

ORIGINAL ARTICLE / ÖZGÜN MAKALE

Farklı Güneş Filtresi Ailelerinin Lipstick Matrisindeki Performans Etkileşimlerinin Faktöriyel Tasarımla İncelenmesi: Fotostabilite, Tekstür ve Mikrobiyolojik Güvenlik Optimizasyonu

Factorial Design-Based Evaluation of Performance Interactions of Different Sunscreen Filter Families in a Lipstick Matrix: Optimization of Photostability, Texture, and Microbiological Safety

 Ahmet Arif Kurt^{1,2},  Emine Buse Dalkıran³,  Halime Taş³,  Başar Çelebi⁴

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Isparta, Türkiye

² Araştırma Laboratuvarı, Araştırma ve Geliştirme Birimi, Polosome Araştırma- Geliştirme İlaç Sanayi ve Ticaret Şirketi, Isparta, Türkiye

³ Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Isparta, Türkiye

⁴ Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Isparta, Türkiye

Geliş: 27.12.2025, Kabul: 04.03.2026

Öz

Amaç: Dudak bölgesi (vermilion); kıl folikülleri ile ter ve sebasöz bezlerden yoksun olması, çok ince bir stratum corneum tabakasına sahip olması ve melanosit aktivitesinin düşüklüğü nedeniyle çevresel stres faktörlerine karşı vücudun en savunmasız alanlarından biridir. Kronik ultraviyole (UV) maruziyeti bu bölgede aktinik keilit (AK) gelişimini tetiklemekte ve bu lezyonların invaziv skuamöz hücreli karsinoma (SCC) dönüşme riskinin diğer deri bölgelerine kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu durum, dudak mukozasına özgü, geniş spektrumlu (UVA+UVB) ve fotostabil koruma sağlayan farmasötik formülasyonların geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Yöntem: Bu çalışmanın temel amacı; dudak balmı (lipstick) matrisinde kullanılan farklı güneş filtresi ailelerinin ve konsantrasyon (yük) seviyelerinin, ürünün SPF/UVA koruma etkinliği, fotostabilitesi, mekanik özellikleri ve mikrobiyolojik güvenliği üzerindeki etkilerini faktöriyel bir tasarımla nicel olarak belirlemektir. Çalışma kapsamında modern organik filtrelerden Dietilamino Hidroksibenzoil Heksil Benzoat (DHBB) ve Etilheksil Triazon (EHT), klasik organik filtrelerden Avobenzon ve Oktokriolen ile inorganik filtrelerden ZnO/TiO₂ kombinasyonları karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. 3×2 faktöriyel tasarım ile hazırlanan prototipler üzerinde in-vitro SPF ve UVA-PF ölçümleri, tekstür analizleri ve koruyucu etkinlik testleri gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Elde edilen veriler, DHBB/EHT kombinasyonunun düşük yük seviyelerinde dahi hedeflenen koruma kriterlerini (SPF ≥ 30, UVA-PF ≥ 10) sağladığını ve inorganik filtrelere kıyasla beyazlaşma sorunu yaratmadan üstün bir duyuşal profil sunduğunu göstermiştir. Susuz formülasyon yapısı ve seçilen antioksidan/koruyucu sistemin, kullanım sırasındaki tükürük kaynaklı kontaminasyon riskine karşı etkin bir bariyer oluşturduğu ve ISO 17516/ISO 11930 gerekliliklerini karşıladığı gösterilmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak, optimize edilen dudak balmı reçetelerinin hem aktinik keilit profilaksisinde hem de günlük kullanım güvenliğinde “eşdeğer koruma–düşük kimyasal yük” prensibini karşıladığı ortaya konmuştur. Bu yaklaşım, dudak bölgesine yönelik güneş koruyucu ürün geliştirme stratejilerinde fotostabilite, tekstür ve mikrobiyolojik güvenliğin birlikte optimize edilebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Lipstick Formülasyonu, DHBB, EHT, Faktöriyel Tasarım, Fotostabilite, Mikrobiyolojik Risk Analizi.

Sorumlu Yazar: Ahmet Arif Kurt, Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Araştırma Laboratuvarı, Araştırma ve Geliştirme Birimi, Polosome Araştırma- Geliştirme İlaç Sanayi ve Ticaret Şirketi, Isparta, Türkiye. E mail: ahmetkurt@sdu.edu.tr

Nasıl Atıf Yapılır: Kurt AA., Dalkıran EB., Taş H., Çelebi B. Farklı Güneş Filtresi Ailelerinin Lipstick Matrisindeki Performans Etkileşimlerinin Faktöriyel Tasarımla İncelenmesi: Fotostabilite, Tekstür ve Mikrobiyolojik Güvenlik Optimizasyonu. *Journal of Immunology and Clinical Microbiology* 2026;11(1):9-93

©Copyright 2026 by the “International medical Education Library” The QMEL.org
Journal of Immunology and Clinical Microbiology published by Cetus Publishing.



Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2026 Open Access (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jicm>)
Creative Commons Attribution Non-Commercial License: The articles in the *Journal of Immunology and Clinical Microbiology* are open access articles licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

Abstract

Objectives: The lip region (vermilion) is one of the most vulnerable areas of the body to environmental stress factors because it lacks hair follicles, sweat and sebaceous glands, has a very thin stratum corneum, and shows low melanocyte activity. Chronic ultraviolet (UV) exposure triggers the development of actinic cheilitis (AC) in this area, and the risk of progression of these lesions to invasive squamous cell carcinoma (SCC) has been reported to be significantly higher compared to other skin sites [1,2]. This clinical picture makes it necessary to develop pharmaceutical formulations that provide broad-spectrum (UVA+UVB), photostable protection specifically for the lip mucosa.

Methods: The main aim of this study was to quantitatively determine, using a factorial design, the effects of different sunscreen filter families and their concentration (load) levels in a lipstick matrix on SPF/UVA protection efficacy, photostability, mechanical properties, and microbiological safety. Within the scope of the study, modern organic filters Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate (DHHB) and Ethylhexyl Triazone (EHT), classical organic filters Avobenzone and Octocrylene, and inorganic filter combinations of ZnO/TiO₂ were comparatively evaluated. Prototype formulations prepared according to a 3×2 factorial design were subjected to in vitro SPF and UVA-PF measurements, texture analyses, and preservative efficacy (challenge) tests [3,4].

Results: The data showed that the DHHB/EHT combination met the target protection criteria (SPF ≥ 30, UVA-PF ≥ 10) even at low filter load levels and provided a superior sensory profile without causing whitening, compared with inorganic filters. In addition, the anhydrous formulation structure and the selected antioxidant/preservative system formed an effective barrier against saliva-derived contamination during use and complied with ISO 17516/ISO 11930 requirements [5–8].

Conclusion: In conclusion, the optimized lipstick formulations were shown to fulfil the “equivalent protection–low chemical load” principle both in the prophylaxis of actinic cheilitis and in safe daily use. This approach demonstrates that in lip-targeted photoprotective product development, photostability, texture and microbiological safety can be simultaneously optimized.

Keywords: Lipstick; sunscreen filters; Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate (DHHB); Ethylhexyl Triazone (EHT); photostability; texture analysis; microbiological safety; factorial design.

GİRİŞ

Dudak bölgesi (vermilion), anatomik olarak kıl folikülleri ile ter ve sebasöz bezlerden yoksun olması, çok ince bir stratum corneum tabakasına sahip olması ve melanosit aktivitesinin düşüklüğü nedeniyle çevresel stres faktörlerine karşı vücudun en savunmasız alanlarından biridir. Kronik ultraviyole (UV) radyasyon maruziyeti, bu bölgede aktinik keilit (AK) gelişimini tetiklemekte ve bu lezyonların invaziv skuamöz hücreli karsinoma (SCC) dönüşme riski, diğer deri bölgelerine kıyasla 2.5 kat daha yüksek seyretmektedir (1, 2). Bu klinik tablo, dudak mukozasına özgü, geniş spektrumlu (UVA+UVB) ve fotostabil koruma sağlayan farmasötik formülasyonların geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Güncel fotokoruyucu teknolojisinde, dudak ürünleri (stick/balm) için formülasyon mühendisliği, emülsiyon sistemlerine

(krem/losyon) kıyasla çok daha karmaşık kısıtlılıklar içermektedir. Sınırlı uygulama alanı (yaklaşık 1-2 mg/cm²) üzerinde yüksek güneş koruma faktörü (SPF) sağlama zorunluluğu, formülatörleri yüksek konsantrasyonda filtre kullanımına itmektedir (3). Ancak klasik organik filtrelerin (örn. avobenzon) fotokimyasal kararsızlığı ve inorganik partiküllerin (ZnO/TiO₂) neden olduğu “beyazlaşma” artefaktı, hasta uyuncunu düşürerek tedavinin sürekliliğini bozmaktadır (4, 5). Literatürde, modern organik filtreler olarak bilinen Dietilamino Hidroksibenzoil Heksil Benzoat (DHHB) ve Etilheksil Triazon (EHT) moleküllerinin, fotostabilite ve matris uyumu açısından üstün özellikler sergilediği rapor edilse de (9-11), bu ajanların susuz (anhidroz) stick matrislerindeki performansları ve optimum yük dengeleri üzerine yapılan karşılaştırmalı çalışmalar sınırlıdır.

Bununla birlikte, dudak stiklerinin güvenliği sadece fotokoruma kapasitesi ile sınırlı değildir. Ürünün doğrudan mukoza ve tükürük ile teması, stik yüzeyinde nem ve organik yük birikimine neden olarak mikrobiyolojik kontaminasyon için elverişli bir ortam yaratır (7). Kontamine bir ürünün hasarlı veya uçuk (Herpes labialis) lezyonu bulunan bir dudağa uygulanması, sekonder bakteriyel enfeksiyon riskini artırır. Dolayısıyla, geliştirilecek formülasyonun koruyucu sistem etkinliği (preservative efficacy), ürünün raf ömrü boyunca mikrobiyal yükü baskılayacak nitelikte olmalıdır.

Bu çalışmanın amacı; sabit bir yağ-mum bazı içerisinde üç farklı filtre ailesinin (Modern Organik, Klasik Organik ve İnorganik) ve iki farklı yük seviyesinin (Düşük/Orta), ürünün SPF/UVA-PF performansı, fotostabilitesi, mekanik özellikleri ve mikrobiyolojik güvenliği üzerindeki etkilerini faktöriyel tasarım yaklaşımıyla analiz etmektir. Çalışma, “düşük kimyasal yükü eşdeğer koruma ve yüksek mikrobiyolojik güvenlik” hipotezini test ederek, literatürdeki formülasyon stratejilerine yeni bir perspektif sunmayı hedeflemektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada UV filtreleri olarak; Dietilamino

Hidroksibenzoil Heksil Benzoat (DHBB, Uvinul® A Plus), Etilheksil Triazon (EHT, Uvinul® T 150), Butil Metoksidibenzoil Metan (Avobenzon), Oktokrilen ve silika kaplı Çinko Oksit (ZnO) / Titanyum Dioksit (TiO₂) kullanılmıştır (9–11). Baz matris bileşenleri olarak Ricinus communis (Hint) yağı, Kaprilik/Kaprik Trigliserit (CCT), Kandelilla mumu ve Karnaubu mumu tercih edilmiştir. Antioksidan olarak α-tokoferol kullanılmıştır. Mikrobiyolojik testlerde Triptik Soya Agar (TSA) ve Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) besiyerleri ile ATCC standart suşları kullanılmıştır.

Deneysel Tasarım (DoE) ve Formülasyon

Formülasyon parametrelerinin sistematik optimizasyonu, “Filtre Ailesi” ve “Toplam Filtre Yükü” bağımsız değişkenleri esas alınarak kurgulanan 3×2 faktöriyel tasarım çerçevesinde gerçekleştirilmiştir. Bu tasarım matrisinde; Modern Organik (A: DHBB+EHT), Klasik Organik (B: Avobenzon+Oktokrilen) ve İnorganik (C: ZnO/TiO₂) olmak üzere üç farklı filtre grubu, Düşük (%L) ve Orta (%H) olmak üzere iki farklı konsantrasyon düzeyi ile çaprazlanarak analiz edilmiştir. Değişkenlerin etkilerini izole edebilmek ve karşılaştırılabilir veri elde etmek amacıyla, taşıyıcı fazı oluşturan mum/yağ oranları, antioksidan miktarı ve uygulanan üretim prosesi tüm deney serilerinde sabit parametreler olarak tutulmuştur.

Tablo 1. Faktöriyel Tasarım Matrisi ve Hazırlanan Lipstick Formülasyonlarının Bileşimi (Filtre Türleri ve Konsantrasyon Oranları)

Formülasyon Kodu	Filtre Ailesi Sınıfı	Aktif Filtre Bileşenleri	Yük Seviyesi (Konsantrasyon)
F1-(A-L)	Modern Organik	DHBB + EHT	Düşük (%L)
F2-(A-H)	Modern Organik	DHBB + EHT	Orta/Yüksek (%H)
F3-(B-L)	Klasik Organik	Avobenzon + Oktokrilen	Düşük (%L)
F4-(B-H)	Klasik Organik	Avobenzon + Oktokrilen	Orta/Yüksek (%H)
F5-(C-L)	İnorganik (Fiziksel)	ZnO + TiO ₂	Düşük (%L)
F6-(C-H)	İnorganik (Fiziksel)	ZnO + TiO ₂	Orta/Yüksek (%H)

Üretim Prosesi: Eriyik Döküm Yöntemi

Lipstick formülasyonları, sıcak döküm (hot-melt casting) tekniği ile hazırlanmıştır. Kandelilla + karnauba mumları, yağ fazı bileşenleri (Hint yağı + CCT) ile birlikte 80 ±

2 °C’de eritildi. Karıştırma işlemi 300–500 rpm, 10–15 dk (tam berrak eriyik elde edilene kadar) koşullarında yapıldı. Organik filtreli formüllerde (A ve B grupları), UV filtreleri 75–80 °C aralığında yağ fazına kademeli eklendi ve

10 dk karıştırılarak tam çözünme sağlandı. İnorganik filtreli formüllerde (C grubu), ZnO/TiO₂ eriyik faza kademeli eklendi ve aglomerasyonu azaltmak için yüksek kesme uygulanarak disperse edildi (8.000–10.000 rpm, 2–3 dk). Antioksidan/koruyucu ilavesi, α-tokoferol asetat ve koruyucu sistem, ısıya bağlı degradasyonu azaltmak amacıyla ≤70°C'ye soğutma sonrası eklendi ve 5 dk karıştırıldı. Hava kabarcıklarının uzaklaştırılması için degazasyon 1–2 dk yapıldı. Eriyik, 70 ± 2 °C'de önceden ısıtılmış kalıplara (≈40–45 °C) döküldü. Kalıplar oda sıcaklığında (20–25 °C) 30–45 dk bekletildi. Ardından kristal yapı stabilizasyonu için 25 °C'de 24 saat temperleme uygulandı.

Fizikokimyasal ve Spektrel Karakterizasyon

In-Vitro Fotokoruma Ölçümleri

In-vitro SPF ve UVA-PF ölçümleri, ISO 24443:2021 ve ISO 24444 standartlarına uygun olarak, pürüzlendirilmiş PMMA plakalar (Helioplate HD6) üzerinde gerçekleştirilmiştir (4). Plakalara 1.3 mg/cm² ürün uygulanmış, film homojen dağılımı sağlandıktan sonra entegre küreye sahip UV spektrofotometre (Labsphere UV-2000S) ile 290–400 nm aralığında absorbans spektrumları kaydedilmiştir. Elde edilen veriler, ilgili standardın hesaplama algoritmalarına göre in-vitro SPF ve UVA-PF değerlerine dönüştürülmüştür (3,4).

Fotostabilite Testi

Hazırlanan PMMA plakalar, solar simülatör (Atlas Suntest CPS+) altında 10 MED (Minimal Eritim Dozu) eşdeğeri UV radyasyonuna maruz bırakılmıştır. Işınlama öncesi ve sonrası SPF/UVA-PF değerleri kıyaslanarak, koruma düzeyindeki yüzdesel değişim üzerinden bozunma kinetiği değerlendirilmiştir (11,12).

Mekanik ve Termal Karakterizasyon

Stiklerin mekanik dayanıklılığı, ağırlık yükleme yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Stikler, tabandan 2,5

cm mesafede yatay pozisyonda sabitlenmiş ve kırılma meydana gelene kadar artan ağırlıklar uygulanmıştır. Kırılma noktası gram (g) cinsinden 25°C oda sıcaklığında kaydedilmiştir (13, 14). Stiklerin sertliği; standart çaplı iğne prob 25°C'de 50 g yük altında 5 saniye boyunca stik yüzeyine uygulanmış ve giriş derinliği (mm) olarak kayıt altına alınmıştır (14). Erime noktası tespitinde kapiler tüp yöntemi kullanılmış; her iki ucu açık cam kapiler tüpe yerleştirilen stik örnekleri su banyosunda dakikada 1°C hızla ısıtılmış ve numunenin yükselmeye başladığı sıcaklık erime noktası olarak belirlenmiştir (13, 15). Stiklerin sürünebilirliği ise ürünün belirli bir baskı kuvveti altında cam yüzeye uygulanmasıyla değerlendirilmiş; bırakılan iz tabakasının homojenliği ve yüzey bütünlüğü gözlemsel olarak incelenmiştir (16).

Mikrobiyolojik Analiz ve Numune Hazırlığı

Geliştirilen güneş koruyucu lipstick formülasyonlarının mikrobiyal yük tayini, ürünün hidrofobik yapısı dikkate alınarak modifiye edilmiş dökme plak yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Numune hazırlığında, yağ ve mum fazının emülsifiye edilmesi amacıyla sürfaktan (veya emülsiyon yapıcı) olarak %0.5 (v/v) oranında Polisorbate 80 (Tween 80) içeren steril serum fizyolojik (%0.9 NaCl) kullanılmıştır. Aseptik koşullarda tartılan 10 g numune, hazırlanan 90 mL'lik çözücü içerisine aktarılmış ve 40–45 °C su banyosunda 15 dakika bekletilerek yumuşatılmıştır. Homojenizasyonun sağlanmasının ardından seri seyreltmeler (10⁻¹ ve 10⁻²) hazırlanmıştır. Ekim işleminde, aerobik mezofilik bakteriler için TSA, maya ve küfler için ise SDA kullanılmıştır. Plaklar, bakteriler için 30–35 °C'de 3–5 gün; mantarlar için 20–25 °C'de 5–7 gün inkübe edilmiş ve koloni sayımı (kob/g) yapılmıştır (5–8).

Antimikrobiyal Koruma Etkinliği (Challenge Test)

Formülasyonun koruyucu sisteminin etkinliği, ISO 11930 standardı temel alınarak *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Candida albicans* (ATCC 10231) ve *Aspergillus brasiliensis* (ATCC 16404) standart suşları ile test edilmiştir (5). Hazırlanan mikroorganizma süspansiyonları, ürüne yapay kontaminasyon oluşturmak üzere %1 oranında ve nihai konsantrasyon 10^5 – 10^6 kob/g olacak şekilde inoküle edilmiştir. Kontamine edilen numuneler oda sıcaklığında karanlık ortamda depolanmış; 7., 14. ve 28. günlerde seri seyreltme ve dökme plak yöntemiyle canlı hücre sayımı gerçekleştirilmiştir. Koruyucu etkinliği, başlangıç inokülüm miktarına göre logaritmik azalma (log reduction) değerleri hesaplanarak değerlendirilmiştir.

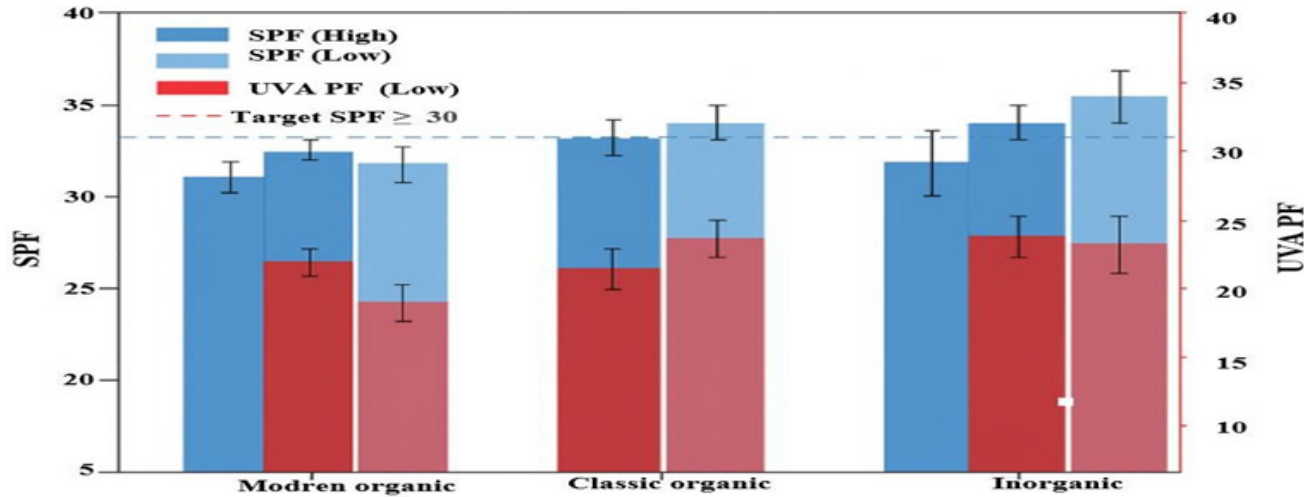
BULGULAR

Çalışma kapsamında geliştirilen prototiplerin

fizikokimyasal, spektral ve mikrobiyolojik analizlerinden elde edilen veriler aşağıda detaylandırılmıştır.

In-Vitro SPF ve UVA-PF Analizleri

ISO 24443 ve ISO 23675 standartlarına göre PMMA plakalar üzerinde yapılan ölçümlerde, Modern Organik Filtre Ailesi (Grup A: DHHB + EHT) içeren formülasyonlar, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük sergilemiştir ($p < 0.05$) (Şekil 1) (3,4). Düşük filtre yüküne sahip F1-(A-L) formülasyonu, 32.4 ± 1.2 in-vitro SPF değeri ve 12.8 ± 0.9 UVA-PF değeri ile hedeflenen "SPF 30 / UVA-PF 10" kriterini başarıyla karşılamıştır. Buna karşılık, Klasik Organik (Grup B: Avobenzon + Oktokrilen) kombinasyonunda benzer yük seviyesinde SPF değeri 28.6 ± 2.1 seviyesinde kalarak sınır değerde bulunmuştur. İnorganik filtre grubunda (Grup C: ZnO/TiO₂) ise partikül aglomerasyonuna bağlı olarak standart sapmaların yüksek olduğu (SPF: 25.3 ± 4.5) ve hedeflenen korumanın ancak yüksek yük (F6-(C-H)) seviyesinde sağlanabildiği görülmüştür.



Şekil 1. Farklı Filtre Gruplarının (Modern, Klasik, İnorganik) ve Yük Seviyelerinin In-Vitro SPF ve UVA-PF Değerleri Üzerindeki Etkisi

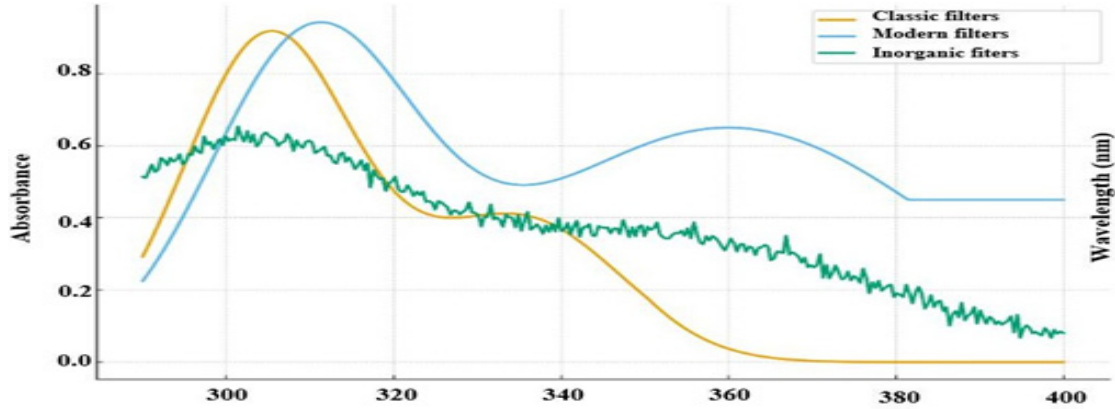
Ayrıca Grup A'nın kritik dalga boyu 376 nm ölçülerek geniş spektrumlu koruma iddiası doğrulanmıştır (Şekil 2) (4).

Fotostabilite ve Bozunma Kinetiği

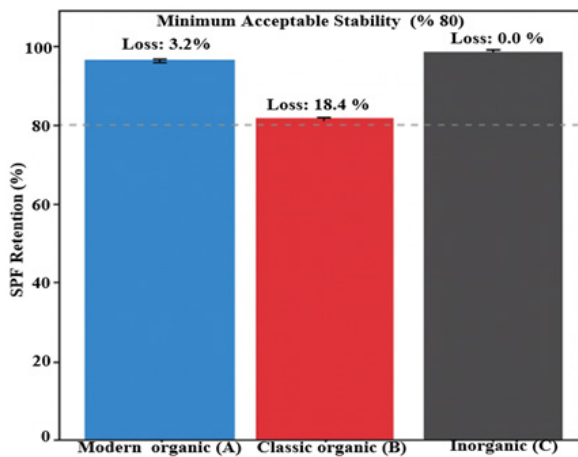
Kontrollü solar simülatör altında 2 saatlik (10 MED) ışınlama sonrası yapılan ölçümlerde, filtre aileleri arasındaki stabilite farkı belirginleşmiştir. Grup B (Avobenzon/

Oktokrilen) örneklerinde başlangıç SPF değerine göre %18.4 oranında bir koruma kaybı yaşanırken, Grup A (DHHB/EHT) örneklerinde bu kayıp yalnızca %3.2 ile sınırlı kalmıştır. Bu bulgu, keto-enol tautomerizasyonu yaşayan klasik filtrelerin fotokimyasal bozunma eğilimine karşın, modern filtrelerin fotostabil karakterini desteklemektedir (11,12). İnorganik grupta (Grup C) kimyasal bir

bozunma gözlenmemekle birlikte, fotokatalitik aktiviteye bağlı matris oksidasyonu (hafif renk değişimi) tespit edilmiştir (Şekil 3).



Şekil 2. Geliştirilen Formülasyonların UV Absorbans Spektrumları (290-400 nm) ve Kritik Dalga Boyu Karşılaştırması

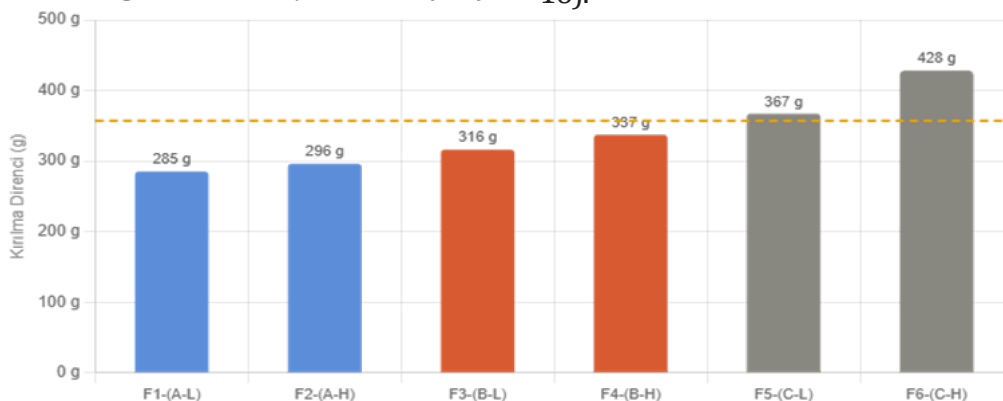


Şekil 3. 10 MED Işınlama Sonrası Farklı Filtre Ailelerinin Fotostabilite Profilleri ve SPF Retansiyon Oranları

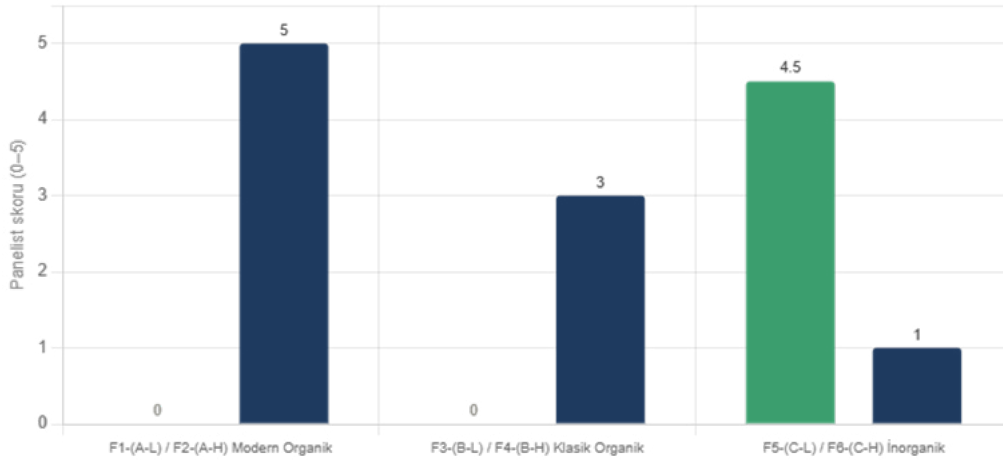
Tekstür ve Mekanik Özellikler

Ağırlık yükleme testi sonuçlarına göre, inorganik filtre içeren F5-(C-L) ve F6-(C-H) formülasyonları sırasıyla 367 g ve 428 g kırılma direnci değerleriyle en sert yapıyı sergilemiş; bu durum sürünebilirliği olumsuz etkilemiştir. Buna karşın modern organik filtre içeren F1-(A-L)

ve F2-(A-H) formülasyonları sırasıyla 285 g ve 296 g ile en düşük kırılma direncini göstermiş ve pürüzsüz sürülme (pay-off) performansı sergilemiştir. Klasik organik filtre içeren F3-(B-L) ve F4-(B-H) formülasyonları ise 316 g ve 337 g ile orta düzeyde kırılma direnci sergilemiştir. Erime noktası ölçümlerinde F6-(C-H) en yüksek termal kararlılığı gösterirken, F1-(A-L) en düşük erime noktasıyla yumuşak kıvamını korumuştur. Sürünebilirlik değerlendirmesinde F1-(A-L) ve F2-(A-H) formülasyonlarının homojen ve pürüzsüz iz bıraktığı, F5-(C-L) ve F6-(C-H) formülasyonlarında ise yüzey bütünlüğünün bozulduğu ve beyazlaşma (whitening) olduğu gözlemlenmiştir. Panelist değerlendirmelerinde F5-(C-L) ve F6-(C-H) gruplarında beyazlaşma skoru 5 üzerinden 4,5 olarak kaydedilirken, F1-(A-L)/F2-(A-H) ve F3-(B-L)/F4-(B-H) formülasyonlarında bu skor 0 olarak belirlenmiştir (Şekil 4, Şekil 5) (13, 14, 15, 16).



Şekil 4. Filtre Ailesi ve Konsantrasyon Seviyesinin Lipstick Formülasyonlarının Mekanik Sertliği (Hardness) ve Sürünebilirliği Üzerindeki Etkisi



Şekil 5. Formülasyonların Beyazlaşma (Whitening) ve Sürülme (Pay-off) Skorları

Üretim Sonrası Mikrobiyolojik Kalite Kontrol ve Patojen Analizi Sonucu

Geliştirilen lipstick formülasyonunun üretim sonrası yapılan mikrobiyolojik analizlerinde, toplam aerobik mezofilik bakteri ile maya ve küf sayısının tespit limitlerinin (<10 kob/g) altında olduğu belirlenmiştir. Spesifik

patojen taramalarında 1 g numunede *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *C. albicans* varlığına rastlanmamıştır. Bu bulgular, üretim sürecinin aseptik koşullara uygunluğunu ve hammaddelerin mikrobiyolojik kalitesini doğrulamakta ve ISO 17516 ile uyumlu bir profil ortaya koymaktadır (6-8) (Tablo 2).

Tablo 2. Lipstick formülasyonu rutin mikrobiyolojik analiz sonuçları

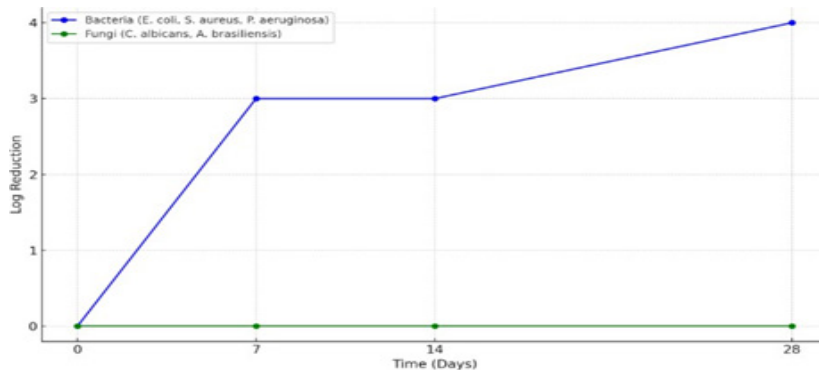
Parametre	Limit Değeri (ISO 17516)	Analiz Sonucu
Toplam Aerobik Mezofilik Bakteri	$\leq 10^2$ kob/g	Tespit Edilmedi (< 10 kob/g)
Toplam Maya ve Küf	$\leq 10^2$ kob/g	Tespit Edilmedi (< 10 kob/g)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 g'da Bulunmamalı	Bulunmadı
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 g'da Bulunmamalı	Bulunmadı
<i>Escherichia coli</i>	1 g'da Bulunmamalı	Bulunmadı
<i>Candida albicans</i>	1 g'da Bulunmamalı	Bulunmadı

Koruyucu Etkinlik Testi Sonuçları

Challenge testi kapsamında yapay olarak kontamine edilen numunelerde, koruyucu sistemin tüm test mikroorganizmalarına karşı güçlü bir antimikrobiyal aktivite gösterdiği saptanmıştır. Bakteriyel suşlarda (*E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*) 7. günden itibaren belirgin bir azalma gözlenmiş; 14. gün sonunda yaşayan mikroorganizma sayısında >3 log (%99.9) azalma kaydedilmiştir. 28. güne gelindiğinde bakteriyel üreme tamamen baskılanmış ve yeniden artış (regrowth)

gözlenmemiştir. Maya ve küf (*C. albicans*, *A. brasiliensis*) gruplarında ise 14. ve

28. günlerde başlangıç inokülüm seviyesine kıyasla artış olmadığı ve ISO 11930 "A kriteri"ne uygun koruma sağlandığı tespit edilmiştir (5). Sonuçlar, formülasyonun raf ömrü ve kullanım süresi boyunca mikrobiyolojik stabilitesini koruyacak kapasitede olduğunu göstermektedir (Şekil 6) (5-8).



Şekil 6. Challenge Test Süresince (0., 7., 14. ve 28. Gün) Hedef Mikroorganizmaların Logaritmik Azalma Eğrileri. Lipstick formülasyonunun antimikrobiyal koruma etkinliğini (Challenge Test) zaman içindeki logaritmik azalma değerleriyle özetlemektedir. Grafikteki mavi eğri, bakteriyel patojenlerin (*E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*) 14. gün itibarıyla %99.9'un üzerinde (>3 log) azaldığını ve 28. günde tamamen baskılandığını gösterirken; yeşil eğri, maya ve küf (*C. albicans*, *A. brasiliensis*) popülasyonunda test süresince herhangi bir artış yaşanmadığını (stabiliteyi) belgeleyerek ürünün ISO 11930 standartlarına uygun güvenli bir raf ömrü profiline sahip olduğunu doğrulamaktadır.

TARTIŞMA

Bu çalışma, lipofilik bir matris olan lipstick formülasyonlarında, farklı fotokoruyucu stratejilerin (Modern Organik, Klasik Organik ve İnorganik) fizikokimyasal ve fonksiyonel sınırlarını 3×2 faktöriyel tasarım düzleminde irdelemiştir. Elde edilen veriler; yalnızca koruma faktörü (SPF) büyüklüğünü değil; formülasyonun yapısal bütünlüğünü, fotostabilitesini ve toksikolojik güvenlik marjını belirleyen “filtre-matris” etkileşimlerini aydınlatması açısından, dudak fotoproteksiyonuna yönelik literatürdeki mevcut boşluğu kısmen doldurmaktadır (1,2,9–11).

Tartışılması gereken ilk ve en kritik bulgu, modern organik filtre kombinasyonunun (DHBB + EHT), klasik ve inorganik rakiplerine kıyasla sergilediği “yüksek verimlilik-düşük yük” paradoksu üzerinedir. Beklendiği üzere, filtre konsantrasyonundaki artış tüm gruplarda SPF değerini yükseltmiştir; ancak DHBB/EHT (Grup A), düşük yük seviyesinde (Low) dahi hedeflenen SPF 30 bariyerini aşmayı başaran tek grup olmuştur. Bu durum, DHBB ve EHT moleküllerinin yüksek molar sönüm katsayıları ve yağ fazındaki üstün çözünürlük profilleri ile açıklanabilir (9–11). Klasik filtreler (Grup B: Avobenzon/Oktokrilen) benzer yükte sınır değerlerde kalırken, inorganik partiküllerin (Grup C) hedefe ulaşabilmesi için matrisin reolojik limitlerini zorlayan yüksek

konsantrasyonlara ihtiyaç duyması, “koruma başına düşen kimyasal yük” (efficiency per unit mass) açısından modern filtrelerin üstünlüğünü ortaya koymaktadır.

İkinci önemli tartışma eksen, fotostabilite mekanizmaları üzerinedir. Avobenzon içeren Grup B örneklerinde gözlenen %18.4'lük korumakayı, bu molekülün UV enerjisi absorbe ettiğinde kararsız uyarılmış hale (excited state) geçmesi ve keto-enol tautomerizasyonu üzerinden geri dönüşsüz parçalanma reaksiyonlarına girmesiyle uyumludur (11,12). Oktokrilen varlığına rağmen bu düşüşün tam olarak engellenememesi, susuz (anhidroz) ortamda triplet enerji transferinin sınırlı kalabileceğine işaret etmektedir (11). Buna karşın, Grup A'daki %3.2'lik ihmal edilebilir kayıp, DHBB'nin rijit moleküler yapısının, absorbe edilen UV enerjisini molekül içi hidrojen bağları vasıtasıyla zararsız termal enerjiye dönüştürerek (internal conversion) temel hale hızla dönmesini sağladığını ve EHT ile birlikte sinerjik, son derece fotostabil bir profil sunduğunu göstermektedir (9–11). Dudak ürünlerinin gün içinde sık tazelenemeyebileceği ve ince bir film tabakası halinde uygulandığı düşünüldüğünde, formülasyonun başlangıç SPF'sinden ziyade, “sürdürülebilir koruma” kapasitesi (SPF retention) klinik açıdan daha değerlidir.

Üçüncü boyut, matris mühendisliği ve duyuşal kabul (compliance) ilişkisidir. İnorganik

filtrelerin (ZnO/TiO₂) lipstick matrisine entegrasyonu, bu çalışmada belirgin reolojik ve estetik sorunlar doğurmuştur. Grup C'de saptanan yüksek sertlik (~428 g kırılma direnci) ve beyazlaşma (whitening) skoru, nano-partiküllerin mum kristal ağı (crystal lattice) içerisindeki fiziksel bariyer etkisinden ve görünür bölgede ışığı saçmasından (Mie scattering) kaynaklanmaktadır (10,11). Yüksek kesme altında üretim yapılmasına rağmen gözlenen yüksek standart sapmalar, soğuma fazında partiküllerin aglomere olma eğiliminde olduğunu ve homojen film oluşumunu bozduğunu düşündürmektedir. Bu durum, ürünün dudak üzerindeki örtücülüğünü ve dolayısıyla koruma homojenitesini riske atar. Buna karşın, yağda tam çözünen modern filtreler, mum matriksi içinde bir tür plastifiye edici (yumuşatıcı) rol üstlenerek, kristalizasyonu bozmadan yapısal bütünleşme sağlamış ve ideal sürülme (pay-off) karakteristiği sunmuştur (9-11).

Son olarak, mikrobiyolojik güvenlik boyutu, ürünün raf ömrü ve kullanım güvenliği açısından hayati bir parametredir. Lipstickler susuz formülasyonlar oldukları için su aktiviteleri (aw) düşüktür ve bu durum intrensek bir koruma sağlar; ancak literatür, özellikle kullanımdaki ruj ve maskaralarda, tüketici alışkanlıklarına bağlı olarak anlamlı mikrobiyal kontaminasyon görülebileceğini vurgulamaktadır (7,8). Bu çalışmada uygulanan challenge test protokolü, hem su aktivitesinin hem de formülasyona eklenen koruyucu sistemin tükürük kaynaklı sekonder kontaminasyona karşı dirençli olduğunu göstermiş; bakterilerde ≥ 3 log azalma ve maya/küflerde yeniden üreme olmaması, ISO 11930 "A kriteri" ile tam uyum sergilemiştir (5-8). Dudak gibi ürünün kısmen yutulabildiği (oral alım) bir anatomik bölgede, bu sonuçlar toksikolojik güvenlik marjını artırmakta ve "minimum madde ile maksimum işlev" prensibini desteklemektedir.

Literatürde yeni nesil topikal taşıyıcı sistemler (nanoemülsiyon-hidrojel, lipozomal serumlar vb.) ile düşük kimyasal yükte yüksek etkinlik elde etmeye yönelik çok sayıda çalışma

bulunmaktadır (17). Özellikle Hypericum perforatum içeren nanoemülsiyon-hidrojel sistemlerinin antioksidan, antimikrobiyal ve yara iyileştirici özelliklerini düşük konsantrasyonlarda yoğunlaştırabildiği gösterilmiştir (17). Bu bağlamda, DHHB/EHT kombinasyonu ile elde edilen "düşük yük-yüksek koruma" profili, modern dermokozmetik geliştirmenin genel yönelimi ile uyumlu olup, dudak fotoproteksiyonu alanında yüksek teknoloji ile düşük kimyasal yük dengesini mümkün kılmaktadır (9-11,17).

SONUÇ

Bu çalışma, 3×2 faktöriyel tasarım çerçevesinde dudak stiki formülasyonlarında filtre ailesi ve konsantrasyon yükünün dört kritik parametre — SPF/UVA-PF etkinliği, fotostabilite, mekanik dayanıklılık ve mikrobiyolojik güvenlik — üzerindeki etkisini nicel olarak ortaya koymuştur. F1-(A-L) formülasyonu, yalnızca düşük filtre yükünde SPF 32.4 ± 1.2 ve UVA-PF 12.8 ± 0.9 değerleriyle hedef kriterleri karşılarken, fotostabilite testinde %3.2 gibi ihmal edilebilir bir koruma kaybı sergilemiştir. Bu performans, klasik filtrelerdeki %18.4'lük kayıp ve inorganik partiküllerin neden olduğu ~428 g mekanik sertlik ile kıyaslandığında, DHHB/EHT kombinasyonunun "koruma başına düşen kimyasal yük" açısından rakipsiz olduğunu kanıtlamaktadır (9-12).

Mekanik ve estetik açıdan değerlendirildiğinde, inorganik filtre içeren F5-(C-L) ve F6-(C-H) formülasyonlarının yüksek kırılma direnci ve 5 üzerinden 4,5 puanlık beyazlaşma skoru, bu filtrelerin hasta uyuncunu tehdit eden ciddi yapısal kısıtlar barındırdığını göstermektedir. Buna karşın DHHB ve EHT'nin yağ fazındaki üstün çözünürlüğü, mum matrisi içinde plastifiye edici bir etki oluşturarak hem mekanik bütünlüğü hem de ideal sürülme (pay-off) karakteristiğini aynı anda sağlamıştır (9-11, 13-16).

Mikrobiyolojik boyutta ise susuz matris yapısının ve koruyucu sistemin sinerjisi, ISO 11930 "A kriteri"ni karşılayacak düzeyde ≥ 3 log bakteriyel azalma ile maya ve küf gruplarında yeniden üreme olmaması şeklinde kendini

göstermiştir. Dudak bölgesinin mukozal temas ve kısmi oral alım riski göz önüne alındığında, bu mikrobiyolojik güvenlik profili yalnızca bir raf ömrü parametresi olmaktan çıkmakta; aktinik keilit ve Herpes labialis gibi lezyonların ikincil enfeksiyon riskini azaltan klinik bir güvence niteliği kazanmaktadır (5–8).

Tüm bu veriler bir arada değerlendirildiğinde, dudak fotoproteksiyonunda formülasyon başarısının yalnızca SPF rakamıyla değil; fotostabilite, mekanik uyum ve mikrobiyolojik güvenliğin eş zamanlı optimizasyonu ile ölçülmesi gerektiği anlaşılmaktadır. “Düşük kimyasal yük–yüksek teknoloji” yaklaşımının endüstriyel ölçekte uygulanabilirliği açısından ise ileride yapılacak çalışmalarda in vivo SPF doğrulaması, uzun dönem termal stabilite ve gerçek kullanım koşullarındaki mikrobiyolojik izleme verileri bu modelin klinik ve düzenleyici geçerliliğini pekiştirecektir (1, 2, 5–12, 14).

BİLDİRİMLER

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek

Bu çalışmada maddi destek alınmamıştır.

Yazar Katkıları

Çalışma için tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Ferrándiz-Pulido C, Lera-Imbuluzqueta M, Lázaro-Ochaita P, Ribera-Urbe M, Ferrer-Fabrega B, Alomar-Muntañola A, et al. Actinic cheilitis prevalence and risk factors: a cross-sectional, multicentre study in a population aged 45 years and over in North-west Spain. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(10):980-981.
2. Bentley JM, Barankin B, Lauzon GJ. Paying more than lip service to lip lesions. *Can Fam Physician.* 2003;49:1111-1116.
3. International Organization for Standardization. ISO 24444:2019 Cosmetics — Sun protection test methods — In vivo determination of the sun protection factor (SPF). Geneva: ISO; 2019.
4. International Organization for Standardization. ISO 24443:2021 Cosmetics — Sun protection

- test methods — In vitro determination of UVA protection. Geneva: ISO; 2021.
5. International Organization for Standardization. ISO 11930:2019 Cosmetics — Microbiology — Evaluation of the antimicrobial protection of a cosmetic product. Geneva: ISO; 2019.
6. International Organization for Standardization. ISO 17516:2014 Cosmetics — Microbiology — Microbiological limits. Geneva: ISO; 2014.
7. Yazıcı K, Eryılmaz M. Investigation of the microbiological contamination of used lipsticks and mascaras. *J Fac Pharm Ankara.* 2023;47(1):269-276.
8. Cheow WS, Hadinoto K, Tan KL, Koh LT. Microbiological study of used cosmetic products: Highlighting potential health risks. *J Appl Microbiol.* 2019;127(4):1166-1177.
9. Couteau C, Chauvet C, Papis E, Coiffard L. UV filters, ingredients with a recognized anti-inflammatory effect. *PLoS One.* 2012;7(12):e46187.
10. Sobanska AW, Kowalski P, Lamparczyk H. Quantification of sunscreen ethylhexyl triazone in topical skin-care products by normal-phase TLC/densitometry. *Scientific World J.* 2012;2012:807516.
11. Kawakami CM, Maximo LN, Fontanezi BB, da Silva RS, Gaspar LR. Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate (DHHB) as additive to the UV filter avobenzene in cosmetic sunscreen formulations — Evaluation of the photochemical behavior and photostabilizing effect. *Eur J Pharm Sci.* 2017;99:299-309.
12. Gholap AD, Sayyad SF, Hatvate NT, Dhupal VV, Pardeshi SR, Chavda VP, Vora LK. Drug delivery strategies for avobenzene: a case study of photostabilization. *Pharmaceutics.* 2023;15(3):1008.
13. Kasparaviciene G, Savickas A, Kalveniene Z, Velziene S, Kubiliene L, Bernatoniene J. Evaluation of beeswax influence on physical properties of lipstick using instrumental and sensory methods. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016:3816460.
14. Mawazi SM, Azreen Redzal NAB, Othman N, Alolayan SO. Lipsticks history, formulations, and production: a narrative review. *Cosmetics.* 2022;9(1):25.
15. Chaouat C, Kirilov P, Mouterde LM, Picard C, Savary G, Grisel M. Preparation, characterization and evaluation of organogel-based lipstick formulations: application in cosmetics. *Cosmetics.*

2021;8(3):56.

16. Rafferty DW, Dupin L, Zellia J, Giovannitti-Jensen A. Predicting lipstick sensory properties with laboratory tests. *Int J Cosmet Sci.* 2018;40(5):451-460.
17. Kurt AA, Ibrahim B, Çınar H, Atsü AN, Bursalıoğlu EO, Bayır İ, et al. Nanoemulsion hydrogel delivery system of *Hypericum perforatum* L.: In silico design, in vitro antimicrobial-toxicological profiling, and in vivo wound-healing evaluation. *Gels.* 2025;11(6):431.
18. Kurt AA, Ibrahim B, Çınar H, Atsü AN, Bursalıoğlu EO, Bayır İ, et al. Nanoemulsion hydrogel delivery system of *Hypericum perforatum* L.: In silico design, in vitro antimicrobial-toxicological profiling, and in vivo wound-healing evaluation. *Gels.* 2025;11(6):431.