0.571	0.667	0.917	0.895	0.889	0.765	0.833	
R_2 Ortalama	0.724	0.716	0.714	0.725	0.767	0.776	0.759	0.763	0.791	0.762	
Standart Sapma	0.104	0.131	0.153	0.135	0.117	0.092	0.067	0.098	0.065	0.111	

R_2 = Kaba Elastisite Değerleri

Çizelge 4.13 Multipl Emülsiyon Uygulanmasının Ardından Saptanan Net Elastisite Değerleri

GÖNÜLLÜ	ALIN					R_5	YANAK				
	BAZAL	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA	BAZAL	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA	
1. Y.Y	0.538	0.625	0.714	0.571	0.800	0.700	0.714	0.769	0.778	0.780	
2. K.A	0.678	0.667	0.636	0.857	0.429	0.636	0.444	0.769	0.714	0.600	
3. R.K	0.692	0.700	0.750	0.778	0.667	0.912	0.862	0.883	0.762	0.750	
4. M.S	0.588	0.700	0.444	1.000	0.500	0.737	0.647	0.733	0.692	0.750	
5. B.B	0.714	0.714	0.429	0.750	0.667	0.643	1.000	1.000	1.000	0.800	
6. K.E	0.917	0.455	1.000	0.667	0.800	0.647	0.667	0.818	0.500	0.625	
7. Ü.Ö	0.462	0.538	0.500	0.714	0.818	0.500	0.667	0.500	0.750	0.750	
8. S.S	0.667	0.500	0.500	1.000	0.429	0.667	0.556	0.556	0.571	0.500	
9. S.H	0.667	0.714	0.667	0.600	1.000	0.583	0.667	0.500	0.778	0.625	
10. G.K	0.889	1.200	0.800	0.400	0.500	0.944	1.000	0.786	0.769	0.889	
R_5 Ortalama	0.681	0.681	0.544	0.643	0.661	0.696	0.722	0.731	0.731	0.707	
Standart Sapma	0.140	0.205	0.206	0.252	0.194	0.138	0.181	0.165	0.133	0.116	

R_5 =Net Elastisite Değerleri

Çizelge 4.14. Multipl Emülsiyon Uygulanmasının Ardından Saptanan Elastisite Değerlerinin İstatistiksel Analiz Sonuçları ($\alpha = 0.05$)

TEST ADI	t-DEĞERLERİ (Tablo t=0.262)	SONUÇ
Bireylerarası Alın Bazal Değerleri	4.82	4.82 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Alın 1. Hafta Değerleri	5.59	5.59 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Alın 2. Hafta Değerleri	5.61	5.61 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Alın 3. Hafta Değerleri	5.62	5.62 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Alın 4. Hafta Değerleri	5.65	5.65 > 0.262 Önemli fark var
Alın Bazal ve 1. Hafta Değerleri	1.17	1.17 > 0.262 Önemli fark var
Alın Bazal ve 2. Hafta Değerleri	1.28	1.28 > 0.262 Önemli fark var
Alın Bazal ve 3. Hafta Değerleri	1.27	1.27 > 0.262 Önemli fark var
Alın Bazal ve 4. Hafta Değerleri	1.36	1.36 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Yanak Bazal Değerleri	5.42	5.42 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Yanak 1. Hafta Değerleri	5.47	5.47 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Yanak 2. Hafta Değerleri	5.51	5.51 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Yanak 3. Hafta Değerleri	5.55	5.55 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Yanak 4. Hafta Değerleri	5.57	5.57 > 0.262 Önemli fark var
Yanak Bazal ve 1. Hafta Değerleri	4.12	4.12 > 0.262 Önemli fark var
Yanak Bazal ve 2. Hafta Değerleri	5.39	5.39 > 0.262 Önemli fark var
Yanak Bazal ve 3. Hafta Değerleri	5.80	5.39 > 0.262 Önemli fark var
Yanak Bazal ve 4. Hafta Değerleri	-6.21	-6.21 < 0.262 Fark yok

Çizelge 4.15. Multipl Emülsiyon Uygulanmasının Ardından Saptanan Kaba Elastisite Değerlerinin İstatistiksel Analiz Sonuçları ($\alpha = 0.05$)

TEST ADI	t-DEĞERLERİ (Tablo t=0.262)	SONUÇ
Bireylerarası Alın Bazal Değerleri	5.04	5.04 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Alın 1. Hafta Değerleri	4.95	4.95 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Alın 2. Hafta Değerleri	4.94	4.95 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Alın 3. Hafta Değerleri	4.87	4.87 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Alın 4. Hafta Değerleri	4.92	4.92 > 0.262 Önemli fark var
Alın Bazal ve 1. Hafta Değerleri	0.15	0.15 < 0.262 Fark yok
Alın Bazal ve 2. Hafta Değerleri	0.24	0.24 < 0.262 Fark yok
Alın Bazal ve 3. Hafta Değerleri	-0.03	-0.03 < 0.262 Fark yok
Alın Bazal ve 4. Hafta Değerleri	-1.12	-1.12 < 0.262 Fark yok
Bireylerarası Yanak Bazal Değerleri	4.91	4.91 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Yanak 1. Hafta Değerleri	4.95	4.95 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Yanak 2. Hafta Değerleri	4.94	4.94 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Yanak 3. Hafta Değerleri	4.86	4.86 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Yanak 4. Hafta Değerleri	4.91	4.91 > 0.262 Önemli fark var
Yanak Bazal ve 1. Hafta Değerleri	1.22	1.22 > 0.262 Önemli fark var
Yanak Bazal ve 2. Hafta Değerleri	0.53	0.53 > 0.262 Önemli fark var
Yanak Bazal ve 3. Hafta Değerleri	-0.47	-0.47 < 0.262 Fark yok
Yanak Bazal ve 4. Hafta Değerleri	-0.35	-0.35 < 0.262 Fark yok

Çizelge 4.16. Multipl Emülsiyon Uygulanmasının Ardından Saptanan Net Elastisite Değerlerinin İstatistiksel Analiz Sonuçları ($\alpha = 0.05$)

TEST ADI	t-DEĞERLERİ (Tablo t=0.262)	SONUÇ
Bireylerarası Alın Bazal Değerleri	5.11	5.11 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Alın 1. Hafta Değerleri	5.14	5.14 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Alın 2. Hafta Değerleri	5.14	5.14 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Alın 3. Hafta Değerleri	5.04	5.04 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Alın 4. Hafta Değerleri	5.08	5.08 > 0.262 Önemli fark var
Alın Bazal ve 1. Hafta Değerleri	0.00	0.00 < 0.262 Fark yok
Alın Bazal ve 2. Hafta Değerleri	1.46	1.46 > 0.262 Önemli fark var
Alın Bazal ve 3. Hafta Değerleri	0.41	0.47 > 0.262 Önemli fark var
Alın Bazal ve 4. Hafta Değerleri	0.25	0.25 < 0.262 Fark yok
Bireylerarası Yanak Bazal Değerleri	5.01	5.01 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Yanak 1. Hafta Değerleri	5.05	5.05 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Yanak 2. Hafta Değerleri	4.85	4.85 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Yanak 3. Hafta Değerleri	4.95	4.95 > 0.262 Önemli fark var
Bireylerarası Yanak 4. Hafta Değerleri	4.99	4.99 > 0.262 Önemli fark var
Yanak Bazal ve 1. Hafta Değerleri	-0.52	-0.52 < 0.262 Fark yok
Yanak Bazal ve 2. Hafta Değerleri	-0.71	-0.71 < 0.262 Fark yok
Yanak Bazal ve 3. Hafta Değerleri	-0.58	-0.58 < 0.262 Fark yok
Yanak Bazal ve 4. Hafta Değerleri	0.24	0.24 < 0.262 Fark yok

5. Genel Sonuçlar

5.1 Multipl Emülsiyon Sisteminin Hazırlanması

Emülsiyonlar birbiri ile karışmayan sıvıların birbiri içinde dağılması ile oluşan heterojen sistemlerdir. Multipl emülsiyon sistemlerinde, y/s ve s/y sistemleri en az bir hidrofilik ve bir lipofilik sürfektan varlığında bir arada bulunurlar (4).

Sistemin kararlı halde olması, diğer bir çok faktörün yanısıra, kullanılan yöntem ve aletlere, seçilen yağ ve sürfektanlara, bunların konsantrasyonlarına, elde edilen globül boyutlarına ve sıcaklığa önemli ölçüde bağlıdır (10).

Bu çalışmada, kararlı emülsiyon oluşumu için iyi sonuç veren çift basamaklı üretim yöntemi seçilmiştir. Bu yöntem için, literatür araştırması yapıldıktan sonra, kritik olan karıştırma hızı ve ortam sıcaklığı değerlendirilmiş ve primer ve sekonder emülsiyon sistemleri için sırası ile 800 rpm ve 70 °C; 2000 rpm ve 25 °C kullanılmıştır.

Aşırı yüksek hızda karıştırma, globülleri parçalayıp, iç ve dış sulu fazın birleşmesine yol açabilir. Primer emülsiyon, yüksek hızda ve sekonder multipl sistem ise oda ısısında ve düşük hızda hazırlanmıştır. Karıştırma hızlarının uygun seçilmemesi, damlacıkların kremalaşmasına ve/veya çökmesine neden olabilir. Karıştırma hızının da uygun seçimi ufak globüllerin kararlı bir sistem oluşturmak üzere homojen dağılımını sağlar.

Elde edilmesi hedeflenen s/y/s multipl sisteminde, primer s/y sistemi için düşük HLB değerine sahip ABIL EM90 lipofilik sürfektan olarak; s/y/s sistemi için gerekli olan hidrofilik sürfektan olarak da HLB değeri 22 olan Synperonic seçilmiştir. Her iki sürfektan da non iyonik karakterde olup, kütan toleransları açısından uygunlukları düşünülmüştür. Kozmetik amaçlı bir preparat hedeflendiğine göre, *Stratum Corneum* 'a etki etmesi beklenen bir preparat için non iyonik sürfektan konsantrasyonunun yüksek olması planlanamaz. Diğer taraftan sistemin kararlılığı açısından da sürfektan konsantrasyonlarının düşük tutulması önem taşır. Bu nedenlerle sürfektanların konsantrasyonu, ön çalışmalar sonucunda lipofilik özellikte olan için % 4, HLB değeri çok yüksek olan hidrofilik sürfektan için ise % 0,8 olarak saptanmıştır.

AHA'ların düşük konsantrasyonlarda (% 4-12) kullanımı, kuru cildin uzun süreli kontrolü, ihtiyoz, akne, yaşlılık lekeleri ve yüzeysel olarak kırıksıklıkları gidermek, cildin esnekliğini arttırmak amaçlarını taşımaktadır (81). Bu uygulamanın dermiste yeni kolajen oluşumunu gerçekleştirdiği histolojik çalışmalar sonucu öne sürülmüştür. AHA'nın kırıksıklık giderme mekanizması ve kapasitesi çalışmaları umut verici sonuçlar içermesine karşın uzun vadedeki etkileri ve yeni taşıyıcı sistemlerle formülasyonlarının etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir (81).

Nötralize edilmemiş halde formüle edildiğinde ciltte irritasyona yol açtığı kesin olan AHA'ların, yüksek konsantrasyonlarda ve/veya serbest asit şeklinde kullanımının dermatolog kontrolünde yapılması önerilmektedir.

AHA'ların en kısa zincirli olan prototipi, glikolik asit, deride en etkili olanıdır denmektedir. Buna karşı görüşleri olan kozmetik bilimciler AHA komplekslerinin tek başlarına kullanılmalarına oranla daha etkili olduğunu öne sürmektedirler. Bu çalışmada, önce glikolik asit, uzun sürede etken maddeyi salması düşünülen multipl sistem içinde formüle edilmiş ve cilt üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmanın paralelinde, glikolik + laktik asit içeren multipl sistemler hazırlanmış ve cilt üzerindeki çalışmalar sürdürülmektedir.

Cilde uygulanacak preparatların pH'ları kütan tolerans açısından önem taşımaktadır. Kozmetik preparatların uzun süreli kullanımda duyarlılık yaratmaması istenir. Bütün bunlar göz önüne alınarak pH 5'i geçmemek üzere planlanan multipl sistem için glikolik asitin nötralizasyonunu sağlamak üzere kozmetik kullanıma uygun olan ve miktarı ön çalışmalarla belirlenen 5,2 g trietanolamin glikolik asit ile birlikte içi sulu faza eklenmiştir. Optimal etkinin pH 3,5 civarında olduğu düşünülse de, bu pH değerinde kütan irritasyon söz konusu olacağından, cilt pH'sına en yakın olan 4,78 değeri uygun görülmüştür. Daha yüksek pH değerlerinin beklenen etkileri azaltacağı şüphesizdir. Çünkü asil etkili olan glikolik asitin serbest şeklidir (81).

5.2 Multipl Emülsiyonların Özelliklerinin Belirlenmesi

Hazırlanan multipl emülsiyon homojen bir krem kıvamında ve görünümündedir. Kozmetik kullanıma uygun olan bu kıvam, multipl sistemlerin avantajlarından birisidir. Diğer veziküler sistemler gibi hazırlandıktan sonra taşıyıcı bir sistem içine sokulması gerekmemektedir.

Taze hazırlanmış s/y/s emülsiyonlarının dış fazının su olup olmadığı en basit şekilde su ile seyreltilmesi ile saptanabilir. Su ile seyreltmede homojen, süt görünümünde bir çözelti veren elde ettiğimiz multipl emülsiyonun dış fazının su olduğuna karar verilmiştir.

Primer emülsiyon için ise, parafin yağı ile seyreltildiğinde, homojen bir görünüm elde edilmiştir. Bu da dış fazın yağ olduğunu göstermiştir.

Işık mikroskopunda 1000x büyütme kullanılarak yapılan mikroskopik analizde primer damlacıklar ve multipl damlacıklar net olarak görülebilmektedir. Mikroskopik analiz sadece multipl damlacıkların elde edildiğini onaylamak için yapılmış, globül boyut analizi için kullanılmamıştır.

Globül boyut analizi için lazer kırınım cihazı kullanıldığında, primer emülsiyon için homojen bir dağılım olmadığı ve ortalama globül boyutunun 5,5 mikrometre olduğu görülmüştür. Bu değer, iç sulu fazın globül boyut ortalamasıdır. Bu damlacıkları içeren yağlı fazın globül boyut ortalamasının daha büyük olacağı açıktır. Nitekim, multipl sistemler için aynı analiz uygulandığında ortalama çap 10 mikrometre 'ye yükselmiştir. Bu değer de yağ globüllerinin boyut ortalamasıdır.

Multipl sistemlerde globül boyutu ufaldıkça, damlacıkların birleşme eğilimi daha düşük olacaktır. Bu da sistemin kararlı halde kalmasını sağlayacaktır. Genelde kozmetik amaçlı emülsiyonlarda globül iriliğinin 0,5 - 10 mikrometre arasında olması istenir (83). Elde ettiğimiz hem primer, hem de multipl emülsiyonların damlacık iriliği ortalamaları bu aralık içindedir.

Cilde uygulanan bir preparatın pH 'sının 5,5 'a yakın olması ve aynı zamanda da etkili olması gerekir. Glikolik asit gibi formülasyonunun pH 'sı kritik olan bir madde için hem olabildiğince düşük ve bunun yanısıra cilt pH 'sına yakın olan pH 4,78 uygun görülmüştür. Gönüllü 10 kişi üzerinde denenen bu pH 'daki krem için iritasyon şikayeti olmadığı da belirlenmiştir.

5.3 Multipl Emülsiyonlarda Yapılan Stabilite Testleri

Emülsiyon sistemlerinde stabilite büyük önem taşır. Kozmetik amaçlı kullanılacak olan emülsiyonların uygun kıvamda olması, beklenen fonksiyonları göstermesi, iritasyon ve duyarlılık yaratmaması , tüketilinceye dek mikrobiyolojik, fiziksel ve kimyasal yönden kararlı kalması ve iklim değişikliklerinden etkilenmemeleri istenir.

Hazırladığımız primer ve multipl emülsiyonların santrifügasyon ile bu sistemlerde etkili olabilecek yerçekimi koşulu hızlandırılmıştır. Primer sistemler için santrifügasyon kesin sonuç verirken, multipl sistemler için stabiliteye karar vermek açısından çok sağlıklı değildir. Santrifügasyon ile kremalaşma veya sedimentasyona yol açılabileceği belirtilmiştir. Bu yüzden uzun süreli stabilitenin önceden belirlenebilmesi amacıyla, taze hazırlanan ve 24 saat bekletildikten sonra santrifüj edilen örneklerde faz ayrımı gözlenmemiştir.

İklim değişikliklerine maruz kalan kozmetik preparatlar sıcaklıktan önemli ölçüde etkilenir. Buzdolabı, oda sıcaklığı ve hızlandırılmış (40 °C) sıcaklık koşulları uygulanan primer ve multipl emülsiyonlar genelde kabul gören standartlara göre değerlendirilmiştir. 40 °C 'da 8. günde, buzdolabında ise 55. günde faz ayrımı gösteren primer emülsiyon 'a daha ileri analizler yapılmamıştır. Reolojik ve dermatolojik incelemeler termal stabilite gösteren multipl emülsiyon üzerinde gerçekleştirilmiştir. Multipl emülsiyon 8 aydan fazla sürede 40 °C 'lık etüvde faz ayrımı göstermemiştir.

Kozmetik ürünlerin mikrobiyolojik stabilite testleri, yalnızca ürünlerin ömrünü uzatmak için değil, genel toplum sağlığı açısından da önem taşır (80)

Emülsiyon sistemlerinde bulunan fazlar mikrobiyolojik kontaminasyona çok yatkındır. Mikrobiyel kirlenmenin fiziksel ve kimyasal stabiliteyi etkilemesi ve cilt üzerinde istenmeyen etkilere yol açacağı gerçeği düşünülerek, kontaminasyona en açık olan dış faza metil paraben eklenmiştir. Bölüm 3.2.1.1. c 'de anlatıldığı gibi yapılan mikrobiyolojik test sonucunda hiç bir üreme saptanmaması, eklenen koruyucunun multipl sistem için yeterli olduğunu göstermiştir.

Reolojik analiz, bir kozmetik ürünün davranışlarını ve önceden fikir verecek bilgileri saptamada kullanılır. Ürünün kullanım performansını belirlemek için ve yaşlanma fenomeninin tanımlanmasında da yol göstericidir. Reolojik analizde ilk basamak reolojik verilerin toplanarak akış özelliklerinin belirlenmesidir. Akış özellikleri belirlendikten sonra, sistem içindeki komponentlerin etkileşmesinin daha iyi anlaşılabilmesi için, veriler bir matematiksel modele uydurulabilir. Bu tip bir analiz, bir veya iki sabitenin elde edilmesini sağlar ki, bunlar ürünün veya işlemin performansı ile ilişkilidir.

Hazırlanan multipl emülsiyonun viskoelastik özelliklerinin belirlenmesinin yanısıra, cilde uygulamadaki koşullar simüle edilerek zaman içindeki davranışlarının saptanması ve flokülasyon, membran kırılmaları ve faz dönüşümü gibi değişimlerin de gözlenebilmesi ancak reolojik analizle mümkün olur (72).

Elde ettiğimiz multipl emülsiyonun reolojik özelliklerini belirlemek için koni-tabla içeren bir reometre kullanılmıştır. Seçilen koni, 1,565 derece açığa, 1,2 cm yarı çapa ve 3,84 N(N=RPM) sn⁻¹ kayma hızına sahiptir. Örnekler yaklaşık 0,5 ml alındığında, uygun ve sağlıklı ölçümler alınmıştır.

Koni ve tabla reometresi için aşağıdaki eşitlik geçerlidir.

$$S'' = \frac{\omega}{\sin \theta}$$

$$F'' = \frac{M}{2/3 \pi r^3}$$

$$\eta'' = \frac{F''}{S''}$$

S'' = kayma hızı (sn⁻¹)

ω = koninin açısal hızı (rad/sn)

$$= \left(\frac{2\pi}{60} \right) N$$

N=RPM

θ = koni açısı

F'' = kayma gerilimi

M = Tork

r = koni yarı çapı (cm)

η = viskozite (poise)

Non-Newtonian akışı göstermek için kullanılan temel grafiklerden biri, viskoziteye karşı (ordinat) rpm (apsis) 'i çizmektir. Bu eğrinin eğimi ve şekli akış davranışının tipi ve derecesini belirleyecektir. Düşük hızla başlayan eğri, yukarı doğru çıkar ve vizkometre durdurulmadan, hız tekrar düşürülürse aşağı doğru iner. Eğer madde zamandan bağımsız ise yukarı çıkan ve aşağı inen eğriler çakışır (Şekil 4.8).

Kayma gerilimine karşı kayma hızı, log-log kağıdına çizildiğinde "Üslü Yasaya" uyum gösteren ürünler bu çizimde doğrusallık gösterir. Hazırladığımız multipl emülsiyona "Üslü Yasa" uygulandığında % 97.2 uyum gösteren doğrusallık saptanmıştır. Multipl emülsiyon için doğrunun ordinat ile oluşturduğu açı aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmış ve yaklaşık 24,50 bulunmuştur. Bu değer 45° 'den küçük olması, psödoplastik akışın varlığına işaret etmektedir (Şekil 4.11).

Üslü Yasa İndisi
 $\dot{N} = \tan \theta$

Bulunan Üslü yasa indisi 0.450 olduğuna göre bu değer kullanılarak belli hızdaki kayma hızı aşağıdaki eşitlikle hesaplanabilir.

$$S' = \frac{\dot{N}}{(0.2095)N} \quad \begin{array}{l} S' = \text{kayma hızı (sn}^{-1}\text{)} \\ \dot{N} = \text{üslü yasa indisi} \\ N = \text{rpm} \end{array}$$

Plastik viskozite ve verim değerini saptamak için bir diğer yöntem kayma geriliminin kare köküne (ordinat) karşı kayma hızının karekökünü (apsis) çizmektir. (Şekil 4.13) Bu çizim, doğrusallık sağlamıştır. Bu yöntem, psödoplastik akış tipi gösteren maddeler için uygundur ve akış davranışı Casson eşitliğine uyar.

Casson 'un reolojik eşitliğine göre (54),

$$\sqrt{\tau} = \sqrt{\tau_c} + \sqrt{\beta \dot{\epsilon}}$$

Burada

τ = kayma gerilimi

τ_c = eğrinin ordinatı kestiği nokta

$\dot{\epsilon}$ = kayma hızı

β = plastik viskoziteyi tanımlayan sabite

Hazırladığımız multipl emülsiyonun Casson eşitliğine uygulanmasında (Şekil 4.13) uyumun güven sınırı % 91.4 olarak bulunmuştur. Bu doğruluk 45.7 mPas plastik vizkozite göstermektedir.

Çoklu faz içeren emülsiyonlarda, örneğin agregasyon oluşumunu incelemek için reolojik analiz iyi fikir verir. Globüller birbirine yakın ise, uzak olmalarına oranla daha yüksek viskozite gösterirler. Bu, damlacıkları dağıtmak için gerekli kuvvetin daha yüksek olmasından dolayıdır. Globüller, daha sıkı şekilde bir arada bulunurlarsa, agregatların kaymaya karşı tepkileri kayma-ile-incelme (psödoplastik) akışı ile sonuçlanacaktır. Düşük kayma hızı değerlerinde, deforme olsa bile agregatlar bozulmadan kalırlar. Kayma hızı arttırıldıkça, agregatlar, tek tek damlacıklara parçalanır ve viskozite böylece düşer.

Agregatlar arasındaki bağlar çok kuvvetli ise, sistem bir verim değeri vermektedir. Bizim hazırladığımız multipl emülsiyonda da bu değer 182.3 olarak hesaplanmıştır. Verim değerinin yüksekliği, bağları kırmak için gerekli kuvvete bağlıdır.

5.4. Cilt Üzerindeki Analiz

Hazırlanan multipl emülsiyon 10 gönüllü üzerinde, günde iki kez uygulama ile denenmiş ve ilk 24 saatte ve 1 haftalık aralıklarla 4 hafta boyunca ölçümler alınmıştır.

5.4.1. Cilt pH 'sı Üzerine Etki

~2 m² 'lik yüzey ölçümüne sahip olan insan vücudunun en büyük organı, deri, birçok etkenlere karşı dirençli olmalı ve birçok fonksiyonu yerine getirmelidir. Özellikle estetik fonksiyonu, sağlığımıza katkıda bulunur. Cildin kalitesini ve durumunu tanımlamak için, pH 'sının belirlenmesi gereklidir. Cildin pH 'sı, boynuzsu *Stratum Corneum* 'da bulunan suda-çözünür maddelere ve ter ve sebum salgısına bağlıdır. Salgıları ve nem içeriği ile cilt yüzeyi, tıpkı sulu bir çözelti gibi olduğuna göre, cilt yüzeyinin pH ölçümü mümkün olmaktadır.

Cildin kötü kozmetik ürünlerle karşılaşması, erken yaşlanma ve harabiyete yol açar. Cilt üzerinde uzun süre kalan kozmetik ürünlerin, cildin pH 'sın da etkileyeceği şüphesizdir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, bireyler arasında 4 hafta boyunca haftalık ölçümler arasında anlamlı bir fark olmadığı oysa, cildin bazal pH değeriyle haftalık ölçümler arasında fark olduğu saptanmıştır. Kadınlar için ortalama pH değerinin 5,5 olduğu düşünülürse, ürün kullanımı sırasında asidik aralıkta kaldığı saptanan cilt pH 'ları, cildin normal fonksiyonlarının sürdürülebilir olduğuna işaret etmektedir.

5.4.2. Cilt Sebumu Üzerine Etkisi

Cilt yüzeyindeki lipid, boynuzsu tabakadaki sebosöz bezlerinin ve ter bezlerinin salgılarından oluşur. Bir çok etkenden etkilenen sebumun uniform bir madde içeriği söz konusu değildir (7).

Hazırlanan kozmetik ürünlerin hangi tip cilde, (kuru, normal, yağlı) uygun olduğuna karar vermek için, ürünün cilt sebumuna olan etkisi incelenmelidir. Çizelge 4.7 'de glikolik asit kreminin uygulanmasından sonra, ilk 24 saatlik sebum artış yüzdesi incelendiğinde, 1. saat sonunda % 346 'lık bir artış olduğu, 3. saatte bunun biraz düşme gösterdikten sonra 6. saatte tekrar % 227 'ye çıktığı görülmektedir. 24. saat sonunda ise artış söz konusu değildir. Bu, belki de gönüllülerin akşam ve sabah yüz temizlemeleri nedeniyledir. Gerçekleştirilen istatistiksel analiz sonucunda bireylerarası farkın olmadığı ancak uygulamadan sonraki 1. saat ile takip eden saatler arasında önemli fark olduğu görülmektedir. Çizelge 4.8 'de ise dört hafta boyunca alın ve yanakta sebum artış yüzdeleri görülmektedir. Alın için, ilk haftaki % 46 'lık artış, 3. hafta sonunda % 68 'e yükselmiştir. 4. haftalık deneme sonunda artışta % 32 'ye düşme gözlenmiştir. Yanak için ise, ilk hafta sebum miktarındaki % 96 'lık artış, 3. hafta sonunda % 408 'e ulaşmıştır. Aynen alındaki gibi yanakta da 4. hafta sonunda % 76 'ya düşme gerçekleşmiştir. İstatistiksel analiz ise, bireylerin alınları ve yanaklarının sebum miktarlarında bir fark olmadığını göstermektedir. Bunun yanı sıra, preparatın alında ancak 4. hafta sonunda önemli farka yol açtığını, yanakta ise anlamlı bir farka yol açmadığını düşünmek olasıdır.

Bu sonuçlara bakıldığında, yanaktaki sebum artışının alına oranla ilk hafta için yaklaşık 2 misli, ikinci hafta için 4 misli, üçüncü hafta için 6 misli olduğu görülmektedir. Yine de, bu tip bir preparatın kuru ciltler için uygun olduğu söylenebilir.

5.4.3. Cilt Nemi Üzerine Etkisi

Cildin nem regülasyonu için *Stratum Corneum* büyük önem taşır. Cilt bölgesine, yaşa ve cinsiyete göre farklılık göstermesine rağmen epidermin kalınlığı ortalama 0,12 mm olarak kabul edilmektedir.

Cildin su-yağ-mantosunun hasar görmediği durumlarda, cilt fonksiyonları normaldir ve *Stratum Corneum* 'da uygun nem içeriği bulunur. Nem içeriği endojen ve eksojen birçok faktörlerden etkilenir. Bunlar arasında en önemlisi derinin solunumu (buhar atılımı), terleme ve deri içeriğinin su tutma kapasitesidir (17).

Çevresel koşullar (sıcaklık, hava nemi) veya uygulanan kozmetik preparatlar gibi eksojen faktörler cilt içeriğini belirler veya değiştirebilir. Genellikle, cilt nemi tüm normal koşullar altında karardır. Yaş, cinsiyet ve cilt bölgesiyle ilişkili olarak farklılıklar söz konusu olduğu için, normal cilt nemi için tek bir değer vermek olası değildir (6).

Yalnızca normal su miktarına sahip cilt optimal elastisiteye sahiptir ve muhtemel yaşlılık işaretlerini engeller. Yaşlanmış olan cilt ince, genellikle kuru ve serttir. Kırışma eğilimi gösterir. Cildin sahip olduğu olumlu özelliklerinin kaybının geciktirilmesi ve orijinal düzgünlük ve esnekliğinin korunması yeterli etkinliğe sahip kozmetik preparatlarla sağlanabilir.

Glikolik asit içeren kozmetik preparatların normalin üstünde kalınlaşma gösteren *Stratum Corneum* 'un yol açtığı "kuru ciltte", korneosit kohezyonunu oluşturan iyonik bağ oluşmasını sağlayan enzimleri inhibe ederek, kalınlaşmayı ortadan kaldırdıkları düşünülmektedir (14). Hazırlanan glikolik asit kremlerinin gönüllülere uygulanmasından sonra, çizelge 4.7 'de görüldüğü üzere, cilt neminde ilk 1. saatteki % 0,3 'lük artış, 3. saat sonunda % 3,8 'e yükselmiştir. Bu değer 6. saat sonunda % 2,8 'e ve 24. saatte de % 0,9 'a düşmüştür. Yapılan istatistiksel analiz sonucu, bireylerin her saatteki cilt nemleri arasında önemli fark olduğu, ancak 24 saat boyunca nemde önemli bir artışa yol açmadığı görülmektedir. Çizelge 4.8 'de ise 4-haftalık sonuçlar verilmiştir. Alında, 1. hafta sonunda en yüksek artış saptanırken, yanakta 1. hafta sonunda en yüksek artış gözükse de 2., 3. ve 4. haftalarda şiddetli bir düşme görülmemiştir. Alının ter sekresyonunun yanağa oranla daha fazla olduğu gerçeğinin bile ölçümleri etkilemediği görülmektedir. Bu değerlerin, istatistiksel değerlendirmesi yapıldığında, bireylerin arasında alın nemlerinde önemli bir fark var iken, yanak nemlerinde anlamlı bir fark görülmemektedir. Alın ve yanaktaki 4-haftalık nem artışı anlamlı derecededir.

Hidrasyon arttığında, korneositler arasındaki kohezyonun azaldığı düşünülürse, özellikle yanaktaki nem artışının cilt düzgünlüğüne ve esnekliğine katkısı olacağı şüphesizdir.

5.4.4 Cilt Esnekliği Üzerine Etkisi

Epidermisin visko-elastik özelliklerinin analizi, cilt yaşını belirlemede önemlidir. Cildin fizyolojik olarak yaşlanması 30 yaş civarında başlar. Bunun işaretleri, ciltte gevşeme, kırışıklıklar, kuruma, renklenmeler ve esneklik kaybıdır. Cilt visko-elastik olduğuna göre, elastik bileşenlerin yanısıra, plastik bileşenler de içerir. Taze ve kan dolaşımı ile iyi beslenen genç cilt, çok elastiktir. Yaşlı ve yorgun cilt ise kan dolaşımı ile daha az beslenir fakat yine de birçok plastik bileşen içerir.

Vücudun farklı bölgeleri, farklı değerlerde elastisite ve plastisite gösterirler. Farklı bölgelerde esneklik özellikleri aynı olmasına karşın farklı dereceldedir. Örneğin alın esnekliği, yanaktan daha azdır.

Cildin elastisitesindeki şiddetli kayıplar genellikle kolajen biyosentezindeki anormallikler sonucudur. Kullanılan kozmetik ürünün yeterli etkenliğinin saptanmasında ve cildin plastisitesinin belirlenmesinde elastisite ölçümleri büyük önem taşımaktadır.

Gönüllüler üzerinde Cutometer kullanılarak yapılan testlerde elde edilen sonuçlar Şekil 4.17 - 4.63 'de verilmiştir. Bu eğriler, cildin visko-elastisitesini açık bir şekilde göstermektedir. Eğri negatif basıncın (400 mb) uygulandığı ve bırakıldığı iki kısımdan oluşmaktadır. Şekillerde de görüldüğü üzere basıncın uygulandığı ilk fazda, eğri dik olarak yükselmektedir.

Bu kısım elastisiteyi gösterir (U_e). Basıncın uygulanmasını ikinci fazında maksimum bir yüksekliğe ulaşıncaya kadar sürekli bir yükselme görülmektedir. Bu kısım da cildin visko-elastik özelliğini belirtir (U_v). Cilt ne kadar yaşlı ise, U_v değeri büyür. U_e ve U_v 'nin toplamı U_f 'yi verir.

Eğrinin ikinci kısmında negatif basınç kesilmiştir. Bu kısım Visko-elastik bir cilt denendiği zaman, dimdik inen elastik kısım (U_r) ve sıfıra doğru inen plastik kısımdan (U_a-U_r) oluşur.

Bilgisayar kullanılarak, ölçümlerden yapılan hesaplamalar sonucunda R_0 ve R_2 ve R_5 bulunmuştur. Burada R_0 , U_f değerini göstermektedir. Yani negatif basınç uygulandığı zaman cildin visko-elastik özelliklerini göstermektedir.

R_0 'ın birimi, mm.sn 'dir. Bu değer ne kadar düşük ise cilt, o derece esnek demektir çünkü negatif basınç uygulandığı zaman esnek bir cildin emiliminin daha düşük olacağı açıktır. Çizelge 4.11 incelendiğinde, alında R_0 değerinin 4. hafta sonunda oldukça düştüğü, yanakta da benzer sonuçların elde edildiği görülecektir. R_0 değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde hem bireyler arasında hem de 4-haftalık elastisiteler arasında fark olduğu görülecektir.

R_2 değeri U_a/U_f değerini göstermektedir. Genç ve elastik ciltte U_a ve U_f aralıkları birbirine benzerdir; oysa yaşlı ciltte U_f çok daha kısadır.

U_a/U_f değerinin 1 'e yaklaşması, cildin gençliğini gösterir. Uygulanan glikolik asit kreminin, bireyler arası büyük farklılığa rağmen, alında 4. haftanın sonunda, yanakta ise 3. hafta sonunda artışa yol açtığı görülmüştür (Çizelge 4.12). Kaba elastisite değerlerinin bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği oysa alın ve yanakta farklılık göstermediği görülmektedir.

Hesaplanan R_5 değerleri, negatif basınç uygulandığındaki elastisitenin, basınç kesildiği zamanki elastisiteye oranını (net-elastisite) göstermektedir. R_5 değerleri, U_r/U_e oranıdır. Bu oranın da 1 'e yaklaşması cildin esnekliğinin maksimum olduğunu gösterir. Çizelge 4.13 incelendiğinde, alında 3. hafta sonunda yanakta ise 2. ve 3. haftalarda net elastisitede bir artış olduğu gözlenmiştir. İstatistiksel analizde ise bireyler arası önemli fark olduğu, oysa net elastisitede 4-hafta boyunca çok anlamlı fark olmadığı görülmektedir.

Sonuç olarak; glikolik asit içeren multipl emülsiyon formülünün 4 haftalık denemede deri pH 'sında anlamlı bir değişime yol açmadan, yüz cildinin nemlenmesinde ve özellikle sebum miktarında bir artışa neden olduğu; bunun yanı sıra bu süre içinde yüz cildinin esnekliğine katkısı olduğu saptanmıştır.

5.4.5. Dermatolojik Testler

Gönüllülere çalışma sonunda dağıtılan panel testlere ait ortalama değerler, hazırlanan multipl emülsiyonun hiçbir gönüllüde hiç irritasyona yol açmadığı; sürülebilirlik ve yayılabilirliğinin çok iyi olduğu, ciltte parlaklığa neden olmadığı (15) ve dört-haftalık uygulamada ciltte yumuşaklık hissi uyandırarak olumlu etki bıraktığı saptanmıştır.

Formüle edilen multipl emülsiyon sisteminin kuru ciltler için, esnekliği artırıcı özellikte, oldukça kararlı olduğu düşünülmüştür. Ancak tartışmalı olan AHA-kompleksleri konusunda da çalışmalar yapılarak, konuya bilimsel açıklık getirilmesi planlanmış ve glikolik+laktik asit 'in birlikte yer aldığı sistemler üzerindeki çalışmalar laboratuvarımızda sürdürülmektedir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Abd Elbary, A. Nour, S.A., İbrahim, I. "Physical Stability and Rheological Properties of W/O/W Emulsions as a Function of Electrolytes". *Pharma Index* 52 (3): 357-362 (1990).
2. Adeyeye, C.M., Price, J.C. "Effect of Non-ionic Surfactant Concentration and Type on Formation and Stability of W/O/W Multiple Emulsions: Microscopic and Conductometric Evaluations". *Drug Development and Industrial Pharmacy* 17 (5): 725-726 (1991).
3. Bader, S., Bonnia, F., Montenegro, L., Visca, M. "Delivery in the Cosmetic Field". *International Journal of Cosmetic Science* 14:527-536 (1992).
4. Baillet, A., Prishi, E., Vaution, C., Grossiord, J.L. Ferrier, B.D., Seiller, M. "Emulsion Multiple de Type L/H/L., Etude de l'obtention et Du Mecanisme de Liberation". *International Journal of Cosmetic Science* 16:1-15 (1994).
5. Bartolone, J. "Mechanism of Action of AHAs Unclear, Yet Effective, in Dry Skin Treatment". *Proceeding of the New Generation of Skin Care Science Symposium, Bermuda April 22-25, 1993*, pp. 13-14.
6. Berardesca, E., Farinelli, N., Maibach, H.I. "*Stratum Corneum* Water Content and TEWL". *International Cosmetic Dermatology*, Ed. R, Baran, H.I. Maibach, Martin Dunitz Ltd, London, 383-389 (1994).
7. Berardesca, E., Elsner, D., Wilhelm, P., Maibach, H.I. "Bioengineering of the Skin: Methods and Instrumentation". CRC Press, Inc., Florida (1995).
8. Davis, S.S. "Liquid Membranes and Multiple Emulsions". *Chemistry and Industry* 3: 683-686 (1981).
9. Davis, S.S., Walker, I. "Measurement of the Yield of Multiple Emulsion Droplets by a Fluorescent Tracer Technique". *International Journal of Pharmaceutics* 17:203,206-211 (1983).
10. De Luca, M., Grossiord, J.L., Medard, J.M., Vaution, C. "A Stable W/O/W Multiple Emulsion". *Cosmetics and Toiletries* 105:65-69 (1990).
11. De Luca, M., Rocha-Filho, P., Grossiord, J.L., Rabaron, A., Vaution, C., Seiller, M. "Les Emulsions Multiples". *International Journal of Cosmetic Science* 13:1-21 (1990).

12. De Luca, M., Vaution, C., Rabaron, A., Seiller, M., "Classification et Obtention Des Emulsions Multiples" S.T.P. Pharma 4 (8): 680-683 (1988).
13. De Luca, M., Grossiord, J.L., Vaution, C., Seiller, M., "Les Emulsions Multiples H/L/H de Liberation". An. Acad Bras Ci 62 (3) 284-286 (1990).
14. Dunn, C.A., "What 's New in Cosmetics R&D". Happi 33 56-62 (1996)
15. Dunn, C.A., "The Skin Care Market" Happi: 33 (5), 114 (1996).
16. Eccleston, G.M., Florence, A.T., "Application of Emulsion Theory to Complex And Real Systems". International Journal of Cosmetic Science, 7:200 (1985).
17. Elsner, P., Berardesca, E., Maibach, H.I., "Bioengineering of the Skin: Water and the Stratum Corneum". CRC Press, Inc., Florida (1994).
18. Ferreira, L.A.M., Seiller, M., Grossiord, J.L., Marty, J.P., Wepierre, J., "Vehicle Influence on In vitro Release of Glucose: W/O, W/O/W and O/W Systems Compared". Journal of Controlled Release (33) 349-356 (1995).
19. Ferreira, L.A.M., "Emulsions Multiples H/L/H Et Simples L/H Et H/L: Etude Comparative Pour L'approche De Lavore Topique". Universite Paris. 13 Dec (1994).
20. Florence, A.T., Whitehill, D., "The Formulation and Stability of Multiple Emulsions". International Journal of Pharmaceutics 11:277-308 (1982).
21. Florence, A.T., Whitehill, D., "Some Features of Breakdown in Water-in-Oil-in Water Multiple Emulsions". Journal of Colloid and Interface Science 79 (1) 243-256 (1982).
22. Florence, A.T., Whitehill, D., "Stabilization of Water/Oil/Water Multiple Emulsions by Polymerization of the Aqueous Phases". Journal of Pharmaceutical Pharmacology 34:688 (1982).
23. Fox, C., "An Introduction to Multiple Emulsions". Cosmetics and Toiletries 101-112 (1986).
24. Förster, T.H., Scambil, F., Tesman, H., "Emulsification by the Phase Inversion Temperature Methods The Role of Self-Bodying Agents and the Influence of Oil Polarity". International Journal of Cosmetic Science 12:217-227 (1990).
25. Geçgil, S., Geçgil, T., "Emülsiyonlar". Galenik Farmasiye Giriş, Yörük Matbaası, İstanbul 207-210 (1972).

26. Gunn, C., Cooper. "Emulsions". Ed. C. Gunn and S.J. Calterpitman Medical Publishing Co. Ltd. 55-70 (1965).
27. Gürsoy, A., Dortunç. B., Akbuğa. J., "Emülsiyonlar". Farmasötik Teknoloji Uygulamaları, Papürüs Basım Sanayi, İstanbul 51-60 (1992).
28. Güven, K.C., "Emülsiyonlar". İlaç Endüstrisi Teknolojisi Modern Röprodüksiyon, İstanbul Cilt 1:88-89 (1987).
29. Güven, K.C., "Emülsiyon". Eczacılık Teknolojisi, Fatih Yayınevi Matbaası, İstanbul, 101 (1978).
30. Hacettepe Üniversitesi Teksirleri, "Emülsiyonlar ve Yarı Katı Preparatlar".
31. Happi, 6 January (1994).
32. İlham, C., "Project de Mise Au D'une Emulsion Multiple A Base D'huile de Soja, Rapport de Prestage de Galenique". Universite Paris 11:2-16 (1991,1992).
33. İzgü, E., "Emülsiyonlar". Farmasötik Teknoloji, Ankara Üniversitesi Eczacılık Yayınları, Ankara Cilt 1:248 (1983).
34. İzgü, E., "Emülsiyonlar". Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji, Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayınları Cilt 1:247-278 (1984).
35. Law, T.K., Whateley, T.L., Florence, A.T., "Stabilization of W/O/W Multiple Emulsions by Interfasiyal Complexation of Macromolecules and Non ionic Surfactants". Journal of Controlled Release (3) 279-290 (1986).
36. Kaneko, T., Nakashima, N., "Effect o Glycolik Acid/L-Lactic Acid on the Improvement of *Stratum Corneum*". Fragrance Journal 12:30-35 (1994).
37. Lange, R.E., "Glycolic Acid". The Sigma Aldrich Library of Chemical Safety Data Vol. 1:1791 (1988).
38. Lieberman, A.H., Dekker, M., "Emulsions and Microemulsions". Pharmaceutical Dosage Forms, Duquesne University, Pittsburg 335-369 (1988).
39. Lo, I., Florence, A.T., Trequir, J.P, Seiller, M., Puisieux, F., "The Influence of Surfactant HLB and the Nature of the Oil Phase Diagrams of Non ionic Surfactant Oil-Water System". Journal of Colloid and Interface Science 59 (2), 321 (1977).
40. Magdassi, S., Garti, N., "A Kinetic Model For Release of Electrolytes from W/O/W Multiple Emulsions". Journal of Controlled Release (3) 273 (1986).

41. Magdassi, S., Garti, N., "Release of Electrolytes in Multiple Emulsions: Coalescence and Breakdown or Diffusion Through Oil Phase". *Colloid and Surface* 12:369,373 (1984).
42. Mathew, M., Thrampi, C.S., "Evaluation of Multiple W/O/W Emulsions Containing Terbutalin Sulphate". *The Eastern Pharmacist* 181-182, January (1990).
43. Matsumoto, S., Kohda, M., "The Viscosity of W/O/W Emulsions: An Attempt to Estimate the Water Permeation Coefficient of the Oil Layer from the Viscosity Changes in Diluted Systems on Aging Under Osmotic Pressure Gradient". *Journal of Colloid and Interface Science* 73 (1), 13-20 (1980).
44. Matsumoto, S., "Development of W/O/W Type Dispersion During Phase Inversion of Concentrated W/O Emulsions". *Journal of Colloid and Interface Science* 94 (2) 362,366 (1983).
45. Matsumoto, S., Kita, Y., Yonezawa, D., "An Attempt at Preparing Water-in-Oil-in-Water Multiple Phase Emulsions". *Journal of Colloid and Interface Science* 57 (2): 356,356 (1976).
46. Matsumoto, S., Inonue, T., Kohda, M., Ohta, T., "An Attempt at to Estimate the Stability of the Oil Layer in W/O/W Emulsions by Means of Viscometry". *Journal of Colloid and Interface Science* 77 (2): 565 (1980).
47. Morrison, S.D., RhD "Petrolatum: A Useful Classic". *Cosmetics-Toiletries* 111:59-63 (1996).
48. Notes de Laboratoire SVR: "Mises au Point Fondamentales Sur Les -hydroxy Acides I. Les-hydroxyacides". pp 1-4.
49. Nicholas, V., Perricone, M.D., Meriden. "Treatment of Pseudofolliculitis Barbae with Topical Glycolic acid a Report of two Studies". *Therapeutics for the Clinician* Vol 52. (1993).
50. Oh Waki, T., Nitta, K., Ozawa, H., Kawashima, Y., Hino, T., Takeuchi, H., Niwa, T., "Improvement of the Formation Percentage of Water-in-Oil-Water Multiple Emulsion by the Addition of Surfactants in the Internal Aqueous Phase of the Emulsion". *International Journal of Pharmaceutics* 85:19-28 (1992).
51. Omotosho, J.A., Whateley, T.L., Florence, A.T., "The Nature of the Oil Phase and The Release of Solutes from Multiple (W/O/W) Emulsions". *Journal Pharmaceutical Pharmacology* 38:865-870 (1986).

52. Omotosho, J.A., "The Effect of Acacia, Gelatin and Polyvinylpyrrolidone on Chloroquine Transport from Multiple W/O/W Emulsions". *International Journal of Pharmaceutic* 62,81-84 (1990).
53. Öner, F., "Methods for Testing the Physical of Emulsion Type Cosmetic Formulation". *Proceeding of the First International Cosmetics Symposium (ICOS)* Ed. Başer, K.H., Yazan. Y. Anadolu Üniversitesi Yayınları 134 (1993).
54. Pore, J., "Emulsions, Microemulsions, Emulsions Multiples". *Liberaire Lavorsier*, Paris 192-193 (1992).
55. Potier, L., Raynal, S., Seiller, M., Grossiord, J.L., Clousse, D., "Study of State Transitions with in Multiple W/O/W Emulsions Using Colorimetry (DSC)". *Thermochimica Acta* 204:145 (1992).
56. Prybilski, C., De Luca, M., Grossiord, J.L., Vaution, C., "W/O/W Multiple Emulsions Manufacturing and Formulation Considerations". *Cosmetics and Toiletries* 106:97-100 (1991).
57. Raynal, S., Grossiord, J.L., Seiller, M., Clause, D., "A Topical W/O/W Multiple Emulsion Containing Several Active Substance Farmulation, Characterization and Study of Release". *Journal of Controlled Release* 26:129-140 (1993).
58. "Raw Materials". *Manufec. Chem.* 23-25 (1993).
59. Rocho-Filho, P.A., Vaution, C., Seiller, M., "Les Emulsions Multiples L/H/L". *STP Pharma* 5(10) 653-659 (1983).
60. Seiller, M., Tokgöz. N.S., Grossiord, J.L., "Multiple Emulsions as a Promising Preparations in Cosmetics Sympozium Ed Başer K.H., Yazan. Y. Anadolu Üniversitesi Yayınları, Eskişehir 157 (1993).
61. Seiller, M., Vaution, C., Grossiord, J.L., "Emulsions Multiples Aplication Topique, in Formes Farmaceutiques Pour Application Locate". Ed, M. Seiller, M.C. Martini, Librairie Lavoisier, Paris 468-469 (1996).
62. Seiller, M., De Luca, M., Vaution, C., Grossiord, J.L., Rabaron, A., "Les Emulsions Multiples". *Nouve Dermatologie* 10 (1) 91-93 (1991).
63. Seiller, M., Orecchion, A.M., Vaution, C., "Vesicular Systems and Multiple Emulsions in Cosmetology". *Pharmacology of Cosmetic Products*.
64. Seiller, M. "in Notları "Les Acides Alpha-Hydroxyles Au Alpha-hydroxy-acides (AHA)" Dec (1994).

65. Seiller, M. 'in Notlari "Formulation with Fruit acids for Healty Skin". Manufacturing Chemist April (1995).
66. Seiller, M., Grossiord, J.L., Prognon, P., "Emulsions Multiples H/L/H ., Nouveaux Prace Des De Fabrication et de Caracterization". University Paris 3-28 6 Oct (1992).
67. Seiller, M., Martini, M.C., "Formes Pharmaceutiques Pour Application. "TEC-DOC Lavoisier Paris (1996).
68. Seth, I., Matarosso, M.D., Richard, G., Glogou, M.D., "Chemical Face Peels". Dermatologic Clinics Vol (9) 1 January (1991).
69. Shirley, M.N., Sylvan, G.F., "Formulation of Multiple Emulsions in Four Component System Containing Non Ionic Surfactants". Dispersion Science and Technology 3 (3) 217-231 (1982).
- 70 Smith, P.W., "Hydoxy Acids and Skin Aging". Cosmetics and Toiletries (109) 42-44 (1994).
71. Terisse, I., Seiller, M., Rabaron, A., Grossiord, J.L., "Rheology: How to Characterize and Foresee the Evaluation of W/O/W Multiple Emulsions". UFR Des Science Pharmaceutiques Malabry, Paris 1-16 (1993).
72. Terisse, I., Seiller, M., Grossiord, J.L, Magnet, A., "Application of Rheological Analysis to W/O/W Multiple Emulsions: Effect of the Incorporation of a Coemulsifier". Colloid Surfaces 91:121-128 (1994).
73. The Merc Index Elevent Edition 707.
74. Tomita, M., Abe, Y., "Viscosity Change After Dilution with Solution of Water-Oil-Water Emulsions and Solute Permaability Through the Oil Layer". Journal of Pharmaceutical Science 71 (3) 332 (1982).
75. Van Scot, E.J., "Control of Keratinization with Alphahydroxyacids and Related Compounds". Archives of Dermatology 110:586-590 Oct (1994).
76. Van Scot, E.J., M.D., Yu, R.J., RhD, AMD., "Alpha hydroxy acids: Procedures for Use in Clinical Practic". Cutis 43 (3): 222-228 (1984).
77. Van Scot, E.J., Yu, R.J., RhD., "Hyperkeratinization, Corneocyte Cohesion and Alpha hydroxy acid". Journal of American Academy of Dermatology (11) 867-879 (1984).

78. Van Scot, E.J., Yu, R.J., OMD. "Alphahydroxyacids: Therapeutic Potentials". The Canadian Journal of Dermatology Vol 1 (5) 109-112 (1989).
79. Whitehill, D., "Multiple Emulsions and Their Future Uses". Chemist & Druggist 132-135 (1980).
80. Yaragi, M., "Microbiology". in the Chemistry and Manufacture of Cosmetic. Ed. M.G. de Navare, Vol 3, Continental Press, Florida 67-84 (1993).
81. Yazan, Y., "Alfa-hidroksi asitler: Kozmetolojide Mucize Maddeler mi?"
Yayınlanmamış Makale (1996).
82. Yazan, Y., Aralp, Ü., Seiller, M., Grossiord, J.L., "PVP in Multiple Emulsions", and Toiletries 110: 53-57 (1995).
83. Yazan, Y., Seiller, M., Puisieux, F., "Multiple Emulsions". Bollettino Chimico Farmaceutico (6) 132-194 (1993).
84. Yoshiko, K., Matsumato, S., Daizo, Y., "Viscometric Method for Estimating the Stability of W/O/W Type Multiple Phase Emulsions". Journal of Colloid and Interface Science Vol 62 (1) 82-93 (1977).
85. Zats, S.L., Cueman, G.H., "Assesment of Stability in Water-in-Oil-inWater Multiple Emulsions". Journal of Society of Cosmetic Chemist 39-214 (1988).