T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ
ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Gülşah GEDİK

PARFÜM ESANSLARININ ENKAPSÜLASYONU VE TOKSİK ÖZELLİKLERİNİN İN- VİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Evrim SEVİM CEBBAR

Referans no: 10288942

EDİRNE – 2019

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ
ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Gülşah GEDİK

PARFÜM ESANSLARININ ENKAPSÜLASYONU VE TOKSİK ÖZELLİKLERİNİN İN- VİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Evrim SEVİM CEBBAR

Tez no:

EDİRNE – 2019

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

ONAY

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Nanoteknoloji Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Dr. Öğr. Üyesi Gülşah GEDİK danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Evrim SEVİM CEBBAR tarafından tez başlığı **''Parfüm Esanslarının Enkapsülasyonu ve Toksik Özelliklerinin İn-Vitro Değerlendirilmesi'** olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 26/08/2019 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından **"Yüksek Lisans Tezi"** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Neslihan ÜSTÜNDAĞ OKUR
JÜRİ BAŞKANI

Doç. Dr. Lokman AYAZ
ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Gülşah GEDİK
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Tammam SİPAHİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tez çalışmalarım esnasında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen danışman hocam, Dr. Öğr. Üye. Gülşah GEDİK'e Hunca Kozmetik Sanayi ARGE MERKEZİ laboratuvar arkadaşlarım Yük. Kim. Müh Nihan KIYMET, Kimyager Ugurcan YILMAZ, Kimya Teknikeri Aylin AKSOY ve Kim. Müh. Tugba BEKTAŞ 'a teşekkür ederim.

İş yerimde, eğitim süreci boyunca beni içtenlikle destekleyen Genel Müdürümüz Sn. Emre AYDOĞMUŞ'a. Beni her zaman her konuda destekleyen sevgili eşim Kaan CEBBAR'a, oğlumuz Derin CEBBAR'a , ve fedakâr ailem Annem ve Babam Emekli Öğretmenler Günay SEVİM ve Murat SEVİM'e, Kardeşim Uzm. Dr. Aslı SEVİM YILDIZ'a sonsuz teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 2

- **PARFÜMLER** 2
- **PARFÜMLERİN TOKSİKOLOJİSİ** 4
- **PARFÜM PERFORMANS ETKİNLİĞİ** 7
- **MİKROKAPSÜLLER** 8

GEREÇ VE YÖNTEMLER 14

BULGULAR 21

TARTIŞMA 58

SONUÇLAR 61

ÖZET 62

SUMMARY 63

KAYNAKLAR 64

ŞEKİLLER LİSTESİ 67

TABLOLAR 68

ÖZGEÇMİŞ 69

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

AFM **:** Atomik kuvvet mikroskobu

BHT **:** Bütil hidroksi toluen

EDC **:** Eau de cologne

EDP **:** Eau de parfum

EDT **:** Eau de toilette

FT-IR **:** Fourier Dönüşümlü Kızılötesi

GLP **:** İyi laboratuvar uygulamaları

HLB **:** Hidrofilik- Lipofilik Balans

IFRA **:** Uluslararası Esans Derneği

LC-MS **:**Sıvı kromatografi-Kütle spektroskobisi

MS **:** Kütle spektroskobisi

MTT **:** 3-(4,5-dimetiltiazol–2-il)-2,5- difenilbtetrazolyumbbromit

OECD **:** Ekonomik kalkınma ve işbirliği örgütü

QASR **:** Kantitatif Yapı- aktivite ilişkisi

REACH **:** Kimyasalların, kayıtlandırılması, değerlendirilmesi, ruhsatlandırılması ve kısıtlanması

SEM **:** Taramalı elektron mikroskobu

TEM **:** Transmisyon elektron mikroskobu

UV **:** Mor ötesi

GİRİŞ VE AMAÇ

Nanoteknoloji hayatımıza birçok kozmetik ürünü, tekstil, temizleyici ürünler gibi esansların yoğun kullanıldığı alanda da girmiştir. Özellikle yumuşatıcı, tekstil ürünleri ve krem gruplarında uzun süreli salım gösteren enkapsüle edilmiş esansların kullanımı artmaktadır (7). Kişisel bakım ürünü olarak kullanılan parfüm, deodorant ve roll-onlarda da uzun süreli performans gösterebilecek parfüm kapsülasyon çalışmaları devam etmektedir. Gerek kaplama materyalleri gerek teknikleri gerekse kullanılan hammaddeler performans arttırma, daha uzun süreli salım için her gün daha çok araştırılan bir konu halindedir (24). Bu tez çalışmasında parfüm hammaddeleri kapsüle edilmeye çalışılmış etkinlik performansı değerlendirilmiş, stabiliteleri gözlemlenmiş ve sitotoksik özellikleri incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

PARFÜMLER

Parfüm latincede " kokulu duman" anlamına gelmektedir. M.Ö. 4000 tarihine uzandığı düşünülen parfüm kullanımının bitkilerin yakılarak tütsü gibi kullanılmasıyla başladığı düşünülmektedir.Bitkiler dışında hayvansal maddeler de parfüm amaçlı kullanılmıştır. Doğal olarak elde edilen misk kokusu ise hayvansal bir koku olup "musk deer (*Moschus moschiferus*)" adı verilen kökeni Çin, Rusya, Hindistan olan bir cins geyikten elde edilmektedir. Pahalı olması ve eldesi için geyiklerin öldürülmek zorunda kalınmasından dolayı misk kokuları günümüzde sentetik olarak üretilmektedir (1).

Parfümün Avrupa'daki tarihi ise 300-400 yıl önceye dayanmaktadır. Avrupa'ya Haçlı Seferleri ile giden koku, esans kültürünü bir üst seviyeye taşıyarak parfüm sektörünü oluşturmuştur. Çağdaş nitelikli parfüm ise 14. yüzyılda 1370 yılında biberiye ve lavanta yağlarının alkolle karıştırılması ile parfümistik kolonya ("Eau de Cologne") olarak yapılmış, dönemin güzelliği ile ünlü Macar kraliçesine atfedilerek "Macar Suyu" denilmiştir (1).

İlerleyen yıllarda özellikle Fransa, parfüm yapımı konusunda ilerlemiş ve dünyanın merkezi konumuna gelmiştir. Çağdaş nitelikli parfüm teknik tanım olarak esans, etil alkol ve su karışımdan oluşan, bulunduğu ortama hoş koku yayılmasını sağlayan kimyasal karışımdır diyebiliriz (2).

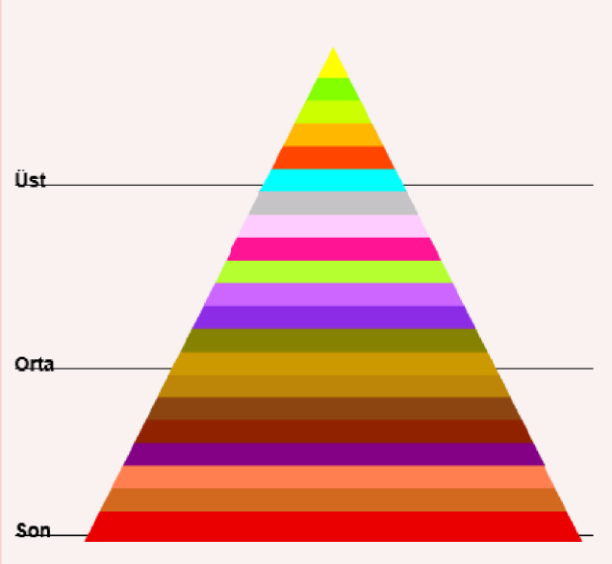
Günümüzde parfüm, sektörün gelişmesi ile sadece güzel koku değil aynı zamanda kimlik ve tarzı belirleyen önemli bir aksesuar olmuştur. Kokuların kişiyle olan uyumundaki temel unsur kişinin cilt yapısıdır. Yaş, cinsiyet, yeme-içme alışkanlıkları, uyku düzeni vb. hepsi cilt yapısını ve parfüm uyumunu etkiler (2).

Kokular kendi içinde sınıflandırılmıştır. ‘Koku ailesi’ denilen bu gruplar, parfüm yaratılırken anahtar rol alırlar. Kişilerin koku ailelerine vereceği tepkiler farklı olur. Bazıları oryantal çiçeksi bir aileden olan kokudan hoşlanırken bir başkası ozonik aileden olan bir kokudan hoşlanabilir. Kişi zevk ve ten uyumuna göre parfümünü koku ailelerinden seçebilir. Renklerle de ilişkilendirilen bu aileler temel olarak bazı gruplara ayrılabilir (2).

Bir parfümün yaratılması, onun özgünlüğüne bağlı olarak birkaç yıl sürebilir. Parfümörlerin hammadde kütüphanelerinde yaklaşık 3000 değişik hammadde bilgisi bulunur. Bunlardan çoğunlukla kullanılanlar 500 civarı hammaddedir. Bu hammaddeler kokularına ve uçucu özelliklerine göre bir cetvele oturtulmuşlardır (1).

Kokunun nota cetvelini ilk olarak müzikle ilişkilendirerek geliştiren kişi Septimus Piesse’dir (2).

Bu nota cetvelini oluştururken kafur hammaddesinin bir oktavlık titreşim yaptığını farz etmiş ve diğer hammaddeleri buna göre cetvele yerleştirmiştir (2).



Şekil 1. Koku üçgeni (2).

Kokular Şekil 1’ de de görülebileceği üzere 3 kademeden oluşurlar (2).

Üst Nota (Top Note): Parfümün ilk birkaç dakikasında etkili olarak duyulan kokulardır. Genelde parfümün çabuk buharlaşan elementleridir. En sık portakal, bergamot, limon, biberiye, lavanta gibi yağlar kullanılır.

Orta Nota (Middle Note): “Parfümün Kalbi” de denilen ilk saatlerde kokan kısmıdır. En sık gül, yasemin, baharat, zambak ve meyve kokuları kullanılır.

Alt Nota (Back Note): Genelde 3 saatten sonra en uzun süre kalıcı olan kısımdır. Üst ve orta notaları destekleyip daha uzun süre kalmasını da sağlar. En sık sandal, sedir gibi tahta kokuları, oryantalimsi, mistik kokular seçilir (2).

PARFÜMLERİN TOKSİKOLOJİSİ

Parfüm teknik tanım olarak esans, etil alkol ve su karışımdan oluşmaktadır, fakat geliştirilen parfümlerde bazı oksidasyon önleyici, mor ötesi (UV) koruyucu, nemlendirici hammaddeler olabilir. Parfümün içeriğindeki esans; aromaterapik yağlar, bitkisel özler veya sentetik bileşenlerden oluşur. Bir esans bileşiminde ortalama 50 ile100 değişik çeşit öz bulunabilir. Parfümün en temel bileşeni olan esans üretici firmaya veya kompozisyonu geliştiren parfümöre özel genellikle gizli tutulan formüllerdir (1).

Esansı oluştururken kullanılan hammaddeler ve bileşenleri ciddi anlamda toksisiteye ve alerjene sahiptir. Bu sebeple esanslar The international fragrance association (Uluslararası Koku Birliği) (IFRA) komitesi tarafından ciddi bir regülasyona alınmış, güvenlik standartlarında, sürekli yenilenerek, çevresel, sosyal ve ekonomik sorumluluklara bağlı olarak sınırlandırılmakta ve denetlenmektedir (3).

Esanslar oluşturulurken bileşenenleri regülasyon tarafından izin verildiği ölçüde kullanılır ve belli limitlerin üzerinde kalınca alerjen listesine yansıtılır. IFRA belgelerinde esansın kullanım yerine göre sınıflar oluşturulmuştur ve her bir esans bu sınıfa göre kullanım miktarı sınırlandırılır. Alerjen bilgileri de IFRA standardına göre sürekli yenilenir. Alerjenler aşağıdaki limitleri aşınca içeriğe yansıtılmalıdır (3). Bu limitler durulanan ürünlerde % >0,01, durulanmayan ürünlerde % >0,001 oranında olmalıdır.

IFRA kısıtlamaları sebebi ile esanslar belli bir oranda kullanılmaktadır (Tablo 1.) Fakat gelişen dünya, uzun çalışma saatleri ve kişilerin uzun süre kokularının kalmasını istemeleri sebebi ile parfümlerde koku kalıcılığı için çalışmalar yapılmaktadır. Kokunun tende kalabilmesi adına geliştirilen hammaddeler koku performansını arttırsa da tam olarak sonuç veremeyebilir. Bütün bu talep ve gelişen teknoloji ile esansların kapsülasyon çalışmaları yapılmaktadır (3).

Tablo 1. IFRA Sınıf Tanımları (EC1223/2009 No.'lu düzenleme) (3)

Sınıf	Kategori
1	Her çeşit dudak ürünleri (güneş koruyucu içeren dudak kremleri dahil), oyuncaklar, benzer ürünler (yutma güvenliği ile ilgili hususlara uyumu gerektiren)
2	Her çeşit deodorant ve antiperspirant ürünler(sprey, aerosol sprey ,stick, roll-on ,koltuk altı vb. ürünleri)
3A	Erkekler için kolonya ve esanslı sıvı ürünler (traş sonrası ürünleri de içerir)
3B	Erkekler için parfümler
3C	Her çeşit göz ürünleri (göz farı, maskara, eyeliner, etc.), Erkek yüz kremi ve balm ürünleri (güneş sonrası ürünler ve bronzlaştırıcı ürünler),bebek kremleri, losyonlar, yağlar
3D	Tamponlar
4A	Kadınlar için kolonya ve esanslı sıvı ürünler, hidroalkol bazlı ürünler,kokulu pedler, folyo paketleri, parfüm kitleri için malzemeler
4B	Kadınlar için parfümler
4C	Saç şekillendiriciler, her çeşit saç spreyi (Pompalı, aerosol sprey, vb.), saç deodorantları, vücut kremleri, yağlar, losyonlar (Bebek krem losyon ve yağları hariç), Güneş sonrası ve bronzlaştırıcı ürünler, vücut spreyleri, ayak bakım ürünleri, vücut boyama ürünleri(yetişkinler için)
4D	Katı parfümler, parfümlü kremler
5	Kadınlar için yüz kremleri (güneş sonrası ürünler ve bronzlaştırıcı ürünler dahil), yüz makyaj ürünleri, yüz maskeleri, el kremleri, el dezenfektanları, bebek pudrası, kalıcı saç ürünleri ve kimyasal içeren saç ürünleri (rahatlatıcılar vb.) saç boyaları hariç, yüz için ferahlatıcı mendil vb ürünler, kuru şampuan ürünleri
6	Gargara, Diş macunu ve yutulmayan diğer ağız bakım ürünleri
7A	İntim mendilleri ,bebek mendilleri ,kondomlar
7B	Cilde uygulanacak böcek kovucular
8A	Her çeşit makyaj çıkarıcılar (yüz temizleyiciler hariç), pudra ve talk (bebek pudrası ve talkı hariç), durulanmayan saç şekillendiriciler (köpük, jel, durulanmayan saç kremleri, vb.)
8B	Saç boyaları
9A	Durulanabilir saç kremleri, sıvı sabunlar, katı sabunlar, vücut yıkama ürünleri (bebek vücut yıkama ürünleri dahil), duş jelleri, köpükler, yağlar, tuzlar, şampuanlar, yüz temizleme ürünleri, traş kremleri, depilatörler
9B	Kadın hijyen pedleri, tuvalet kağıtları
9C	Yüz için peçeteler, kağıt havlular ve aerosoller (air-freshener spreyler ,deodorant/antiperspirant ürünler hariç)
10A	Elde bulaşık deterjanı ve ön işlemden geçirilmiş sıvı ürünler , diğer ev temizlik ürünleri, makine deterjanları, zorlu yüzey temizleyicileri, evcil hayvanlar için şampuanlar, kuru temizleme kitleri, eldivenler, çoraplar
10B	Çocuk bezi, klozet mendilleri

Her madde için toksikolojik profil, tehlike belirleme ve doz-cevap karakterizasyonu yoluyla tespit edilmektedir. Toksikolojik profil geliştirirken ilk önemli adım maddenin intrinsik özellikleri hakkında aşağıda belirtildiği üzere tüm ilgili bilgileri toplamaktır (4).

Bu veriler;

1. En değerli toksisite bilgisi olarak, Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals-REACH) hakkında 1907/2006 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin Yönetmeliği uyarınca test metotlarını belirleyen 440/2008 sayılı Avrupa Komisyonu Yönetmeliğine, geçerliliği kabul edilmiş uluslararası kılavuzlara veya standartlara (örneğin; Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü- Organization for Economic Co-operation and Development-(OECD) Test Kılavuzları) uygun olarak, in vivo ve in vitro çalışmalardan elde edilen ve İyi Laboratuvar Uygulamaları (GLP) Prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilen gerçek test verileri,

2. Test kılavuzunun en son benimsenmiş/kabul edilmiş versiyonuna veya GLPstandartlarına uygun olarak elde edilmeyen; fakat, geçerli kabul edilen verileri;

3. Toksisiteyi tahmin etmek için tarama çalışması olarak kullanılan geçerli test sistemlerinden gelen in vitro veriler veya alternatif verileri,

4. İnsan verisi ve/veya deneyiminden elde edilen verileri içerebilir. Genelde risk tanımlaması için insanlar üzerinde toksikolojik çalışmaları yapmak kabul edilebilir değildir. Fakat mevcut veri veya deneyim söz konusu ise, bunlar son değerlendirmeye dâhil edilmelidir.

5. Bileşenin toksisitesini, madde gruplamalarını ve kantitatif yapı-etki ilişkileri (Quantitative Structure Activity Relationships-QSAR) model çıktılarından gelen test dışı verileri tahmin etmek için ilgili maddelerin kimyasal yapısı ve özelliklerine dayanan çapraz okuma yaklaşımları içerebilir.

6. Toksikolojik profil çok sayıda farklı bitiş noktasına değinebilmektedir. Hangi bitiş noktalarının konuyla ilgili olduğuna dair son karar, güvenlilik değerlendirme sorumlusu tarafından maruziyet, ürünün kullanımı, maddelerin fizikokimyasal özellikleri, maddelere ait deneyimler vb. göz önünde bulundurularak ürüne özel verilmelidir. Gerektiğinde bölgesel etkilere (örn. iritasyon ve foto-toksisite) dikkat edilmelidir. Kesin bir bitiş noktasının konuyla ilgili olmadığının düşünüldüğü bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. (4).

PARFÜM PERFORMANS ETKİNLİĞİ

Parfümün herkeste farklı kokmasındaki sebepler aynı zamanda parfümün kalıcılığını da etkileyen faktörlerdir. Bunlara ek olarak; Esans formülasyonunda yer alan yoğun moleküllü hammaddelerin oranı arttıkça kalıcılık artar (Amber, oud, odun notaları, misk, yosun, reçin, balsam, notalar vb.) kokunun harmonisi, estetiği, karakteri ve kalıcılığı arasındaki hassas bir dengedir. O yüzden daha ferah ve temiz karakterdeki koku daha baharatlı sıcak bir kokudan az kalıcı olabilir. Asıl önemli olan kişinin beğenisine uygun ve uyumlu bir parfüm seçimi yapmasıdır. İdeal vücut alanlarında kullanılan parfümün kalıcılığı ve yayılımı artar. Şakaklar, iki göğüs arası ve kol içleri kan damarlarının deriye en yakın olduğu yerlerdir. Buna bağlı olarak bu bölgelerde ısı daha yüksektir ve tende parfüm hapsolur. Deri üzerindeki gözeneklerin açık veya kapalı olması da kalıcılık yönünden önemli bir faktördür. Duştan hemen sonra tene sıkılan parfüm uzun süre koku yayılımı sağlamaktadır. Havadaki nem oranı da parfüm kalıcılığını doğru orantıda arttıran bir durumdur. Parfüm kullanmadan önce deriye vücut kremi/losyonu uygulaması ciltteki yağ oranını arttırdığı için kalıcılığı da arttırır (2).

Parfüm dünyasında bazı terimler mevcut olup aşağıda tanımları yapılmıştır.

PERFUME – esans yoğunluğu %20 ile 30 arasında

EAU DE PARFUM – (EDP)'lerde esans yoğunluğu % 15 ile 20 arasında

EAU DE TOILETTE – (EDT) esans yoğunluğu % 5 ile 15 arasında

EAU DE COLOGNE – (EDC)'ler esans yoğunluğu %2 ile 4 arasında

EAU FRAICHE - esans yoğunluğu %1 ile 3 arasında değişiklik göstermektedir (2).

Koku performansı bu üç notanın karışımı ile ilgilidir. Uçucu bileşenlerin çok kullanıldığı narenciye , çiçek kokusu yönündeki bir esans kalıcılığı ile baharat yönü kuvvetli olan bir esansın kalıcılıkları farklıdır. Ayrıca kullanılan çözücüler, hammadde kalitesi de önem göstermektedir. Parfüm içerisinde kullanılan esans oranı da yine kalıcılığı etkileyen faktörlerdendir. Genellikle piyasada bulunan ve EDT olarak adlandırılan parfümlerde esans oranları 10 – 12 % arasında kullanılmaktadır. Bu ve daha üstü oranlarda baharat içerikli esans kullanılan parfüm aynı veya daha az oranda citrus yönlerde esans içerin parfümden daha kalıcı olması muhtemeldir (2).

Parfümlerin performansını belirleyebilmak için doğru koklama tekniğini bilmek gerekmektedir.

Koklama yeteneğimiz diğer bir çok yetenek gibi uygulama ile gelişir. Koku duyumuz beyinde hafıza ve duyularımızın depolandığı limbik sistem ile bağlantılıdır. Koku sağlayan bir

hammaddeyi koklarken amacımız onun koku karakterini hafızamıza yazmak ve gerek tek başına gerekse bir esans karışımın içinde onu tanıyabilmektir. Sağlıklı bir koklama yapabilmek için öncelikle bulunduğumuz ortamı iyice havalandırmamız gereklidir.(2)

Koklama yapabilmek için özel bazı aksesuarlara ihtiyacımız vardır. Bunlar:

- Koku çubuğu – tuşe
- Tuşluk

Koku çubukları - tuşeler, esans şişesine batırıp koklama yapabilmemiz için özel olarak geliştirilmiş kağıt çubuklardır. Böylece koklayacağımız hammaddeyi ortama sıkmak yerine şişeye daldırdığımız tuşe ile koklayabiliriz.

Bir çok koku bahsedildiği gibi ilk dakikalarda ve sonrasında farklı kokacaktır, bu nedenle koku notalarını anlamak için tuşeleri ilk dakikada, birkaç saat sonra ve hatta ertesi gün tekrar koklamamız gerekir. Bunu yapabilmek için üzerine adı yazılmış tuşeleri onlar için özel olarak geliştirilmiş tutuculara (tuşluk) iliştirmeliyiz.

Koku çubuğunun ince ucu esansa yaklaşık 1 cm kadar batırılarak ıslatılmalıdır. Çubuğu çok fazla ıslatmak, çok yoğun koku alınmasına ve burnun yorulmasına neden olur. Koklama yaparken çubuğun burna değmemesine dikkat edilmelidir. Koklarken kısa ama derin nefesler alınmalı ve hemen sonrasında tuşe burundan uzaklaştırılmalıdır. Kokuyu anlamaya ve ezberlemeye çalışılmalıdır (2).

MİKROKAPSÜLLER

Tarihsel olarak mikrokapsülleme çalışmaları 1930'ların sonunda Dayton, Ohio'da bir labarotuvar da Baret Green adlı kimyacının çalışmalarıyla başlamıştır (5) . Mikrokapsülleme bir katı partikülün, sıvı damlasının veya gaz kabarcığının bir film tabaka oluşturacak maddeyle ufak parçacıklar şeklinde kaplanmasıdır (6). Mikrokapsülleme, iç malzemenin kaplanıp iyi muhafaza edilerek çevreden korunmasını sağlayan özel bir paketleme şeklidir. İçteki malzemenin kısa süreli etkili olması durumunda mikrokapsül büyük önem taşır (7). Mikrokapsülleme teknikleri gıda, ilaç ve matbaa sektöründe kullanılmaya başlanarak geliştirilmiştir (8).

Mikrokapsüller, kapsül çapı, kabuk inceliği, ısı iletimi ve esnekliği gibi parametrelerle tanımlanabilir. Kabuk duvarının inceliği 1 mmden daha az olabilir. Elde edilen yönteme göre çapları ortalama 20-40 mm arası değişir (9).

Mikrokapsülleme katı, sıvı ve gazın film tabakası ile kaplanmasıdır. Mikrokapsül duvar ve kaplanacak materyalden oluşur.

Kapsül boyutları 1 ile 1000 mm arasında değişir, mikroskobik boyuttadır. Mikrokapsülleme süreci 3 aşamadan oluşur:

1) Kaplanacak materyale duvar katmanı oluşturmak
2) İç materyalin dışarı çıkışını engellemek
3) Doğru zaman ve oranda salım sağlama (10)

Kompleks koaservasyonla kapsülleme işlemi 1957' de Green ve Schleicher tarafından başlamıştır, bugün hala kapsül metotu Green ve Schleicher' in metotunu izler (11).

Mikrokapsüllerin morfolojisi (yapısı) esas olarak çekirdek metaryaline ve mikrokapsülasyon işlemine bağlı olarak değişmektedir. Mikrokapsüller küre şeklinde veya düzensiz şekilde meydana gelebilirler. Tek çekirdekli, çok çekirdekli, veya matriks yapıda olabilirler. Tek çekirdekli mükrokapsüllerde çekirdek materyali bir kabuk tarafından kesintisiz bir şekilde sarılmaktadır.Matriks tipi mükrokapsüllerde çekirdek materyalleri kabuk materyali içersinde homojen olarak dağılmıştır (11).

Kokuların mikrokapsüllenmesi ise kokunun saklanması amacının yanında var olan kokunun uzun süre kullanılması, çevresel bozunmaya karşı dengeleme, sıvı parfümün katılaşma sayesinde kolay kullanımı, kokunun korunması ya da kokunun yavaş salgılanması amacı ile gerçekleştirilir (12,13).

Mikrokapsüllerin Hazırlama Yöntemleri

Fizikokimyasal, mekanik ve kimyasal olmak üzere üç grupta incelenebilirler.

Mikrokapsül üretiminde fiziko kimyasal yöntemler

Koaservasyon: Koaservasyon, sıcaklık değişmesi, polimer-polimer etkileşimi sonucu oluşur. Basit ve kompleks koaservasyon yöntemleri bulunmaktadır (13,14,15).

Fotoelektrolit tabaka ile kaplama: Elektrik yüklü nano taneciklerin, iyonik boyaların ve metal iyonlarının kaplanması mümkündür (16).

Süper kritik akışkanların kullanılması: Süper kritik akışkanlar hem gaz hem de sıvıların bazı avantajlı özelliklerine sahip, fazla bir şekilde sıkıştırılmış gazlar olup düşük çözünürlülüğe sahiptirler ve hidrojen ve azot gibi gazlarla karıştırılabilirler. Basınç veya sıcaklıktaki çok küçük bir değişme süper kritik akışkanların yoğunluklarında büyük değişikliklere neden olmaktadır (17).

Mikrokapsül Üretiminde Mekanik Yöntemler

Ekstrüksiyon: Bu yöntemde, es merkezli bir tüp içerisinden merkezde çekirdek, kenarlarda ise duvar maddesi olacak şekilde her iki madde aynı anda bir pompa vasıtasıyla püskürtülmekte ve tüpün ucundaki titreşim hareketi ile damlalar oluşturulmaktadır. Daha sonra duvar, çapraz bağlayıcı, soğutma veya çözelti buharlaştırma ile sertleştirilmektedir (17).

Sprey kurutma: Yüksek sıcaklıkta çözünün uçurulmasına dayanan bir yöntemdir (14).

Akışkan yatak teknolojisi: Bu yöntemde kaplama maddesi taneciklerin üzerine püskürtülmekte ve hızlı buharlaşma tanecikler üzerindeki dış tabakanın oluşumuna yardımcı olmaktadır (17).

Mikrokapsül Üretiminde Kimyasal Yöntemler

Emülsiyon, süspansiyon veya dispersiyon gibi in-situ polimerizasyon yöntemleri yanında ara yüzey polikondenzasyon yöntemleri en önemli kimyasal mikrokapsülasyon teknikleridir.

Emülsiyon Oluşturma: Üç temel emülsiyon polimerizasyon tipi vardır. Bunlar; konvansiyonel, miniemülsiyon ve mikroemülsiyon polimerizasyonudur (18).

Çoğu emülsiyon polimerleri konvansiyonel emülsiyon polimerizasyonu ile üretilmektedirler. Bu yöntemde, monomer damlaları sürekli sulu fazda disperse edilir ve yüzey aktif madde kullanılarak kümeleşmeye karsı kolloid olarak kararlı şekilde tutulur. Yüzey aktif madde ayrıca, polimer taneciklerinin başlatıcı üzerinde homojen veya miseller çekirdeklenme oluşturmasını da sağlar.

Miniemülsiyonlar mm seviyesinin altında (50-500 nm ortalama damla çapı) monomer dispersiyonlardır. Yüzey aktif madde kullanılanılarak kümeleşmeye karşı kararlı hale getirilirler. Miniemülsiyonlar homojenleştirme ile oluşturulurlar. Yoğun kuvvetler ve enerji uygulamaları ile büyük emülsiyonlar daha küçük, çok sayıda damlalara parçalanır. (18).

Mikroemülsiyonlar termodinamik olarak (süresiz olarak) 100 nm çapından daha küçük kararlı dispersiyon damlalarıdır. Mikroemülsiyonlar çok fazla miktarda (yaklasık % 10) yüzey aktif madde içeren, monomer ve su karışımından aniden oluşur. Mikroemülsiyon hazırlamak için gerekli yüksek yüzey aktif madde derişimi uygulama açısından dezavantaj olabilir. Mikroemülsiyon polimerizasyonu ile tüm heterojen polimerizasyon metotları içinde en küçük tanecik boyutunu (10 nm'nin altında) üretmek mümkündür (18).

Süspansiyon Oluşturma: Süspansiyon polimerizasyonu emülsiyon polimerizasyonu ile ilişkili fakat aynısı olmayan heterojen polimerizasyon yöntemidir.Süspansiyon hazırlamak için suda düsük çözünürlüğe sahip monomerler, su içinde stabilize edici ile karıstırılarak disperse edilirler. Stabilize edici, kümeleşme (bir araya gelme) ihtimalini azaltarak damlaların kolloid kararlılığını sağlar. Süspansiyon polimerizasyonu ile üretilen tanecikler genellikle 100 μm'den daha büyük çaplıdırlar ve milimetrik çaplara ulaşabilirler (18).

Dispersiyon Oluşturma: Dispersiyon polimerizasyonu baska bir heterojen polimerizasyon sistemidir ve emülsiyon polimerizasyonundan farkı, monomerin sürekli fazda çözünmesi fakat oluşan polimerin çözünmemesidir. Dispersiyon polimerizasyonu, konvansiyonel emülsiyon ve süspansiyon polimerizasyonu ile üretilen tanecik boyutları arasında boyutlara sahip polimer tanecikleri (1-20 nm) üretmek için kullanılabilmektedir (18).

Mikrokapsülasyon Kullanım Amacı

a- Taşınmayı kolaylaştırmak,
b- İstenmeyen tat ve kokuları maskelemek,
c- Uçucu maddelerin buharlaşma kaybını azaltmak,
d- Stabiliteyi arttırmak,
e- Modifiye salım sağlamak olarak kısaca belirtilebilir (11).

Mikrokapsüllerin Kullanım Alanları

Eczacılıkta, sağlıkla ilgili ilaç, vitamin, krem, kozmetik gibi bütün ürünlerde, mikrokapsüller son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır (13).

Günümüzde parfümlerin oksidasyona karşı korunmasında kokulu-parfümlü eşyalarda, basınca hassas kaplama kâğıtlarında, daktilo şeritlerinde, fotoğraf malzemelerinde, gıda ürünlerindeki tat ve koku verici maddelerde, tarımda ilaçlamada, böcek ilaçlarında, yavaş salgılanması istenen gübrelerde, boya malzemelerinde, tütün ürünlerinde, korozyon inhibitörlerinin ve canlı hücrelerin kapsüllenmesi konusunda çalışmalar yapılmaktadır (13).

Konuyla ilgili olarak araştırmalarını sürdüren Cognis firmasının üretmiş olduğu Cyclofresh ^{TM} kötü kokuları daha oluşmadan önlemektedir. Bunu da deride kötü kokuya neden olan teri önleme özelliği ile yapmaktadır. (19).

Nanomalzemeler boyut, kütle, yük, şekil, yapı ve kompozisyon gibi parametrelerle mikroskobik, spektroskopik ve spektrofotometrik birçok yöntemle karakterize edilebilirler.

Transmisyon elektron mikroskobu (TEM) başta olmak üzere, taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve atomik kuvvet mikroskobu (AFM) nano yapıları görüntüleme, bunların boyutları ve morfolojik özellikleri ile ilgili kalitatif bilgi edinmek için sıklıkla kullanılırlar.

Yüksek Basınçlı sıvı Kromatografisi (HPLC) ile nano yapıların kütlesel ve kompozisyonları anlamında tanımlamaları yapılabilmektedir. Kütle spektroskobisi(MS), gibi farklı analiz karakterlerinin yanısıra LC-MS (Likit kromatografisi) gibi kromatografik ve spektroskopik kombinasyonlarla da özellikle proteinpeptit, yağ ve karbonhidrat tabanlı nanoyapıların kütlesel karakterizasyonunda önemli bir yere sahiptir.

Katı, sıvı ve çözelti halindeki organik bileşiklerin yapılarındaki fonksiyonel gruplar, iki bileşiğin aynı olup olmadığı, yapıdaki bağların durumu, bağlanma yerleri ve yapının aromatik yada alifatik olup olmadığı ve polimerle etkileşip enkapsülasyonun oluşmasına dair bilgi Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FTIR) spektroskobisi ile belirlenebilir.

Enkapsülasyon molekül büyüklüğü vb. işlemler için bazı yöntemlerle belirlenebilmektedir. Bunların bazıları TEM, SEM gibi yöntemler olup mikroenkapsüllerin karakterizasyonunda kullanılmaktadır (20,21).

Mikrokapsül Üretiminde Yer Alan Duvar Materyalleri

Polielektrolitler, iyonik olmayan polimerlerden farklı olarak, ana zincire bağlı halde yüklü gruplar bulundururlar. Yüklü grupların tümü eksi yüklü ise bu polimer polianyon, tümü artı yüklü ise polikatyon adını alırlar.

Sentetik yapıda olabildiği gibi polisakkaritler, proteinler ve nükleik asitler gibi doğal polielektrolitler de mevcuttur. Bunların yanı sıra karboksimetilselüloz gibi yarı sentetik polielektrolitler, doğal polimerlerin özelliklerinin iyileştirilmesi için modifiye edilmesiyle elde edilirler.

Mikrokapsül üretiminde aljinatlar, arap zamkı, jelatin gibi doğal polimerler ile polivinil alkol, β-siklodekstrin gibi sentetik polimerler duvar materyali olarak kullanılmıştır (13).

Emulmetik 930 (Lesitin)

Lucas Meyer Kozmetik firmasının fonksiyonel hammaddelerinden biridir.Emulmetik ™ 930 hammaddesi %97 fosfolipid / glikolip ve% 95 fosfatidilkolinden oluşan bir fosfatidilkolin izolatıdır(22).

Genellikle soyadan elde edilen fosfolipleride yağ/su emülsiyon formulasyonlarının elde edilmesinde kullanılmaktadır.

Spesifik koşullar altında , lipozom oluşumu için Emulmetik ™ kullanılmaktadır. Lipososmlar genellikle taşıyıcı sistemlerde kullanılmaktadır, su ve yağ da çözünen bileşenleri enkapsüle etmek için , cilt ile uyumlu yapı oluşturmaktadır, bu şekilde aktif bilşenelerin seçilmiş alana taşınması için kullanılmaktadır (22).

Sabowax CS-20 (Ceteareth-20)

Kimyasal olarak POE 20 setil stearil alkol olup noniyonik emülgatör ve stabilizatördür.Tüm doğal ve sentetik yağlar ve aktif içeriklerle uyumludur. Tüm hidrofobik kozmetik hammaddelerle stabil yağ/ su emülsiyon oluşturmaktadır.Hidrofilik- Lipofilik Balans (HLB) değeri 15,3 ‘ tür (23,24).

Geniş pH aralığında stabilite sağlayabilmektedir. Geniş aralıklı polaritlerde de yağlarla uyumludur. Elektrolit toleransı bulunmaktadır (23).

Birincil emülsiye ajanı olarak kullanılacaksa %0,5-1,0 oranında kullanılmalıdır. Ko-emülsiye ajanı olarak kullanılacaksa minumum % 1,5 oranında jel yapmak içinse %15-30 oranında kullanılmalıdır (23).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

GEREÇLER

Tablo 2'de çalışmada kullanılan kimyasallar, Tablo 3'de ise araç ve gereçler belirtilmiştir.

Tablo 2. Çalışmada kullanılan kimyasal maddelerin adı ve markası

Kullanılan Kimyasal Maddenin/ Adı	Kullanılan Kimyasal Maddenin Markası ve Katalog Numarası
Esans	Pomme D'Happy– Expressions Perfumes kod: 285784B
BHT	Merck, 8170741000
Lesitin	Lucas Mayer, Emulmetic 930
Fibroblast Hücre Hattı VHF93	ATCC, 17. pasaj
Etanol	Merck, 200-578- 6
Seterat-20	Lucas Mayer, Sabowax CS-20 Cas No: 68439-49-6
Fenoksi etanol, Metil paraben, Etil paraben,Butil paraben, Propil paraben	Phenochem NIB EC No 204-589-7
Asetonitril	Merck, 113212
Asetik Asit	Merck, 199061
DMEM	Sigma, 11965167
DMSO anhydrus	Sigma276855
Fetal Bovin Serum	Thermo Scientific, 10270106
Tripan mavisi	Sigma, SG/T 8154
EDTA	Sigma, SG/E6758
Streptomisin sulfat	Thermo Scientific, SG/ S9137
Penisilin	Thermo Scientific, SG/ P3032
Tripsin	Thermo Scientific,T4799

Tablo 3. Çalışmada kullanılan cihaz ve malzemelerin adı ve markası

Kullanılan Cihazın Adı	**Kullanılan Cihazı Markası**
Homojenizatör	IKA Ultra Turax T18 Basic disperser
Mekanik Karıştırıcı	IKA RW 28 Dijital Package
Su Banyosu	ElmaUltrasonic Banyo P serisi PlusLab
HPLC	Agilent 20 Infinity LC
ECLIPSE XDB-C18	Agilent PN:993967-902-SN:USKH099887- LN:B14342
İklimlendirme Kabini	POL-EKO-APARATURA SP.J. POLSKA TYP: KK 350 TOP+ FIT
FT-IR	Perkin Elmer Frontier
SEM	Zeiss EVO® LS10
Plak Okuyucu	Schimadzu
Etüv	Nüve EN 120
Etüv	Biolab SL Shelab
Incubator	Nüve ES 120

Bilgiyar programları

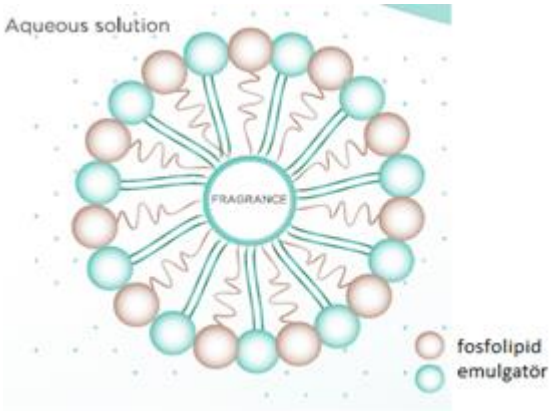
- Microsoft Office Word
- Microsoft Office Excell
- EndNote X7

YÖNTEMLER

Parfüm Enkapsülasyonu

Esans olarak Hunca Kozmetik San. A.Ş tarafından, ekler kısmında açıkça belirtilen TL0004 Esans Seçimi Talimatına istinaden ESANS POMME D'HAPPY 285784B kullanılmıştır. Kalıcılık ve beğeni değerledirmelerinden geçmiştir.

Kullanılan kaplama materyali: **Emulmetik 930** (Lesitin)/**Sabowax CS 20** (Seterat 20)Emulmetik 930 fosfolipid grubu olarak, Sabowax grubu ise düşük viskozitede dahi stabil emülgatör olarak görev almaktadır. Emulgatör ve fosfolipler esansı hapsederek misel oluşturur ve kapsül kırıldığında esans salım gösterir. Kapsül hareket yolu ile, ciltteki tüy hareketleri veya cildin doğal reaksiyonu ile patlar. Fosfolipidlerin ciltteki yüksek toleransı ile çözücülerin cilt iritasyonu da azaltılmış olur.



Şekil 2. Emulmetik 930 ve Seterat Grubu Yapısı

Parfüm enkapsülasyonu için % 1 ve % 5 oranında esans içeren formülasyonların oluşturulmasında iki farklı yöntem denemiştir.

Metot 1: Tablo 4 ve 5' te de miktarları belirtildiği üzere Koruyucu ve esans dışında kalan tüm maddeler tartılıp su banyosuna konulmuştur. 80 ℃ ye kadar ısıtılan karışım eridikten sonra su banyosundan alınarak IKA Ultra Turax marka homojenizatör ile 500rpm 5 dakika karıştırılmıştır Ardından IKA marka mekanik karıştırıcı ile 60 rpm 5 dakika ile oda sıcaklığına gelene dek karıştırılmıştır. Bu aşamada koruyucu ve esans eklenip 60 rpm 10 dakika mekanik karıştırıcıda, 500rpm 5 dakika dakika homojenizatörde karıştırılmıştır.

Metot 2: Emülgatör ve saf su tartılmış, ve su banyosunda 80 ℃ ye kadar ısıtılmıştır. Karışım eridikten sonra su banyosundan alınarak IKA Ultra Turax marka homojenizatör ile yaklaşık 500rpm 5 dakika karıştırılmıştır. Ardından IKA marka mekanik karıştırıcı ile 60 rpm 5 dakika ile sıcaklık 65 ℃de Emülmetik 930 Hammaddesi ilave edilerek karıştırma işlemine oda sıcaklığına gelene kadar devam edilmiştir. Oda koşullarında esans ve koruyucu ilavesi yapılmıştır. Ardından 500rpm 5 dakika daha homojenizatörden geçirilmiştir.

Tablo 4. %1 esans içeren formülasyon içeriği

Malzeme Adı	Fonksiyonu	%
Emulmetik 930	Kaplayıcı Polimer	1
Sabowax CS 20	Emülgatör ve stabilizan	5
Esans	Koku verici	1
Parabenler	Koruyucu	0,8
Saf su	Çözücü ve taşıyıcı	92,2

Tablo 5. %5 esans içeren formülasyon içeriği

Malzeme Adı	Fonksiyonu	%
Emulmetik 930	Kaplayıcı Polimer	1
Sabowax CS 20	Emülgatör ve stabilizan	5
Esans	Koku verici	5
Parabenler	Koruyucu	0,8
Saf Su	Çözücü ve taşıyıcı	88,2

Partiküler Formülasyonun Karekterizasyonu

Taramalı elektron mikroskobu (SEM): Formülasyonların yüzey morfolojisi belirlenmesi için Zeiss EVO® LS10 markalı cihaz kullanılmıştır. % 5 konsantrasyon içeren ve her iki yöntemle hazırlanan formülasyonlar plakalara konularak 10 kV hızlandırma voltajında, 250 -10000x ile yüzey görüntüleri alınmıştır.

FT-IR (Fouier Transform Kızılötesi Spektroskopisi): Mikropartikül formülasyonlarının kimyasal yapısının tayin edilmesi için Perkin Elmer Frontier cihazı kullanılmıştır. Spektrum aralığı olarak 4000-400 cm-1 olup tarama toplamı ile spektrum kaydedilmiştir.

Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi: 30℃ sıcaklıktaki C18 kolon kullanılarak 1,2 ml/dk akış hızında % 2 asetik asit ve % 98 sudan oluşan A fazı ile % 70 asetonitril ve % 30 sudan oluşan B fazının 25 µl verilerek 280 nm de UV VIS dedeksiyonu ile çalışılmıştır. İlk üç dakika %5 B, 3-8. dakika %5-15 B, 8-10. dakika%15-20 B, 10-12. dakika %20-25 B, 12-20. dakika %25-40 B, 20-30. dakika % 40-80 B fazı geçirilmiştir.

Stabilite çalışmaları: Stabilite çalışmaları; Hunca Kozmetik San. A.Ş. Laboratuvarlarında yapılmıştır.

Stabilite süresi 12 haftadır. Stabilitenin takip edildiği ortam şartları aşağıdaki gibidir:

Etüv Şartları : 45 °C

Vitrin Şartları : Direkt güneş ışığı altında

Normal Şartlar : 22 °C

Buzdolabı Şartları : + 4 °C (Şahit numune)

Kontrol edilen parametreler aşağıdaki gibidir:

Koku

Renk

Görünüm

Stabilite Numunelerinin Hazırlanması

Numunelerden biri tam, diğeri ½ dolulukta olmak üzere her şart için 2 adet numune hazırlanır.

Stabilite kontrollerinin yapılışı: Kontroller, stabilite başlangıç tarihinden itibaren her 7 günde bir olmak üzere 12 hafta boyunca devam etmiştir.bStabiliteye konan numunelerin stabilite başlangıç tarihindeki parametre değerleri Stabilite Test Sonuç Kartına referans değerler olarak işlenmiştir.

Koku kontrolünün yapılışı: Her şarta ait numune kağıt tuşlara sıkılarak koklanmıştır. Mukayese, buzdolabı şartına ait numuneye göre yapılmıştır.

Renk kontrolünün yapılışı: Her şarta ait numune beyaz bir zemin üzerine yanyana yerleştirilip, renk değişikliği olup olmadığı gözle muayene edilmiştir. Mukayese, buzdolabı şartına ait numuneye göre yapılmıştır.

Görünüm kontrolünün yapılışı: Her şarta ait numune beyaz bir zemin üzerine yanyana yerleştirilip, görünümde değişiklik olup olmadığı gözle muayene edilmiştir.Mukayese, buzdolabı şartına ait numuneye göre yapılmıştır.

Değerlendirmenin yapılışı: Stabilite sonucuna, stabilitesi kontol edilen ürünün takip edilen ortam şartlarında aşağıda açıklanan durumları sağlayıp sağlamadığına bakılarak karar verilmiştir.

Değerlendirmede kullanılan limitler :

Koku hafif değişmiş olabilir fakat ana notlar değişmemeli,bozunma kokusu belirgin hissedilmemelidir.

Renkte bir-iki ton açılma veya koyulaşma kabul edilebilir,ancak ciddi renk değişikliliği olmamalıdır.

Görünüm berraklığını muhafaza etmeli,bulanıklık veya çökelti oluşmamalıdır.

Ayrıca etüv, vitrin, buzdolabış için ilk 6 hafta boyunca parametrelerde değişiklik olmamalıdır. 12.hafta sonunda tüm parametreler belirlenen limitler içinde kalmalıdır.

Normal şartlar içinse 12 hafta boyunca parametrelerde değişiklik olmamalıdır.

Stabilite Sonuçlarının Raporlanması

12.hafta sonunda stabilite sürecinin genel bir değerlendirmesi ve ürünün stabilite açısından uygun olup olmadığını belirleyecek olan stabilite sonucu, Stabilite Test Sonuç Kartının "Sonuç" kısmına rapor edilir ve kontrol eden kişi tarafından onaylanır.

Stabilite Sonuçlarının Saklanması

Sonuçlanmış stabilitelere ait Stabilite Test Sonuç Kartları ürüne ait proje dosyasında saklanır, bir fotokopisi o projeden sorumlu ürün müdürüne verilir.

Sitotoksisitenin Değerlendirilmesi

MTT [3-(4,5-dimetiltiazol–2-il)-2,5- difentiltetrazoliumbromit] testi kullanılmıştır. Bu test MTT'yi mavi, çözünmeyen formazan bileşiğine dönüştürebilen dehidrogenaz enzim aktivitesini ölçmektedir. MTT değerlendirmeleri, büyüme döngüsünün herhangi bir aşamasındaki canlı hücre yoğunlugu hakkında fikir vermektedir.

Yapılacak test için dört adet 6 kuyulu flasklara hücre ekimi gerçekleştirilmiştir. Medyum olarak DMEM (+Fetal bovin serum ve + penisilin streptomisin) kullanılmıştır. Her kuyu içerisine 2 ml medyum eklenip, hücreler sayılmıştır. Hücre tipi olarak ticari olarak temin edilmiş VHF93 fibroblast hücreleri kullanılmıştır.

Hücrelere enkapsüle edilememiş ve edilmiş (metot 1 ve metot 2 %1 ve % 5)parfüm formülasyonları medium içerisinde çözülüp uygulanmıştır. Bunların konsantrasyonları:

A: 0,5g numune / ml hücre ortamı

B: 0,25g numune / ml hücre ortamı

C: 0,05g numune / ml hücre ortamı olarak belirlenmiştir.

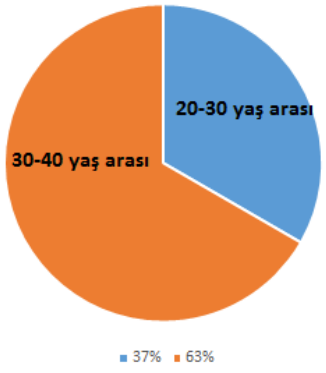
Kontrol için ise DMEM medyum kullanılmıştır. 24 saatlik inkübasyon sonrasında yıkama ve MTT (10 mgMTT/ 1ml PBS) solüsyonundan her kuyu içerisine 40µl ekleme işlemi yapılmıştır. İki saatlik inkübasyon sonrasında her kuyu için 0,5ml 10gr SDS/ 99,4ml DMSO+ 0,6 ml asetik asit içeren çözücü ile muamele edilmiş ve 5 dakika inkübe edilmiştir. 590 nm'de plak okuyucuda ölçümler gerçekleştirilmiştir.

Parfümlerin Kalıcılık Testi

Formülasyonların kalıcılık artırma unsurunu değerlendirmek için ekte sunulan Hunca Kozmetik San. A.Ş.nin Doküman No: TL -047 Esans Kalıcılık Talimatı kullanılmış ve çalışma, **'yüzyüze anket tekniği'** ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmada kullanılan gönüllüler, son bir yıl içinde kendi kullanımı için marka kararı vererek parfüm satın almış ve düzenli olarak parfüm kullanan kişiler olmak, olarak kabul edilmiştir (25). Gönüller üzerinde , farklı yaş ve cinsiyet 8 saat boyunca , hedef tüketici kitle nezninde değerlendirmektir. Her saat başı değerlendirmeleri alınmıştır. Bu çerçevede başarı oranları birbirleri ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Araştırma 06.12.2018 ile 10.12.2018 tarihlerinde gerçekleştirlmiştir.

Çalışmaya katılan parfüm kullanıcıları toplam 19 kişidir. 12 kadın ve 7 erkek gönüllü üzerinde test edilmiştir (Şekil 3). Parfümler gönüllülerin sol ve/ veya sağ iç kol bölgesine uygulanarak 8 saat boyunca kokuda relatif azalma bakımından incelenmiştir. 8 saat boyunca her saat başı, gönüllülerin kalan relatif kokunun skorlanması istenmiştir. Bu yöntemde kalan koku skorlama olarak 1,5 puan ve üzerinde ise parfüm kalıcı olarak nitelendirilmektedir. Bu çalışmada diğer takip edilen parametre de , tüm çalışmaların içersinde en fazla kalan koku skor çalışma da tespit edilmektedir. Skorların skala da algılama puantajları 5 üstünden değerlendirilmiştir, 'ÇOK İYİ' algılanan koku olarak 5 puan verilmiştir. , 'İYİ' olarak algılanan koku için 4 puan verilmiştir. 'ORTA' olarak algılanan koku için 3 puan , 'AZ' olarak algılanan koku için 2 puan ve 'KALMAMIŞ' olarak algılanan koku için 1 puan verilmiştir.

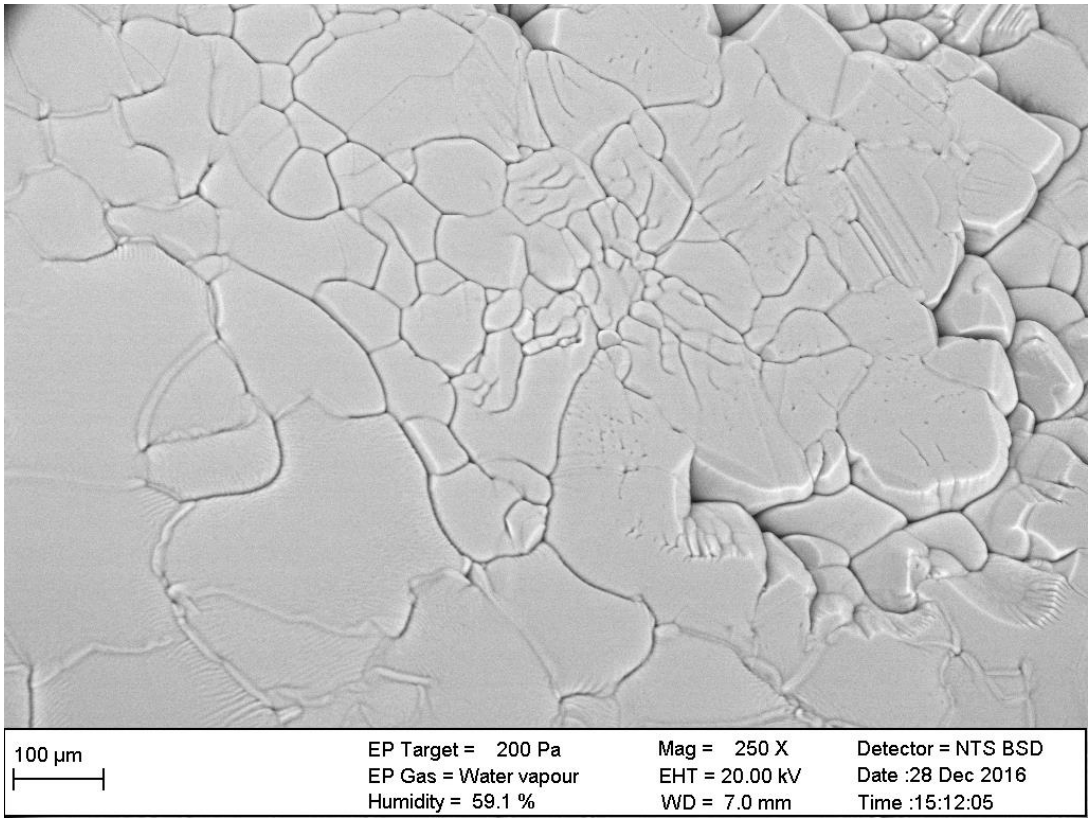


Şekil 3. Gönüllerin Yaş Ortalaması

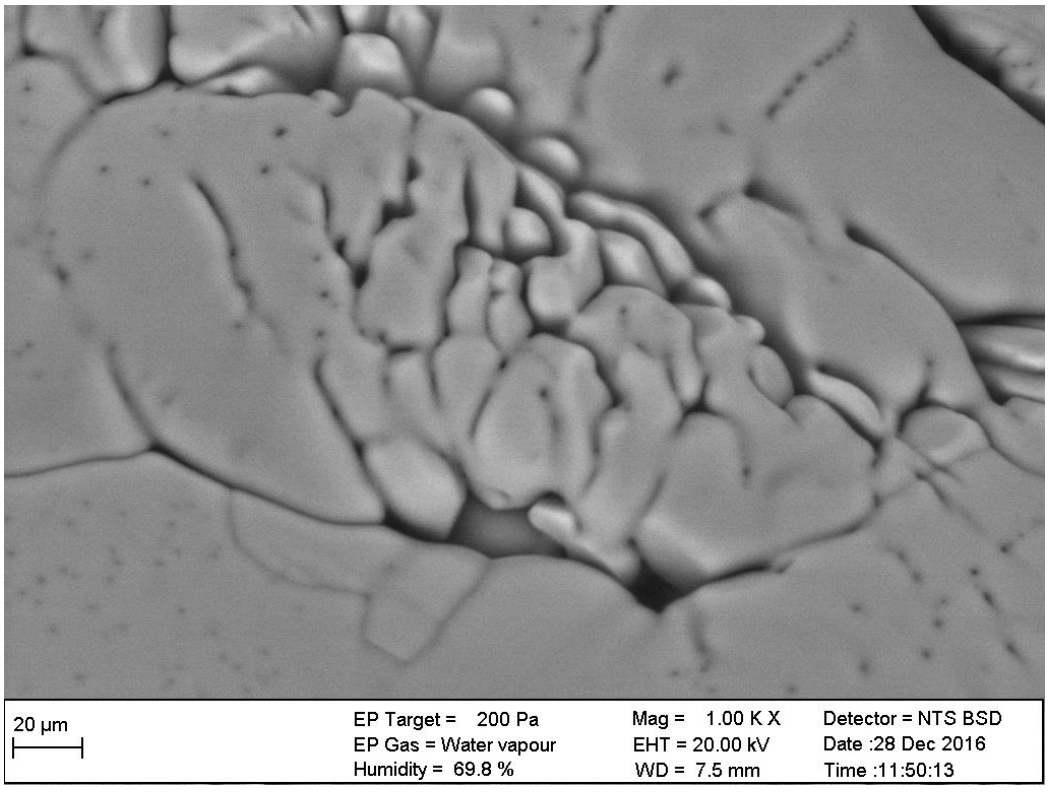
BULGULAR

Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

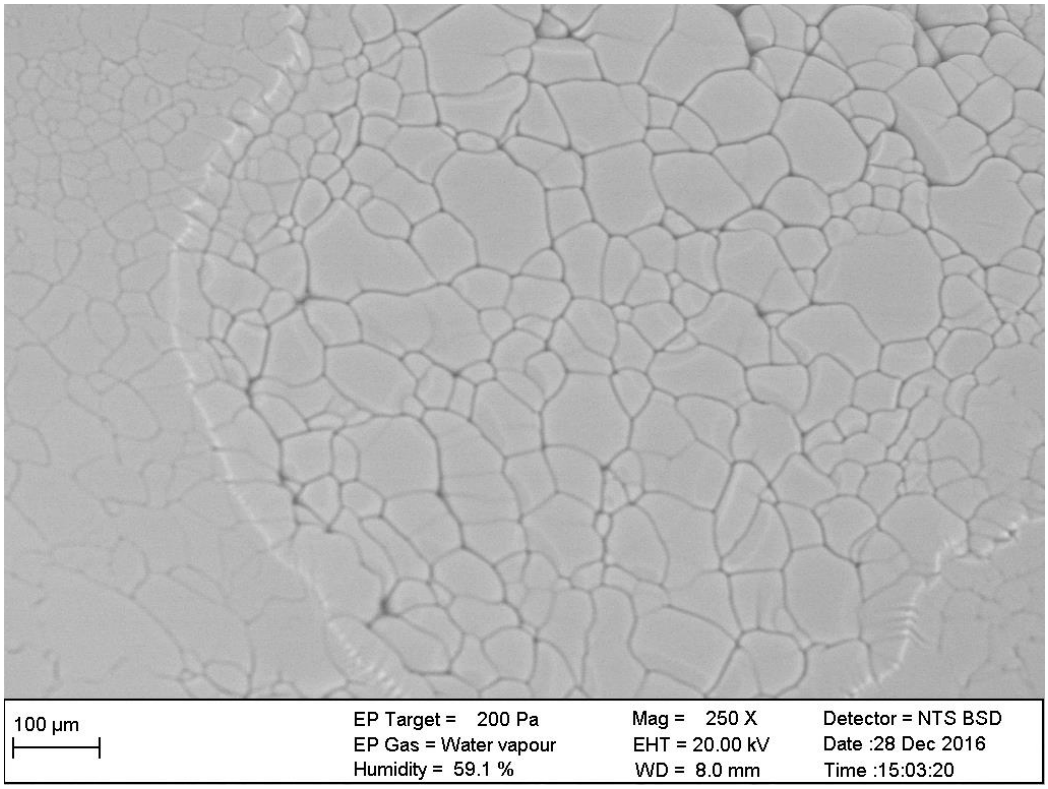
Formülasyonların yüzey morfolojisi belirlenmesi için Zeiss EVO® LS10 markalı cihaz kullanılmıştır. % 5 konsantrasyon içeren ve her iki mettola hazırlanan formülasyonlar plakalara konularak 10 kV hızlandırma voltajında, 250 -10000x ile yüzey görüntüleri alınmıştır. Performans testlerinde iyi sonuç alınan ve nihai ürün olduğuna karar verilen % 5'lik konsantrasyonda hazırlanan formülasyonların analizi yapılmıştır. Şekil 4 ve 5 de metot 1 e ait 250-1000x, şekil 6,7 8 de metot 2 ye ait 250-500-1000x' lik görüntülür bulunmaktadır. Deneylerin SEM görüntüleri incelendiğinde en iyi kapsül oluşumunun metot 2 olarak oluştuğu görülmektedir.



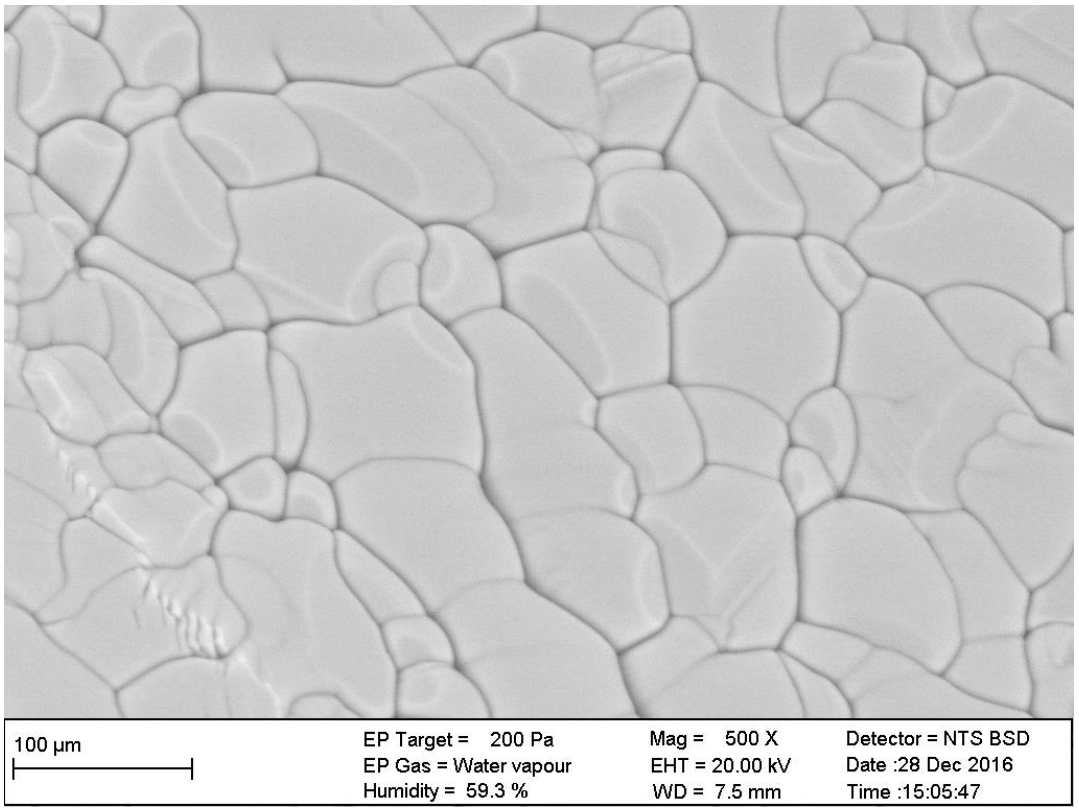
Şekil 4. %5 metot 1 250x SEM görüntüsü



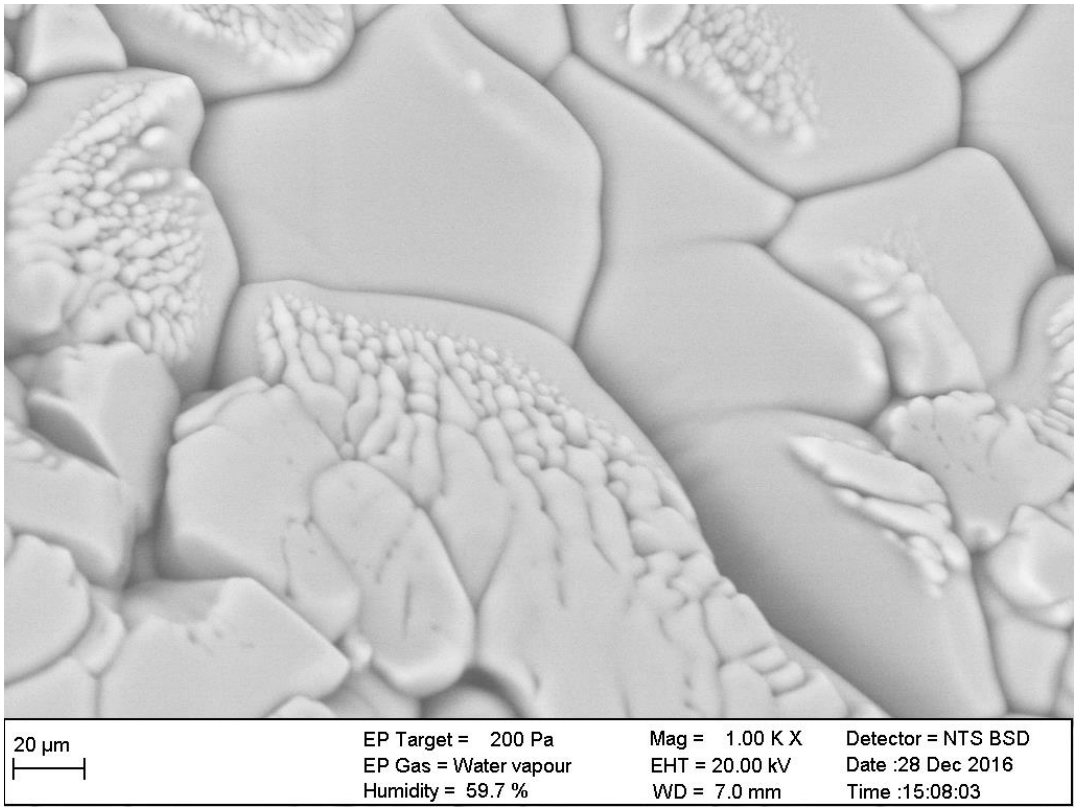
Şekil 5. %5 metot 1 1000x SEM görüntüsü



Şekil 6. %5 metot 2 250x SEM görüntüsü



Şekil 7. %5 metot 2 500x SEM görüntüsü



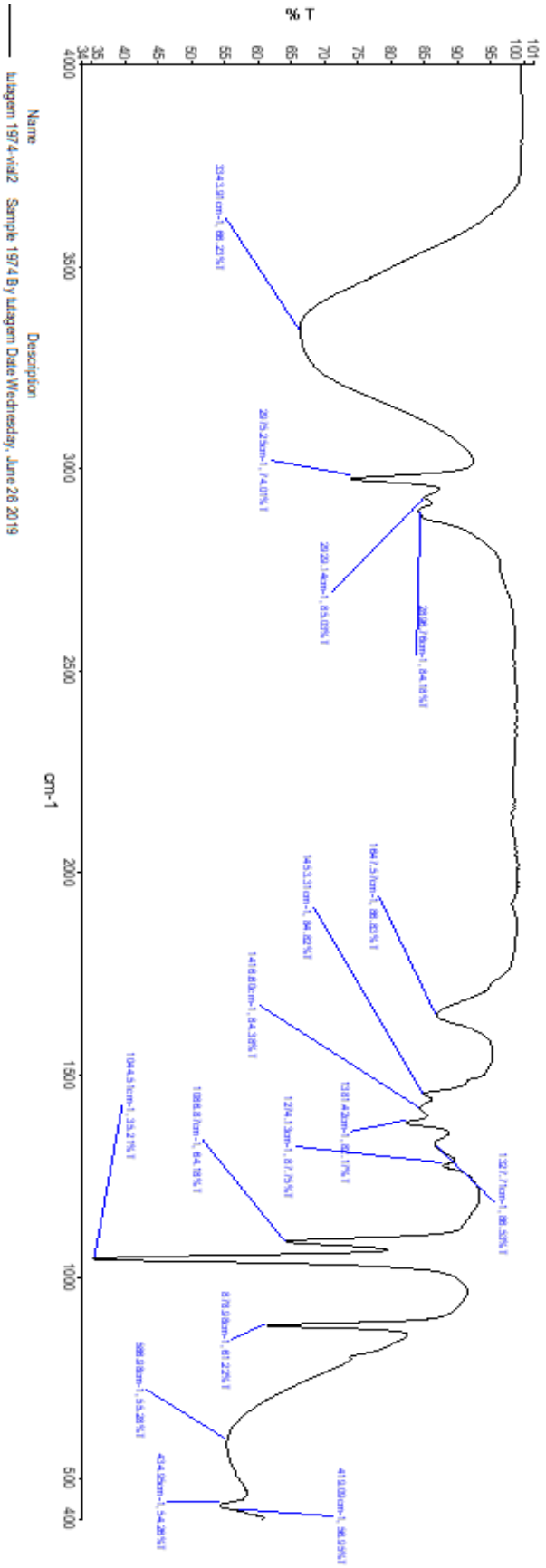
Şekil 8. %5 metot 2 1000x SEM görüntüsü

Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopisi (FTIR) Analizi

Mikropartikül formülasyonlarının kimyasal yapısının tayin edilmesi için Perkin Elmer Frontier cihazı kullanılmıştır. Spektrum aralığı olarak 4000-400 cm-1 olup tarama toplamı ile spektrum kaydedilmiştir**.** Performans testlerinde iyi sonuç alınan ve nihai ürün olduğuna karar verilen % 5'lik konsantrasyonda hazırlanan formülasyonların analizi yapılmıştır.Esans ve formülasyonlara ait FT-IR sonuçları Tablo 6,7 ve 8 de , spektrumları ise Şekil 9, 10 ve 11'da görülmektedir. İki yöntem sonucunda elde edilenformülasyonların IR özellikleri aynı;olup her ikisinde de genişlemiş O-H bandı mevcuttur. Farklılık olarak ürünlerde alifatik saha bandları ; C-H asimetrik ve simetrik gerilme bandları kaybolmuştur 1700cm'den sonraki bölgede de esansa kıyasla ürünler farklılık göstermektedir. Beklenen fonksiyonel gruplar görülmüş, destekleyici karakterizasyon için HPLC analizi yapılmıştır.

Tablo 6. % 5'lik Esansa ait FT-IR sonuçları

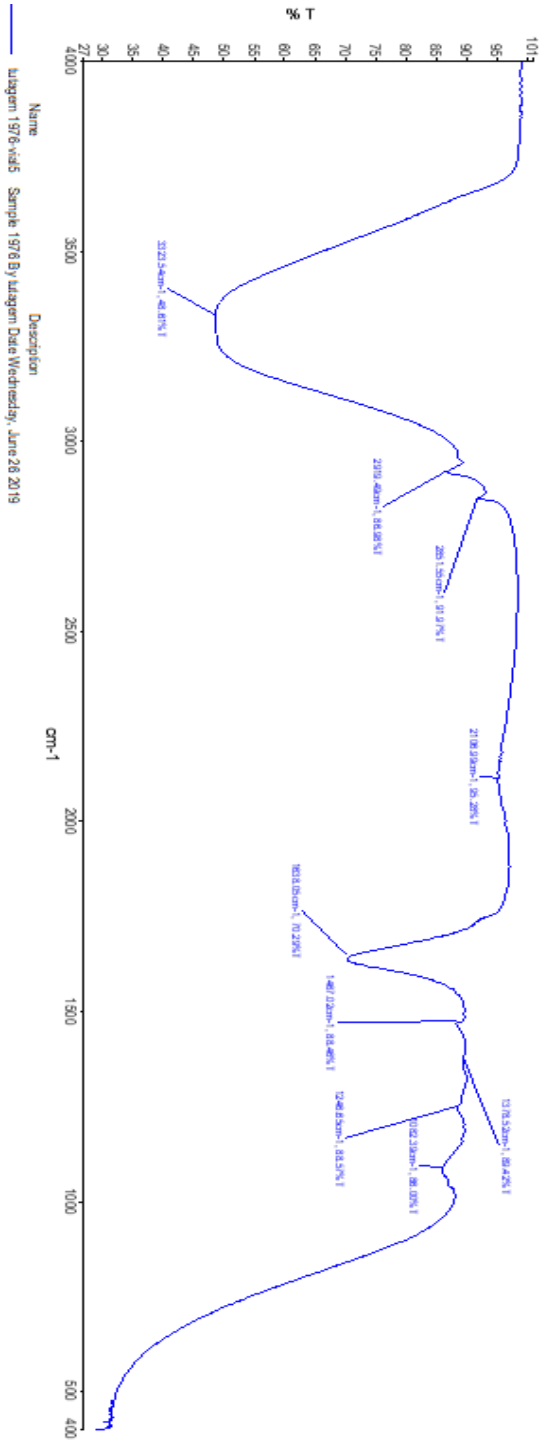
Peak Number	X (cm-1)	Y (%T)
1	3343.91	66.23
2	2975.25	74.01
3	2929.14	85.03
4	2896.76	84.18
5	2187.07	98.3
6	2130.23	98.09
7	1974.28	98.8
8	1922.73	98.19
9	1647.57	86.83
10	1453.31	84.82
11	1416.6	84.38
12	1381.42	82.17
13	1327.71	86.53
14	1274.13	87.75
15	1086.87	64.18
16	1044.51	35.21
17	878.98	61.22
18	586.98	55.28
19	434.95	54.26
20	419.09	56.95



Şekil 9. % 5' lik Esansa ait FT-IR grafiği

Tablo 7. % 5 Metot 1 FT-IR sonuçları

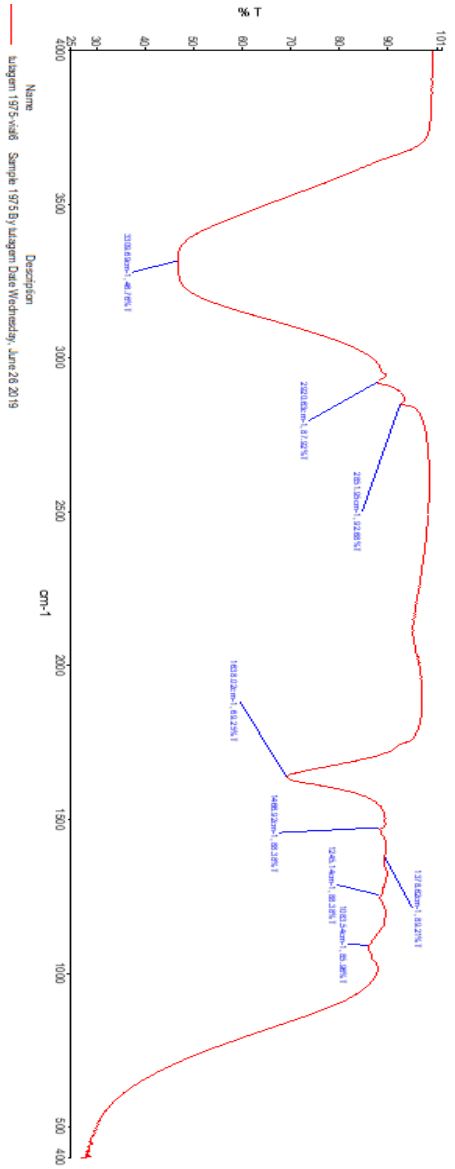
Peak Number	X (cm-1)	Y (%T)
1	3323.54	48.61
2	2919.49	86.98
3	2851.55	91.97
4	2106.99	95.28
5	1638.05	70.29
6	1467.02	88.46
7	1378.52	89.42
8	1246.65	88.57
9	1082.39	86
10	487.43	31.9
11	473.83	31.43
12	466.91	31.44
13	452.07	31.15
14	446.88	31.24
15	438.7	31.15
16	431.14	31.53
17	424.03	31.01
18	419.01	30.31
19	411.4	31.1
20	406.89	30.82



Şekil . 10. %5 metot 1 ait FT-IR grafiği

Tablo 8. % 5 Metot 2 FT-IR Sonuçları

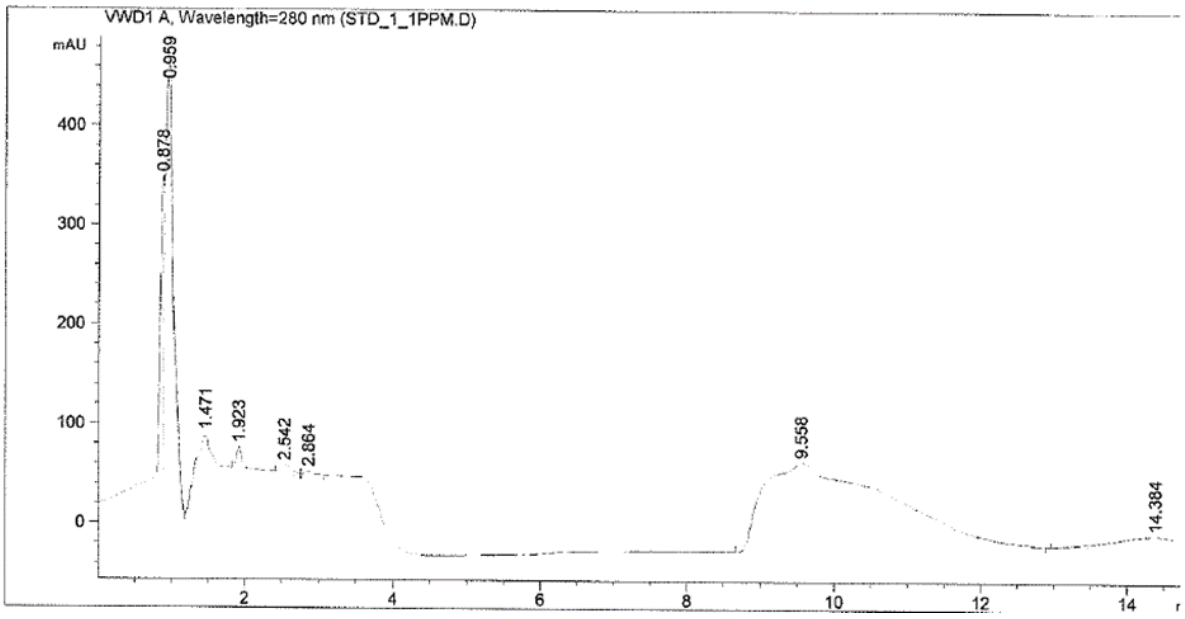
Peak Number	X (cm-1)	Y (%T)
1	3309.69	46.76
2	2920.63	87.92
3	2851.95	92.68
4	1638.02	69.25
5	1466.92	88.38
6	1378.62	89.21
7	1245.14	88.38
8	1083.54	85.96
9	511.13	30.16
10	503.29	30
11	495.35	29.75
12	484.03	29.35
13	463.12	28.92
14	458.69	28.76
15	451.28	28.57
16	434.96	28.22
17	423.33	28.06
18	418.97	27.73
19	411.2	27.89
20	407.13	27.75



Şekil. 11. %5 Metot 2 ait FT-IR grafiği

Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi Analizleri

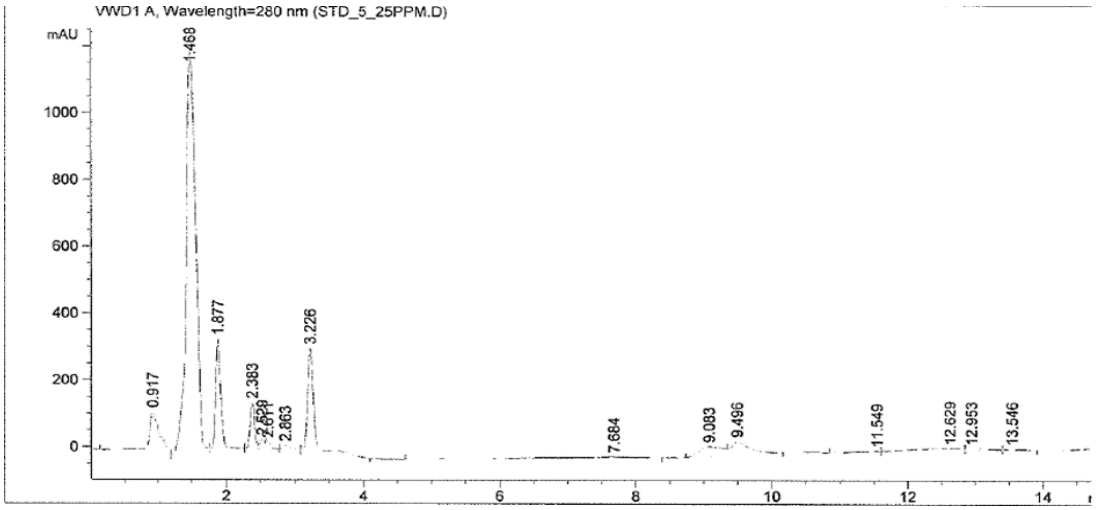
30 ℃ sıcaklıktaki C18 kolon kullanılarak 1,2 ml/dk akış hızında % 2 asetik asit ve % 98 sudan oluşan A fazı ile % 70 asetonitril ve % 30 sudan oluşan B fazının 25 µl verilerek 280 nm de UV görünür dedeksiyonu ile çalışılmıştır. İlk üç dakika %5 B, 3-8. dakika %5-15 B, 8-10. dakika%15-20 B, 10-12. dakika %20-25 B, 12-20. dakika %25-40 B, 20-30. dakika % 40-80 B fazı geçirilmiştir. Performans testlerinde iyi sonuç alınan ve nihai ürün olduğuna karar verilen % 5'lik konsantrasyonda hazırlanan formülasyonların analizi yapılmıştır. şekil 11,12 ve 13 de kromatogramlar ve tablo 9 10, 11 de analiz sonuçları yer almaktadır. Formülasyonların spektrum verileri esans ile uyumlu bulunmuştur.



Şekil 12. %5 Esansın Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatogramı

Tablo 9. %5 Esansın Yüksek Basınçlı sıvı Kromatogramına ait veriler

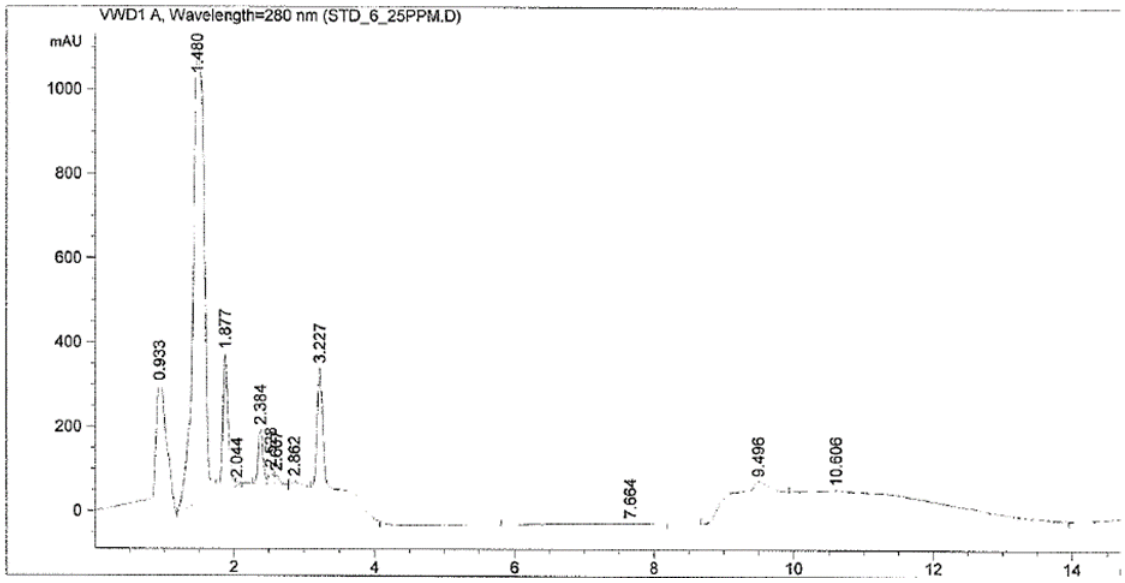
Peak	Ret. Time(min)#1	Ret. Time(min) #2	Ret. Time(min)#3	Ret. Time(min)ort	Area (mAU*s)#1	Area (mAU*s)#2	Area (mAU*s)#3	Area (mAU*s)ort
1	0,924	0,951	0,914	**0,9297**	448,35	1.039,96	1.146	**877,96**
2	0,976	1,341	1,324	**1,2137**	348,69	1.892,10	1.638,47	**1.293,09**
3	1,333	1,5	1,493	**1,442**	1.786,99	836,26	1.018,88	**1.214,04**
4	1,482	1,786	1,787	**1,685**	900,87	28,32	8,02	**312,40**
5	1,787	1,978	1,978	**1,9143**	23,59	405,88	338,61	**256,02**
6	1,977	2,675	2,107	**2,253**	421,59	283,37	9,89	**238,28**
7	2,674	3,036	2,676	**2,7953**	292,07	157,44	283,24	**244,25**
8	3,035	3	3,036	**3,121**	128,64	75,72	146,29	**116,88**
9	3,291	3,583	3,306	**3,3933**	46,11	381,76	60,75	**162,87**
10	3,578	9,174	3,604	**5,452**	251,01	776,11	404,26	**477,13**
11	9,165	9,473	9,179	**9,2723**	493,08	751,12	833,02	**692,41**
12	9,177	9,91	9,472	**9,5197**	249,27	556,04	839,41	**548,24**
13	9,678	13,333	9,907	**10,973**	34,25	77,81	582,69	**231,58**
14	9,913		13,335	**11,624**	189,31915		89,46	**139,39**
15	13,322			**13,322**	714,45			**714,45**



Şekil.13. %5 Metot 1 Yüksek Basınçlı sıvı Kromatogramı

Tablo 10. %5 Metot 1 Yüksek Basınçlı sıvı Kromatogramına ait veriler

Peak	Ret. Time(min)#1	Ret. Time(min)#2	Ret. Time(min)#3	Ret. Time(min)ort	Area (mAU*s)#1	Area (mAU*s)#2	Area (mAU*s)#3	Area (mAU*s)ort
1	0,989	0,984	0,906	**0,9597**	825,13	776,69	320,57	**640,80**
2	1,316	1,324	1,002	**1,214**	330,35	349,85	429,89	**370,03**
3	1,497	1,488	1,332	**1,439**	1.538,45	1.707,33	400,83	**1.215,54**
4	1,616	1,617	1,496	**1,5763**	6.864,29	6.654,83	1.621,44	**5.046,85**
5	1,959	1,96	1,618	**1,8457**	1.450,08	1.455,06	6.656,35	**3.187,17**
6	2,111	2,109	1,959	**2,0597**	17,66	18,36	1.457,00	**497,68**
7	2,524	2,524	2,106	**2,3847**	499,18	499,57	17,50	**338,75**
8	2,669	3	2,524	**2,621**	74,57	76,71	551,46	**234,25**
9	2,734	2,73	2,67	**2,7113**	57,90	56,01	196,03	**103,31**
10	3,093	3,092	3,09	**3,0917**	49,27	47,46	48,31	**48,35**
11	3,48	3,481	3,481	**3,4807**	1.795,73	1.800,49	1.831,38	**1.809,20**
12	9,026	9,031	9,023	**9,0267**	277,92	244,72	260,95	**261,19**
13	9,175	9,187	9,174	**9,1787**	291,55	299,15	335,42	**308,71**
14	9,515	9,513	9,501	**9,5097**	289,25662	278,33011	297,14	**288,24**
15	9,97	9,967	9,953	**9,9633**	155,07	152,8067	151,54	**153,14**
16	13,135	12,743	13,386	**13,088**	107,96	71,57	58,83	**79,45**



Şekil.14. %5 metot 2 Yüksek Basınçlı sıvı Kromatogramı

Tablo 11. %5 Metot 2 Yüksek Basınçlı sıvı Kromatogramına ait veriler

Peak	Ret. Time(min)#1	Ret. Time(min)#2	Ret. Time(min)#3	Ret. Time(min)ort	Area (mAU*s)#1	Area (mAU*s)#2	Area (mAU*s)#3	Area (mAU*s)ort
1	0,89	0,586	0,586	**0,6873**	342,54	67,77	67,41	**159,24**
2	0,972	0,883	0,881	**0,912**	402,14	700,59	324,02	**475,58**
3	1,35	1,354	0,966	**1,2233**	225,08	299,62	417,18	**313,96**
4	1,491	1,483	1,347	**1,4403**	2.311,13	2.474,44	367,18	**1.717,58**
5	1,613	1,615	1,498	**1,5753**	6.415,13	6.295,72	2.297,80	**5.002,88**
6	1,96	1,96	1,614	**1,8447**	1.533,56	1.544,25	6.447,90	**3.175,24**
7	2,11	2,109	1,96	**2,0597**	24,81	54,97	1.531,41	**537,06**
8	2,525	3	2,11	**2,387**	578,65	608,32	8,56	**398,51**
9	2,671	2,672	2,527	**2,6233**	212,66	232,41	588,01	**344,36**
10	3,045	3,045	2,672	**2,9207**	93,95	60,82	224,51	**126,43**
11	3,483	3,485	3,045	**3,3377**	1.898,23	1.816,81	60,59	**1.258,54**
12	9,187	9,191	3,31	**7,2293**	697,51	699,53	7,05	**468,03**
13	9,5	9,493	3,487	**7,4933**	549,42	574,34	1.834,21	**985,99**
14	9,947	9,937	9,196	**9,6933**	344,00812	336,05212	719,35	**466,47**
15	13,385	13,375	9,491	**12,084**	56,77	1654,12546	638,31	**783,07**

Stabilite Çalışmaları

12 haftalık stabilite süresi boyunca etüv şartları, vitrin şartları, normal şartlar buzdolabı şartlarında koku, renk, görünüm parametreleri değerlendirilmiştir. Sonuçlar Tablo

12’ de % 5 konsantrasyonda esans, Tablo 13’ de orijinal ürün, Tablo 14’ de % 5 konsantrasyonda esans içeren ve metot 1 ile hazırlanan formülasyon, tablo 15’ de % 5 konsantrasyonda esans içeren ve metot 2 ile hazırlanan formülasyona ait satabilite bulguları belirtilmiştir.Stabiliteleri uygun bulunmuştur.

Tablo 12. %5 Esans (Pomme D’happy) orijinal EDT stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 191**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
BAŞLANGIÇ KONTROLÜ	Hafif Açık Sarı	Karakteristik	Şeffaf Likit	
REFERANS DEĞERLER	Hafif Açık Sarı	Karakteristik	Şeffaf Likit	01.02.2019
SUNTEST GÖZLEM	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	04.02.2109
SONUÇLARI				ok
NORMAL ŞART	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	1. hafta 08.02.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	2.hafta 15.02.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	

Tablo 12 (devam). %5 Esans (Pomme D'happy) orijinal EDT stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 191**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	3.hafta 22.02.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	4.hafta 01.03.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞART	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	5.hafta 08.03.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	

Tablo 12 (devam). %5 Esans (Pomme D'happy) orijinal EDT stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 191**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	6.hafta 15.03.2019
ETÜV 37°C		değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	7.hafta 22.03.2019
ETÜV 37°C		değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	8.hafta 29.03.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	

Tablo 12 (devam). %5 Esans (Pomme D'happy) orijinal EDT stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 191**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	8.hafta 29.03.2019
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	9.hafta 05.04.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	10.hafta 12.04.2019
ETÜV 37°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	

Tablo 12 (devam). %5 Esans (Pomme D'happy) orijinal EDT stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 191**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	11.hafta 19.04.2019
ETÜV 37°C	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	12.hafta 26.04.2019
ETÜV 37°C	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
SONUÇ: Stabilitesi uygundur				**26.04.2019**

Tablo 13. %10 Esans orijinal EDT stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 192**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
BAŞLANGIÇ KONTROLÜ	Hafif Açık Sarı	Karakteristik	Şeffaf Likit	
REFERANS DEĞERLER	Hafif Açık Sarı	Karakteristik	Şeffaf Likit	01.02.2019
SUNTEST GÖZLEM	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	04.02.2109
SONUÇLARI				ok
NORMAL ŞART	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	1. hafta 08.02.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	2.hafta 15.02.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	

Tablo 13 (devamı). %10 Esans orijinal EDT stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 192**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	3.hafta 22.02.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	4.hafta 01.03.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞART	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	5.hafta 08.03.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	

Tablo 13 (devamı). %10 Esans orijinal EDT stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 192**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	6.hafta 15.03.2019
ETÜV 37°C		değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	7.hafta 22.03.2019
ETÜV 37°C		değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	

Tablo 13 (devamı). %10 Esans orijinal EDT stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 192**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	8.hafta 29.03.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	9.hafta 05.04.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	10.hafta 12.04.2019
ETÜV 37°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	

Tablo 13 (devamı). %10 Esans orijinal EDT stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 192**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
ETÜV 45°C	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	10.hafta 12.04.2019
VİTRİN	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	11.hafta 19.04.2019
ETÜV 37°C	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	12.hafta 26.04.2019
ETÜV 37°C	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	

Tablo 13 (devamı). %10 Esans orijinal EDT stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 192**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
VİTRİN	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
SONUÇ: Stabilitesi uygundur				**26.04.2019**
STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 192**

Tablo 14. %5 Esans Metot 1 stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 192**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
BAŞLANGIÇ KONTROLÜ	Beyaz	Karakteristik	Emülsiyon	
REFERANS DEĞERLER	Beyaz	Karakteristik	Emülsiyon	01.02.2019
SUNTEST GÖZLEM	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	04.02.2109
SONUÇLARI				ok
NORMAL ŞART	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	1. hafta 08.02.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	

Tablo 14 (devamı). %5 Esans Metot 1 stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 192**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	2.hafta 15.02.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	3.hafta 22.02.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	4.hafta 01.03.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	

Tablo 14 (devamı). %5 Esans Metot 1 stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 192**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
NORMAL ŞART	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	5.hafta 08.03.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	6.hafta 15.03.2019
ETÜV 37°C		değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	7.hafta 22.03.2019
ETÜV 37°C		değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	

Tablo 14 (devamı). %5 Esans Metot 1 stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 192**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	7.hafta 22.03.2019
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	8.hafta 29.03.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	9.hafta 05.04.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	

Tablo 14 (devamı). %5 Esans Metot 1 stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 192**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	10.hafta 12.04.2019
ETÜV 37°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	11.hafta 19.04.2019
ETÜV 37°C	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	12.hafta 26.04.2019
ETÜV 37°C	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	

Tablo 14 (devamı). %5 Esans Metot 1 stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				RAPOR NO: 192
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	KOKU	GÖRÜNÜM	Kontrol tarihi ve kontrol eden
ETÜV 45°C	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
SONUÇ: Stabilitesi uygundur				**26.04.2019**

Tablo 15. %5 Metot 2 stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				RAPOR NO: 192
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	KOKU	GÖRÜNÜM	Kontrol tarihi ve kontrol eden
BAŞLANGIÇ KONTROLÜ	Beyaz	Karakteristik	Emülsiyon	
REFERANS DEĞERLER	Beyaz	Karakteristik	Emülsiyon	01.02.2019
SUNTEST GÖZLEM	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	04.02.2109
SONUÇLARI				ok
NORMAL ŞART	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	1. hafta 08.02.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	

Tablo 15 (devamı). %5 Metot 2 stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 192**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	2.hafta 15.02.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	3.hafta 22.02.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	4.hafta 01.03.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	

Tablo 15 (devamı). %5 Metot 2 stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 192**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
NORMAL ŞART	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	5.hafta 08.03.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	6.hafta 15.03.2019
ETÜV 37°C		değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	7.hafta 22.03.2019
ETÜV 37°C		değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	

Tablo 15 (devamı). %5 Metot 2 stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 192**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	8.hafta 29.03.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	9.hafta 05.04.2019
ETÜV 37°C	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	

Tablo 15 (devamı). %5 Metot 2 stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 192**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	10.hafta 12.04.2019
ETÜV 37°C	renkte çok hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	11.hafta 19.4.2019
ETÜV 37°C	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
ETÜV 45°C	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
NORMAL ŞARTLAR	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	12.hafta 26.04.2019
ETÜV 37°C	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	

Tablo 15 (devamı). %5 Metot 2 stabilite kartı sonucu

STABİLİTE TEST SONUÇ RAPORU				**RAPOR NO: 192**
EDT GRUBU ÜRÜNLER İÇİN				
	KONTROL EDİLECEK PARAMETRELER			
	RENK	**KOKU**	**GÖRÜNÜM**	Kontrol tarihi ve kontrol eden
ETÜV 45°C	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
VİTRİN	renkte hafif sararma gözlendi,normal değerler arasında	hafif farklılıklar oluştu,kabul edilebilir	değişim gözlenmedi	
BUZDOLABI	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	değişim gözlenmedi	
SONUÇ: Stabilitesi uygundur				26.4.219

İn-vitro Sitotoksisite Testi Sonuçları

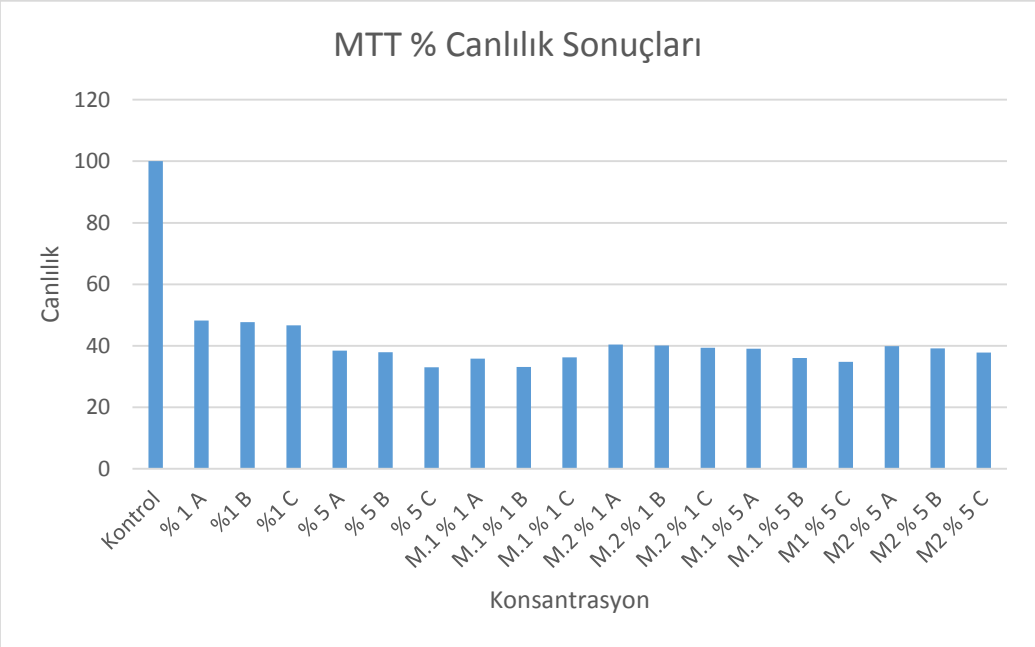
Fibroblast hücre hattında yapılan sitotoksisite çalışması sonucu esans ve formülasyonların %'de canlılık verileri tablo 16 ve şekil 14 de verilmiştir. % 1 ve % 5 konsantrasyondaki esansların ve iki yöntemle elde edilen formülasyonların % 30-50 aralığında canlılık oranına sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 16. MTT testi % canlılık sonuçları

	Absorbans	% Canlılık
Kontrol	1,020± 0,05	100
% 1 A	0,492± 0,18	48,23
%1 B	0,486± 0,06	47,64
%1 C	0,476± 0,36	46,66
% 5 A	0,392± 0,18	38,43
% 5 B	0,386± 0,06	37,84
% 5 C	0,336± 0,36	32,94
Metot 1 % 1 A	0,365± 0,30	35,78
Metot 1 % 1 B	0,338± 0,18	33,14
Metot 1 % 1 C	0,369± 0,05	36,18

Tablo 16 (devamı). MTT testi % canlılık sonuçları

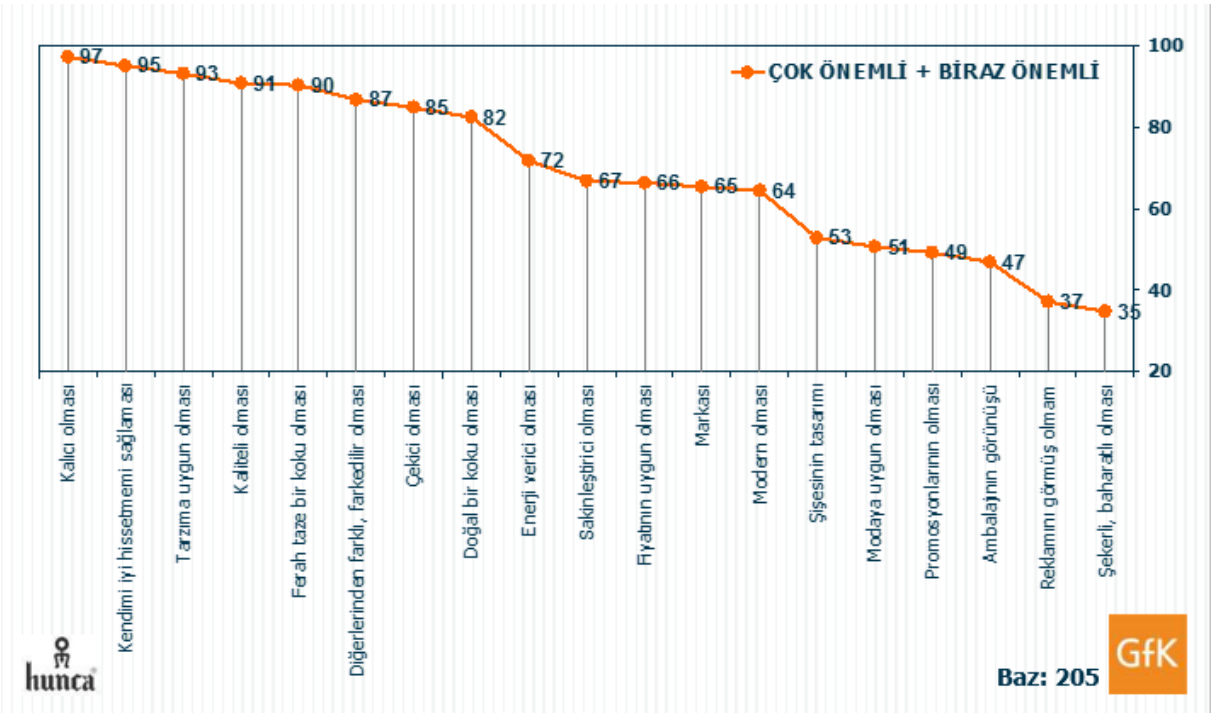
Metot 2 % 1 A	0,412± 0,54	40,39
Metot 2 % 1 B	0,409± 0,22	40,10
Metot 2 % 1 C	0,401± 0,28	39,31
Metot 1 % 5 A	0,398± 0,36	39,02
Metot 1 % 5 B	0,367± 0,34	35,98
Metot 1 % 5 C	0,355± 0,07	34,80
Metot 2 % 5 A	0,407± 0,35	39,90
Metot 2 % 5 B	0,399± 0,41	39,12
Metot 2 % 5 C	0,385± 0,25	37,75



Şekil.14. MTT % canlılık sonuçları

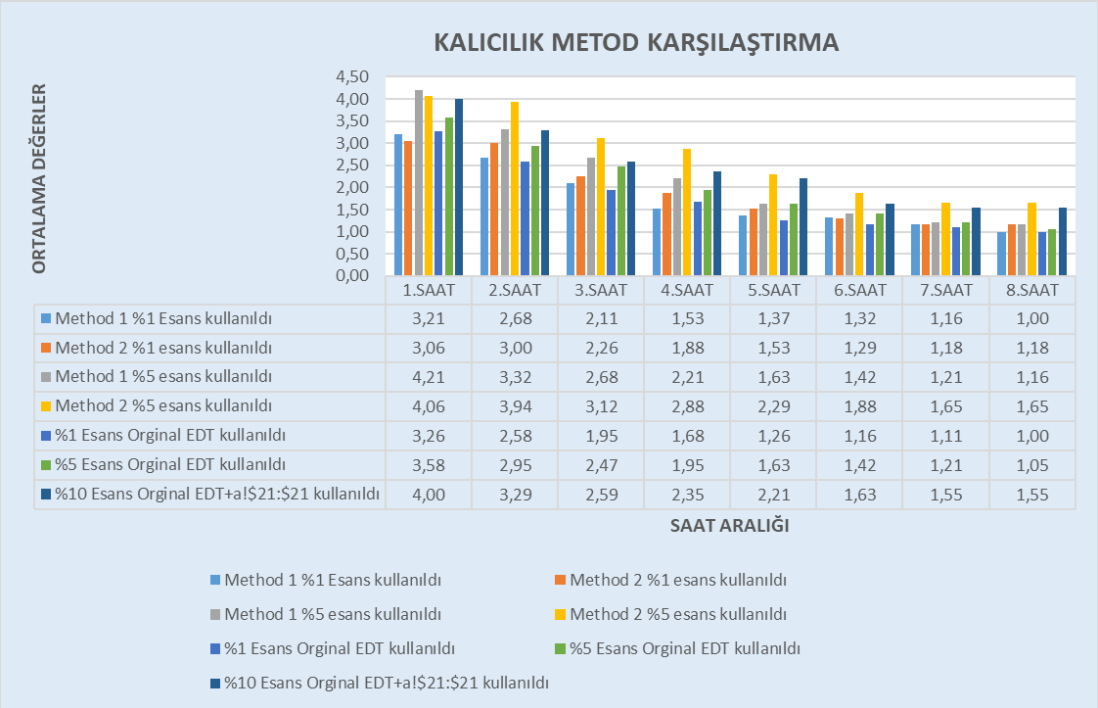
Parfümlerin Kalıcılık Testi

Parfümlerin satın alınmasında en temel kriterGfK Türkiye Araştırma Kuruluşu verisi olarak kalıcı olmasıdır (21).

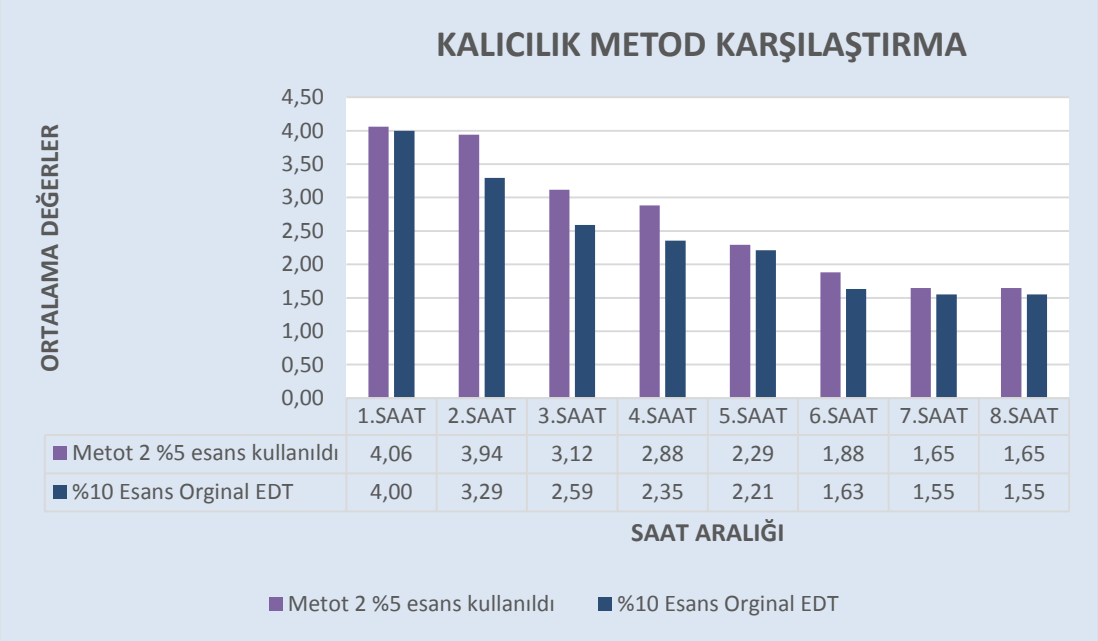


Şekil 15. Parfüm Satınalmada önem verilen Kriterler

Yapılan EDT çalışmalarının %1 ve %5 esans oranın da , farklı 2 metot ile, metot 1 ve metot 2 olacak şekilde , EDT çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmaların yanın da aynı esans oranın da orginal EDT likit çalışması da yapılarak testte konulmuştur. Tüm çalışmaların 8 saat boyunca kalıcılık değerlendirmeleri , şekil 15 de gösterilmiştir. %10 Esans yoğunluklu Hunca EDT markasıyla kalıcılık test edilmiş olup, kapsüllenen %5 esanslı metot 2 çalışma benzer performans sergilemiştir.



Şekil 16. Esans ve formülasyonların 8 saat boyunca kalıcılık değerlendirmeleri



Şekil 17. %10 EDT Orginal EDT ile Metot 2 %5 EDT kıyaslanması

TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında emülsiyon metotu ile lesitin duvar materyaline sahip mikrokapsüller yapıda parfüm üretilmiştir. Lesitin enkapsüle etmek için ve partiküler formülasyonların hazırlanmasında tercih edilen bir malzemedir. Flavonoidlerin stabilitelerinin ve çözünürlüklerinin arttırılması için nanopartikül formülasyonlarında kitosanla beraber kullanılmıştır (28).Lipozom formülasyonlarının hazırlanmasıyla ilgili literatürde yayınlar bulunmaktadır (29, 30).

Fosfolipitler spesifik biyolojik aktiviteleri vardır. Cilt ile benzer özelikleri gösterirler. Cilt yüzeyinde, koruyucu ve yenileyici film tabakası şeklinde görev yaparlar, cildin nem dengesini ayar ve devamlılık ve uzun süre kalıcılık sağlaması için taşıyıcı görevi üstlenirler (28). Emulgatör ve fosfolipler esansı hapsederek misel oluşturur ve kapsül kırıldığında esans salım gösterir. Kapsül hareket yolu ile, ciltteki tüy hareketleri veya cildin doğal reaksiyonu ile patlar. Fosfolipidlerin ciltteki yüksek toleransı ile çözücülerin cilt iritasyonu da azaltılmış olur (22). Çalışmamızda %97 Fosfolipit içerdiğinden dolayı Emulmetik 930 (Lesitin) kullanılmıştır. Çalışmada emülgatör olarak Seterat 20 kullanılmıştır. Bu madde stabilizan ve emülgatör olarak nanopartiküler yapılarda ve partiküler sıvı hapsetmede kullanılmaktadır (31,32).

Formülasyonların yüzey morfolojisi belirlenmesi için Zeiss EVO® LS10 markalı cihaz kullanılmıştır. % 5 konsantrasyon içeren ve her iki mettola hazırlanan formülasyonlar plakalara konularak 10 kV hızlandırma voltajında, 250 -10000x ile yüzey görüntüleri alınmıştır. Performans testlerinde iyi sonuç alınan ve nihai ürün olduğuna karar verilen % 5'lik konsantrasyonda hazırlanan formülasyonların analizi yapılmıştır.Deneylerin SEM görüntüleri incelendiğinde en iyi kapsül oluşumunun metot 2 olarak oluştuğu görülmektedir.Düzgün yüzeyli yuvalağa yakın tanecik yapısı görülmüştür. Emülsiyon oluşumunun daha iyi bir şekilde

metot 2 ile gerçekleşmesi su ve yağ fazlarının eklenme sırasıyla oluştuğu düşünülmektedir. ancak karıştırma hızı ve süresi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Mikropartikül formülasyonlarının kimyasal yapısının tayin edilmesi için Perkin Elmer Frontier cihazı kullanılmıştır. Spektrum aralığı olarak 4000-400 cm-1 olup tarama toplamı ile spektrum kaydedilmiştir. Performans testlerinde iyi sonuç alınan ve nihai ürün olduğuna karar verilen % 5'lik konsantrasyonda hazırlanan formülasyonların analizi yapılmıştır. İki yöntem sonucunda elde edilenformülasyonların IR özellikleri aynı;olup her ikisinde de genişlemiş O-H bandı mevcuttur. Farklılık olarak ürünlerde alifatik saha bandları ; C-H asimetrik ve simetrik gerilme bandları kaybolmuştur 1700 cm'den sonraki bölgede de esansa kıyasla ürünler farklılık göstermektedir. Beklenen fonksiyonel gruplar görülmüş, destekleyici karakterizasyon için HPLC analizi yapılmıştır.Formülasyonların spektrum verileri esans ile uyumlu bulunmuştur.Bunların sonucunda yüklemenin gerçekleştiği, parfümlerin kapsüle edildiği belirlenmişse de yüklemenin miktarı ve salım çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Fibroblast hücre hattında yapılan sitotoksisite çalışması sonucu esans ve formülasyonların % 30-50 aralığında canlılık oranına sahip olduğu görülmüştür. Formülasyonlardaki canlılık oranları esanslara göre daha az bulunmuştur. Bunun sebebinin hücre duvar yapısını bozan emülgatör özellikli seteratden kaynaklandığı düşünülmekle beraber, canlılıkta çok azalmanın olmaması yine hücre duvarı yapısında bulunan fosfolipittin duvar yapısını desteklemesinden dolayı olduğu düşünülmektedir.sadece esanstan kaynaklanan canlılık oranı düşmesinin enkapsülasyonla biraz da olsa azaltıldığı görülmüştür. Yöntemler arasında metot 2' nin formülasyonlardaki canlılık oranlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu da daha iyi emülsife ve misel oluşumuyla fosfolipit dağılımının ve kaplamanın daha homojen gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Bu tez çalışmasında koku kullanımında kalıcılığın parfüm alırken önemli bir kriter olduğunun bilinmesi üzerine, kalıcılığın gönüller üzerinde kalıcılık değerlendirmesi yapılması ile literatüre kazandırılmış bir kaynak olması amaçlanmıştır. Türkiye 'de bu konu üzerine çok az kaynak bulunmaktadır.

Gazi Üniversitesi'nin (2004) yılındaki 48 ilde 18 yaş ve üzeri 2150 kadınla yaptığı parfüm kullanım alışkanlıkları araştırmasına göre (25), Türk kadınlarının %55'i her zaman parfüm kullanmaktadır. Parfüm kullanımı eğitim seviyesi yükseldikçe artmakta, yaş yükseldikçe azalmaktadır.

Hunca She Parfüm Koku Testi Sunum (Ocak 2007) yılındaki çalışmasında hedef tüketici kitle nezninde değerlendirmektedir.Bu çerçevede koku alternatiflerinin başarı oranları

birbirleri ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.Araştırma (24) , İstanbul İlinde toplam 205 kişi ile görüşülerek gerçekleştirilmiştir. Parfüm satın alımında önem kriterler % 97 olarak 'kalıcı olması' olarak sonuçlandırılmıştır. Bu çalışmaya istinaden , parfümlerde kalıcılığın artırılmasına ve gönüller üzerinde bunun değerlendirilmesine yönelik çalışılmıştır.

İstanbul Üniveristesi Eczacılık Fakültesi Kozmetoloji Bilim Dalı (2005) yılındaki çalışmasına göre EDTlerin kalıcı olduğunun tespit edilmesi için, 8 saat sonundaki hissedilebilir olduğu saptanmaya çalışılmıştır (27). Markim İlaç ve Kozmetik Danışmanlık (2011) yılında yaptığı çalışmada da EDT' lerin kalıcılığını 8 saat olarak değerlendirilmiştir (26). Bu çalışmalar baz alınarak, enkapsüle edilmiş EDT çalışmalarımızı da 8 saat kalıcılık ile değerlendirilmiştir.

Esans kullanım oranına göre, parfüm tanımları oluşturulmaktdır. Esans yoğunluğu %5-15 arasındaki çalışmalara EDT (Eau De Toilette) denilmektedir, Dolayısıyla esans oranını, %1 ve %5 deneyerek , EDT kategorisinde olmayan çalışmaları , kapsülleyerek panel teste katılan gönüllüler üzerinde test ederek, %10 Esans yoğunluklu Hunca EDT markasıyla kalıcılık test edilmiş olup, kapsüllenen %5 esanslı 2. metotla üretilen formülasyonun daha iyi performans gösterdiği gözlemlenmiştir.

SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında,parfüm esansı kapsüllenmeye çalışılmıştır. Kapsülleme yapmadaki amaç daha az miktarda esans kullanarak ucuz, üretim prosesi detaylı olmayan, üretilebilir, kalıcılık performansı orijinal parfümle eş veya daha yüksek, toksik özellikleri azaltılmış, stabilitesi yüksek formülasyonların geliştirilmesi olarak özetlenebilir. Bulgular değerlendirildiğinde amaca uygun özellikte ürün üretimi % 5 esans kullanımı ve metot 2 kullanılarak gerçekleştiği görülmüştür.

ÖZET

Günümüzde artan talepler ve yenilikçi gelişmeler üzerine birçok ürün üretilmektedir. Gıda, kozmetik, kişisel bakım, tekstil, ilaç sanayi, çok yüksek pazar payı olan sektörlerin talebine cevap verebilecek birçok teknik gelişmeler vardır. Enkapsülasyon bu yenilikçi tekniklerdendir. Parfümlerin enkapsülasyon amacı ise ısı, ışık, nem ve uzun yarılanma ömrüne sahip maddelerden kaynaklı oksidasyondan korumak, stabilitesini arttırmak, içeriğinde bulunan uçucu bileşiklerin buharlaşmasını önlemek, kontrollü salım sağlamak olarak sayılabilir.

Bu tez çalışmasında, koaservasyon ve emülsiyon yöntemleri ile lesitin duvar materyaline sahip çekirdek materyali Pomme D'Happy esansı olan mikrokapsüller üretimiştir. Enkapsüle esansların morfoloji ve oluşumları SEM ile incelenmiştir. Esansın miktarı, polimerlerin cinsleri, kullanılan yöntemlerin mikrokapsüllenmeye ve kalıcılık performansı üzerine olan etkileri, formülasyonların stabiliteleri incelenmiş olup ayrıca sitotoksik özellikleri MTT testi ile insan fibroblast hücreleri üzerinde araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Parfüm, Enkapsülasyon, Mikrokapsül Toksisitesi, MTT Testi

ENCAPSULATION OF PERFUME ESSENTIALS AND IN VITRO EVALUATION OF TOXIC PROPERTIES

SUMMARY

Today, many products are produced on the growing demand for innovative developments. Food, cosmetics, personal care, textile, pharmaceutical industries are sectors which have a very high market share and millions are spent. To respond to the demands of this industries there are many technical improvements. Encapsulation is one of this innovative techniques. The purpose of the encapsulation of perfumes can considered as preventing heat, light, humidity and a long half-lifed compounds' mediated oxidation, increasing stability, prevent evaporation of volatile compounds contained and controlled release.

In this thesis, microcapsules with as core material with wall material lecithin were produced by coacervation and emulsion metots. Morphology and formation of encapsulated eesans were examined by SEM. The amount of the essence, the types of polymers, the effects of the metots used on microcapsulation and retention performance, the stability of the formulations were investigated and their cytotoxic properties were investigated on human fibroblast cells by MTT test.

Keywords: Perfume, Encapsulation, Microcapsule Toxicity, MTT Assay

KAYNAKLAR

1. Oaeks J, Parfüm Kitabı, Parfüm Hakkında Bilmek İstediğiniz Herşey Pelin T.(Çevirmen). Paloma Yayınevi; 2006. s.55.

2. Ozan V, Kokular Kitabı-II, Parfümler, Mesut V.(Editör). Everest, Alfa Yayınları; 2015. ISBN: 978-605-141-930-5. s.147- 203.

3. IFRA(The International Fragrance Association), RIFM(Reserach Institute for Fragrance Materials,Inc). 48th Amendment to the IFRA code of Practice. Belçika; 2015.

4. Vural N, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi. Yayınları No:73. Toksikoloji. Ankara; 2005 ISBN: 975- 482- 289- 1 s.1-15.

5. Fanger G.O, Microencapsulation; A Brief History and Instruction. In: Microcapsulation: Process and Applications. J. E. Vandegaer (Ed.). Plenum Press, New York; 1974. s. 1-19.

6. Lin M., Yang Y., Xi P. and Chen S. Microencapsulation of Water-Soluble Flame Retardant Containing Organophosphorus and its Application on Fabric, Journal of Applied Polymer Science; 2006 s.102, 4915–4920.

7. Wang C. X., Chen Sh. L., Aromachology and its Application in the Textile Field, Fibres & Textiles in Eastern Europe. College of Textile and Garments. Southern Yangtze University. Çin; 2005 Vol 13.

8. Wein Breck F., Minor M., De Kruif C.G. Microencapsulation of Oils Using Whey Protein/Gum Arabic Coacervates, Journal of Microencapsulation ; 2004s.21, 667-679.

9. Önder E., Sarıer N. A Comparative Study of Thermally Enhanced Fabrics Based On the Microencapsulation Techniques; 2005 50:64.

10. Erikci T., Kalaoğlu F, Mikrokapsül Uygulanmış Kumaşı Chitosan ile Kaplamanın Mikrokapsüllerin Yıkama Dayanımı Üzerine Etkileri. İstanbul Teknik Üniversitesi Dergisi, 2010; 9(2), 135-146.

11. Thies C. Microencapsulation of Flavors by Complex Coacervation. Encapsulation and Controlled Release Technologies in Food Systems. Hoboken, NJ, Amerika. 2008; 256p, 149-169.

12. Park S., Shin Y., Lee J, Preparation and Characterization of Microcapsules Containing Lemon Oil. Journal of Colloid and Interface Science. 2001 ; 241, 502-508.

13. Övez B., Yüksel M, Parfümlerin Çapraz Bağlı Mikrokapsüllerden Yavaş Salgılanmaları. Ekoloji Dergisi. 2002; 43(10), 26-29.

14. Çimen E, Mikrokapsülleme Yöntemiyle Dokuma Kumaşlara Yeni Özellikler Katma Olanakları (tez). İstanbul : İstanbul Teknik Üniversitesi; 2007.

15. Simon B, Microencapsulation and Metots and Industrial Applications. Assian Journal of Pharmatceutical Sciences and Clinical Research; 1996 (AJPCR)Vol.1, Issue 3, 67-77.

16. Kebapçı K, Kokulu Mikrokapsüller (tez). Isparta:Süleyman Demirel Üniversitesi; 2012.

17. Alay S, Isıl Depolama Özellikli Mikrokapsüller İçeren Akıllı Tekstil Ürünlerinin Geliştirilmesi(tez).Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2010.

18. Hong K, Park S. Effects of Protective Colloids on The Preparation of Poly (L-lactide)/ Poly (butylene succinate) Microcapsules. European Polymer Journal; 2002; 38, 305-311.

19. Gürsoy A.Z, Kontrollü Salınım Sistemleri. Farmasötik Teknoloji. Temel Konular ve Dozaj Şekilleri. Kontrollü Salınım Sistemleri Derneği yayını; 2004 s.400-405.

20. Çoşkun E, Akıllı Tekstiller ve Genel Özellikleri (tez). Adana: Çukurova Üniversitesi; 2007.

21. Çelik , T. Kozmetik Ürünlerde Toksikolojik Durum. Adnan Menderes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü. 3.Kozmetik Kongresi. Antalya; 2013.

22. Lucasmeyer Cosmetics. Emulmetik, Biophilic, Amisol Soft, Heliofeel, Phospholipid-Based Emulsifiers; 2013.

23. Sabo S.p.A. , Sell –Sheet Sabowax CS 20 Via Caravaggi, 24040 Levate (BG) –Italya - www.sabo.com Erişim Tarihi:12/08/2018.

24. GkF, Hunca She Parfüm Koku Testi Sunum; 2007

25. Hande T, Koku Kullanım Kültürü ve Türkiye de Kolonya Ambalajı (tez).İstanbul: İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü; 2007.

26. Markim İlaç-Kozmetik Danışmanlık. Hunca Parfümleri 8 saat Kalıcılık Test Raporu; 2011 Referans No: Markim. 26122011-2.

27. Yener G, SHE is SEXY, SHE is FUN, SHE is COOL markalı Eau de toilette ürünler için talep edilen kalıcılık testti; 2006, Hunca dökümanları Arşiv. No.112.

28. Perez-Ruiz A.G., Ganem A., CorichiaI.M., and García-Sánchez J. Lecithin–chitosan–TPGS nanoparticles as nanocarriers of (−)-epicatechin enhanced its anticancer activity in breast cancer cells , RSC Advances;2018 s. 61.

29. N. Belhaj , E. Arab- Tehrany , E. Loing, C. Bézivin. Skin delivery of hydrophilic molecules from liposomes and polysaccharide- coated liposomes, International Journal of Cosmetic Science;2017S 12.

30. Belhaj N., J.P., Loing E. Bezivin C. Development of a new resistant liposome coated with polysaccharide film for cosmetic application, Journal of cosmetic science;2014 s.65(4); 225-38

31. Kamaldeep K., Ujjwal N., Devendra .Nanostructured lipid carrier for bioavailability enhancement, Journal of Recent Advances in Science and Technology; 2015 s. 21-9.

32. Ponwanit C., Praneet O., Theerasak R. and Tanasait N. All-trans retinoic acid-loaded lipid nanoparticles as a transdermal drug delivery carrier; Pharmaceutical Development and Technology 2014 s.19; 164-172.

ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİLLER

Şekil 1. Koku üçgeni 3
Şekil 2. Emulmetik 930 ve Ceteareth Grubu Misel Yapısı 16
Şekil 3. %5 metot 1 250x SEM görüntüsü 20
Şekil 4. %5 metot 1 1000x SEM görüntüsü 22
Şekil 5. %5 metot 2 250x SEM görüntüsü 22
Şekil 6. %5 metot 2 500x SEM görüntüsü 23
Şekil 7. %5 metot 2 1000x SEM görüntüsü 23
Şekil 8. Esansa ait FT-IR grafiği 24
Şekil 9. %5 metot 1 ait FT-IR grafiği 26
Şekil 10. %5 metot 2 ait FT-IR grafiği 30
Şekil 11. %5 Esansın Yüksek Basınçlı sıvı Kromatogramı 31
Şekil 12. Metot 1 Yüksek Basınçlı sıvı Kromatogramı 32
Şekil 13. %5 metot 2 Yüksek Basınçlı sıvı Kromatogramı 33

TABLOLAR

Tablo 1. IFRA Sınıf Tanımları 5
Tablo 2. Çalışmada kullanılan kimyasal maddelerin adı ve markası..... 14
Tablo 3. Çalışmada kullanılan cihaz ve malzemelerin adı ve markası 15
Tablo 4. %1 esans içeren formülasyon içeriği 17
Tablo 5. %5esans içeren formülasyon içeriği 17
Tablo 6. %5lik Esansa ait FT-IR sonuçları 25
Tablo 7. % 5 Metot 1 FT-IR sonuçları..... 27
Tablo 8. % 5 Metot 2 FT-IR Sonuçları 29
Tablo 9. %5 Esansın Yüksek Basınçlı sıvı Kromatogramına ait veriler..... 30
Tablo 10. %5 Metot 1 Yüksek Basınçlı sıvı Kromatogramına ait veriler 32
Tablo 11. %5 Metot 2 Yüksek Basınçlı sıvı Kromatogramına ait veriler 33
Tablo 12. %5 Esans (Pomme D'happy) orijinal EDT stabilite kartı sonucu 34
Tablo 13. %10 Esans orijinal EDT stabilite kartı sonucu 39
Tablo 14. %5 Esans Metot 1 stabilite kartı sonucu..... 44
Tablo 15. %5 Metot 2 stabilite kartı sonucu 49
Tablo 16. MTT testi % canlılık sonuçları**.** 54

ÖZGEÇMİŞ

10 Eylül 1981 yılında Kdz. Ereğli' de doğdum. İlköğretimimi Kdz. Ereğli Atatürk İlköğretim Okulu' nda tamamladıktan sonra, ortaöğretimimi ve Lise öğrenimini Ted Kdz. Ereğli Kolejinde'de tamamladım. 1999 yılında kazandığım Hacettepe Üniversitesi Kimya Mühendisliği Fakültesi'nden 2003 yılında mezun oldum. 2003 yılında Hunca Kozmetik San. A.Ş. de ARGE Mühendisi olarak göreve başladım.. Daha sonra tekrar 2013 yılında yine aynı şirketin Hunca Kozmetik San. A.Ş. de Fabrika Müdürü Vekili olarak atandım ve halen buradaki görevime devam etmekteyim.

Ortak klasör ortamında bulunan elektronik kopyalar güncel ve KONTROLLÜ KOPYA olup, elektronik ortamdan alınacak kağıt kopyalar KONTROLSÜZ kopyadır.

EKLER

ESANS SEÇİMİ TALİMATI

Doküman No:	**TL-04**
İlk Yayın Tarihi:	20.05.2009
Revizyon Tarihi:	-29.03.2011
Revizyon No:	-02

1.0 AMAÇ

Pazarlama Proje Planları' nda en kritik aktivite olan "Esans Seçimi" sürecinin işletilmesine ilişkin yöntem ve esasların belirlenmesi.

2.0 KAPSAM

Pazarlama Projeleri için esans ile ilgili her türlü konu ve faaliyeti kapsar.

3.0 SORUMLULUK

4.0 UYGULAMA

4.1 Prosedür iyi takip edilmeli ve ilgili maddeler ivedilikle yerine getirilmeli aksi durum/durumlar var ise mutlaka yazılı olarak yönetime bilgi verilmelidir.

4.2 Projeye ilişkin olarak; hedef kitle, yaş, sosyo ekonomik durum, cinsiyet, yaşam tarzı gibi konular belirlenir. Esans maliyeti için de tahmini fiyat aralığı oluşturulur ve bütün bu kriterlerin yer aldığı brief oluşturulur.

Ortak klasör ortamında bulunan elektronik kopyalar güncel ve KONTROLLÜ KOPYA olup, elektronik ortamdan alınacak kağıt kopyalar KONTROLSÜZ kopyadır.

4.3 Her proje için brief verilecek tedarikçiler, Yönetim kararı ile belirlenmelidir. Her Proje için en az 2 esans firması belirlenmelidir.

4.4 Brief paylaşılacak firmalara beklentiler yazılı olarak iletilmelidir. (kaç varyant ile çıkılacağı ve varyant bazında kaç esans talep ettiğimiz vb.)

4.5 Brief verilecek firmalara aşağıdaki durumlar net olarak ifade edilmelidir.

- Hunca genelinde esans oranı olarak %10 kriteri üzerinden hareket edilir. Beklentimiz 8 saat kalıcılıktır.

- 8 saat altındaki kalıcılık kalitesiz bir ürünü temsil eder. 8 saat kalıcılık altındaki esanslarla ilgili esans firması 3 ay içerisinde ivedilikle düzeltme yoluna gitmelidir.

- Kurum uygun gördüğü taktirde esans firmaları ile exclusive çalışabilir. Ancak kalite sorunları yaşanırsa ve sorunlar 3 ay içerisinde giderilemezse "exclusivite" ilgili esans firmasından alınabilir. O projede Hunca kaldığı yerden devam etmek kaydıyla yeni bir esans firması seçme hakkına sahiptir.

4.6 Huncanın kullandığı alkol ile esans şirketinin alkolize etmesi gerekir. Buna göre 8 saat kalıcılık oluşmalıdır.

4.7 Brief verilirken; projeye ait ürün çeşit ve/veya çeşitleri için; öncelikli olarak koku haritası üzerinden doğrultu verilir. (Woody, aromatic vb.) Gerekli durumlarda benchmark da verilebilir. (Örn: Hugo Boss) Brief kapsamında mutlaka projedeki varyant sayısı bilgisi olmalıdır.

4.8 Verilen brief doğrultusunda gelen esansların yine koku yönlerine göre temelde ve alt kırılımlarda ayrılmış olarak gelmesi sağlanır.

4.9 Gelen kokular daha en başta verilen brief göre de gruplanmalıdır. (Örn: Zen alt isimi için olan kokular için en başta ayrım yapılmalıdır.) Tüm kokular için koku üçgenleri de ilgili firmalardan, tüm kokulara ait fiyat bilgisi de numuneler ile birlikte gelmelidir. Finale kalan esanslar için pazarlık yapılacaktır.

Ortak klasör ortamında bulunan elektronik kopyalar güncel ve KONTROLLÜ KOPYA olup, elektronik ortamdan alınacak kağıt kopyalar KONTROLSÜZ kopyadır.

4.10 Gelen esansların değerlendirilmesi süreci;

- Brief doğrultusunda gelen esansların hepsi şirket içinde test edilir.

- Şirket içi testlerden anlamlı bir sonuç çıkması için; en az 30 kişiyle, her bir varyant için 10’ ar esans üzerinden yapılmalıdır.

- Test sonuçlarında 5 üzerinden 2 ve altı puan alan esanslar otomatik olarak elenir.

- Geriye gelen esanslar Ar-Ge, Pazarlama ve şirket içi çalışanlardan oluşan bir grup ile yeniden değerlendirilir ve ikinci eleme yapılır. Kokuların çokluğuna göre bu toplantılar birden çok kez yapılabilir. Burada amaç; yönetime sunulacak “Short List” in oluşturulmasıdır.

4.11Short List; Yönetime, projede ön görülen her bir ürün için en az 5 alternatif sunulması şeklinde tanımlanır. (Örn: Yeni bir proje için 2 kadın – 2 erkek ürünü planlanıyor ise; yönetime, koku yönlerine göre ayrışmış; ekinde koku üçgenlerinin olduğu 5’ li gruplar halinde 20 çeşit alternatif sunulmalıdır.) Short list alternatifleri için esans firması ve projenin adı, esansların adı, çeşidi, oranı, cinsiyeti net ve belirgin olmalıdır. Ayrıca esansların içinde ilham alınan bir esans varsa yönetim mutlaka uyarılmalıdır.

4.12Yönetim; kendisine gelen short list için yorumlarını iletir. Yönetime bu alternatifler için gerekli süre tanınmalıdır. Buradaki kabul esanslar iletildikten sonra test için en az 1 ay süre şeklindedir. Seyahat vb. durumlar öncesi bilgi alışverişi yapılmalıdır.

4.13Yönetim; kendisine sunulan koku başına 5 alternatifi 3 alternatife indirgemelidir.

4.14Yönetimin oluşturduğu yeni short list için; Yönetim, Genel Müdür, Pazarlama Müdürü, Ürün Yöneticisi, Fabrika Müdürü, Ar-Ge Müdürü katılımıyla; tüketici testine girecek kokuların kararı için toplantı yapılır. Burada her bir çeşit için 2 alternatif kararı alınır.

4.15Tüketici testine girecek kokularda ana amaç; hedef kitleye göre seçilmiş tüketicinin kendisine sunulan 2 alternatiften beğendiğini seçmesidir. Bu en fazla 3 alternatif olabilir. Tüketici aynı anda 3 kokudan fazlası için görüş bildirmemelidir.

4.16Tüketici testinden çıkan sonuçlar için yönetimden görüş ve onay alınır. Yönetim bu konudaki son karar mekanizmasıdır.

4.17Yönetime esans hakkında görüşlerini bildirebilmesi için "Esans Değerlendirme Formu" sunulur.

5.0 İLGİLİ DOKÜMANLAR

- Esans Değerlendirme Formu

HUNCA

ESANS DEĞERLENDİRME FORMU - FR155

(Rev.Tarihi : 18.08.2011 - Rev.No : 01)

Proje Kodu / Adı :		Hedef Kitle :		Değerlendiren :	
Proje Sorumlusu :		Marka:		Tarih:	

#	Esans Adı	Esans Firması	Fiyat	Yön Tanımı	Cinsiyet	Stabilite	Ifra	Pazardaki benzer kokular	P1		P2		P3		P4		P5		Ortalama	
									Kalıcılık	Koku	Kalıcılık	Koku	Kalıcılık	Koku	Kalıcılık	Koku	Kalıcılık	Koku	Kalıcılık	Koku
1																			-	-
2																			-	-
3																			-	-
4																			-	-
5																			-	-
6																			-	-
7																			-	-
8																			-	-
9																			-	-
10																			-	-

Yorumlar :

* Periyodlar arası zaman diliminin minimum 1 Saat aralığında olması önerilmektedir.

* Değerlendirme 5 Puan üzerinden yapılmaktadır.

Ortak klasör ortamında bulunan elektronik kopyalar güncel ve KONTROLLÜ KOPYA olup, elektronik ortamdan alınacak kağıt kopyalar KONTROLSÜZ kopyadır.

ESANS KALICILIK TALİMATI

<s

1.0 AMAÇ

Pazarlama Proje Planları' nda en kritik aktivite olan esans seçimi sürecinin işletilmesinden sonra yürütülecek ve karar kısmını etkileyecek "Esans Kalıcılık Testine" dair yöntem ve esasların belirlenmesi.

2.0 KAPSAM

Esans kalıcılığı ile ilgili her türlü konu ve faaliyeti kapsar.

3.0 SORUMLULUK

4.0 UYGULAMA

4.1 Prosedür iyi takip edilmeli ve ilgili maddeler ivedilikle yerine getirilmeli aksi durum/durumlar var ise mutlaka yazılı olarak yönetime bilgi verilmelidir.

4.2 Teste başlarken testin uygulanacağı kişiler, cinsiyet, yaş, çalışma grubu olarak belirlenir.

4.3 Esans kalıcılığı iyi bilenen standart bir esans ile veya original ve muadili olmak üzere taze olarak aynı anda hazırlanarak kıyaslanmak üzere teste çıkarılır.

4.4 Test standart 8 saat üzerinden yapılmalıdır.

4.5 Test yapılacak kişilere aşağıdaki durumlar net olarak ifade edilmelidir.

- Kalıcılık testine 1den 5 e kadar notlama verilerek 8 saat katılım sağlanacaktır.

- Puanlama her saat başı alınacaktır.

- Katılımcı saat başında mevcut yerinde bulunmalı ve teste tabi tutulan kol kısmı yıkanmamalı, korunmalıdır.

4.6 Huncanın kullandığı alkol ile esans şirketinin alkolize etmesi gerekir. Buna göre 8 saat kalıcılık oluşmalıdır.

4.7 Çıkan sonuçlar saat başı veri olarak elektronik ortamda girilir. Sonuçlar ortalama ve grafik olarak paylaşılır.

4.8 Saat başı alınan esans değerlendirmesi proje dosyasında muhafaza edilir.

6.0 İLGİLİ DOKÜMANLAR

- Esans Değerlendirme Formu