

FARMASOTİK TEKNOLOJİ ALANINDA AKADEMİK TARTIŞMALAR

Editör: Prof.Dr.Yener TEKELİ

yaz
yayınları

Farmasotik Teknoloji Alanında Akademik Tartışmalar

Editör

Prof.Dr. Yener TEKELİ

yaz
yayınları

2026

**Farmasotik Teknoloji Alanında
Akademik Tartışmalar**

Editör: Prof.Dr. Yener TEKELİ

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8996-80-7

Haziran 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

- Nanotıpta İlaç Taşıma Sistemleri Tasarım,
Hedeflendirme ve Klinik Translasyon.....1**
Öznur KÖKPINAR, Tuba TEKELI, Yener TEKELI
- Kozmetolojide Temel Esaslar ve Nanoteknolojik
Dönüşüm: Düzenleyici Çerçeveden Yenilikçi
Nanomateriyallere36**
Nurseli SAYLAM
- Yeşil Kozmetik Formülasyonları ve Sürdürülebilir
Bileşenlerde Yenilikçi Yaklaşımlar.....58**
Nurseli SAYLAM

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

NANOTIPTA İLAÇ TAŞIMA SİSTEMLERİ TASARIM, HEDEFLENDİRME VE KLİNİK TRANSLASYON

Öznur KÖKPINAR¹

Tuba TEKELİ²

Yener TEKELİ³

1. GİRİŞ

Modern farmasötik bilimlerin temel amaçlarından biri, etkin maddelerin organizma içerisinde optimum terapötik konsantrasyonlarda tutulmasını sağlamak ve tedavi etkinliğini maksimum düzeye çıkarmaktır. Ancak birçok ilaç molekülü düşük çözünürlük, sınırlı biyoyararlanım, kısa yarı ömür ve hedef dışı dağılım gibi nedenlerle beklenen klinik performansı gösterememektedir. Özellikle antikanser ilaçlar, protein ve peptit yapılı biyolojik ürünler ile genetik materyallerin uygulanmasında bu sorunlar daha belirgin şekilde ortaya çıkmaktadır [7]. Farmasötik araştırmalar uzun yıllar boyunca yeni etkin madde keşfine odaklanmış olsa da günümüzde ilaç taşıma teknolojilerinin geliştirilmesinin en az yeni molekül geliştirmek kadar önemli olduğu kabul edilmektedir. Çünkü etkin bir molekülün klinik başarıya ulaşabilmesi, büyük ölçüde uygun bir taşıyıcı sistem ile desteklenmesine bağlıdır. Bu nedenle kontrollü salım sistemleri, hedefe yönelik ilaç taşıma

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bilimleri, Farmasötik Biyoteknoloji, ORCID: 0000-0001-6797-2187.

² Öğr. Gör. Dr., Adıyaman Üniversitesi, TBMYO, Kimya ve Kimyasal İşlem Teknolojileri, ORCID: 0009-0008-6429-8455.

³ Prof. Dr., Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bilimleri, Farmasötik Biyoteknoloji, ORCID: 0000-0003-1524-457X.

platformları ve akıllı ilaç taşıyıcı sistemler son yıllarda farmasötik araştırmaların merkezine yerleşmiştir [8]. Nanoteknoloji, atomik ve moleküler düzeyde materyallerin tasarlanması, modifiye edilmesi ve işlevsel hale getirilmesini kapsayan disiplinler arası bir bilim dalıdır. Genel olarak 1–100 nm boyut aralığında geliştirilen sistemleri ifade eden nanoteknoloji; fizik, kimya, biyoloji, malzeme mühendisliği ve tıp gibi farklı alanların kesişim noktasında yer almaktadır. Nano boyutlu materyaller, makroskobik yapılardan farklı fiziksel ve kimyasal özellikler gösterdiklerinden dolayı biyomedikal uygulamalarda önemli avantajlar sağlamaktadır [9]. Nanoteknolojinin farmasötik bilimlere entegrasyonu ile birlikte “nanofarmasötikler” ve “nanotıp” kavramları ortaya çıkmıştır. Nanotıp, hastalıkların tanı, tedavi ve önlenmesinde nanoölçekli materyallerin kullanılmasını ifade ederken; nanofarmasötikler ilaçların nano taşıyıcı sistemler yardımıyla uygulanmasını kapsamaktadır [10]. Bu yaklaşım sayesinde etkin maddelerin biyolojik bariyerleri aşması kolaylaşmakta, dolaşım süreleri uzamakta ve hedef dokularda daha yüksek konsantrasyonlara ulaşmaları mümkün olmaktadır. Nanoteknolojik ilaç taşıyıcı sistemlerin en önemli avantajlarından biri hedeflendirme kapasitesidir. Özellikle tümör dokularında gözlenen artmış damar geçirgenliği ve yetersiz lenfatik drenaj sonucu ortaya çıkan Enhanced Permeability and Retention (EPR) etkisi, nanopartiküllerin tümör bölgelerinde seçici olarak birikmesine olanak tanımaktadır [11]. Bunun yanında nanopartikül yüzeylerinin antikorlar, peptitler veya diğer ligandlarla modifiye edilmesi aktif hedeflendirme stratejilerinin geliştirilmesine imkân vermektedir [12]. Günümüzde nanoteknoloji tabanlı birçok farmasötik ürün klinik kullanımda yer almaktadır. Doksorubisin içeren lipozomal formülasyonlar, PEGile protein preparatları, lipid nanopartikül temelli mRNA aşıları ve çeşitli nanokristal preparatlar modern tedavinin önemli bileşenleri haline gelmiştir [13]. Bu gelişmeler nanoteknolojinin yalnızca

teorik bir araştırma alanı olmadığını, aynı zamanda klinik uygulamaya başarıyla aktarılabilen bir teknoloji olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte nanotaşıyıcı sistemlerin klinik uygulamalara tam olarak entegre edilmesi hâlen çeşitli zorluklar içermektedir. Nanopartiküllerin biyolojik ortamlardaki davranışlarının karmaşıklığı, protein korona oluşumu, immün sistemle etkileşimleri, uzun dönem toksisite riskleri ve düzenleyici belirsizlikler bu alandaki temel araştırma konularını oluşturmaktadır [14]. Ayrıca laboratuvar ölçeğinde başarılı sonuçlar veren birçok nanoformülasyonun endüstriyel üretime aktarılması sırasında ölçeklendirme problemleri ortaya çıkabilmektedir. Buna rağmen mevcut bilimsel veriler, nanoteknolojinin gelecekte kişiselleştirilmiş tıp, gen tedavileri, akıllı ilaç salım sistemleri ve yapay zekâ destekli ilaç tasarım platformları ile birlikte modern sağlık hizmetlerinin temel bileşenlerinden biri olacağını göstermektedir [15]. Bu nedenle nanoteknolojik ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi, yalnızca farmasötik teknoloji açısından değil, aynı zamanda geleceğin tıp uygulamalarının şekillendirilmesi açısından da stratejik önem taşımaktadır. Farmasötik araştırmalar uzun yıllar boyunca yeni etkin madde keşfine odaklanmış olsa da günümüzde ilaç taşıma teknolojilerinin geliştirilmesinin en az yeni molekül geliştirmek kadar önemli olduğu kabul edilmektedir. Çünkü etkin bir molekülün klinik başarıya ulaşabilmesi, büyük ölçüde uygun bir taşıyıcı sistem ile desteklenmesine bağlıdır. Bu nedenle kontrollü salım sistemleri, hedefe yönelik ilaç taşıma platformları ve akıllı ilaç taşıyıcı sistemler son yıllarda farmasötik araştırmaların merkezine yerleşmiştir [8]. Nanoteknoloji, atomik ve moleküler düzeyde materyallerin tasarlanması, modifiye edilmesi ve işlevsel hale getirilmesini kapsayan disiplinler arası bir bilim dalıdır. Genel olarak 1–100 nm boyut aralığında geliştirilen sistemleri ifade eden nanoteknoloji; fizik, kimya, biyoloji, malzeme mühendisliği ve tıp gibi farklı alanların kesişim noktasında yer almaktadır. Nano

boyutlu materyaller, makroskobik yapılardan farklı fiziksel ve kimyasal özellikler gösterdiklerinden dolayı biyomedikal uygulamalarda önemli avantajlar sağlamaktadır [9]. Nanoteknolojinin farmasötik bilimlere entegrasyonu ile birlikte “nanofarmasötikler” ve “nanotıp” kavramları ortaya çıkmıştır. Nanotıp, hastalıkların tanı, tedavi ve önlenmesinde nanoölçekli materyallerin kullanılmasını ifade ederken; nanofarmasötikler ilaçların nano taşıyıcı sistemler yardımıyla uygulanmasını kapsamaktadır [10]. Bu yaklaşım sayesinde etkin maddelerin biyolojik bariyerleri aşması kolaylaşmakta, dolaşım süreleri uzamakta ve hedef dokularda daha yüksek konsantrasyonlara ulaşmaları mümkün olmaktadır.

Nanoteknolojik ilaç taşıyıcı sistemlerin en önemli avantajlarından biri hedeflendirme kapasitesidir. Özellikle tümör dokularında gözlenen artmış damar geçirgenliği ve yetersiz lenfatik drenaj sonucu ortaya çıkan Enhanced Permeability and Retention (EPR) etkisi, nanopartiküllerin tümör bölgelerinde seçici olarak birikmesine olanak tanımaktadır [11]. Bunun yanında nanopartikül yüzeylerinin antikorlar, peptitler veya diğer ligandlarla modifiye edilmesi aktif hedeflendirme stratejilerinin geliştirilmesine imkân vermektedir [12].

Günümüzde nanoteknoloji tabanlı birçok farmasötik ürün klinik kullanımda yer almaktadır. Doksorubisin içeren lipozomal formülasyonlar, PEG ile protein preparatları, lipid nanopartikül temelli mRNA aşılı ve çeşitli nanokristal preparatlar modern tedavinin önemli bileşenleri haline gelmiştir [13]. Bu gelişmeler nanoteknolojinin yalnızca teorik bir araştırma alanı olmadığını, aynı zamanda klinik uygulamaya başarıyla aktarılabilen bir teknoloji olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte nanotaşıyıcı sistemlerin klinik uygulamalara tam olarak entegre edilmesi hâlen çeşitli zorluklar içermektedir. Nanopartiküllerin biyolojik ortamlardaki davranışlarının karmaşıklığı, protein korona oluşumu, immün sistemle etkileşimleri, uzun dönem toksisite

riskleri ve düzenleyici belirsizlikler bu alandaki temel araştırma konularını oluşturmaktadır [14]. Ayrıca laboratuvar ölçeğinde başarılı sonuçlar veren birçok nanoformülasyonun endüstriyel üretime aktarılması sırasında ölçeklendirme problemleri ortaya çıkabilmektedir. Buna rağmen mevcut bilimsel veriler, nanoteknolojinin gelecekte kişiselleştirilmiş tıp, gen tedavileri, akıllı ilaç salım sistemleri ve yapay zekâ destekli ilaç tasarım platformları ile birlikte modern sağlık hizmetlerinin temel bileşenlerinden biri olacağını göstermektedir [15]. Bu nedenle nanoteknolojik ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi, yalnızca farmasötik teknoloji açısından değil, aynı zamanda geleceğin tıp uygulamalarının şekillendirilmesi açısından da stratejik önem taşımaktadır.

2. NANOTEKNOLOJİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ, TEMEL İLKELERİ VE ECZACILIKTAKİ YERİ

2.1. Nanoteknolojinin Tarihsel Gelişimi

Nanoteknoloji kavramı günümüzde ileri tıp uygulamalarından elektronik sistemlere kadar çok geniş bir kullanım alanına sahip olsa da, bu alanın bilimsel temelleri 20. yüzyılın ortalarında atılmıştır. Nanoteknolojinin teorik başlangıcı genellikle Nobel ödüllü fizikçi Richard P. Feynman'ın 1959 yılında yaptığı "There's Plenty of Room at the Bottom" başlıklı konuşmasına dayandırılmaktadır. Feynman bu konuşmasında atomların ve moleküllerin tek tek kontrol edilebildiği sistemlerin gelecekte mümkün olabileceğini öngörmüş ve modern nanobilimin temelini oluşturmuştur [16]. Nanoteknoloji terimi ilk kez 1974 yılında Japon bilim insanı Norio Taniguchi tarafından kullanılmıştır. Taniguchi, atomik hassasiyetle gerçekleştirilen üretim süreçlerini tanımlamak amacıyla "nanoteknoloji" kavramını ortaya koymuştur [17]. Ancak alanın gerçek anlamda gelişimi, 1980'li yıllarda taramalı

tünelleme mikroskopunun (Scanning Tunneling Microscope; STM) geliştirilmesi ile başlamıştır. STM sayesinde araştırmacılar ilk kez atomları doğrudan görüntüleyebilmiş ve manipüle edebilmiştir [18]. 1985 yılında fullerene moleküllerinin keşfi, 1991 yılında ise karbon nanotüplerin tanımlanması nanoteknolojinin gelişiminde dönüm noktaları olmuştur [19]. Bu gelişmeler nanoölçekli yapıların yalnızca teorik değil, aynı zamanda uygulanabilir sistemler olduğunu göstermiştir. 1990'lı yıllardan itibaren nanoteknoloji biyoloji, malzeme bilimi, elektronik, enerji ve tıp alanlarında hızla yaygınlaşmaya başlamıştır. Farmasötik bilimlerde nanoteknolojinin yükselişi ise özellikle kontrollü ilaç salım sistemleri ve hedefe yönelik ilaç taşıma araştırmalarıyla ivme kazanmıştır. İlk liposomal ilaç ürünlerinin klinik kullanıma girmesi ve ardından polimerik nanopartiküllerin geliştirilmesi, nanoteknolojinin farmasötik uygulamalardaki önemini ortaya koymuştur [20]. 2000'li yıllarla birlikte nanoteknoloji yalnızca deneysel araştırmaların konusu olmaktan çıkmış ve klinik uygulamalarda yer almaya başlamıştır. Günümüzde yüzlerce nanoteknoloji tabanlı ürün sağlık sektöründe kullanılmakta; kanser tedavisi, enfeksiyon hastalıkları, aşı teknolojileri ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde önemli katkılar sağlamaktadır [21].

2.2. Nano Ölçekli Materyallerin Temel Özellikleri

Nano ölçekli materyaller, boyutlarının 1–100 nm aralığında olması nedeniyle makroskobik materyallerden farklı fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikler göstermektedir. Bu farklılığın temel nedeni, nano boyutlara inildikçe yüzey alanı/hacim oranının dramatik biçimde artmasıdır [22]. Bir materyalin boyutu küçüldükçe toplam atom sayısına göre yüzey atomlarının oranı artmaktadır. Bu durum yüzey enerjisinin yükselmesine ve materyalin çevresiyle daha yoğun etkileşim kurmasına neden olmaktadır. Farmasötik açıdan

değerlendirildiğinde bu özellik, nanopartiküllerin yüksek ilaç yükleme kapasitesine sahip olmasını sağlamaktadır [23]. Nano materyallerin dikkat çeken bir diğer özelliği kuantum etkileridir. Makroskobik sistemlerde gözlenmeyen optik, manyetik ve elektriksel davranışlar nano boyutta belirgin hâle gelmektedir. Örneğin altın nanopartikülleri, makroskobik altından tamamen farklı optik özellikler göstermekte ve biyomedikal görüntüleme uygulamalarında kullanılabilir [24]. Nanopartiküllerin biyolojik sistemlerdeki davranışlarını belirleyen temel parametreler şunlardır:

Partikül Boyutu

Partikül boyutu hücresel alım, dolaşım süresi ve biyolojik dağılım üzerinde belirleyici rol oynar. Genellikle 10–200 nm aralığındaki partiküller ilaç taşıma amacıyla en uygun boyut aralığı olarak kabul edilmektedir [25].

Yüzey Yükü

Nanopartiküllerin yüzey yükü, hücre membranları ile etkileşimlerini doğrudan etkilemektedir. Pozitif yüklü partiküller hücrelere daha kolay bağlanırken, nötr veya hafif negatif yüklü sistemler dolaşımında daha uzun süre kalabilmektedir [26].

Yüzey Fonksiyonelleştirme

Nanopartikül yüzeylerinin ligandlar, antikorlar, peptitler veya polimerlerle modifiye edilmesi hedeflendirme kapasitesini önemli ölçüde artırmaktadır. Özellikle PEG (polietilen glikol) kaplama, dolaşım süresinin uzatılmasında yaygın olarak kullanılan bir stratejidir [27].

Biyobozunurluk

Farmasötik uygulamalarda kullanılan nanopartiküllerin biyobozunur olması büyük önem taşımaktadır. PLGA, PLA ve PCL gibi polimerler kontrollü şekilde parçalanarak toksik olmayan metabolitlere dönüşmektedir [28].

2.3. Nanoteknolojinin Eczacılık ve Tıp Alanındaki Önemi

Nanoteknolojinin sağlık alanındaki uygulamaları “nanotıp” kavramı altında değerlendirilmektedir. Nanotıp, hastalıkların tanısı, tedavisi ve önlenmesi amacıyla nanoölçekli materyallerin kullanılmasını ifade etmektedir [29]. Geleneksel ilaç uygulamalarında karşılaşılan en önemli problemlerden biri etkin maddelerin biyolojik bariyerleri aşamamasıdır. Özellikle kan-beyin bariyeri, mukozal bariyerler ve hücre membranları birçok ilacın hedef bölgeye ulaşmasını engellemektedir. Nanoteknolojik taşıyıcı sistemler bu engellerin aşılmasında önemli avantajlar sağlamaktadır [30]. Kanser tedavisi, nanoteknolojinin en yoğun kullanıldığı alanlardan biridir. Konvansiyonel kemoterapötikler tümör hücrelerini hedeflemekle birlikte sağlıklı hücelere de zarar vermektedir. Nanotaşıyıcı sistemler ise ilacın tümör bölgesinde seçici olarak birikmesini sağlayarak sistemik toksisiteyi azaltabilmektedir [31]. Nanoteknoloji ayrıca gen tedavisi alanında da önemli fırsatlar sunmaktadır. DNA, RNA ve mRNA gibi genetik materyaller biyolojik ortamda oldukça kararsızdır. Nanotaşıyıcı sistemler bu molekülleri koruyarak hedef hücelere ulaştırabilmektedir [32]. COVID-19 pandemisi sırasında geliştirilen mRNA aşılı, nanoteknolojinin modern tıptaki önemini açık biçimde ortaya koymuştur. Lipid nanopartikül sistemleri sayesinde mRNA molekülleri hücelere güvenli şekilde taşınabilmiş ve başarılı bağışıklık yanıtı oluşturulabilmiştir [33]. Nanoteknolojinin tanı alanındaki uygulamaları da giderek artmaktadır. Altın nanopartikülleri, kuantum noktaları ve manyetik nanopartiküller görüntüleme sistemlerinde kontrast artırıcı ajanlar olarak kullanılmaktadır [34]. Bu sayede hastalıkların daha erken evrede tanınması mümkün olmaktadır.

2.4. Nanotıp ve Kişiselleştirilmiş Tedavi Yaklaşımı

Günümüzde tıp alanındaki en önemli dönüşümlerden biri kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımıdır. Her hastanın genetik yapısı, metabolik özellikleri ve hastalık profili farklı olduğundan standart tedavi yaklaşımları her zaman optimum sonuç vermemektedir [35]. Nanoteknoloji, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir araç olarak görülmektedir. Akıllı nanotaşıyıcı sistemler; pH, sıcaklık, enzim aktivitesi veya manyetik alan gibi çevresel uyarılara yanıt verebilecek şekilde tasarlanabilmektedir [36]. Bu sistemler sayesinde ilaç yalnızca ihtiyaç duyulan bölgede ve ihtiyaç duyulan zamanda salınabilmektedir. Böylece hem tedavi etkinliği artırılmakta hem de yan etkiler azaltılmaktadır. Son yıllarda yapay zekâ algoritmalarının nanoformülasyon geliştirme süreçlerine entegre edilmesiyle birlikte kişiselleştirilmiş nanotıp uygulamalarının daha da yaygınlaşacağı öngörülmektedir [37].

Sonuç olarak nanoteknoloji, yalnızca ilaç taşıma sistemlerini geliştiren bir teknoloji değil; aynı zamanda geleceğin tıp uygulamalarını şekillendiren stratejik bir bilim alanıdır. Günümüzde elde edilen bilimsel veriler, nanoteknolojinin önümüzdeki yıllarda daha etkili, daha güvenli ve daha hasta odaklı tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde merkezi bir rol oynayacağını göstermektedir.

3. NANOTEKNOLOJİK İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

Nanoteknolojik ilaç taşıyıcı sistemler, etkin maddelerin biyolojik ortamda korunmasını, kontrollü salınmasını ve hedef dokulara yönlendirilmesini sağlayan ileri farmasötik platformlardır. Bu sistemler sayesinde ilaçların çözünürlüğü artırılabilen, dolaşım süreleri uzatılabilen ve sistemik toksisiteleri azaltılabilmektedir [38]. Geleneksel ilaç

uygulamalarında etkin maddenin büyük bir bölümü hedef dokuya ulaşmadan metabolize olmakta veya elimine edilmektedir. Nanotaşıyıcı sistemler ise etkin maddeyi fiziksel ve kimyasal yıkıma karşı koruyarak terapötik etkinliğin artırılmasına katkı sağlamaktadır [39]. Günümüzde kullanılan başlıca nanotaşıyıcı sistemler; lipozomlar, polimerik nanopartiküller, dendrimerler, polimerik miseller ve metal/inorganik nanopartiküllerden oluşmaktadır.

3.1. Lipozomal Sistemler

Lipozomlar, fosfolipit çift tabakasından oluşan küresel veziküler yapılardır ve ilk kez Bangham ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [40]. Yapısal olarak hücre membranlarına benzemeleri nedeniyle biyoyumlulukları oldukça yüksektir. Lipozomlar hidrofilik ilaçları iç sulu çekirdekte, lipofilik ilaçları ise fosfolipit tabakası içerisinde taşıyabilmektedir. Bu özellikleri onları çok yönlü ilaç taşıyıcıları hâline getirmektedir [41]. Lipozomların temel avantajları şunlardır:

- Biyoyumlu olmaları
- Düşük toksisite göstermeleri
- Kontrollü ilaç salımı sağlayabilmeleri
- Hem hidrofilik hem de lipofilik ilaçları taşıyabilmeleri
- Hedeflendirme amacıyla yüzeylerinin modifiye edilebilmesi

Kanser tedavisinde kullanılan ilk başarılı nanofarmasötik ürünlerden biri PEGile lipozomal doksorubisin formülasyonudur. Bu formülasyon klasik doksorubisine göre daha düşük kardiyotoksisite göstermekte ve tümör dokusunda daha yüksek birikim sağlamaktadır [42]. Lipozomların bir diğer önemli kullanım alanı aşı teknolojileridir. Son yıllarda

geliştirilen lipid nanopartikül tabanlı mRNA aşılı, lipozomal sistemlerin modern tıptaki önemini ortaya koymuştur [43]. Bununla birlikte lipozomların fiziksel kararlılıklarının sınırlı olması, üretim maliyetlerinin yüksekliği ve depolama koşullarına duyarlılıkları önemli dezavantajlar arasında yer almaktadır [44].

3.2. Polimerik Nanopartiküller

Polimerik nanopartiküller, biyobozunur veya biyobozunmaz polimerlerden hazırlanan nano boyutlu ilaç taşıyıcı sistemlerdir. En yaygın kullanılan polimerler arasında PLGA, PLA, PCL ve kitosan bulunmaktadır [45]. Bu sistemler genel olarak iki ana gruba ayrılmaktadır:

Nanosferler:

Etkin maddenin polimer matrisi içerisinde homojen olarak dağıldığı sistemlerdir.

Nanokapsüller

İlaç molekülünün çekirdek kısmında yer aldığı ve polimerik bir zar ile çevrelendiği yapılardır. Polimerik nanopartiküllerin kontrollü ve uzun süreli salım, yüksek stabilite, biyobozunabilirlik, hedeflendirme kapasitesi ve yüksek ilaç yükleme verimi gibi farmasötik avantajları vardır. PLGA nanopartikülleri özellikle FDA tarafından onaylanmış biyobozunur yapıları nedeniyle farmasötik araştırmalarda yoğun olarak kullanılmaktadır [46]. Bu sistemler antikanser ilaçlar, antibiyotikler, proteinler ve genetik materyaller için etkili taşıyıcılar olarak değerlendirilmektedir [47]. Polimerik nanopartiküllerin yüzeylerinin PEG ile kaplanması dolaşım süresini uzatmakta ve retikuloendotelyal sistem tarafından eliminasyonu azaltmaktadır [48].

3.3. Dendrimerler

Dendrimerler, yüksek derecede dallanmış üç boyutlu makromoleküler yapılardır. Yapılarında merkezi bir çekirdek, tekrar eden dallanma birimleri ve yüzey fonksiyonel grupları bulunmaktadır [49]. Dendrimerlerin en önemli avantajı, yüzeylerinde çok sayıda fonksiyonel grup taşıyabilmeleridir. Bu durum ilaç moleküllerinin, görüntüleme ajanlarının ve hedefleyici ligandların aynı sistem üzerinde taşınmasına olanak vermektedir [50]. Dendrimerlerin avantajları şunlardır:

- Yüksek ilaç taşıma kapasitesi
- Kontrollü salım
- Kolay yüzey modifikasyonu
- Gen tedavisinde kullanım potansiyeli
- Moleküler düzeyde tasarlanabilirlik

PAMAM (Polyamidoamine) dendrimerleri, biyomedikal araştırmalarda en yaygın kullanılan dendrimer türlerinden biridir [51]. Dendrimerler özellikle gen taşıma sistemlerinde dikkat çekmektedir. DNA ve RNA molekülleri ile kompleks oluşturabilmeleri sayesinde gen tedavisinde etkili taşıyıcılar olarak kullanılabilirler [52]. Ancak yüksek jenerasyonlu dendrimerlerin bazı durumlarda hücrel toksisite oluşturabilmesi, klinik uygulamalarda dikkat edilmesi gereken önemli bir konudur [53].

3.4. Polimerik Miseller

Polimerik miseller, amfifilik blok kopolimerlerin sulu ortamda kendiliğinden organize olması sonucu oluşan nano boyutlu yapılardır [54]. Misellerin yapısında, hidrofobik çekirdek ve hidrofilik dış tabaka bulunmaktadır. Bu organizasyon sayesinde çözünürlüğü düşük ilaçlar hidrofobik

çekirdek içerisinde taşınabilmektedir. Polimerik misellerin avantajları:

- Düşük çözünürlüklü ilaçların çözünürlüğünü artırmaları
- Yüksek biyoyararlanım sağlamaları
- Küçük partikül boyutları
- Hedeflendirme kapasitesi
- Kontrollü salım özellikleri

Paklitaksel ve doketaksel gibi hidrofobik antikanser ilaçların taşınmasında polimerik miseller önemli başarılar göstermiştir [55]. Miseller özellikle intravenöz uygulamalarda ilacın çözünürlüğünü artırarak yardımcı çözücülere olan ihtiyacı azaltabilmektedir [56].

3.5. Metal ve İnorganik Nanopartiküller

Metal ve inorganik nanopartiküller, yalnızca ilaç taşıma amacıyla değil aynı zamanda tanı ve görüntüleme uygulamalarında da kullanılmaktadır [57]. Başlıca örnekler:

- Altın nanopartiküller
- Gümüş nanopartiküller
- Silika nanopartiküller
- Demir oksit nanopartiküller
- Kuantum noktaları

olarak sıralanabilir.

Altın Nanopartiküller

Altın nanopartiküller yüksek biyoyumlulukları ve kolay yüzey modifikasyonu özellikleri nedeniyle biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır [58]. Fototermal

tedavi uygulamalarında tümör dokusunda lokal sıcaklık artışı oluşturarak kanser hücrelerinin yok edilmesine katkı sağlayabilmektedirler.

Manyetik Nanopartiküller

Demir oksit nanopartikülleri MRI kontrast ajanları olarak kullanılabilir [59]. Manyetik alan yardımıyla yönlendirilebilmeleri nedeniyle hedefe yönelik ilaç taşıma araştırmalarında önemli bir potansiyele sahiptirler.

Silika Nanopartiküller

Mezozökenekli silika nanopartikülleri yüksek yüzey alanları sayesinde büyük miktarda ilaç yükleyebilmektedir [60]. Bu sistemler kontrollü salım uygulamalarında yaygın olarak araştırılmaktadır.

3.6. Nanotaşıyıcı Sistemlerin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi

Her nanotaşıyıcı sistemin kendine özgü avantajları ve sınırlılıkları bulunmaktadır.

Tablo 1. Nanotaşıyıcı sistemlerin avantajları ve dezavantajları

Sistem	Avantajları	Dezavantajları
Lipozomlar	Yüksek biyouyumluluk	Kararlılık problemleri
Polimerik nanopartiküller	Kontrollü salım	Üretim karmaşıklığı
Dendrimerler	Yüksek yükleme kapasitesi	Potansiyel toksisite
Miseller	Çözünürlük artışı	Düşük fiziksel stabilite
Metal nanopartiküller	Görüntüleme ve tedavi birlikteliği	Uzun dönem güvenlik belirsizliği

Bu sistemlerin seçimi; taşınacak etkin maddenin özellikleri, hedef doku, uygulama yolu ve klinik gereksinimlere göre yapılmalıdır. Günümüzde hibrit nanotaşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi ile farklı platformların avantajlarının aynı yapı içerisinde birleştirilmesi amaçlanmaktadır [61]. Son yıllarda yapay zekâ destekli formülasyon tasarımları sayesinde nanopartikül boyutu, yüzey yükü, ilaç yükleme kapasitesi ve

salım kinetiği gibi parametrelerin optimize edilmesi mümkün hâle gelmiş ve nanofarmasötik geliştirme süreçlerinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir [62].

4. HEDEFE YÖNELİK İLAÇ TAŞIMA YAKLAŞIMLARI VE NANOFORMÜLASYONLARIN FARMAKOKİNETİK AVANTAJLARI

4.1. Hedefe Yönelik İlaç Taşıma Kavramı

Modern farmasötik bilimlerde temel amaçlardan biri, etkin maddenin yalnızca terapötik etki göstermesi beklenen hücre veya dokulara ulaştırılması ve sağlıklı dokuların ilaca maruziyetinin en aza indirilmesidir. Geleneksel ilaç uygulamalarında ilaç molekülleri sistemik dolaşıma girdikten sonra organizmanın birçok bölgesine dağılmakta ve bu durum hem etkinliğin azalmasına hem de yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır [63].

Hedefe yönelik ilaç taşıma sistemleri, etkin maddenin belirli organlara, dokulara, hücrelere veya hücre içi yapılara seçici olarak yönlendirilmesini amaçlayan gelişmiş farmasötik stratejilerdir [64]. Bu sistemlerin temel amacı terapötik indeksi artırmak, sistemik toksisiteyi azaltmak ve tedavi başarısını yükseltmektir.

Nanoteknolojik ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi ile birlikte hedeflendirme stratejileri büyük ilerleme kaydetmiştir. Günümüzde hedeflendirme yaklaşımları genel olarak iki ana başlık altında değerlendirilmektedir:

- Pasif hedeflendirme
- Aktif hedeflendirme

Her iki yaklaşım da birbirini tamamlayıcı özellik göstermekte ve birçok modern nanoformülasyonda birlikte kullanılmaktadır.

4.2. Pasif Hedeflendirme ve EPR Etkisi

Pasif hedeflendirme, nanotaşıyıcıların hastalıklı dokuların fizyopatolojik özelliklerinden yararlanarak hedef bölgede birikmesi esasına dayanmaktadır [65]. Bu yaklaşım özellikle kanser tedavisinde önem taşımaktadır. Tümör dokularında hızlı anjiyogenez sonucu oluşan damarlar düzensiz bir yapıya sahiptir ve normal dokulara göre daha yüksek geçirgenlik göstermektedir. Bunun yanında tümörlerde lenfatik drenajın yetersiz olması nedeniyle dokulara giren nanopartiküller uzun süre tümör içerisinde kalabilmektedir. Bu durum literatürde:

Enhanced Permeability and Retention (EPR) Effect olarak tanımlanmaktadır [66]. EPR etkisinin temel basamakları şunlardır:

1. Nanopartikül sistemik dolaşıma verilir.
2. Uzun dolaşım süresi sayesinde tümör damarlarına ulaşır.
3. Geçirgen damar yapısından tümör dokusuna geçer.
4. Zayıf lenfatik drenaj nedeniyle tümör içerisinde tutulur.
5. Lokal ilaç konsantrasyonu artar.

Bu mekanizma sayesinde tümör dokusunda sağlıklı dokulara kıyasla daha yüksek ilaç birikimi sağlanabilmektedir [67]. Pasif hedeflendirmenin başarısı partikül boyutu, yüzey yükü, hidrofobiklik, dolaşım süresi ve tümör mikrosistemi gibi parametrelerden etkilenmektedir. Genellikle 50–200 nm boyut aralığındaki nanopartiküllerin EPR etkisinden optimum düzeyde

yararlanabildiği bildirilmektedir [68]. Bununla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar EPR etkisinin tüm tümör tiplerinde aynı düzeyde görülmediğini göstermiştir. Bu nedenle yalnızca pasif hedeflendirmeye dayalı tedavilerin her zaman yeterli olmadığı düşünülmektedir [69].

4.3. Aktif Hedeflendirme

Aktif hedeflendirme, nanopartikül yüzeyine bağlanan spesifik ligandlar yardımıyla hedef hücrelere seçici bağlanmayı amaçlayan bir yaklaşımdır [70]. Bu yöntemde nanopartikül yüzeyi monoklonal antikorlar, peptitler, folik asit, aptamerler, polisakkaritler ve büyüme faktörü ligandları gibi çeşitli biyomoleküller ile fonksiyonelleştirilmektedir. Bu moleküller hedef hücre yüzeyindeki reseptörleri tanımakta ve seçici bağlanma oluşturmaktadır.

Aktif hedeflendirme süreci aşağıdaki aşamalardan oluşmaktadır:

1. Nanotaşıyıcı sistemik dolaşıma girer.
2. Hedef dokuya ulaşır.
3. Ligand-reseptör etkileşimi gerçekleşir.
4. Hücre tarafından endositozla alınır.
5. Hücre içerisinde kontrollü ilaç salımı gerçekleşir.

Bu mekanizma sayesinde hücre içi ilaç konsantrasyonu önemli ölçüde artırılabilir [71]. Özellikle kanser hücrelerinde aşırı ekspresyon gösteren HER2, EGFR, transferrin reseptörü ve folat reseptörü gibi moleküller aktif hedeflendirme çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır [72]. Aktif hedeflendirme sayesinde daha düşük doz kullanımı, daha yüksek terapötik etkinlik, daha az sistemik toksisite ve hücre içi ilaç birikiminin artması sağlanabilmektedir. Ancak ligand eklenmesi

üretim süreçlerini karmaşıklştırmakta ve maliyetleri artırmaktadır [73].

4.4. Hücre İçi ve Organel Hedeflendirme

Son yıllarda hedeflendirme stratejileri yalnızca belirli dokulara yönlendirme ile sınırlı kalmamış, hücre içi organelerin hedeflenmesine yönelik çalışmalar da hız kazanmıştır [74]. Özellikle mitokondri, çekirdek, lizozom, endoplazmik reticulum gibi organeler terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir. Mitokondri hedefli nanopartiküller kanser hücrelerinde apoptozu artırabilmekte, çekirdek hedefli sistemler ise gen tedavilerinde daha etkili sonuçlar verebilmektedir [75]. Bu yaklaşım geleceğin akıllı nanofarmasötik sistemlerinin temelini oluşturmaktadır.

4.5. Nanoformülasyonların Farmakokinetik Avantajları

Nanoteknolojik ilaç taşıyıcı sistemlerin en önemli katkılarından biri farmakokinetik parametreleri optimize etmeleridir [76]. Farmakokinetik süreçler kısaca ADME olarak da bilinen emilim (Absorption), dağılım (Distribution), metabolizma (Metabolism), atılım (Excretion) basamaklarından oluşmaktadır ve nanoformülasyonlar bu süreçlerin tamamını etkileyebilmektedir.

4.5.1. Emilimin Artırılması

Birçok ilaç düşük çözünürlük nedeniyle yetersiz emilim göstermektedir. Nanoformülasyonlar sayesinde çözünürlük artar, yüzey alanı büyür, dağılım hızı yükselir ve sonuç olarak biyoyararlanım önemli ölçüde artmaktadır [77]. Özellikle BCS Sınıf II ve Sınıf IV ilaçlarda nanoteknolojik yaklaşımlar büyük avantaj sağlamaktadır.

4.5.2. Dağılımın Kontrol Edilmesi

Konvansiyonel ilaç uygulamalarında etkin madde birçok dokuya kontrolsüz şekilde dağılmaktadır. Nano taşıyıcı sistemler

ise hedef doku birikimini artırmakta, sağlıklı dokulara dağılımı azaltmakta, terapötik seçiciliği yükseltmektedir [78]. Bu durum özellikle sitotoksik ilaçlar için kritik öneme sahiptir.

4.5.3. Metabolizmanın Azaltılması

Birçok ilaç karaciğerde hızlı metabolizmaya uğramaktadır. Nanopartiküller etkin maddeyi enzimatik yıkımdan, kimyasal degradasyondan ve oksidatif hasardan koruyabilmektedir [79]. Bu durum özellikle protein ve peptit ilaçlarda önemli avantaj sağlamaktadır.

4.5.4. Eliminasyonun Yavaşlatılması

Nanoformülasyonlar dolaşım süresini uzatarak eliminasyonu azaltabilmektedir. PEG kaplama gibi stratejiler sayesinde böbrek klirensi azalır, RES tarafından uzaklaştırılma gecikir ve yarı ömür uzar [80]. Sonuç olarak ilacın terapötik etkisi daha uzun süre devam etmektedir.

4.6. Terapötik İndeksin Artırılması

Terapötik indeks bir ilacın etkin dozu ile toksik dozu arasındaki ilişkiyi ifade etmektedir. Nanotaşıyıcı sistemler sayesinde:

- Etkin doz azaltılabilir.
- Toksik etkiler düşürülebilir.
- Hedef doku konsantrasyonu artırılabilir.

Bu nedenle birçok araştırmacı nanofarmasötikleri “yüksek terapötik indeksli ilaç sistemleri” olarak tanımlamaktadır [81]. Kanser tedavisinde kullanılan birçok nanoformülasyonun klinik başarısının temelinde bu avantaj yer almaktadır.

4.7. Akıllı ve Uyarıya Duyarlı Nanotaşıyıcılar

Yeni nesil nanotaşıyıcı sistemler yalnızca hedefe ulaşmakla kalmayıp çevresel değişikliklere yanıt verebilmektedir. Bu sistemler, pH, sıcaklık, manyetik alan, ışık ve enzim duyarlı olarak tasarlanabilmektedir [82]. Örneğin tümör mikroçevresinin asidik pH'sından yararlanan nanopartiküller yalnızca tümör bölgesinde ilaç salımı gerçekleştirebilmektedir. Bu yaklaşım geleceğin kişiselleştirilmiş ve hassas tedavi stratejileri açısından büyük önem taşımaktadır [83]. Sonuç olarak hedefe yönelik ilaç taşıma sistemleri ve nanoformülasyonların farmakokinetik avantajları, nanoteknolojinin modern farmasötik bilimlerdeki başarısının temelini oluşturmaktadır. Bu sistemler sayesinde ilaçların etkinliği artırılmakta, yan etkileri azaltılmakta ve hasta uyumu iyileştirilmektedir. Günümüzde geliştirilen akıllı nanotaşıyıcılar ise geleceğin kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarına giden yolu açmaktadır.

5. FDA VE EMA ONAYLI NANOİLAÇLAR, TOKSİSİTE MEKANİZMALARI VE REGÜLASYON SÜREÇLERİ

5.1. Nanoteknoloji Tabanlı İlaçların Klinik Uygulamaları

Nanoteknolojik ilaç taşıyıcı sistemlerin klinik uygulamalara aktarılması, nanotıp alanındaki en önemli başarı göstergelerinden biridir. Son yirmi yıl içerisinde çok sayıda nanoformülasyon araştırma aşamasından çıkarak ruhsatlandırılmış ve klinik kullanıma girmiştir [84]. Bu gelişme, nanoteknolojinin yalnızca deneysel bir araştırma alanı olmadığını, aynı zamanda sağlık hizmetlerinde doğrudan kullanılabilen translasyonel bir teknolojiye dönüştüğünü

göstermektedir. Nanofarmasötik ürünlerin klinik uygulamalardaki başarısı özellikle aşağıdaki alanlarda dikkat çekmektedir:

- Kanser tedavisi
- Aşı teknolojileri
- Enfeksiyon hastalıkları
- Hematolojik hastalıklar
- Otoimmün hastalıklar
- Nörodejeneratif hastalıklar
- Gen tedavileri

Kanser tedavisi, nanoteknolojinin en yaygın uygulama alanı olarak kabul edilmektedir. Bunun temel nedeni sitotoksik ilaçların ciddi sistemik yan etkiler göstermesi ve hedeflendirme gereksiniminin yüksek olmasıdır [85].

5.2. FDA ve EMA Tarafından Onaylanmış Başlıca Nanoilaçlar

FDA ve EMA tarafından onaylanan nanoteknoloji temelli ürünlerin sayısı her yıl artmaktadır.

Tablo 2. Klinik Kullanımda Yer Alan Bazı Nanoilaçlar

Ürün	Taşıyıcı Sistem	Endikasyon
Doxil®	PEGile lipozom	Over kanseri, Kaposi sarkomu
Myocet®	Lipozomal doksorubisin	Meme kanseri
DaunoXome®	Lipozomal daunorubisin	Kaposi sarkomu
Abraxane®	Albümin nanopartikül	Meme ve pankreas kanseri
Onpattro®	Lipid nanopartikül	Hereditör amiloidoz
Comirnaty®	Lipid nanopartikül	COVID-19
Spikevax®	Lipid nanopartikül	COVID-19

Doxil®, nanoteknoloji tabanlı ilk başarılı antikanser ilaçlardan biri olarak kabul edilmektedir [86]. PEG kaplı lipozomal yapısı sayesinde klasik doksorubisine göre daha uzun

dolaşım süresi ve daha düşük kardiyotoksosite göstermektedir. Abraxane® ise paklitakselin albümin nanopartikül formudur. Bu sistem çözücü kullanımını ortadan kaldırarak toksisiteyi azaltmış ve ilacın tümör dokusuna taşınmasını artırmıştır [87]. COVID-19 pandemisi sırasında geliştirilen mRNA aşıları, lipid nanopartikül teknolojisinin dünya çapında tanınmasını sağlamıştır. Comirnaty® ve Spikevax® ürünleri, lipid nanopartiküllerin genetik materyalin taşınmasında ne kadar etkili olduğunu göstermiştir [88]. Bu gelişmeler, gelecekte daha fazla nanofarmasötik ürünün klinik kullanıma gireceğini düşündürmektedir.

5.3. Nanotaşıyıcı Sistemlerde Toksikite Mekanizmaları

Nanoteknolojik ilaç taşıyıcı sistemler önemli avantajlar sunmalarına rağmen tamamen risksiz değildir. Nano boyutlu materyallerin biyolojik sistemlerle etkileşimleri karmaşık olduğundan güvenlik değerlendirmeleri kritik öneme sahiptir [89]. Nanotoksosite kavramı, nano ölçekteki materyallerin hücresel ve moleküler düzeyde oluşturabileceği zararlı etkileri ifade etmektedir.

Nanopartiküllerin oluşturabileceği temel toksisite mekanizmaları şunlardır:

Oksidatif Stres

Birçok nanopartikül hücre içerisinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu artırabilmektedir. ROS oluşumu sonucunda lipid peroksidasyonu, protein hasarı, DNA hasarı ve mitokondriyal disfonksiyon gelişebilmektedir [90]. Uzun süreli oksidatif stres hücre ölümüne ve inflamasyona yol açabilmektedir.

İnflamatuvar Yanıt

Bazı nanopartiküller bağışıklık sistemi tarafından yabancı madde olarak algılanmaktadır. Bu durumda makrofaj aktivasyonu, sitokin salınımı, inflamasyon ve doku hasarı meydana gelebilmektedir [91]. Özellikle yüzey özellikleri uygun şekilde tasarlanmamış nanopartiküllerde bu risk daha yüksektir.

Genotoksisite

Nano materyallerin DNA ile doğrudan veya dolaylı etkileşimleri sonucunda genetik hasar oluşabilmektedir. Araştırmalar bazı metal nanopartiküllerin DNA kırıkları, kromozomal anomaliler ve mutasyonlar oluşturabileceğini göstermektedir [92]. Bu nedenle uzun dönem güvenlilik değerlendirmeleri büyük önem taşımaktadır.

Organ Birikimi

Nanopartiküller özellikle karaciğer, dalak, akciğer ve kemik iliği gibi organlarda birikebilmektedir. Bu durum kronik kullanımda güvenlilik açısından dikkatle değerlendirilmelidir [93].

5.4. Protein Korona Oluşumu

Nanofarmasötik araştırmaların son yıllardaki en önemli konularından biri protein korona oluşumudur. Nanopartiküller kan dolaşımına girdiklerinde plazma proteinleri ile hızla etkileşime girmektedir. Bu etkileşim sonucunda nanopartikül yüzeyinde bir protein tabakası oluşmaktadır [94]. Bu tabaka ***Protein Korona*** olarak adlandırılmaktadır. Protein korona oluşumu hücresel alımı, biyodağılımı, dolaşım süresini, immün yanıtı ve toksisite profilini doğrudan etkileyebilmektedir [95]. Başlangıçta tasarlanan nanopartikül özellikleri, protein korona oluşumu sonrasında önemli ölçüde değişebilmektedir. Bu nedenle günümüzde protein korona çalışmaları, nanoilaç

geliştirme sürecinin ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilmektedir.

5.5. GMP ve Üretim Ölçeklendirme Sorunları

Laboratuvar ölçeğinde başarılı sonuç veren birçok nanoformülasyonun klinik kullanıma ulaşamamasının temel nedenlerinden biri üretim zorluklarıdır [96]. Nanotaşıyıcıların üretiminde partikül boyutu, polidispersite indeksi, yüzey yükü ve ilaç yükleme kapasitesi gibi parametrelerin her partide aynı olması gerekmektedir. Ancak üretim ölçeği büyüdükçe bu parametrelerin korunması zorlaşmaktadır. Bu nedenle GMP (Good Manufacturing Practice) uyumlu üretim sistemlerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır [97]. Kalite kontrol süreçlerinde genellikle:

- Dinamik ışık saçılımı (DLS)
- Elektron mikroskopisi
- Zeta potansiyeli ölçümleri
- İlaç salım analizleri

kullanılmaktadır. Nanofarmasötiklerin ticari başarısı büyük ölçüde bu kalite kontrol süreçlerinin etkinliğine bağlıdır.

5.6. Regülasyon ve Ruhsatlandırma Süreçleri

Nanoteknolojik ürünlerin düzenlenmesi günümüzde en önemli tartışma konularından biridir.

Geleneksel ilaçlar için geliştirilmiş ruhsatlandırma kriterleri, çoğu zaman nanoformülasyonların karmaşık yapısını tam olarak değerlendirmekte yetersiz kalabilmektedir [98].

FDA ve EMA son yıllarda nanoteknolojik ürünler için çeşitli rehberler yayımlamış olsa da hâlen evrensel kabul görmüş standartların oluşturulması süreci devam etmektedir. Regülatif açıdan şu temel başlıklar altında değerlendirilmelidir.

- Fizikokimyasal karakterizasyon
- Stabilite
- Biyodağılım
- Toksisite
- İmmünotoksisite
- Uzun dönem güvenilirlik

Özellikle biyobenzer nanoilaçların değerlendirilmesi günümüzde önemli bir regülasyon alanı hâline gelmiştir [99].

5.7. Klinik Translasyonun Önündeki Engeller

Nanoteknoloji alanında binlerce araştırma yayımlanmasına rağmen bunların yalnızca küçük bir kısmı klinik uygulamaya ulaşabilmektedir.

Bu durum literatürde, “Lab-to-Clinic Gap” olarak tanımlanmaktadır [100]. Klinik translasyonun önündeki temel engeller yüksek maliyet, üretim zorlukları, regülasyon belirsizlikleri, uzun dönem toksisite verilerinin yetersizliği ve klinik çalışma maliyetleri olarak sıralanmaktadır. Bununla birlikte son yıllarda yapay zekâ destekli formülasyon geliştirme yöntemleri ve ileri üretim teknolojileri bu engellerin aşılmasına katkı sağlamaktadır. Sonuç olarak nanofarmasötikler modern tıbbın en umut verici teknolojileri arasında yer almakla birlikte güvenilirlik, kalite ve regülasyon süreçlerine ilişkin çalışmaların artırılması, bu sistemlerin daha geniş klinik uygulamalara ulaşabilmesi için kritik öneme sahiptir.

6. YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ NANOFORMÜLASYON TASARIMI VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

6.1. Yapay Zekânın Nanofarmasötik Geliştirmedeki Rolü

İlaç geliştirme süreçleri geleneksel olarak uzun zaman alan, yüksek maliyetli ve başarısızlık oranı oldukça yüksek olan araştırma faaliyetleri arasında yer almaktadır. Ortalama bir ilacın keşiften klinik kullanıma ulaşmasına kadar geçen sürenin 10–15 yılı bulabildiği ve milyarlarca dolarlık yatırım gerektirdiği bilinmektedir [101]. Nanoteknolojik ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi ise çok sayıda formülasyon parametresinin aynı anda optimize edilmesini gerektirdiğinden bu süreci daha da karmaşık hâle getirmektedir. Son yıllarda yapay zekâ (Artificial Intelligence; AI), makine öğrenmesi (Machine Learning; ML) ve derin öğrenme (Deep Learning; DL) algoritmalarının farmasötik araştırmalara entegre edilmesiyle birlikte nanoformülasyon geliştirme süreçlerinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir [102].

Yapay zekâ sistemleri aşağıdaki parametrelerin optimize edilmesinde kullanılabilir:

- Partikül boyutu
- Polidispersite indeksi
- Yüzey yükü
- İlaç yükleme kapasitesi
- Enkapsülasyon verimi
- Salım kinetiği
- Stabilite parametreleri

Bu sayede yüzlerce hatta binlerce deneysel kombinasyon bilgisayar ortamında değerlendirilerek en uygun formülasyon kısa sürede belirlenebilmektedir [103].

6.2. Makine Öğrenmesi ve Formülasyon Optimizasyonu

Makine öğrenmesi algoritmaları geçmiş deneysel verileri analiz ederek yeni formülasyonların davranışlarını tahmin edebilmektedir. Bu sistemler özellikle PLGA nanopartikülleri, lipozomal sistemler, katı lipid nanopartiküller, nanokristaller, polimerik miseller üzerinde başarılı sonuçlar vermektedir [104]. Örneğin bir nanopartikül sisteminde polimer konsantrasyonu, karıştırma hızı, çözücü tipi ve yüzey aktif madde miktarı gibi değişkenlerin partikül boyutu üzerindeki etkileri yapay zekâ algoritmaları kullanılarak tahmin edilebilmektedir. Bu yaklaşım araştırma maliyetlerini azaltırken geliştirme süresini de önemli ölçüde kısaltmaktadır [105].

6.3. Dijital İkiz (Digital Twin) Teknolojileri

Nanofarmasötik araştırmaların geleceğinde önemli yer tutması beklenen yaklaşımlardan biri de dijital ikiz teknolojileridir. Dijital ikiz kavramı, fiziksel bir sistemin sanal ortamda oluşturulan dinamik modelini ifade etmektedir [106]. Bu teknoloji sayesinde nanopartikül üretim süreçleri, ilaç salım profilleri, farmakokinetik davranışlar, klinik sonuçlar sanal ortamda önceden simüle edilebilmektedir. Bu durum klinik araştırma maliyetlerini azaltabilecek önemli bir gelişme olarak değerlendirilmektedir.

6.4. Geleceğin Nanotaşıyıcı Sistemleri

Nanoteknoloji alanında gerçekleştirilen araştırmalar gelecekte daha sofistike ve akıllı sistemlerin geliştirileceğini göstermektedir. Yeni nesil sistemler aşağıdaki özelliklere sahip olacaktır:

Çoklu Hedeflendirme: Tek bir hedef yerine birden fazla biyolojik hedefi aynı anda tanıyabilen sistemler geliştirilmektedir [107]. Bu yaklaşım özellikle heterojen tümörlerin tedavisinde önemli avantaj sağlayabilir.

Uyaran Duyarlı Sistemler: Gelecekteki nanotaşıyıcılar pH değişimi, sıcaklık, manyetik alan, ultrason, enzim aktivitesi gibi uyaranlara cevap verebilecektir. Bu sistemler yalnızca hedef bölgede ilaç salımı gerçekleştirerek toksisiteyi azaltabilecektir [108].

Kendi Kendini Düzenleyen Sistemler: Biyolojik ortamı analiz ederek davranışlarını değiştirebilen “akıllı nanopartiküller” geleceğin en önemli araştırma alanlarından biri olarak görülmektedir [109].

6.5. Kişiselleştirilmiş Nanotıp

Kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımı, her bireyin genetik ve biyolojik özelliklerine göre tedavi planlanmasını hedeflemektedir. Nanoteknoloji bu alanda benzersiz fırsatlar sunmaktadır [110]. Gelecekte, hastaya özgü nanopartiküller, kişiselleştirilmiş dozaj sistemleri, genetik profillere uygun hedeflendirme ve yapay zekâ destekli tedavi planları gibi rutin klinik uygulamaların bir parçası hâline gelebilir. Bu yaklaşım özellikle kanser, nörodejeneratif hastalıklar, nadir genetik hastalıklar ve otoimmün hastalıklar için büyük önem taşımaktadır.

6.6. Nanoteknoloji ve Gen Tedavileri

Gen tedavileri günümüz biyomedikal araştırmalarının en hızlı gelişen alanlarından biridir. DNA, siRNA, miRNA ve mRNA gibi moleküllerin güvenli şekilde taşınması önemli bir zorluk oluşturmaktadır [111]. Nanopartiküller bu molekülleri, enzimatik yıkımdan korur, hücre içine taşır ve kontrollü salım sağlayabilir. Bu nedenle gelecekte gen tedavilerinin büyük

ölçüde nanoteknoloji temelli taşıyıcı sistemlere dayanacağı öngörülmektedir [112].

7. SONUÇ TARTIŞMA

Nanoteknoloji, son otuz yıl içerisinde farmasötik bilimlerde meydana gelen en önemli teknolojik gelişmelerden biri olarak kabul edilmektedir. Nano ölçekli ilaç taşıyıcı sistemler, geleneksel dozaj formlarının çözünürlük yetersizliği, düşük biyoyararlanım, hızlı eliminasyon ve sistemik toksisite gibi temel sınırlılıklarını önemli ölçüde azaltabilmektedir.

Lipozomlar, polimerik nanopartiküller, dendrimerler, polimerik miseller ve metal nanopartiküller gibi farklı nanotaşıyıcı platformlar; kontrollü salım, hedefe yönelik ilaç taşıma ve farmakokinetik optimizasyon açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Bu sistemlerin klinik uygulamalardaki başarıları, FDA ve EMA tarafından onaylanan çok sayıda nanoilaç ile açık şekilde ortaya konulmuştur.

Özellikle lipid nanopartikül teknolojilerinin mRNA aşılarda kullanılması, nanoteknolojinin modern tıptaki stratejik önemini bir kez daha göstermiştir. Bununla birlikte üretim ölçeklendirme problemleri, yüksek maliyet, regülasyon eksiklikleri ve uzun dönem güvenilirlik verilerinin sınırlı olması gibi faktörler, nanofarmasötiklerin yaygın klinik kullanımının önündeki temel engeller olarak varlığını sürdürmektedir.

Gelecekte yapay zekâ destekli formülasyon tasarımı, akıllı nanotaşıyıcı sistemler, kişiselleştirilmiş nanotıp uygulamaları ve gen tedavileri ile entegre çalışan nano-platformların sağlık alanında daha büyük rol oynayacağı öngörülmektedir.

Sonuç olarak nanoteknolojik ilaç taşıyıcı sistemler, yalnızca mevcut farmasötik problemlere çözüm sunan yenilikçi

platformlar değil, aynı zamanda geleceğin tıp uygulamalarını şekillendirecek stratejik teknolojiler olarak değerlendirilmektedir. Bu sistemlerin etkinlik, güvenilirlik ve üretim süreçlerine ilişkin araştırmaların artırılması, nanoteknolojinin klinik potansiyelinin tam anlamıyla ortaya çıkarılabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

(Kitap bölümü formatında kaynak listesi 50+ kaynağa tamamlanacaktır. Yayın aşamasında tez kaynakçasındaki referanslar ile birleştirilerek numaralandırma güncellenecektir.)

KAYNAKLAR

1. McNeil SE. Nanotechnology for the biologist. *J Leukoc Biol.* 2005; 78:585–594.
2. Silva GA. Introduction to nanotechnology and its applications to medicine. *Surg Neurol.* 2004;61: 216–220.
3. Patra JK, Das G, Fraceto LF, et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *J Nanobiotechnol.* 2018; 16:71.
4. Choi YH, Han HK. Nanomedicines: current status and future perspectives. *J Pharm Investig.* 2018; 48:43–60.
5. Hou X, Zaks T, Langer R, Dong Y. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nat Rev Mater.* 2021; 6:1078–1094.
6. Ventola CL. Progress in nanomedicine. *P T.* 2017; 42:742–755.
7. Allen TM, Cullis PR. Drug delivery systems. *Science.* 2004; 303:1818–1822.
8. Torchilin VP. Multifunctional nanocarriers. *Nat Rev Drug Discov.* 2014; 13:813–827.
9. Feynman RP. There's Plenty of Room at the Bottom. 1959.
10. Etheridge ML, Campbell SA, Erdman AG, et al. The big picture on nanomedicine. *Nanomedicine.* 2013; 9:1–14.
11. Taniguchi N. On the basic concept of nanotechnology. *Proc Intl Conf Prod Eng Tokyo.* 1974;18–23.
12. Drexler KE. *Nanosystems: Molecular Machinery, Manufacturing and Computation.* New York: Wiley; 1992.
13. Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nat Rev Cancer.* 2005; 5:161–171.

14. Jain KK. Nanotechnology in clinical laboratory diagnostics. *Clin Chim Acta*. 2005, 358:37–54.
15. Farokhzad OC, Langer R. Impact of nanotechnology on drug delivery. *ACS Nano*. 2009, 3:16–20.
16. Zhang L, Gu FX, Chan JM, Wang AZ, Langer RS, Farokhzad OC. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments. *Clin Pharmacol Ther*. 2008, 83:761–769.
17. Petros RA, DeSimone JM. Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications. *Nat Rev Drug Discov*. 2010, 9:615–627.
18. Peer D, Karp JM, Hong S, et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol*. 2007, 2:751–760.
19. Alexis F, Pridgen E, Molnar LK, Farokhzad OC. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Mol Pharm*. 2008, 5:505–515.
20. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Long-circulating and target-specific nanoparticles. *Pharmacol Rev*. 2001, 53:283–318.
21. Immordino ML, Dosio F, Cattel L. Stealth liposomes: review. *Int J Nanomedicine*. 2006, 1:297–315.
22. Sercombe L, Veerati T, Moheimani F, et al. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. *Front Pharmacol*. 2015, 6:286.
23. Bozzuto G, Molinari A. Liposomes as nanomedical devices. *Int J Nanomedicine*. 2015;10, 975–999.
24. Bulbake U, Doppalapudi S, Kommineni N, Khan W. Liposomal formulations in clinical use. *Pharmaceutics*. 2017, 9:12.

25. Danaei M, Dehghankhold M, Ataei S, et al. Impact of particle size and polydispersity index on nanoparticle systems. *Pharmaceutics*. 2018, 10:57.
26. Makadia HK, Siegel SJ. Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA). *Polymers*. 2011, 3:1377–1397.
27. Danhier F, Ansorena E, Silva JM, et al. PLGA-based nanoparticles. *J Control Release*. 2012;161, 505–522.
28. Kumari A, Yadav SK, Yadav SC. Biodegradable polymeric nanoparticles. *Colloids Surf B*. 2010, 75:1–18.
29. Kesharwani P, Jain K, Jain NK. Dendrimer as nanocarrier. *Prog Polym Sci*. 2014, 39:268–307.
30. Tomalia DA, Baker H, Dewald J, et al. Dendritic macromolecules. *Polym J*. 1985, 17:117–132.
31. Svenson S. Dendrimers in biomedical applications. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009, 71:445–462.
32. Gaucher G, Dufresne MH, Sant VP, et al. Block copolymer micelles. *J Control Release*. 2005, 109:169–188.
33. Lu Y, Park K. Polymeric micelles and alternative nanonized delivery vehicles. *Int J Pharm*. 2013, 453:198–214.
34. Cabral H, Kataoka K. Progress of drug-loaded polymeric micelles. *J Control Release*. 2014;190, 465–476.
35. Dreaden EC, Austin LA, Mackey MA, El-Sayed MA. Gold nanoparticles in cancer therapy. *Ther Deliv*. 2012, 3:457–478.
36. Huang X, Jain PK, El-Sayed IH, El-Sayed MA. Gold nanoparticles in cancer diagnostics. *Nanomedicine*. 2007, 2:681–693.

37. Pankhurst QA, Connolly J, Jones SK, Dobson J. Magnetic nanoparticles in biomedicine. *J Phys D*. 2003, 36:167–R181.
38. He Q, Shi J. Mesoporous silica nanoparticles. *J Mater Chem*. 2011, 21:5845–5855.
39. Maeda H, Wu J, Sawa T, Matsumura Y, Hori K. Tumor vascular permeability and EPR effect. *J Control Release*. 2000, 65:271–284.
40. Fang J, Nakamura H, Maeda H. The EPR effect. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011, 63:136–151.
41. Bertrand N, Wu J, Xu X, Kamaly N, Farokhzad OC. Cancer nanotechnology. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014, 66:2–25.
42. Bae YH, Park K. Targeted drug delivery to tumors. *J Control Release*. 2011, 153:198–205.
43. Torchilin VP. Passive and active drug targeting. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011, 63:131–135.
44. Wilhelm S, Tavares AJ, Dai Q, et al. Analysis of nanoparticle delivery to tumors. *Nat Rev Mater*. 2016, 1:16014.
45. Monopoli MP, Åberg C, Salvati A, Dawson KA. Biomolecular coronas. *Nat Nanotechnol*. 2012, 7:779–786.
46. Mahmoudi M, Lynch I, Ejtehadi MR, et al. Protein-nanoparticle interactions. *Chem Rev*. 2011, 111:5610–5637.
47. Nel A, Xia T, Madler L, Li N. Toxic potential of materials at nano level. *Science*. 2006, 311:622–627.
48. Donaldson K, Poland CA. Nanotoxicology. *Nanomedicine*. 2013, 8:1–10.

49. Fadeel B, Farcas L, Hardy B, et al. Advanced tools for safety assessment of nanomaterials. *Nat Nanotechnol.* 2018, 13:537–543.
50. Park K. Controlled drug delivery systems: past forward and future. *J Control Release.* 2014, 190:3–8.
51. Langer R. Drug delivery and targeting. *Nature.* 1998, 392:5–10.
52. Webb S. Quantum dots and biomedical imaging. *Nat Biotechnol.* 2004, 22:47–52.
53. Hou X, Zaks T, Langer R, Dong Y. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nat Rev Mater.* 2021, 6:1078–1094.
54. Cullis PR, Hope MJ. Lipid nanoparticle systems. *Mol Ther.* 2017, 25:1467–1475.
55. Mitchell MJ, Billingsley MM, Haley RM, et al. Engineering precision nanoparticles. *Nat Rev Drug Discov.* 2021, 20:101–124.
56. Anselmo AC, Mitragotri S. Nanoparticles in modern medicine. *Bioeng Transl Med.* 2019, 4:e10143.
57. Ventola CL. The nanomedicine revolution. *P T.* 2017, 42:742–755.
58. Etheridge ML, Campbell SA, Erdman AG, et al. Nanomedicine overview. *Nanomedicine.* 2013; , :1–14.
59. Hare JJ, Lammers T, Ashford MB, et al. Challenges and strategies in anti-cancer nanomedicine. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017, 108:25–38.
60. Patra JK, Das G, Fraceto LF, et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *J Nanobiotechnol.* 2018, 16:71.

KOZMETOLOJİDE TEMEL ESASLAR VE NANOTEKNOLOJİK DÖNÜŞÜM: DÜZENLEYİCİ ÇERÇEVEDEN YENİLİKÇİ NANOMATERYALLERE

Nurseli SAYLAM¹

1. GİRİŞ

Kozmetoloji, insanlık tarihinin en eski disiplinlerinden biri olmasına rağmen, günümüzde tıp, eczacılık ve kimya gibi temel bilimlerle iç içe geçmiş multidisipliner bir bilim dalı olarak kabul edilmektedir. Etimolojik olarak Yunanca "güzellik" anlamına gelen kosmetos ve "bilim/çalışma" anlamına gelen logia kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuştur. Modern anlamda kozmetoloji sadece bireylerin dış görünüşünü iyileştirme sanatı değil; aynı zamanda cilt sağlığının korunması, yaşlanma belirtilerinin geciktirilmesi ve dermatolojik patolojilerin önlenmesi süreçlerini kapsayan geniş bir sağlık bilimidir (Suárez, 2021).

Kozmetik uygulamaların izleri Antik Mısır, Yunan ve Roma medeniyetlerine kadar uzanmaktadır. İlk medeniyetlerde güzelleşme çabaları çoğunlukla sosyal statü ile ilişkilendirilmiş; bu süreçte mineraller, bitkisel ekstraktlar ve hayvansal yağlar gibi doğal kaynaklı bileşenler kullanılmıştır (Dey ve Dubey, 2023; Suárez, 2021). Sanayi devrimiyle birlikte kozmetik üretimi, geleneksel yöntemlerden bilimsel temelli endüstriyel süreçlere evrilmiştir. 20. yüzyıldan itibaren ise laboratuvar ortamında

¹ Dr. Ecz., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0000-5080-2747.

sentezlenen aktif maddeler ve biyoteknolojik yöntemler kozmetolojinin bilimsel kimliğini pekiştirmiştir (Suárez, 2021).

Günümüzde kozmetoloji, tıp (özellikle dermatoloji) ve farmakoloji arasındaki sınırların giderek belirsizleştiği bir noktada konumlanmaktadır (Mohiuddin, 2019). Geleneksel kozmetikler sadece görünümü fiziksel olarak değiştirmeyi hedeflerken, modern dermokozmetikler cilt fizyolojisini biyolojik düzeyde modifiye edebilecek potansiyele sahiptir (Dréno vd., 2014). Bu durum, kozmetik araştırmalarında klinik ve farmasötik araştırma prensiplerinin (güvenlilik, etkinlik ve kalite testleri) uygulanmasını zorunlu hale getirmiştir (Dréno vd., 2014; Eapen, 2009).

Kozmetik bilimindeki bu dönüşüm "Kozmesötik" teriminin doğmasına yol açmıştır. Kozmesötikler, ilaç (farmasötik) ve kozmetik arasında bir köprü görevi görerek cildin bariyer fonksiyonlarını güçlendirmek, nem dengesini sağlamak ve dış çevresel saldırılara karşı koruma sağlamak gibi hedeflere hizmet eder (Rigat vd., 2015).

2. DÜZENLEYİCİ OTORİTELER

Kozmetik ürünler, tüketicilerin sağlığını korumak amacıyla dünya genelinde bir denetim mekanizmasına tabidir. Her ne kadar küresel düzeyde bir uyumlaştırma çabası olsa da bölgeler arasında tanım, sınıflandırma ve içerik yönetimi açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır (Ferreira vd., 2022; Jeevanandam vd., 2018).

2.1. Avrupa Birliği

Avrupa Birliği (AB), kozmetik düzenlemeleri konusunda dünyanın en kapsamlı ve örnek alınan sistemlerinden birine sahiptir.

- Temel Mevzuat: 1223/2009 sayılı Kozmetik Tüzüğü (EC No. 1223/2009), AB üye devletlerinde doğrudan uygulanan ana yasadır (Mohiuddin, 2019).
- Sorumlu Kişi ve CPNP: Her ürün için bir "Sorumlu Kişi" atanmalı ve ürün piyasaya sürülmeden önce Kozmetik Ürün Bildirim Portalı üzerinden bildirilmelidir (Henkler vd., 2012; Jeevanandam vd., 2018).
- Nanomateryal Tanımı: AB mevzuatı, nanomateryalleri açıkça tanımlayan ilk yasal düzenlemedir. Buna göre bir materyal; çözünmez veya biyopersistan olan, kasıtlı olarak üretilen ve 1-100 nm boyut aralığında bir veya daha fazla dış boyuta veya iç yapıya sahip olan madde olarak tanımlanır (Henkler vd., 2012; Jeevanandam vd., 2018). Ayrıca, nanoyapılı içeriklerin içerik listesinde isminin yanında parantez içinde "[nano]" ibaresiyle belirtilmesi zorunludur (Henkler vd., 2012).

2.2. Amerika Birleşik Devletleri

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kozmetikler, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından denetlenmektedir.

- Yasal Dayanak: Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Kanunu temel yasadır (Mohiuddin, 2019).
- Nanoteknoloji Yaklaşımı: FDA, AB'nin aksine nanoteknoloji için henüz kesin bir yasal tanım oluşturmamıştır; ancak 1 nm ile 100 nm aralığındaki materyalleri içeren ürünleri bilim odaklı bir yaklaşımla değerlendirmekte ve güvenlik verilerini yakından incelemektedir (Jeevanandam vd., 2018; Nyazema vd., 2023).

2.3. Asya ve Diğer Bölgeler

- Japonya: Kozmetikler, Sağlık, Çalışma ve Refah Bakanlığı tarafından denetlenir ve "kozmetikler" ile "yarı-ilaçlar" (quasi-drugs) olarak ikiye ayrılır (Ferreira vd., 2022; Mohiuddin, 2019).
- Hindistan: 2020 yılında yürürlüğe giren yeni Kozmetik Kuralları ile Hindistan, yerel mevzuatını uluslararası standartlara (özellikle AB modeline) yaklaştırmıştır (Akram vd., 2025).
- ASEAN (Güneydoğu Asya Uluslar Birliği) Ülkeleri: ASEAN Kozmetik Direktifi, AB modelini baz alarak bölge ülkeleri arasında bir harmonizasyon sağlamayı hedefler (Raj ve Chandrul, 2016). Bu direktifin en önemli özelliği, Avrupa Birliği kozmetik mevzuatını (1223/2009 sayılı tüzük) temel alarak hazırlanmış olmasıdır. Bu sayede bölgedeki 10 ülke arasında kozmetik ürünlerin serbest dolaşımı ve güvenlik standartları modernize edilmiştir.
- Avustralya: Kozmetikler, Terapötik Ürünler İdaresi ve endüstriyel kimyasallar kapsamında denetlenmektedir (Raj ve Chandrul, 2016).

2.4. Türkiye

Türkiye'deki kozmetik mevzuatı, Avrupa Birliği ile uyumlaştırma süreci doğrultusunda oldukça kapsamlı ve titiz bir yapıya sahiptir. Türkiye'de bu süreçler Sağlık Bakanlığı'na bağlı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından yürütülmektedir (Karataş ve Kayan, 2025).

Türkiye'de kozmetik ürünlerin üretimi, ithalatı ve piyasaya arzı, Avrupa Birliği'nin 1223/2009 sayılı Tüzüğü ile tam uyumlu olan Kozmetik Yönetmeliği çerçevesinde düzenlenmektedir (Altıokka ve Üner, 2021; Karataş & Kayan,

2025). Bu sistemde ürünler için "izin" mekanizması yerine "bildirim" esas ve "piyasa gözetimi" odaklı bir denetim modeli uygulanmaktadır.

2.4.1. Piyasaya Arz Öncesi Süreç

Bir kozmetik ürünün piyasaya arz edilmesinden önce üreticinin (veya ithalatçının) yerine getirmesi gereken temel yükümlülükler şunlardır:

- **Ürün Takip Sistemi Bildirimi:** Kozmetik ürünlerin piyasaya sürülmeden önce TİTCK'nın yönettiği Ürün Takip Sistemi (ÜTS) portalı üzerinden kaydedilmesi zorunludur. Ürünlerin içerik listesi, kullanım amacı ve ambalaj görselleri bu sisteme yüklenir.
- **Ürün Bilgi Dosyası Hazırlama:** Her ürün için güncel bir Ürün Bilgi Dosyası hazır bulundurulmalıdır. Bu dosya; ürünün bileşimini, spesifikasyonlarını, üretim yöntemini ve en önemlisi Kozmetik Ürün Güvenlilik Raporu'nu içermelidir (Köse vd., 2016).
- **Sorumlu Teknik Eleman:** Kozmetik işletmelerinde, ürünlerin mevzuata uygunluğunu denetlemek üzere eczacı veya ilgili alanlarda (kimya, biyoloji vb.) eğitim almış bir sorumlu teknik eleman bulundurulması şarttır.
- **Güvenlilik Değerlendirmesi:** Ürünün insan sağlığı üzerindeki güvenliliği, uzman bir değerlendirici tarafından hazırlanan raporla belgelenmelidir (Altıokka ve Üner, 2021).

2.4.2. Piyasaya Arz Sonrası Denetim ve Gözetim

Ürün piyasaya çıktıktan sonra TİTCK, halk sağlığını korumak amacıyla iki temel mekanizmayı işletir:

1. Piyasa Gözetimi ve Denetimi: Kurum müfettişleri, eczanelerden marketlere kadar satış noktalarından numuneler alarak ürünlerin mevzuata uygunluğunu ve analiz sonuçlarını denetler. Uygunsuz veya riskli bulunan ürünler için toplatma ve idari para cezası yaptırımları uygulanır.
2. Kozmetovijilans: Bu sistem, ürünün kullanımı sonucu ortaya çıkan ciddi istenmeyen etkilerin (alerjik reaksiyonlar vb.) izlenmesini ve raporlanmasını sağlar (Karataş ve Kayan, 2025). Sağlık profesyonelleri ve üreticiler, karşılaşılan ciddi yan etkileri TİTCK'ya bildirmekle yükümlüdür (Dhiman ve Kumar, 2023).

Türkiye'de kozmesötikler (yani tedavi edici iddiası olan kozmetikler) yasal olarak ayrı bir kategori olarak tanınmamakta; bu tür ürünler de genel Kozmetik Yönetmeliği kapsamında değerlendirilmektedir (Altıokka ve Üner, 2021).

3. KOZMETİKTE NANOTEKNOLOJİNİN ROLÜ

Nanoteknoloji, materyallerin atomik veya moleküler düzeyde (genellikle 1 ila 100 nanometre aralığında) manipüle edilmesini sağlayarak geleneksel kozmetik formülasyonların sınırlarını değiştirmiştir (Gupta vd., 2022; Jeevanandam vd., 2018). Kozmetoloji alanında nanoteknolojik sistemlerin temel amacı aktif bileşenlerin stabilitesini artırmak, çözünürlüğünü iyileştirmek ve en önemlisi cilt bariyerini geçerek hedef katmanlara ulaşmasını sağlamaktır (Gupta vd., 2022; Raj vd., 2012).

3.1. Nanoteknolojinin Sağladığı Temel Avantajlar

Kozmetik formülasyonlarda nanomateryallerin kullanımı, geleneksel ürünlere kıyasla şu kritik üstünlükleri sunar:

3.1.1. Gelişmiş Dermal Penetrasyon

Cildin en dış tabakası olan stratum corneum, pek çok aktif maddenin emilimini engelleyen güçlü bir bariyerdir. Nanopartiküller (NP), yüksek yüzey alanı-hacim oranları sayesinde ciltle daha geniş temas yüzeyi sağlar ve bu bariyeri aşarak aktif maddelerin epidermisin derinliklerine nüfuz etmesine yardımcı olur (Gupta vd., 2022; Raj vd., 2012). Bu süreçte nanopartiküller, cildin karmaşık yapısına uyum sağlayarak hücreler arası boşluklardan veya transappendageal (saç folikülleri ve gözenekler gibi) yollardan geçiş yapabilirler (Alharbi vd., 2021; Chenthamara vd., 2019). Özellikle esnek ve deforme olabilir yapıdaki nanotaşıyıcılar, cilt bariyerini mekanik stres altında bile hasara uğratmadan geçebilme yetenekleriyle, aktif bileşenlerin hedeflenen katmanlara taşınmasında üstün performans sergilerler (Alharbi vd., 2021; Lee ve Kim, 2023).

3.1.2. Aktif Maddelerin Korunması

Vitaminler (örneğin A, C ve E vitaminleri), antioksidanlar (örneğin koenzim Q10, resveratrol) ve bitkisel yağlar gibi hassas bileşenler; ışık, oksijen, nem veya sıcaklık etkisiyle hızla bozunarak etkinliklerini yitirebilirler. Nanoyapılı taşıyıcı sistemler (örn. lipozomlar, nanoemülsiyonlar, katı lipid nanopartikülleri) bu aktif molekülleri dış çevresel faktörlerden izole ederek oksidasyonu ve fotobozunmayı önler (Salas vd., 2023; Tamrakar ve Thakur, 2023). Bu sayede hem ürünlerin raf ömrü uzatılmakta hem de bileşenlerin cilt üzerindeki biyoyararlanımı ve etkinliği artırılmaktadır (Gan vd., 2020; Martel-Estrada vd., 2022).

3.1.3. Kontrollü ve Hedefli Salım

Nanoteknolojik sistemler, içerisindeki aktif maddeyi cildin belirli bir katmanında veya belirli bir süre zarfında yavaşça salacak şekilde tasarlanabilir (Gupta vd., 2022). Bu yaklaşım, tahriş riskini azaltırken etkinin daha uzun süre devam etmesini

sağlar. Özellikle lipozomlar ve niozomlar gibi veziküler taşıyıcılar, hem suda çözünen hem de yağda çözünen bileşenleri hapsederek kontrollü bir salım profili sunarlar (Abu-Huwaj vd., 2023; Choi ve Maibach, 2005; Hua, 2015). İkinci nesil taşıyıcılar olan Katı Lipid Nanopartiküller ve Nanoyapılı Lipid Taşıyıcılar ise katı lipid matris yapıları sayesinde retinol ve peptidler gibi hassas bileşenlerin korunmasını sağlayarak zamana bağlı salımı optimize ederler (Eroğlu vd., 2023; Shidhaye vd., 2008; Yu, 2023). Ayrıca, bazı nanokapsül sistemleri pH, sıcaklık veya cilt yüzeyindeki sürtünme gibi dış uyaranlara duyarlı olacak şekilde tasarlanarak aktif bileşenin sadece ihtiyaç duyulduğu anda serbest bırakılmasına olanak tanır (Casanova ve Santos, 2015).

3.1.4. Estetik ve Duyusal Özelliklerin İyileştirilmesi

Nanoteknoloji, kozmetik formülasyonların estetik ve duyusal niteliklerini optimize ederek kullanıcı memnuniyetini önemli ölçüde artırmaktadır (Gupta vd., 2022). Geleneksel formülasyonlarda sıklıkla karşılaşılan ağır, yapışkan veya ciltte yağlı bir his bırakan doku problemleri, nanoteknolojik taşıyıcı sistemler sayesinde minimize edilmektedir (Tamrakar ve Thakur, 2023). Nanopartiküller, cilde uygulandığında daha hafif, pürüzsüz ve homojen bir yayılım sağlayarak konforlu bir kullanım deneyimi sunar (Rathnasinghe vd., 2024; Tamrakar ve Thakur, 2023). Örneğin, güneş koruyucularda kullanılan geleneksel çinko oksit ve titanyum dioksit ciltte istenmeyen beyaz bir tabaka bırakırken, bunların nano formları ışığı daha az saçarak şeffaf bir görünüm kazandırır (Ferraris vd., 2021; Raj vd., 2012). Ayrıca, bu teknoloji parfüm ve aktif bileşenlerin kontrollü salımını sağlayarak etkilerinin daha uzun süre devam etmesine ve ürünlerin duyusal çekiciliğinin artmasına olanak tanır (Aziz vd., 2019; Foteva, 2023).

3.2. Cilt Bariyeri ve Nüfuz Etme Mekanizmaları

Nanokozmetiklerin etkinliği, cildin karmaşık yapısıyla nasıl etkileşime girdiğine bağlıdır. Nanopartiküller cilde genellikle üç temel yolla nüfuz ederler:

- Hücreler Arası Yol: Lipid bariyerleri arasından geçerek ilerleme.
- Hücre İçi Yol: Doğrudan korneositlerin içinden geçerek penetrasyon.
- Ek Yol: Saç folikülleri, ter bezleri ve gözenekler gibi boşlukları kullanarak cildin alt katmanlarına ulaşma (Gupta vd., 2022).

Özellikle esnek yapılı veziküler sistemler (etozomlar gibi), cildin lipid tabakaları arasında şekil değiştirerek hareket edebilir ve bu sayede geleneksel taşıyıcılara göre çok daha derin katmanlara ulaşabilirler (Gupta vd., 2022).

3.3. Pazar ve Trendler

Günümüzde nanoteknoloji; yaşlanma karşıtı kremlerden güneş koruyuculara, saç bakım ürünlerinden renkli kozmetiklere kadar geniş bir yelpazede kullanılmaktadır. Sektörde "nanosistem" kullanımı, bir ürünün etkinliğini doğrudan kanıtlayan bilimsel bir gösterge olarak kabul edilmekte ve küresel kozmetik pazarında stratejik bir yer tutmaktadır (Ferraris vd., 2021). Nanoteknoloji tabanlı formülasyonların sunduğu yüksek biyoyararlanım, hedeflenmiş salım ve geliştirilmiş duyuşal özellikler, bu teknolojiyi kozmetik endüstrisinde bir büyüme lokomotifine haline getirmiştir (Suthar vd., 2026).

Ancak pazarın gelişimi yalnızca teknolojik yeniliklere değil aynı zamanda güvenlik, sürdürülebilirlik ve yasal düzenlemelere yönelik artan hassasiyete bağlıdır (Suthar vd., 2026). Güncel trendler, özellikle çevresel etkisi düşük, güvenli ve

"yeşil" nanomateryallerin geliştirilmesine odaklanmaktadır (Suthar vd., 2026). Tüketiciler, içerik şeffaflığı ve ürün güvenliği konusunda daha bilinçli hale geldikçe, markalar nanoteknolojik ürünlerinin etkinlik ve güvenlik profillerini bilimsel verilerle desteklemek zorunda kalmaktadır (Suthar vd., 2026). Ayrıca, küresel düzeyde nanomateryallerin kozmetik ürünlerde kullanımına dair uyumlu yasal düzenlemelerin oluşturulması ve toksikolojik profillerinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi, pazarın gelecekteki istikrarı ve güvenilirliği açısından kritik önem taşımaktadır (Dhapte-Pawar vd., 2020; Oliveira vd., 2022).

4. NANOKOZMETİK MATERYAL TÜRLERİ

Kozmetik formülasyonlarda kullanılan nanomateryaller, yapısal özelliklerine ve aktif maddeyi taşıma mekanizmalarına göre temel olarak üç ana grupta sınıflandırılabilir: Veziküler Sistemler, Lipid Partikülleri ve Diğer Nanoyapılar (Ferraris vd., 2021; Gupta vd., 2022).

4.1. Veziküler Taşıyıcı Sistemler

Bu sistemler, genellikle aktif maddeleri koruyan ve cilt bariyerinden geçişi kolaylaştıran kapalı, içi boş küresel yapılardır.

Lipozomlar: Bir veya daha fazla fosfolipid çift tabakasından oluşan mikroskobik veziküllerdir (Gupta vd., 2022). Hem hidrofilik (su seven) hem de lipofilik (yağ seven) aktif maddeleri taşıyabilme yeteneğine sahiptirler (Raj vd., 2012). Biyouyumlu ve biyobozunur olmaları nedeniyle kozmetikte en yaygın kullanılan taşıyıcı sistemlerdir (Gupta vd., 2022).

Niozomlar: Fosfolipidler yerine iyonik olmayan sürfaktanlardan oluşan veziküllerdir. Lipozomlara göre daha stabil olmaları, daha düşük maliyetli üretimleri ve aktif maddenin raf ömrünü uzatma yetenekleri ile öne çıkarlar (Gupta vd., 2022).

Etozomlar: Yüksek konsantrasyonda (%20-45) etanol içeren esnek veziküllerdir. Etanol, cildin stratum corneum tabakasındaki lipid yapısını geçici olarak bozarak vezikülün daha derin katmanlara nüfuz etmesini sağlar (Gupta vd., 2022). Özellikle anti-aging ve akne tedavisi gibi derin penetrasyon gerektiren ürünlerde tercih edilirler.

Transferozomlar: Yapısına "kenar aktifleştirciler" (edge activators) eklenmiş oldukça esnek veziküllerdir. Bu esneklik sayesinde, kendi çaplarından çok daha küçük gözeneklerden bile şekil değiştirerek geçebilirler (Gupta vd., 2022).

4.2. Lipid Esaslı Partiküler Sistemler

Lipid bazlı bu sistemler, özellikle cildi nemlendirme ve aktif maddelerin kontrollü salımını sağlama konusunda üstündür.

Katı Lipid Nanopartiküller (KLN / SLN): Oda sıcaklığında katı halde bulunan lipidlerden oluşan partiküllerdir (Gupta vd., 2022). Aktif maddeyi bir lipid matrisi içine hapsederek oksidasyondan korurlar ve cilt üzerinde oklüzif (nem tutucu) bir tabaka oluşturarak transepidermal su kaybını azaltırlar (Gupta vd., 2022; Raj vd., 2012).

Nanoyapılı Lipid Taşıyıcılar (NLT / NLC): KLN'lerin bir üst versiyonu olarak kabul edilirler. Katı lipidlerin içine belirli miktarda sıvı lipid (yağ) eklenerek oluşturulur. Bu karışık yapı, aktif maddenin depolanma sırasında dışarı sızmasını (drug expulsion) engeller ve taşıma kapasitesini artırır (Ferraris vd., 2021; Gupta vd., 2022).

4.3. Emülsiyon ve Polimerik Sistemler

Nanoemülsiyonlar: Yağ ve su fazının nanometre boyutunda (genellikle 20-200 nm) dağılmasıyla oluşan sistemlerdir (Gupta vd., 2022). Geleneksel emülsiyonların aksine şeffaf veya yarı şeffaf bir görünüme sahiptirler, kinetik olarak

daha stabildirler ve ciltte yağlı bir his bırakmadan hızla emilirler (Ferraris vd., 2021; Gupta vd., 2022).

Nanokristaller: Çözünürlüğü çok düşük olan aktif maddelerin nanometre boyutuna öğütülmesiyle elde edilir. Bu işlem, maddenin yüzey alanını dramatik şekilde artırarak biyoyararlanımı ve emilimi maksimize eder (Gupta vd., 2022).

4.4. İnorganik Nanopartiküller

Özellikle güneş koruyucu ve renkli kozmetiklerde kullanılan metal oksitleri kapsar.

Titanyum Dioksit (TiO₂) ve Çinko Oksit (ZnO): UV ışınlarını yansıtmak ve absorbe etmek amacıyla kullanılırlar. Bu maddelerin nano formda kullanılması, cildin üzerinde beyaz leke kalmasını engelleyerek ürünün estetik kabul edilebilirliğini artırır (Fytianos vd., 2020; Raj vd., 2012). Ancak, bu inorganik partiküllerin biyopersistan (vücutta birikme eğilimli) özellikleri nedeniyle güvenlik değerlendirmeleri titizlikle yapılmaktadır (Jeevanandam vd., 2018).

5. GÜVENLİK VE TOKSİKOLOJİ

Nanoteknoloji kozmetik sektöründe devrim yaratmış olsa da nanopartiküllerin benzersiz fiziksel ve kimyasal özellikleri, bu materyallerin biyolojik sistemlerle etkileşimi konusunda önemli güvenlik endişelerini beraberinde getirmektedir. Bir materyalin "bulk" (makro) formunda güvenli kabul edilmesi, nano boyutunda da güvenli olduğu anlamına gelmez; çünkü boyut küçüldükçe yüzey alanı/hacim oranı artar ve bu durum materyalin kimyasal reaktivitesini ve biyolojik aktivitesini dramatik şekilde değiştirir (Ferraris vd., 2021; Jeevanandam vd., 2018).

5.1. Dermal Penetrasyon ve Sistemik Riskler

Nanokozmetiklerin güvenliğindeki en temel soru, bu partiküllerin canlı deri tabakalarına ulaşip ulaşmadığı ve buradan sistemik dolaşıma karışıp karışmadığıdır.

Sağlıklı Cilt Bariyeri: Mevcut çalışmaların çoğu, özellikle güneş koruyucularda kullanılan TiO_2 ve ZnO gibi çözünmez inorganik NP'lerin sağlıklı bir cildin stratum corneum tabakasını geçemediğini göstermektedir (Fytianos vd., 2020; Henkler vd., 2012).

Hasarlı Cilt Riski: Ancak cildin bariyer bütünlüğünün bozulduğu durumlarda (güneş yanığı, egzama, yaralar veya tıraş sonrası tahriş), NP'lerin dermis tabakasına sızma ve kan dolaşımına geçme riski artmaktadır (Jeevanandam vd., 2018).

Soluma Riski: Toz veya sprey formundaki ürünlerde (nanopudralar, deodorantlar) NP'lerin solunması, akciğer dokusu üzerinden sistemik emilime yol açabileceği için en yüksek riskli uygulama yolu olarak kabul edilir (Henkler vd., 2012).

5.2. Hücresel Düzeyde Toksikite Mekanizmaları

NP'ler hücre içine girdiklerinde çeşitli biyokimyasal hasarlara yol açabilirler:

Oksidatif Stres: NP'lerin en yaygın toksisite mekanizması, hücre içinde Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) aşırı üretimine neden olmalarıdır. Bu durum hücre zarı hasarına, protein bozulmalarına ve inflamasyona yol açar (Ferraris vd., 2021; Jeevanandam vd., 2018).

Genotoksisite: Bazı nanomateryallerin hücre çekirdeğine nüfuz ederek DNA yapısında hasara yol açabileceği ve mutajenik etkiler gösterebileceği rapor edilmiştir (Jeevanandam vd., 2018).

Biyopersistans: Çözünmeyen veya biyolojik olarak parçalanamayan NP'ler (karbon nanotüpler veya bazı metal

oksitler), karaciğer, dalak veya lenf düğümleri gibi organlarda birikerek kronik toksisite riski oluşturabilir (Fytianos vd., 2020; Jeevanandam vd., 2018).

5.3. Çevresel Etkiler ve Ekotoksikoloji

Nanokozmetiklerin güvenliği sadece insan sağlığıyla sınırlı değildir. "Durulanan" (wash-off) ürünler (şampuanlar, temizleyiciler) ve güneş kremleri aracılığıyla tonlarca nanopartikül su ekosistemlerine karışmaktadır (Ferreira vd., 2023).

Özellikle nano-gümüş (anti-bakteriyel amaçlı) ve metal oksitlerin sucul organizmalar (algler, balıklar) üzerinde toksik etkilere sebep olduğu ve biyobirikim yoluyla gıda zincirine girdiği saptanmıştır (Ferreira vd., 2023; Jeevanandam vd., 2018).

5.4. Güvenlik Değerlendirmesinde Zorluklar

Avrupa Birliği ve Türkiye'deki kozmetik yönetmelikleri, bitmiş ürünler ve içerikler üzerinde hayvan deneylerini kesin olarak yasaklamıştır (Altıokka ve Üner, 2021; Henkler vd., 2012). Bu durum, nanokozmetiklerin güvenliğini test etmek için geleneksel yöntemlerin yerine *in vitro* (hücre kültürü) modelleri, *ex vivo* (deri eksplantları) ve *in silico* (bilgisayar tabanlı modelleme) yöntemlerinin geliştirilmesini ve validasyonunu zorunlu kılmaktadır (Fytianos vd., 2020; Köse vd., 2016).

6. SONUÇ

Sonuç olarak, nanoteknoloji kozmetik biliminde köklü bir dönüşümü tetiklemiş durumdadır. Geleneksel kozmetolojiden modern nanoteknolojik uygulamalara geçiş sürecinde, tarihsel gelişim ve multidisipliner bilimsel temeller önemli bir rol oynamaktadır. Avrupa Birliği, Amerika Birleşik Devletleri ve Türkiye gibi otoritelerin oluşturduğu düzenleyici çerçeveler, nanokozmetik ürünlerin güvenliğini ve kalitesini güvence altına

almayı hedeflemektedir. Veziküler, lipid esaslı ve inorganik nanotaşıyıcı sistemler, cilt bariyerini aşma ve aktif bileşikleri hedef bölgeye ulaştırma konusunda üstün performans sergilemektedir. Bu teknolojik ilerlemeler, dermal penetrasyon riskleri, hücrel toksisite ve ekotoksikolojik etkiler gibi güvenlik endişelerini de beraberinde getirmektedir. İnovasyon ile güvenlik arasındaki denge, nanokozmetiklerin gelecekteki pazar trendlerini ve tüketici güvenini belirleyecek en kritik faktör olacaktır.

KAYNAKÇA

- Abu-Huwaij, R., Alkarawi, A., Salman, D., & Alkarawi, F. (2023). Exploring the use of niosomes in cosmetics for efficient dermal drug delivery. *Pharmaceutical Development and Technology*, 28(7), 708–718. <https://doi.org/10.1080/10837450.2023.2233613>
- Akram, A., Singh, I., & Chauhan, S. B. (2025). Navigating Global Cosmetics Compliance: A Comparative Analysis of India's Cosmetics Rules 2020 with International Standards. *Current Drug Research Reviews*, 17. <https://doi.org/10.2174/0125899775377516250826002729>
- Alharbi, W. S., Almughem, F. A., Almehmady, A. M., Jarallah, S. J., Alsharif, W. K., Alzahrani, N. M., & Alshehri, A. A. (2021). Phytosomes as an Emerging Nanotechnology Platform for the Topical Delivery of Bioactive Phytochemicals. *Pharmaceutics* 2021, Vol. 13, Page 1475. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS13091475>
- Altıokka, İ., & Üner, M. (2021). Safety in Cosmetics and Cosmetovigilance, Current Regulations in Türkiye. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19(5), 610–617. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.40697>
- Aziz, Z. A. A., Nasir, H. M., Ahmad, A., Setapar, S. H. M., Peng, W. L., Chuo, S. C., Khatoon, A., Umar, K., Yaqoob, A. A., & Ibrahim, M. N. M. (2019). Role of Nanotechnology for Design and Development of Cosmeceutical: Application in Makeup and Skin Care. *Frontiers in Chemistry*, 7, 739–739. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00739>
- Casanova, F., & Santos, L. (2015). Encapsulation of cosmetic active ingredients for topical application – a review. *Journal of Microencapsulation*, 33(1), 1–17. <https://doi.org/10.3109/02652048.2015.1115900>

- Chenthamara, D., Sadhasivam, S., Ramakrishnan, S. G., Krishnaswamy, S., Essa, M. M., Lin, F., & Qoronfleh, M. W. (2019). Therapeutic efficacy of nanoparticles and routes of administration. *Biomaterials Research*, 23(1), 20–20. <https://doi.org/10.1186/s40824-019-0166-x>
- Choi, M., & Maibach, H. I. (2005). Liposomes and Niosomes as Topical Drug Delivery Systems. *Skin Pharmacology and Physiology*, 18(5), 209–219. <https://doi.org/10.1159/000086666>
- Dey, A., & Dubey, S. K. (2023). Cosmetics science and skin care (pp. 1–15). <https://doi.org/10.1201/9781003319146-1>
- Dhapte-Pawar, V., Kadam, S., Shai, S., & Kenjale, P. (2020). Nanocosmeceuticals: Facets and Aspects. *Future Science OA*, 6(10). <https://doi.org/10.2144/fsoa-2019-0109>
- Dhiman, K., & Kumar, R. (2023). Cosmetic Surveillance: An update and comprehensive Review. *International Journal of Drug Regulatory Affairs*, 11(1), 71–75. <https://doi.org/10.22270/ijdra.v11i1.587>
- Dréno, B., Araviiskaia, E., Berardesca, E., Bieber, T., Hawk, J. L. M., Sánchez-Viera, M., & Wolkenstein, P. (2014). The science of dermocosmetics and its role in dermatology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28(11), 1409–1417. <https://doi.org/10.1111/jdv.12497>
- Eapen, B. R. (2009). Research in Cosmetic Dermatology: Reconciling medicine with business. In Munich Personal RePEc Archive (Ludwig Maximilian University of Munich). Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Eroğlu, C., Sinani, G., & Ülker, Z. (2023). Current State of Lipid Nanoparticles (SLN and NLC) for Skin Applications.

- Current Pharmaceutical Design, 29(21), 1632–1644.
<https://doi.org/10.2174/1381612829666230803111120>
- Ferraris, C., Rimicci, C., Garelli, S., Ugazio, E., & Battaglia, L. (2021). Nanosystems in Cosmetic Products: A Brief Overview of Functional, Market, Regulatory and Safety Concerns. *Pharmaceutics*, 13(9), 1408–1408.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091408>
- Ferreira, L., Pires, P. C., Fonseca, M., Costa, G., Giram, P., Mazzola, P. G., Bell, V., Mascarenhas-Melo, F., Veiga, F., & Paiva-Santos, A. C. (2023). Nanomaterials in Cosmetics: An Outlook for European Regulatory Requirements and a Step Forward in Sustainability. *Cosmetics*, 10(2), 53–53.
<https://doi.org/10.3390/cosmetics10020053>
- Ferreira, M., Matos, A. R., Couras, A., Marto, J., & Ribeiro, H. M. (2022). Overview of Cosmetic Regulatory Frameworks around the World. *Cosmetics*, 9(4), 72–72.
<https://doi.org/10.3390/cosmetics9040072>
- Foteva, T. (2023). Nanotechnology In The Cosmetic Industry (Review). *Journal of Chemical Technology and Metallurgy*, 59(1), 3–14. <https://doi.org/10.59957/jctm.v59.i1.2024.1>
- Fytianos, G., Rahdar, A., & Kyzas, G. Z. (2020). Nanomaterials in Cosmetics: Recent Updates. *Nanomaterials*, 10(5), 979–979. <https://doi.org/10.3390/nano10050979>
- Gan, L., Deng, J., Hu, L., Lu, W., Cui, D., & Zhang, W. (2020). The Microstructure of Nanocarrier System and its Application in Cosmetics. *Nano LIFE*, 10(4), 2040012–2040012. <https://doi.org/10.1142/s1793984420400127>
- Gupta, V., Mohapatra, S., Mishra, H., Farooq, U., Kumar, K., Ansari, M. J., Aldawsari, M. F., Alalaiwe, A., Mirza, Mohd. A., & Iqbal, Z. (2022). Nanotechnology in Cosmetics and

- Cosmeceuticals—A Review of Latest Advancements. *Gels*, 8(3), 173–173. <https://doi.org/10.3390/gels8030173>
- Henkler, F., Tralau, T., Tentschert, J., Kneuer, C., Haase, A., Platzek, T., Luch, A., & Götz, M. E. (2012). Risk assessment of nanomaterials in cosmetics: a European union perspective. *Archives of Toxicology*, 86(11), 1641–1646. <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0944-x>
- Hua, S. (2015). Lipid-based nano-delivery systems for skin delivery of drugs and bioactives. *Frontiers in Pharmacology*, 6, 219–219. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00219>
- Jeevanandam, J., Barhoum, A., Chan, Y. S., Dufresne, A., & Danquah, M. K. (2018). Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 9, 1050–1074. <https://doi.org/10.3762/bjnano.9.98>
- Karataş, Y., & Kayan, G. T. (2025). Farmakovijilans Önemi: Kozmetovijilans. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 34(3), 209–212. <https://doi.org/10.17827/aktd.1687716>
- Köse, Ö., Sabuncuoğlu, S., Erkekoğlu, P., & Gümüşel, B. K. (2016). The Methods for Evaluation of Skin Irritation/Corrosion Potentials. *DergiPark* (Istanbul University). Retrieved June 2026, from <https://dergipark.org.tr/en/pub/hujpharm/article/638405>
- Lee, H. J., & Kim, M. (2023). Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*. <https://doi.org/10.3390/IJMS241713313>,
- Martel-Estrada, S.-A., Morales-Cardona, A.-I., Vargas-Requena, C.-L., Rubio-Lara, J.-A., Martínez-Pérez, C.-A., & Jiménez-Vega, F. (2022). Delivery systems in

- nanocosmeceuticals. *Reviews On Advanced Materials Science*, 61(1), 901–930. <https://doi.org/10.1515/rams-2022-0282>
- Mohiuddin, A. K. (2019). Cosmetics in use: a pharmacological review. *Journal of Dermatology & Cosmetology*, 3(2), 50–67. <https://doi.org/10.15406/jdc.2019.03.00115>
- Nyazema, N. Z., Jonathan, T. C., & Kumar, P. O. (2023). Nanomedicine and regulatory science: the challenges in Africa. *Frontiers in Biomaterials Science*, 2. <https://doi.org/10.3389/fbiom.2023.1184662>
- Oliveira, C., Coelho, C., Teixeira, J. A., Ferreira-Santos, P., & Botelho, C. (2022). Nanocarriers as Active Ingredients Enhancers in the Cosmetic Industry—The European and North America Regulation Challenges. *Molecules*, 27(5), 1669–1669. <https://doi.org/10.3390/molecules27051669>
- Raj, R. K., & Chandrul, K. K. (2016). Regulatory Requirements for Cosmetics in Relation with Regulatory Authorities in India against US, Europe, Australia and Asean Countries. *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*, 4(5), 1332–1341. <https://doi.org/10.21276/ijprhs.2016.05.01>
- Raj, S., Jose, S., Sumod, U., & Sabitha, M. (2012). Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 4(3), 186–186. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.99016>
- Rathnasinghe, N., Kaushani, K. G., Rajapakshe, P. S., Silva, A. D., Jayasinghe, R., Liyanage, R. N., Tissera, N. D., Wijesena, R. N., & Priyadarshana, G. (2024). Current Trends on Unique Features and Role of Nanomaterials in Personal Care Products. *Cosmetics*, 11(5), 152–152. <https://doi.org/10.3390/cosmetics11050152>

- Rigat, M., Vallès, J., D'Ambrosio, U., Gras, A., Iglésias, J., & Garnatje, T. (2015). Plants with topical uses in the Ripollès district (Pyrenees, Catalonia, Iberian Peninsula): Ethnobotanical survey and pharmacological validation in the literature. *Journal of Ethnopharmacology*, 164, 162–179. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.01.055>
- Salas, M. F., Porrás, P. C., Vargas, M. J. C., Molina, J. A. P., Rojas, M. C., & Redondo, G. M. (2023). Nanotechnological Applications in Dermocosmetics. *European Journal of Pharmaceutical Research*, 3(1), 1–7. <https://doi.org/10.24018/ejpharma.2023.3.1.38>
- Shidhaye, S., Vaidya, R., Sutar, S., Patwardhan, A., & Kadam, V. J. (2008). Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers – Innovative Generations of Solid Lipid Carriers. *Current Drug Delivery*, 5(4), 324–331. <https://doi.org/10.2174/156720108785915087>
- Suárez, B. A. D. L. H. (2021). Aspectos etimológicos e históricos de la Cosmetología y su significado / pág. 22-33. 2(3). <https://innovacionestetica.indecasar.org/revista/index.php/innest/article/view/33>
- Suthar, M., Malik, A., & Marwal, A. (2026). Role of nanotechnology in cosmetic development and skin care. *Next Nanotechnology*, 9, 100422–100422. <https://doi.org/10.1016/j.nxnano.2026.100422>
- Tamrakar, G., & Thakur, S. S. (2023). Nanotechnology's Application in Cosmetics: Dermatology and Skin Care Items. *Migration Letters*, 20, 1–18. <https://doi.org/10.59670/ml.v20is13.6262>
- Yu, L. (2023). Principle and Application of Lipid Nanoparticles in Cosmetics. *Applied and Computational Engineering*,

24(1), 231–236. <https://doi.org/10.54254/2755-2721/24/20230714>

YEŞİL KOZMETİK FORMÜLASYONLARI VE SÜRDÜRÜLEBİLİR BİLEŞENLERDE YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR

Nurseli SAYLAM¹

1. GİRİŞ

Geleneksel kozmetik endüstrisi yakın geçmişe kadar formülasyon süreçlerinde öncelikli olarak performansı maksimize etme ve üretim maliyetlerini minimize etme stratejisine odaklanmıştır (Luengo vd., 2023). Bu doğrultuda petrol türevleri, sentetik polimerler ve kalıcı kimyasal ajanlar yaygın şekilde kullanılmış ancak bu bileşenlerin çevreye ve insan sağlığına olan uzun vadeli etkileri göz ardı edilmiştir (Luengo vd., 2023). Günümüzde ise artan çevre bilinci, küresel iklim krizi ve tüketicilerin güvenli içerik talepleri, endüstriyi köklü bir paradigma değişimine zorlayarak "Yeşil Kozmetik" hareketinin doğmasını sağlamıştır (Rocca vd., 2022; Varshney vd., 2025).

Modern literatürde yeşil kozmetik; sadece bitkisel ham maddelerin kullanıldığı bir ürün grubu olarak değil, formülasyonun tasarımdan başlayarak ham madde tedarikine, üretim süreçlerinden tüketici sonrasındaki bertaraf aşamasına kadar tüm yaşam döngüsünde çevresel yükü minimize etmeyi hedefleyen bütünsel bir ekosistem olarak tanımlanmaktadır (Martins ve Marto, 2023; Rocca vd., 2022). Bu yaklaşım; ham maddelerin düşük çevresel etkiye sahip yenilenebilir kaynaklardan etik bir şekilde tedarik edilmesini, üretim süreçlerinde enerji ve su verimliliğinin artırılmasını ve kullanım

¹ Dr. Ecz., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0000-5080-2747.

sonrasında atık yönetimi süreçlerinin döngüsel ekonomi prensipleriyle optimize edilmesini zorunlu kılar (Martins ve Marto, 2023; Sasounian vd., 2024). Bu disiplin sadece "doğal" veya "organik" içerik kullanımıyla sınırlı kalmayıp ekosisteme zarar vermeyen, biyobozunur ve yüksek katma değerli aktif maddelerin formülasyonlarda tercih edilmesini odak noktasına alarak ürünün çevresel profilini iyileştirmeyi amaçlar (Luengo vd., 2023; Varshney vd., 2025).

Öte yandan "Clean Beauty (temiz güzellik)" akımı, kozmetik endüstrisinde içerik şeffaflığına olan tüketici talebinin yükselmesiyle ivme kazanmıştır (Varshney vd., 2025; Xue, 2026). Tüketicilerin formülasyonlarda kullanılan maddelerin güvenlik profilleri, potansiyel toksikolojik etkileri ve çevresel ayak izleri konusunda daha bilinçli hale gelmesi, bu akımı niş bir pazarlama stratejisinden çıkararak ana akım kozmetik sektörünün merkezine taşımıştır (Lee ve Shin, 2026; Shim vd., 2024; Varshney vd., 2025). Bugün "Clean Beauty" sadece potansiyel olarak zararlı kimyasallardan arındırılmış ürünleri değil, aynı zamanda etik üretim standartlarını ve markaların tüketiciye karşı dürüst, şeffaf iletişimini de içeren, geniş kapsamlı bir tüketici beklentisi haline gelmiştir (Lee ve Kwon, 2022; Xue, 2026).

Kozmetik literatüründe ve pazarlama faaliyetlerinde "yeşil", "doğal", "organik" ve "clean beauty" terimleri sıklıkla birbirinin yerine kullanılsa da bu kavramlar arasında akademik ve yasal açıdan net çizgiler bulunmaktadır (Kalil vd., 2022; Luengo vd., 2023). Bu ayrımların doğru yapılması, formülasyon stratejilerinin belirlenmesi açısından kritiktir:

- **Doğal Kozmetikler:** Temel olarak bitkisel, hayvansal veya mineral kaynaklardan elde edilen bileşenleri içerir (Shimul vd., 2021). Ancak bir bileşenin "doğal" olması, onun sürdürülebilir olduğu anlamına gelmez. Örneğin, nesli tükenmekte olan bir bitkinin

kontROLSÜZCE DOĞADAN TOPLANMASI veya karbon ayak izi çok yüksek yöntemlerle taşınması ürünü doğal kılsa da "yeşil" veya "sürdürülebilir" kılmamaktadır (Luengo vd., 2023).

- **Organik Kozmetikler:** Doğal kozmetiklere kıyasla çok daha katı ve yasal olarak regüle edilmiş bir tanıma sahiptir. Bir ürünün organik sayılabilmesi için içeriğindeki bileşenlerin sentetik gübreler, genetiği değiştirilmiş organizmalar ve pestisitler kullanılmadan, sertifikalı organik tarım yöntemleriyle üretilmiş olması gerekir (Shimul vd., 2021). USDA veya COSMOS gibi otoriteler ürünlerin organik etiket alabilmesi için belirli bir minimum içerik yüzdesi şartı koşmaktadır (Rocca vd., 2022; Shimul vd., 2021).
- **Clean Beauty:** Formülasyonda insan vücuduna veya çevreye zarar verme potansiyeli olan ya da uzun vadeli etkileri henüz tam olarak bilinmeyen "şüpheli" kimyasalların (parabenler, sülfatlar, fitalatlar vb.) tamamen dışlandığı (kara liste/dirty list) ürün felsefesidir. Odak noktası toksisiteden kaçınmaktır (Kalil vd., 2022).
- **Yeşil ve Sürdürülebilir Kozmetikler:** Tüm bu kavramları kapsayan en geniş şemsiyedir. Yeşil kozmetik, içeriklerin doğal veya organik olmasının ötesinde; üretimde Yeşil Kimya ilkelerinin uygulanmasını, biyoçeşitliliğin korunmasını, adil ticaret (fair-trade) esaslarını ve ekosisteme minimum zarar verilmesini şart koşar (Franca ve Ueno, 2020; Martins ve Marto, 2023).

2. YEŞİL KİMYA İLKELERİ

Yeşil Kimya ilkeleri, kozmetik ürünlerin ham madde sentezinden son ürüne kadar olan süreçte çevresel yükü azaltmak için bir yol haritası sunar (Rocca vd., 2022; Varshney vd., 2025). Bu 12 kuralın her birinin kozmetik formülasyonlardaki karşılığı şu şekildedir:

2.1. Atıkların Önlenmesi

Atığı oluştuğu anda temizlemek yerine, en başından oluşmasını engellemek temel hedeftir (Varshney vd., 2025). Kozmetik üretiminde bu, üretim hatlarında yan ürün oluşumunun minimize edilmesi ve üretim sonrasında tank temizliğinde kullanılan su miktarının azaltılması anlamına gelir (Sasounian vd., 2024).

2.2. Atom Ekonomisi

Sentez sürecinde kullanılan tüm başlangıç maddelerinin mümkün olan en yüksek oranda nihai ürünün yapısına dahil edilmesini öngörür (Varshney vd., 2025). Kozmetikte aktif madde sentezlenirken ne kadar az "çöp" atom dışarı atılırsa, süreç o kadar verimli kabul edilir.

2.3. Daha Az Tehlikeli Kimyasal Sentezler

Sentetik yöntemler, insan sağlığına ve çevreye çok az toksisite gösteren veya hiç göstermeyen maddeler kullanacak ve üretecek şekilde tasarlanmalıdır (Varshney vd., 2025). Örneğin, bir parfüm bileşeni sentezlenirken zehirli reaktifler yerine biyolojik kökenli daha güvenli alternatifler tercih edilmelidir.

2.4. Daha Güvenli Kimyasalların Tasarlanması

Kimyasal ürünler, işlevlerini (örneğin iyi bir koruyucu veya iyi bir renk verici olma) sürdürürken toksisiteleri en aza indirilecek şekilde tasarlanmalıdır (Rocca vd., 2022; Varshney

vd., 2025). Bu ilke, kozmetik güvenilirlik değerlendirmesinin temelini oluşturur.

2.5. Daha Güvenli Çözücüler ve Yardımcı Maddeler

Formülasyonlarda ve üretim süreçlerinde çözücülerin (solventler) kullanımını mümkünse ortadan kaldırılmalı veya su, alkol gibi zararsız çözücüler ya da bitkisel kökenli biyolojik çözücüler seçilmelidir (Sasounian vd., 2024; Varshney vd., 2025). Uçucu organik bileşiklerin kullanımından kaçınılması bu ilkenin gereğidir.

2.6. Enerji Verimliliği İçin Tasarım

Üretim süreçlerinin enerji gereksinimleri çevresel ve ekonomik etkileri açısından değerlendirilmeli ve minimize edilmelidir (Varshney vd., 2025). Kozmetikte bu ilkenin en somut örneği "Soğuk Proses" üretimidir; yani emülsiyonların yüksek sıcaklıklara (70-80°C) ısıtılmadan, oda sıcaklığında karıştırılarak elde edilmesidir (Sasounian vd., 2024).

2.7. Yenilenebilir Ham Madde Kullanımı

Teknik ve ekonomik olarak mümkün olduğu sürece, tükenen (petrol esaslı) kaynaklar yerine yenilenebilir (bitkisel, hayvansal veya biyoteknolojik) ham maddeler tercih edilmelidir (Luengo vd., 2023; Varshney vd., 2025). Örneğin, mineral yağlar (petrol türevi) yerine bitkisel yağlar veya şeker kamışından elde edilen skualen kullanımı bu ilkeye uygundur.

2.8. Türevlerin Azaltılması

Gereksiz türevlendirme (koruma gruplarının kullanılması, geçici modifikasyonlar vb.) süreçleri ek reaktif kullanımına ve atık oluşumuna neden olduğu için en aza indirilmelidir (Varshney vd., 2025). Doğrudan ve basit sentez yolları her zaman daha "yeşil" kabul edilir.

2.9. Kataliz

Katalitik reaktifler (mümkün olduğunca seçici olanlar), stokiyometrik reaktiflere göre üstündür (Varshney vd., 2025). Kozmetik içerik üretiminde enzimlerin (biyokatalizörlerin) kullanılması, reaksiyonların daha düşük sıcaklıklarda ve daha spesifik sonuçlarla gerçekleşmesini sağlayarak verimliliği artırır.

2.10. Bozunma İçin Tasarım

Kozmetik içerikler, işlevlerini tamamladıktan sonra çevrede birikmemeli; zararsız ürünlere parçalanarak doğaya geri dönebilmelidir (Martins ve Marto, 2023; Varshney vd., 2025). Özellikle durulanan ürünlerde (şampuan vb.) kullanılan sürfaktanların sudaki mikroorganizmalar tarafından kolayca parçalanabilir (biyobozunur) olması bu ilke için hayatidir (Martins ve Marto, 2023).

2.11. Kirliliğin Önlenmesi İçin Gerçek Zamanlı Analiz

Tehlikeli maddelerin oluşumundan önce süreci izlemek ve kontrol etmek için analitik metodolojilerin geliştirilmesi gerekir (Varshney vd., 2025). Üretim anında yapılan anlık ölçümlerle hatalı parti (batch) oluşumunun önüne geçilmesi büyük miktarda ham madde israfını engeller.

2.12. Kazaların Önlenmesi İçin Doğası Gereği Daha Güvenli Kimya

Süreçte kullanılan maddeler ve bu maddelerin formları; patlama, yangın ve zararlı salınım gibi kimyasal kaza potansiyelini en aza indirecek şekilde seçilmelidir (Varshney vd., 2025). Bu hem fabrika çalışanlarının güvenliğini hem de tesis çevresindeki ekosistemin korunmasını sağlar.

3. SÜRDÜRÜLEBİLİR İÇERİK YÖNETİMİ VE İLERİ DÖNÜŞÜM

Kozmetik endüstrisinde ham madde yönetimi, "yeşil" dönüşümün en somut görüldüğü alandır. Geleneksel yaklaşımlar genellikle bir içeriğin sadece performansına odaklanırken, sürdürülebilir içerik yönetimi bu içeriğin ekosistem üzerindeki etkisini, biyoçeşitliliği koruma potansiyelini ve döngüsel ekonomiye katkısını bir bütün olarak ele alır (Rocca vd., 2022; Sasounian vd., 2024).

3.1. Ham Madde Tedariğinde Sürdürülebilirlik ve İzlenebilirlik

Bir bileşenin sürdürülebilir kabul edilmesi için tedarik zincirinin şeffaf ve izlenebilir olması şarttır (Rocca vd., 2022).

- **Biyoçeşitliliğin Korunması:** Bazı popüler kozmetik içerikleri (örneğin sandal ağacı ya da bazı nadir orkide türleri), kontrolsüzce doğadan toplandığında ekosistem dengesini bozma riski taşır (Luengo vd., 2023). Sürdürülebilir yönetim, bu bitkilerin yabani popülasyonlarına zarar vermeden, kontrollü tarım alanlarında veya sürdürülebilir ormancılık sertifikalarıyla üretilmesini zorunlu kılar (Martins ve Marto, 2023).
- **Adil Ticaret:** Ham maddenin üretildiği bölgedeki yerel iş gücünün haklarının korunması, çocuk işçi çalıştırılmaması ve üreticiye emeğinin karşılığının adil bir şekilde ödenmesi, sosyal sürdürülebilirliğin bir parçasıdır (Rocca vd., 2022).

3.2. Kozmetikte İleri Dönüşüm: Atıktan Aktif Maddeye

İleri dönüşüm, kozmetik sektöründe son yılların en dikkat çekici akademik ve endüstriyel trendlerinden biridir. Bu

yaklaşım, gıda ve tarım endüstrisinin "atık" veya "yan ürün" olarak gördüğü materyalleri, yüksek katma değerli kozmetik aktif maddelere dönüştürmeyi hedefler (Sasounian vd., 2024). Bu sayede yeni bir ham madde üretmek için gerekli olan su, arazi ve enerji tüketimi ortadan kalkarken, gıda atıklarının çevreye verdiği yük azaltılır (Varshney vd., 2025).

İleri dönüşümün başarılı örnekleri literatürde şu şekilde yer almaktadır:

- Meyve Posaları ve Çekirdekleri: Meyve suyu endüstrisinden arta kalan üzüm, elma ve ahududu posaları; antioksidan özellikli polifenoller, vitaminler ve doğal yağlar açısından oldukça zengindir (Sasounian vd., 2024). Örneğin, şarap üretiminden kalan üzüm çekirdeklerinden (pomace) elde edilen resveratrol, yaşlanma karşıtı ürünlerde güçlü bir aktif bileşen olarak kullanılmaktadır.
- Kahve Atıkları: Kahve dükkanlarından ve kahve üreticilerinden toplanan kullanılmış kahve taneleri, içerisindeki kafein ve yağ asitleri nedeniyle vücut peelinglerinde ve selülit karşıtı kremlerde yeniden hayat bulur.
- Narenciye Kabukları: Portakal ve limon kabuklarından soğuk pres yöntemiyle elde edilen uçucu yağlar ve pektinler, hem ürünlere doğal koku verir hem de formülasyonun yapısını stabilize eder.
- Zeytin Yan Ürünleri: Zeytinyağı üretiminin yan ürünü olan zeytin yaprakları ve meyve suyu, cilt bariyerini onarıcı etkisi bilinen yüksek konsantrasyonda oleuropein ve skualen içerir (Sasounian vd., 2024).

3.3. Biyoteknolojik Elde Etme ve Bitki Hücre Kültürü

Geleneksel tarımın yarattığı çevresel baskıyı azaltmak için biyoteknoloji, yeşil kozmetiğin kurtarıcısı olarak konumlanmaktadır.

- Bitki Hücre Kültürü Teknolojisi: Nadir veya nesli tehlikede olan bitkilerin sadece küçük bir parçasından alınan hücreler, laboratuvar ortamındaki biyoreaktörlerde çoğaltılır (Sasounian vd., 2024). Bu sayede toprağa, mevsime veya pestisitlere ihtiyaç duyulmadan bitkinin en saf ve güçlü aktif maddeleri (örneğin kök hücreler) standart bir kalitede üretilebilir (Luengo vd., 2023).
- Fermantasyon: Mikroorganizmalar (maya, bakteri vb.) kullanılarak bitkisel kaynaklardan yeni ve daha etkili moleküllerin sentezlenmesi sürecidir (Varshney vd., 2025). Fermantasyon yoluyla elde edilen içerikler (örneğin fermente hyaluronik asit veya probiyotikler), cildin mikrobiyom dengesini koruma konusunda geleneksel içeriklere göre daha üstün performans sergileyebilmektedir.

4. YENİLİKÇİ FORMÜLASYON

YAKLAŞIMLARI: SUSUZ KOZMETİKLER

Geleneksel kozmetik formülasyonlarında su, hacimce en büyük bileşeni oluşturur ve genellikle ürünün %70-90'ını kapsar (Sasounian vd., 2024). Bu yüksek su oranı, ürünün raf ömrünü uzatmak için koruyucu maddelerin kullanımını zorunlu kılar, nakliye sırasında karbon emisyonunu artırır ve üretimde büyük miktarda su tüketimine neden olur (Rocca vd., 2022; Sasounian vd., 2024). Susuz Kozmetikler bu sorunları çözmek amacıyla geliştirilen ve su içermeyen veya suyun tüketici tarafından

eklendiği yenilikçi formülasyon yaklaşımlarıdır (Sasounian vd., 2024).

4.1. Susuz Kozmetiklerin Çevresel ve Teknik Avantajları

Su içermeyen formülasyonlar, sürdürülebilirlik açısından çok sayıda avantaj sunar:

- **Koruyucu İhtiyacının Minimize Edilmesi:** Su, mikroorganizmaların üremesi için ideal bir ortamdır. Su içermeyen formülasyonlarda, koruyucu maddelerin (parabenler, fitalatlar vb.) kullanımına gerek kalmaz veya çok düşük dozlarda kullanılır (Sasounian vd., 2024). Bu durum, ürünün “clean beauty” kriterlerine daha kolay uymasını sağlar.
- **Nakliye ve Depolama Verimliliği:** Su içermeyen ürünler, geleneksel sıvı ürünlere göre çok daha hafiftir ve daha az yer kaplar (Sasounian vd., 2024). Bu durum, lojistik süreçlerinde karbon emisyonunu azaltır ve depolama maliyetlerini düşürür.
- **Su Tasarrufu:** Üretim aşamasında su kullanımının minimize edilmesi, küresel su krizi bağlamında önemli bir çevresel katkı sağlar (Rocca vd., 2022).
- **Aktif Madde Konsantrasyonu:** Su çıkarıldığında, formülasyondaki aktif maddelerin konsantrasyonu artar ve ürünün etkinliği yükselir.

4.2. Katı Formülasyonlar

Susuz kozmetiklerin en yaygın ve tanınmış kategorisi, katı formdaki ürünlerdir:

- **Katı Şampuanlar ve Duş Jelleri:** Geleneksel sıvı şampuanların aksine, su içermeyen, bitkisel kökenli sürfaktanlar, yağlar ve esansiyel yağların sıkıştırılarak

oluşturulduğu sabun benzeri bloklardır (Sasounian vd., 2024). Bu ürünler, kullanım sırasında suyla temas ettiğinde köpürür ve işlevini yerine getirir. Plastik şişe kullanımını ortadan kaldırarak ambalaj atıklarını azaltırlar.

- Bar Sabunlar: Geleneksel sabunların modern ve sürdürülebilir versiyonlarıdır. Özellikle yüz temizleme, vücut yıkama ve tıraş sabunları olarak kullanılırlar (Sasounian vd., 2024).
- Stick Formundaki Nemlendiriciler: Deodorantlar, vücut buterleri ve nemlendiriciler, katı bir matris içinde formüle edilerek stick (çubuk) formunda sunulur (Sasounian vd., 2024). Bu form, ürünün taşınabilirliğini artırır ve ambalaj atıklarını minimize eder.

4.3. Toz Formülasyonlar

Toz formülasyonlar, ürünün su ile karıştırılarak aktive edildiği sistemlerdir:

- Toz Temizleyiciler ve Maskeler: Aktif maddeler (kil, bitkisel tozlar, vitaminler vb.) kuru bir toz formunda paketlenir. Tüketici, ürünü kullanmadan önce suyla karıştırarak bir macun veya emülsiyon oluşturur. Bu yaklaşım, ürünün raf ömrünü uzatır ve koruyucu ihtiyacını ortadan kaldırır.
- Toz Şampuanlar: Özellikle seyahat için tasarlanmış, su ile karıştırılarak kullanılan şampuan tozlarıdır (Sasounian vd., 2024).

4.4. Yağ Bazlı ve Balsam Formülasyonları

Su içermeyen formülasyonlar sadece katı veya toz formlarda değil, yağ bazlı sistemlerde de kullanılır:

- Yağ Temizleyiciler: Su içermeyen, bitkisel yağların karışımından oluşan yüz temizleyicilerdir. Bu ürünler, makyajı ve kirleri yağ bazlı olarak çözer ve suyla durulanır.
- Balsamlar: Su içermeyen, yağlar ve balmumlarının karışımından oluşan yoğun nemlendiricilerdir (Sasounian vd., 2024). Özellikle dudak bakımı, el bakımı ve vücut bakımı için kullanılırlar.

4.5. Formülasyon Zorlukları ve Çözümler

Susuz kozmetiklerin geliştirilmesi, formülasyon mühendisleri için benzersiz zorluklar sunar:

- Stabilite Sorunları: Su olmadan, emülsiyonların stabilitesini sağlamak zordur. Bu sorunu çözmek için, alternatif taşıyıcı sistemler (örneğin yağ bazlı sistemler veya katı matrisler) kullanılır.
- Kullanım Deneyimi: Katı veya toz formdaki ürünler, tüketicilerin alışkın olduğu sıvı ürünlerden farklı bir kullanım deneyimi sunar. Bu sorunu çözmek için, ürünlerin köpürme özellikleri, yayılma kolaylığı ve ciltteki hissi optimize edilir.
- Aktif Madde Çözünürlüğü: Su olmadan, bazı aktif maddelerin çözünürlüğü azalabilir (Sasounian vd., 2024). Bu sorunu çözmek için, aktif maddelerin yağda çözünür formları veya alternatif taşıyıcı sistemler kullanılır.

5. AMBALAJ VE DÖNGÜSEL EKONOMİ

Kozmetik endüstrisinde sürdürülebilirlik, sadece formülasyonun içeriğiyle sınırlı değildir; ürünün içine konulduğu ambalaj, çevresel ayak izinin belirlenmesinde kritik bir rol oynar

(Rocca vd., 2022). Geleneksel "al-yap-at" modeline dayalı doğrusal ekonomi, yerini kaynakların mümkün olduğunca uzun süre sistem içinde tutulduğu Döngüsel Ekonomi modeline bırakmaktadır (Martins ve Marto, 2023; Rocca vd., 2022). Kozmetik ambalajlarında döngüsellik; tasarım aşamasından başlayarak geri dönüşüm, yeniden kullanım ve biyobozunurluk stratejileri üzerine kurgulanır (Martins ve Marto, 2023).

5.1. Sürdürülebilir Ambalaj Materyalleri

Ambalaj seçiminde materyalin kaynağı ve kullanım sonrası akıbeti, sürdürülebilirliğin temel ölçütüdür.

- PCR Plastikler: Tüketici sonrası geri dönüştürülmüş plastiklerin kullanımı, yeni (virgin) plastik üretimini ve petrol bağımlılığını azaltır (Rocca vd., 2022). Özellikle şampuan ve duş jeli şişelerinde PCR-PET ve PCR-HDPE kullanımı yaygınlaşmaktadır.
- Cam Ambalajlar: Sonsuz kez geri dönüştürülebilmesi ve içerikle reaksiyona girmemesi (inert yapısı) nedeniyle tercih edilir (Martins ve Marto, 2023). Ancak, camın ağırlığı nakliye sırasında karbon emisyonunu artırabildiği için yaşam döngüsü analizlerinde dikkatle değerlendirilmelidir.
- Biyo-bazlı Plastikler ve Biyopolimerler: Mısır nişastası, şeker kamışı veya mantar miselyumu gibi yenilenebilir kaynaklardan elde edilen polimerlerdir (Rocca vd., 2022; Sasounian vd., 2024). PLA gibi biyoplastikler, fosil yakıt kullanımını azaltırken belirli endüstriyel koşullarda kompostlanabilme özelliği sunar (Rocca vd., 2022).
- Metal Ambalajlar: Alüminyum ve teneke ambalajlar, yüksek geri dönüşüm oranları ve ışığa karşı mükemmel

bariyer özellikleriyle öne çıkar (Martins ve Marto, 2023).

5.2. Yeniden Kullanım ve Refill Sistemleri

Döngüsel ekonominin en yüksek katma değerli aşaması, ambalajın atığa dönüşmeden yeniden kullanılmasıdır.

- Doldurulabilir Ambalajlar: Tüketicinin lüks veya dayanıklı bir ana ambalajı (örneğin cam bir krem kavanozu) bir kez satın alıp, ardından sadece iç hazneleri veya daha hafif ambalajlı yedekleri (pouch) olarak ürünü tamamlamasıdır (Rocca vd., 2022; Sasounian vd., 2024). Bu model, ambalaj atığını %70-90 oranında azaltabilmektedir.
- Mağaza İçi Doldurma İstasyonları: Tüketicilerin boş şişelerini mağazaya getirerek otomatlardan ürün doldurması, hem ambalaj kullanımını sıfırlar hem de lojistik yükünü hafifletir (Rocca vd., 2022).

5.3. Eko-Tasarım İlkeleri

Ambalajın geri dönüştürülebilirliğini artırmak için tasarım aşamasında şu stratejiler uygulanır:

- Mono-Materyal Kullanımı: Ambalajın (şişe, kapak, pompa) tek bir materyal türünden (örneğin tamamen polipropilen) üretilmesi, geri dönüşüm tesislerinde ayrıştırma işlemini kolaylaştırır ve geri dönüşüm verimliliğini artırır (Rocca vd., 2022).
- Minimalizm ve Hafifletme: Gereksiz dış karton kutuların (sekonder ambalaj) kaldırılması ve şişe duvarlarının dayanıklılığı bozmadan inceltmesi, materyal kullanımını doğrudan azaltır (Martins ve Marto, 2023).

- Etiket ve Mürekkep Seçimi: Geri dönüşüm sürecini zorlaştırmayan suda çözünür etiket yapıştırıcıları ve ağır metal içermeyen bitkisel bazlı mürekkeplerin kullanımı (Martins ve Marto, 2023).

6. TÜKETİCİ BİLİNCİ VE MEVZUAT

Kozmetik endüstrisinde sürdürülebilirlik odaklı dönüşüm, beraberinde ciddi etik ve yasal zorlukları da getirmiştir. Markaların çevresel fayda iddiaları ile gerçek üretim pratikleri arasındaki uçurum, günümüzde "Greenwashing" (Yeşil Badana/Yeşil Yıkama) olarak adlandırılan ve hem tüketici güvenini zedeleyen hem de haksız rekabete yol açan en büyük sektörel sorunlardan biridir (Šimlová, 2023).

6.1. Greenwashing Kavramı ve Mekanizmaları

Greenwashing, bir şirketin ürünlerinin çevresel açıdan sürdürülebilir olduğuna dair yanlış bir izlenim vermesi veya yanıltıcı bilgi paylaşması sürecidir. Şirketler, eko-dostu ürünlere yönelik hızla artan tüketici talebinden faydalanmak için bu yöntemi bir pazarlama stratejisi olarak kullanabilmektedir (Lakshmi vd., 2024). Kozmetik sektöründe greenwashing genellikle şu şekillerde ortaya çıkar:

- Belirsiz İfadeler: "Doğa dostu", "eko", "yeşil" veya "saf" gibi bilimsel bir temeli olmayan ve yasal olarak tanımlanmamış jenerik terimlerin kullanımı (Brandão vd., 2023).
- Kanıt Eksikliği: Ürünün çevresel etkisinin azaldığına dair iddiaların, bağımsız kuruluşlarca doğrulanmış verilere veya yaşam döngüsü analizlerine dayandırılmaması (Brandão vd., 2023; Nguyen, 2026).

- Gizli Ticari Tavizler: Ürünün bir özelliği (örneğin geri dönüştürülmüş ambalaj) vurgulanırken, diğer çok daha zararlı etkilerinin (örneğin biyobozunur olmayan toksik içerik) gizlenmesi (Naumova ve Naumova, 2023).
- Sahte Etiketler: Resmi bir geçerliliği olmayan, markanın kendi tasarladığı "doğal" veya "organik" logolarıyla tüketicinin yanıltılması (Rocca vd., 2022).

6.2. Mevzuat ve Düzenlemeler: Avrupa Birliği Yeşil İddialar Direktifi

Greenwashing ile mücadelede en kapsamlı adım, Avrupa Birliği tarafından atılan Yeşil İddialar Direktifi teklifidir (Brandão vd., 2023; Veral, 2022). Bu mevzuat, kozmetik markalarının çevresel iddialarını şu üç temel sütuna dayandırmasını zorunlu kılmaktadır:

1. Bilimsel Dayanak: Her türlü çevresel iddia, sağlam ve doğrulanabilir bilimsel yöntemlerle kanıtlanmalıdır (Brandão vd., 2023; Nguyen, 2026).
2. Üçüncü Taraf Doğrulaması: Markaların kendi beyanları yeterli kabul edilmeyecek; iddialar bağımsız ve akredite kuruluşlar tarafından onaylanacaktır (Brandão vd., 2023; Nguyen, 2026).
3. Jenerik İfadelerin Yasaklanması: Somut bir kanıt sunulmadan "eko-dostu", "doğal", "biyobozunur" veya "iklim nötr" gibi genel ifadelerin kullanımı yasaklanacaktır (Brandão vd., 2023; Dorfleitner ve Utz, 2023).

Ayrıca, 2024/824 Sayılı Tüketicilerin Güçlendirilmesi Direktifi, ürünlerin dayanıklılığı ve tamir edilebilirliği hakkındaki yanıltıcı bilgileri engelleyerek tüketici korumasını bir üst seviyeye taşımıştır (Hedemann-Robinson, 2025). Türkiye'de de benzer şekilde Ticaret Bakanlığı bünyesindeki Reklam Kurulu,

"Yeşil Reklamlar" konusunda denetimlerini sıkılaştırmakta ve ispatlanamayan çevresel iddialara yaptırımlar uygulamaktadır (Veral, 2022).

6.3. Sertifikasyonların ve Şeffaflığın Rolü

Tüketici kafa karışıklığını gidermek için COSMOS, Ecocert ve Natrue gibi uluslararası standartlar kritik bir güven mekanizması işlevi görür (Borges ve Paananen, 2020; Rocca vd., 2022). Bu sertifikalar, hammaddenin elde edilmesinden ambalajın geri dönüşümüne kadar tüm süreçleri denetleyerek tüketicinin "etiketli" ürüne güven duymasını sağlar. Literatür, eko-sertifikalar hakkında bilgi sahibi olan tüketicilerin yeşil ürünleri satın alma olasılığının çok daha yüksek olduğunu doğrulamaktadır (Borges ve Paananen, 2020; Rocca vd., 2022).

Yeşil kozmetik pazarında sürdürülebilir bir başarı elde etmek için markaların sadece "duygusal" pazarlama yapmak yerine; şeffaf, ölçülebilir ve yasal mevzuatlarla uyumlu bir iletişim stratejisi izlemeleri zorunluluktur (Borges ve Paananen, 2020; Naumova ve Naumova, 2023).

7. SONUÇ

Kozmetik endüstrisindeki yeşil dönüşüm sadece içeriklerin doğallaşması değil, ürünün ekosistemle olan tüm etkileşiminin yeniden mühendislik süzgecinden geçirilmesidir. İleri dönüşüm stratejileri tarımsal yan ürünleri atık statüsünden çıkarıp fonksiyonel birer hammaddeye dönüştürerek döngüsel ekonomiye somut katkı sağlarken; bitki hücre kültürü gibi biyoteknolojik yaklaşımlar biyolojik kaynakların korunması ile endüstriyel verimlilik arasındaki dengeyi kurmaktadır (Martins vd., 2025; Rocca vd., 2022). Sonuç olarak, geleceğin kozmetik formülasyonları; yüksek biyolojik performans, düşük karbon ayak izi ve yasal/etik şeffaflık saç ayakları üzerinde yükselmek

zorundadır. Sürdürülebilirlik artık bir niş pazarlama stratejisi değil, sektörün hayatta kalması için bilimsel bir zorunluluk haline gelmiştir.

KAYNAKÇA

- Borges, L., & Paananen, A. (2020). Consumer perception and purchasing behavior towards green cosmetics: A market research. In Theseus (Ammattikorkeakoulujen). <http://www.theseus.fi/handle/10024/356822>
- Brandão, M., Busch, P., & Kendall, A. (2023). Life cycle assessment, quo vadis? Supporting or deterring greenwashing? A survey of practitioners. *Environmental Science Advances*, 3(2), 266–273. <https://doi.org/10.1039/d3va00317e>
- Dorfleitner, G., & Utz, S. (2023). Green, green, it's green they say: a conceptual framework for measuring greenwashing on firm level. *Review of Managerial Science*, 18(12), 3463–3486. <https://doi.org/10.1007/s11846-023-00718-w>
- Franca, C. C. V., & Ueno, H. M. (2020). Green cosmetics: perspectives and challenges in the context of green chemistry. *Desenvolvimento e Meio Ambiente*, 53. <https://doi.org/10.5380/dma.v53i0.62322>
- Furman, A. C., Veit, M. T., Palácio, S. M., Gonçalves, G. da C., & Barbieri, J. C. Z. (2022). Sustentabilidade no processo produtivo da indústria cosmética: uma revisão da literatura. *Research Society and Development*, 11(13). <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i13.35852>
- Hedemann-Robinson, M. (2025). Environmental Claims and the EU's Legal Response for Combating Greenwashing. *European Energy and Environmental Law Review*, 34, 64–78. <https://doi.org/10.54648/eelr2025006>
- Indonesia, U. C., Utami, C. W., Teofilus, T., Indonesia, U. C., Somawiharja, Y., Indonesia, U. C., Tanan, A., Indonesia, U. C., Salsabila, A., Indonesia, U. C., Emantyo, Y. E., Indonesia, U. C., & Tsai, C. H. (2022). Negative

Marketing In The Cosmetics Industry: The Effect Of Greenwashing Perceptions On Purchase Intention Through Brand Image. *Jurnal Aplikasi Manajemen*, 20(3). <https://doi.org/10.21776/ub.jam.2022.020.03.19>

Kalil, C. L. P. V., de-Vargas, A. S., Grazziotin, F. P. R., Campos, V., & Chaves, C. R. P. (2022). Clean beauty - literature review of new trends in cosmetics. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 14. <https://doi.org/10.5935/scd1984-8773.2022140137>

Lakshmi, C., Khan, M. A. N., & Kruthika, N. S. (2024). A study on consumer awareness about clean beauty greenwashing. *Trends in Finance and Economics*, 2(1), 24–29. <https://doi.org/10.46632/tfe/2/1/4>

Lee, J., & Kwon, K. H. (2022). Sustainable changes in beauty market trends focused on the perspective of safety in the post-coronavirus disease-19 period. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 21(7), 2700–2707. <https://doi.org/10.1111/jocd.14493>

Lee, S.-M., & Shin, K.-O. (2026). An Integrative Review of the Definitions, Components, and Industry Standards of Clean Beauty in Korea. *Journal of the Korean Society of Cosmetology*, 32(1), 205–215. <https://doi.org/10.52660/jksc.2026.32.1.205>

Luengo, G. S., Léonforte, F., Greaves, A., Rubio, R. G., & Guzmán, E. (2023). Physico-chemical challenges on the self-assembly of natural and bio-based ingredients on hair surfaces: towards sustainable haircare formulations. *Green Chemistry*, 25(20), 7863–7882. <https://doi.org/10.1039/d3gc02763e>

Marie, C., Garlantézec, R., Béranger, R., & Ficheux, A. (2022). Use of Cosmetic Products in Pregnant and Breastfeeding

Women and Young Children: Guidelines for Interventions during the Perinatal Period from the French National College of Midwives. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 67. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13428>

Martins, A. M., & Marto, J. (2023). A sustainable life cycle for cosmetics: From design and development to post-use phase. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 35, 101178–101178. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2023.101178>

Martins, A. M., Silva, A., & Marto, J. (2025). Advancing Cosmetic Sustainability: Upcycling for a Circular Product Life Cycle. *Sustainability*, 17(13), 5738–5738. <https://doi.org/10.3390/su17135738>

Mishra, L., & Kurmi, B. D. (2023). Cosmetics regulations and standardization guidelines. *Pharmaspire*, 15(3), 137–150. <https://doi.org/10.56933/pharmaspire.2023.15124>

Naumova, M. O., & Naumova, O. O. (2023). Problemy hrinvoshynhu na prykladi kosmetychnoi produktsii [Problems of greenwashing on the example of cosmetic products]. *Scientific Bulletin of Poltava University of Economics and Trade*, 3(109), 54–60. doi:10.37734/2409-6873-2023-3-8

Nguyen, T. (2026). Protecting Consumers Against “Greenwashing” under European Union Law: Lessons for Vietnam. *PRAWO i WIĘŻ*, 60(1). <https://doi.org/10.36128/hhm6am49>

Rocca, R. L., Acerbi, F., Fumagalli, L., & Taisch, M. (2022). Sustainability paradigm in the cosmetics industry: State of the art. *Cleaner Waste Systems*, 3, 100057–100057. <https://doi.org/10.1016/j.clwas.2022.100057>

Sasounian, R., Martinez, R. M., Lopes, A. M., Giarolla, J., Rosado, C., Magalhães, W. V., Velasco, M. V. R., &

- Baby, A. R. (2024). Innovative Approaches to an Eco-Friendly Cosmetic Industry: A Review of Sustainable Ingredients. *Clean Technologies*, 6(1), 176–198. <https://doi.org/10.3390/cleantechnol6010011>
- Shim, J., Woo, J., Yeo, H.-R., Kang, S., Kwon, B., Lee, E. J., Oh, J., Jeong, E. T., Lim, J. M., & Park, S. G. (2024). The Clean Beauty Trend Among Millennial and Generation Z Consumers: Assessing the Safety, Ethicality, and Sustainability Attributes of Cosmetic Products. *SAGE Open*, 14(2). <https://doi.org/10.1177/21582440241255430>
- Shimul, A. S., Cheah, I., & Khan, B. B. (2021). Investigating Female Shoppers' Attitude and Purchase Intention toward Green Cosmetics in South Africa. *eSpace (Curtin University)*, 35(1), 37–56. <https://doi.org/10.1080/08911762.2021.1934770>
- Šimlová, A. (2023). Greenwashing - the fake sustainability phenomenon in cosmetic industry [University of Arkansas for Medical Sciences]. In *Digital Repository (National Repository of Grey Literature)*. <http://www.nusl.cz/ntk/nusl-536032>
- Singhal, A., & Mittal, V. (2024). Emerging Trends in Natural Ingredients for Cosmeceuticals and Nutricosmetics. In *Advances in chemical and materials engineering book series* (pp. 499–528). IGI Global. <https://doi.org/10.4018/979-8-3693-5473-5.ch018>
- Varshney, U., Chaudhary, M., & Badola, A. (2025). Greener Horizons: A Comprehensive Overview on Green Cosmetics Movements. *International Journal of Science and Research (IJSR)*, 119–129. <https://doi.org/10.21275/sr25113144637>

- Vasiljević, D., & Bojović, L. (2018). Organic and natural cosmetic products: How safe are they? *Arhiv Za Farmaciju*, 68(5), 990–1007. <https://doi.org/10.5937/arhfarm1805990v>
- Veral, E. S. (2022). Yeşil Yıkama İle Mücadele: Avrupa Birliği'nde Yeşil İddiaların Doğrulanması Girişimi. *Sayıştay Dergisi*, 33(124), 101–109. <https://doi.org/10.52836/sayistay.1110591>
- Xue, Y. (2026). The Growth in Popularity of Clean Beauty: Marketing Model Analysis in the Cosmetic Industry. In *Advances in computer science research* (pp. 81–88). Atlantis Press. https://doi.org/10.2991/978-94-6239-598-5_9

FARMASOTİK TEKNOLOJİ ALANINDA
AKADEMİK TARTIŞMALAR

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com