NESLIHAN SUNGURTAS

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST. YÜKSEK LİSANS TEZİ İSTANBUL-2011

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya (sol yandaki gibi) olacak .

↓

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ; Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS)

SELÜLİT TEDAVİSİNE YÖNELİK SİLDENAFİLİN TOPİKAL FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ VE OPTİMİZASYONU

NESLİHAN SUNGURTAŞ

DANIŞMAN
PROF. DR. GÜLGÜN YENER

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI /
KOZMETOLOJİ PROGRAMI

İSTANBUL-2011

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Farmasötik Teknoloji Programında Neslihan Sungurtaş tarafından hazırlanan SELÜLİT TEDAVİSİNE YÖNELİK SİLDENAFİLİN TOPİKAL FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ VE OPTİMİZASYONU başlıklı Yülsek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

12 / 09 / 2011

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı) İmzası

1.Prof. Dr. Gülgün Yener, (Danışman) İst. Üniv., Eczacılık Fak., Farmasötik Teknoloji ABD.

2.Prof. Dr. Nazan Bergişadi, Yeni Yüzyıl Üniv., Eczacılık Fak., Farmasötik Teknoloji ABD.

3.Doç. Dr. Melike Üner, İst. Üniv., Eczacılık Fak., Farmasötik Teknoloji ABD.

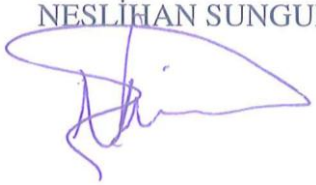
4.Yard. Doç. Dr. Ümit Gönüllü (Danışman), İst. Üniv., Eczacılık Fak., Farmasötik Teknoloji ABD.

5.Yard. Doç. Dr. Ayca Yıldız Peköz, İst. Üniv., Eczacılık Fak., Farmasötik Teknoloji ABD.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

NESLİHAN SUNGURTAŞ



İTHAF

Canım Aileme ve canım ev arkadaşlarıma ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans süresince tezimin yürütülmesinde ve yönetilmesinde yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm danışman hocam Sayın Prof. Dr. Gülgün Yener'e, Eczacılık Teknolojisi Bölümü ve Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet Araman'a, çalışmalarıma bilimsel katkılarından dolayı Doç. Dr. Melike Üner'e ve çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Ümit Gönüllü'ye ve yanımda olan araştırma görevlisi ve yüksek lisans öğrencisi arkadaşlarıma, sevgileriyle destek olan tüm dostlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

FT-IR analizlerinde ve istatistiksel değerlendirilmelerde yardımlarını esirgemeyen Aromsa Besin, Aroma ve Katkı Maddeleri San. Ve Tic. A.Ş., Ekstraksiyon Bölüm Sorumlusu Sayın Dr. Kimyager Aslı Barla'ya en derin teşekkürlerimi sunarım.

Tüm yaşamım boyunca ilgilerini ve sevgilerini benden esirgemeyen, en sıkıntılı anlarımda karşılıksız yanımda olan ev arkadaşlarıma ve aileme sonsuz teşekkürler.

Ecz. Neslihan Sungurtaş

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... İX
ŞEKİLLER LİSTESİ X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... Xİ
ÖZET ..... Xİİ
ABSTRACT ..... Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Sidenafil Sitrat Hakkında Genel Bilgiler 2
2.1.1. Teşhisi 3
2.1.1.1. Kızılötesi (IR) Spektrumu 3
2.1.1.2. Ultraviyole (UV) Spektrumu 4
2.1.2. Miktar Tayini 5
2.1.2.1. Spektrofotometrik Metotlar 5
2.1.2.2. Titreşim Spektrometresi 5
2.1.2.3. Yüksek Başınçlı Sıvı Kromotografisi (HPLC) 5
2.1.3. Etki Mekanizması ve Farmakokinetik Özellikleri 5
2.1.4. Endikasyonları 6
2.1.5. Kontrendikasyonları 6
2.1.6. Yan Etkileri 7
2.1.7. İlaç Etkileşimleri 7
2.1.8. Türkiye'deki Müstahzarları 7
2.1.9. Dünyadaki müstahzarları (Almanya İspanya) 7
2.1.10. Sildenafil Sitrat İle Yapılan Bazı Çalışmalar 8
2.2. Jeller Hakkında Genel Bilgiler 8
2.2.1. Tanımı Ve Özellikleri 8

2.2.2. Jel Formülasyonlarında Kullanılan Polimerler 9
2.3. Deri Hakkında Genel Bilgiler 9
2.3.1. Derinin Yapısı ve Görevleri 9
2.3.1.1. Deri 9
2.3.1.2. Derinin Görevleri 9
2.3.1.3. Derinin Fizyolojisi 10
2.4. Selülite Ait Özellikler 12
2.4.1. Selülite Neden Olan Fakörler 14
2.4.2. Derinin Yapısına Göre Selülit Çeşitleri 15
2.4.3. Selülitin Gelişim Evreleri 15
2.4.4. Selülit Tedavi Yöntemleri: 16
2.5. Deriden Geçiş 18
2.5.1.1. Etkin Maddenin Deriden Geçiş yolları 18
2.5.2. Topikal Formülasyonlardan Etkin Maddenin Deriden Geçişini etkileyen Faktörler 19
2.6. Formülasyonlarda Kullanılan Yardımcı Maddeler Hakkında Bilgiler 21
2.6.1. Hidroksipropilmetil Selüloz 21
2.6.2. Propilen Glikol 21
2.6.3. Gliserin 21
3. GEREÇ VE YÖNTEM 22
3.1. Kullanılan Alet ve Malzemeler 22
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler 22
3.3. Sildenafil sitrat Üzerinde Yapılan Çalışmalar 23
3.3.1.Teşhis 23
3.3.1.1. FT-IR Spektrumu 23
3.3.1.2. UV Spektrumu 23
3.3.1.3. Erime Derecesi Tayini 23
3.3.2. Miktar Tayini 23
3.3.3. Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu 24
3.3.3.1. Doğrusallık 24
3.3.3.2. Kesinlik ve Doğruluk 24
3.3.3.3. Geri kazanma 25
3.3.3.4. Seçicilik 25

3.4. Sildenafil Sitrat İçeren Topikal Formülasyonların Belirlenmesi İçin Ön Çalışmalar 25
3.5. Jeller Üzerinde Yapılan Çalışmalar 28
3.5.1. Organoleptik Kontroller 29
3.5.2. Viskozite Ölçümleri 29
3.5.3. pH Ölçümleri 29
3.5.4. Stabilite Testleri 29
3.6. Sildenafil sitratın Topikal Formülasyonlardan in-vitro Geçiş Çalışmaları 30
4. BULGULAR 30
4.1. Sildenafil Sitrat Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular 31
4.1.1. Sildenafil Sitratın Teşhisine Ait Bulgular 31
4.1.1.1. FT-IR Spektrumu 31
4.1.1.2. UV Spektrumu 32
4.1.1.3. Erime Derecesi Tayini 32
4.1.2. Miktar Tayini Yönteminin Validasyonuna Ait bulgular 33
4.1.2.1. Doğrusallık 33
4.1.2.2. Kesinlik ve Doğruluk 34
4.1.2.3. Geri kazanma 34
4.1.2.4. Seçicilik 35
4.1.3. Miktar Tayinine Ait Bulgular 35
4.2. Jeller Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular 35
4.2.1. Organoleptik Değerlendirmelere Ait Bulgular 35
4.2.2. Formülasyonların pH Ölçümlerine Ait Bulgular 36
4.2.3. Formülasyonların Viskozite Ölçümlerine Ait Bulgular 37
4.2.4. Stabilite Testlerine Ait Bulgular 37
4.3. Sildenafil Sitratın Jellerden in-vitro Geçiş Çalışmalarına Ait Bulgular 38
5. TARTIŞMA 40
KAYNAKLAR 42
ÖZGEÇMİŞ 48

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3-1 : Sildenafil sitrat ile hazırlanan tüm formülasyonlara ait liste 26
Tablo 3-2 : Sildenafil sitrat ile hazırlanan uygun formülasyonlara ait liste..... 28
Tablo 4-1: Sildenafil sitratın fosfat tamponundaki çözeltilerinden hareketle çizilen standart eğriye ait bulgular (n=9)..... 33
Tablo 4-2: Sildenafil sitratın fosfat tamponundaki miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin gün içi kesinlik ve doğruluk bulguları (n=6) 34
Tablo 4-3: Sildenafil sitratın fosfat tamponundaki miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin geri kazanma çalışmasına ait bulgular (n=6) 34
Tablo 4-4 : 25±2oC'deki HEC'li jel CMC'li jel ve Emulgel formülasyonlarının organoleptik özellikleri. 35
Tablo 4-5 : 40±2oC'deki HEC'li jel CMC'li jel ve Emulgel formülasyonlarının organoleptik özellikleri. 36
Tablo 4-6 : Formülasyonların pH ölçümlerine ait bulgular (n=3). 36
Tablo 4-7 : Topikal formülasyonlarının viskozite değerleri (n=3). 37
Tablo 4-8 : Formülasyonların stabilite durumlarına ait bulgular. 37
Tablo 4-9 : Jellerden serbestleşerek suni membrandan geçen sildenafil sitrat miktarı (mg/cm2±SD) 38
Tablo 4-10: Formülasyonların fosfat tamponundaki salım hız kinetiklerine ait bulgular 39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Sildenafil Sitrat..... 2
Şekil 2-2: Sildenafil Sitrat'ın IR absorbsiyon spektrumu..... 3
Şekil 2-3: Sildenafil Sitrat UV absorbsiyon spektrumu..... 4
Şekil 2-4 : Deri katmanlarının şematik gösterimi..... 11
Şekil 2-5 :Epidermisin tabakalarının şematik görünümü. 11
Şekil 2-6 :Bazal tabakanın şematik gösterimi..... 12
Şekil 2-7 :Yağ hücrelerinin sıkışmasını gösteren selülit evreleri 16
Şekil 2-8 :Etkin maddelerin deriden geçiş yolları 19
Şekil 3-1 : Franz Difüzyon Hücresi 30
Şekil 4-1: Sildenafil sitratın FT-IR spektrumu 31
Şekil 4-2: Sildenafil sitrat fosfat tamponunda UV spektrumu..... 32
Şekil 4-3: Sildenafil sitrat fosfat tamponunda çizilen standart eğri grafiği 33
Şekil 4-4 : Jellerden serbestleşerek suni membrandan geçen sildenafil sitrat miktarı... 38

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

SC : Sildenafil Citrate

FT-IR : Fourier Transform Infrared

HPLC : Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi

Cmax : Zirve Plazma Konsantrasyonu

Tmax : Zirve konsantrasyona ulaşma süresi

UV : Ultraviyole

HPMC : Hidroksipropil metil selüloz

HEC: Hidroksi etil selüloz

HPC: Hidroksi propil selüloz

CMC: Karboksi metil selüloz

SD : Standart Sapma

% RSD : Relatif Standart Sapma

FDA : Food and Drug Administration

AUC : Eğri altında kalan alan

PDE : Fosfodiesteraz enzimi

PAH: Pulmoner Arteryel hipertansiyon

ÖZET

Sungurtaş, N. Selülit Tedavisine Yönelik Sildenafilin Topikal Formülasyonlarının Geliştirilmesi ve Optimizasyonu. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kozmetoloji BD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2011.

Bu proje BAP (İstanbul Universitesi Bilimsel Araştırma Projeleri BAP No:12740) tarafından desteklenmiştir.

Sildenafil sitrat bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. Erkekte erektil disfonksiyonun (ED) düzenlenmesinde, ve ayrıca pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH) tedavisinde oral yoldan kullanılır. Sildenafil sitratın oral yoldan alındığında biyoyararlanımı %40'tır. Yarılanma ömrü 4 saattir. Genellikle tek doz halinde 100mg kullanılır. Ajitasyon, amnezi, anksiyete, baş ağrısı, burun kanaması, cilt döküntüleri, kalp durması, miyokard infarktüsü, ve vertigo gibi bazı yan etkileri bildirilmiştir. Dünyada yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır.

Selülit, post-adolesent kadınlarda bulunan estetik bozukluk olarak kabul edilen kozmetik bir problemdir. Histolojik olarak dermiste, subkütan yağ dokusunda, mikrosirkülasyonda değişiklikler ortaya çıkar. Kompleks bir yapısı olan selülit mikrosirkülator ve lenfatik sistemdeki sorundan oluşmakta, ekstraselüler matriks ve subkütan yağ hücrelerinden çıkıntı olarak dermisin üzerinde görünmektedir. Bu durum selüliti olanları çok rahatsız etmektedir.

Sildenafil sitratın topikal olarak uygulanması ile, lipolizin arttırılarak selülitin azaltılmasının sağlanacağına dair bilgiler vardır.

Bu çalışmada, sildenafil sitratın selülit tedavisine yönelik olarak topikal formülasyonlarının hazırlanması amaçlanmıştır. Ön çalışmalarda sildenafil sitratın farklı polimerler ile jel formülasyonları ve emulgeli ayrıca farklı emülsiyonları hazırlanmıştır. Formülasyonlar üzerinde organoleptik kontroller, viskozite ve pH ölçümleri ve stabilite testleri yürütülmüştür. Bu çalışma sonuçlarına dayanarak, HPMC, Carbopol 940, CMC ve HPC içeren jeller ve S/Y ile Y/S emülsiyonları uygun bulunmamıştır. HEC içeren jel, CMC içeren jel ve Emulgel uygun formülasyonlar olarak seçilip in vitro geçiş çalışmaları yapılmıştır.

Sildenafil sitrat içeren formülasyonların fosfat tamponunda miktar tayini yöntemi tespit edildikten sonra, ilacın jellerden in vitro geçiş çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışma sonunda 6. saatte sildenafil sitratın HEC içeren jelden %23.81±0,08'inin CMC jelinden %12±0,06'sının ve Emulgelden ise %9,89±0,045'inin salındığı tespit edilmiştir.

Günümüzün hareketsiz ve yanlış beslenmeye dayalı yaşam koşullarında, hergeçen gün selülit ile ilgili problemler artış göstermektedir. Selülit tedavisi için halen kullanılmakta olan yöntemlerin bir kısmı pahalı ve zahmetlidir. Pratik ve etkili yöntemler araştırılmaktadır. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar sildenafil sitrat ile uygun jel formülasyonlarının hazırlanabileceğini göstermiştir. Çalışmada diğer formülasyonlar ile kıyaslandığında %2 sildenafil sitrat ve %3 HEC içeren jel fizikokimyasal yapı, stabilite ve in-vitro salım özellikleri açısından umut verici bulunmuştur. İn-vivo etkinlik çalışmaları sürdürülecektir.

Anahtar kelimeler: Sildenafil sitrat, selülit tedavisi, in-vitro geçiş, jel, emulgel

ABSTRACT

Sungurtaş, N.Development and Optimization of Topical Formulations of Sildenafil For Cellulite Treatment. İstanbul University, Institute of Health Science, Cosmetology Dept. Master's Thesis. İstanbul. 2011.

This project is supported by BAP. (Istanbul University Scientific Research Projects BAP No:12740)

Sildenafil citrate is a phosphodiesterase inhibitor. It is used orally in treatment of erectile disfunction of men and pulmonary arterial hypertension. Bioavaliability of sildenafil citrate is 40% when used in oral route. It's plasma half life is 4 hours. Generally it is administered 100mg in single dose. Side effects as a agitation, amnesia, anxiety, head ache, nose bleeding, skin disorders, heart attack and vertigo were recorded. It is used widely throughout the world.

Cellulite is a cosmetic problem which is also accepted as an aesthetic disorder is found in many post-adolescent women. Histologically changes in microcirculation at subcutaneous fat layer, dermis occurs. Cellulite which has a complex nature is created by problems in microcirculation and lympathic system, it appears as swelling on dermis from extracellular matrix and subcutaneous fat cells. This appearance disturbs the ones who has cellulite.

It has been recorded that by topical application of sildenafil citrate, it would be possible to increase lypolysis and diminish cellulite.

In this study, it was aimed to prepare topical formulations of sildenafil citrate for cellulite treatment. In preliminary studies, various gel formulations with different polymers, emulgel and emulsions of sildenafil citrate were prepared. Organoleptic controls, viscosity and pH measurements and stability studies were performed on these formulations. By depending on the results of these studies, gels containing HPMC, Carbopol 940, CMC, HPC and W/O, O/W emulsions,were not found suitable. Gels containing HEC and CMC and emulgel with HEC were chosen as suitable formulations and in vitro release studies were carried out.

After determining the assay method of sildenafil citrate formulations in phosphate buffer, in vitro release studies of the drug from gels were performed. At the end of this study it was found out that sildenafil citrate was released 23.81±0.08% from HEC gel, 12±0.06% from CMC gel and 9.89 ±0.045% from emulgel respectively at 6 th hour.

Problems regarding to cellulite has been increasing every day based on today's motionless and incorrect nourishing life conditions. Current methods used for cellulite treatment are expensive and troublesome practical and effective methods have been still investigated. Results obtained from this study has shown that suitable gel formulations could be prepared with sildenafil citrate. In this study, when compared with other formulations, in respect of physicochemical characteristics, stability and in vitro release properties gel containing 3%HEC and 2% sildenafil citrate was found satisfactory. In vivo efficacy studies will be followed.

Key words:Sildenafil citrate, cellulite treatment, in-vitro release, gel, emulgel

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Selülit, post-adolesent kadınlarda bulunan estetik bozukluk olarak kabul edilen kozmetik bir problem olarak görünmektedir. Gluteral femoral bölgelerde oluşan yapıya "portakal kabuğu" veya "süzme peynir" olarak isimler verilmektedir. Histolojik olarak dermiste, subkütan yağ dokuda, mikrosirkülasyonda değişiklikler söz konusudur. Kompleks bir problem olan selülit mikrosirkülator ve lenfatik sistemde sorun yaratmakta, ekstraselüler matriks ve subkütan yağ hücrelerinden çıkıntı olarak dermisin üzerinde görünmektedir. Bu durum sadece hamilelik ve laktasyon dönemlerinde subkütan yağ dokudaki farklılaşmalar nedeniyle normal kabul edilebilir.

Sildenafil sitrat bir fosfodiesteraz (PDE) inhibitörüdür. Erkekte erektil disfonksiyonun (ED) düzenlenmesinde, ve ayrıca pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH) tedavisinde oral yoldan kullanılır [1]. Siklik nükleotid (SN) olan cAMP ve cGMP, çeşitli ekstraselüler sinyal iletiminde ikincil habercilerdir. SN'ler birçok fizyolojik işlevde düzenleyici rol oynarlar ve SN bağımlı protein kinazlar, guanin nükleotid değişim faktörleri, SN spesifik fosfodiesterazlar (PDE) ve SN bağlayan fosfodiesterazlar gibi multipl hücre içi hedeflere yönelir [2]. PDE5a, PDE5 enziminin üyelerinden biridir. PDE5a inhibitörü olarak vücutta selülit üzerine etki gösterebileceği düşünülmektedir [3].

Yukarıdaki bilgilere dayanarak, sildenafil sitratın gösterdiği fosfodiesteraz inhibisyonuna bağlı vazodilatör etki ile endotelyal disfonksiyon tedavisindeki etkinliğinin cilt üzerine de etkili olabileceği düşünülmektedir. Kan akımındaki azalma selülit patogenezi için önemli bir durumdur ve sildenafil sitrat da bu durumun düzeltilmesine yardımcı olabilir özelliktedir [4].

Sildenafil sitratın topikal olarak uygulanması sonucunda, lipolizin iyileştirilmesi ve selülitin uyarılmasına önemli katkısı olan bir madde olarak görünmektedir. Sildenafil sitratın topikal olarak uygulanacak olması ayrıca yan etki riskini de minimize etmiş olacaktır [5]. Madde aynı zamanda etkinlik olarak mezoterapi yönteminde kullanılmaya da elverişlidir, fakat bu konuda farmakokinetiğine bağlı herhangi bir veri bulunmamaktadır ve ayrıca uygulamanın olası riskleri de bilinmemektedir [6].

Bu çalışmada sildenafil sitratın selülit tedavisine yönelik olarak topikal formülasyonlarının hazırlanması amaçlanmıştır. Ön çalışmalar sonucu seçilen uygun formülasyonlardan sildenafil sitratın suni zardan in-vitro geçiş çalışmalarının yürütülmesi ile, selülit tedavisinde kullanılma potansiyeli olan en uygun formülasyon belirlenerek piyasadaki ürünlere alternatif oluşturulmaya çalışılacaktır.

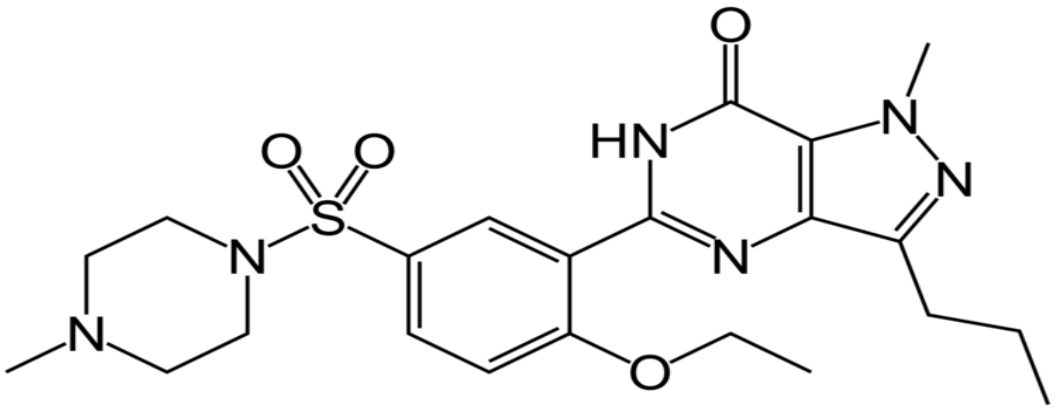
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sidenafil Sitrat Hakkında Genel Bilgiler

Sildenafil sitrat bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. Erkekte erektil disfonksiyonun (ED) düzenlenmesinde, ve ayrıca pulmoner arteryel hipertansiyon(PAH) tedavisine endike bir ilaçtır. [7] Sildenafil bir prostaglandin inhibitörü değildir.Empotans tedavisinde penise enjeksiyonu veya üretral suppozituvar şeklinde üretra içine uygulanarak kullanılmayı gerektiren diğer ilaçların aksine oral yoldan uygulanan bir ilaçtır.Sildenafil ABD'de FDA tarafından erektil disfonksiyonun tedavisi için 27 mart 1998 ve pulmoner arteriyel hipertansiyonun tedavisi için 3 temmuz 2005 tarihinde onaylanmıştır. [8]

Kapalı Formülü: $C_{22}H_{30}N_6O_4S$

Açık Formülü:



Şekil 2-1: Sildenafil Sitrat

Molekül Ağırlığı: 474,602 g

Kimyasal Yapısı: 1-[[3-(6,7-dihidro 1-metil-7-okso-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d] pirimidin-5-il)-4-etoksifenil]sulfonil]-4-metilpiperazin sitrat

Fizikokimyasal Özellikleri:

Renk, koku, görünüş: Sildenafil sitrat, kokusuz, beyaz ve beyaza yakın renkte kristalize bir tozdur.

Çözünürlük: Sildenafil sitrat suda 3,5 mg/ml konsantrasyonda çözünür.

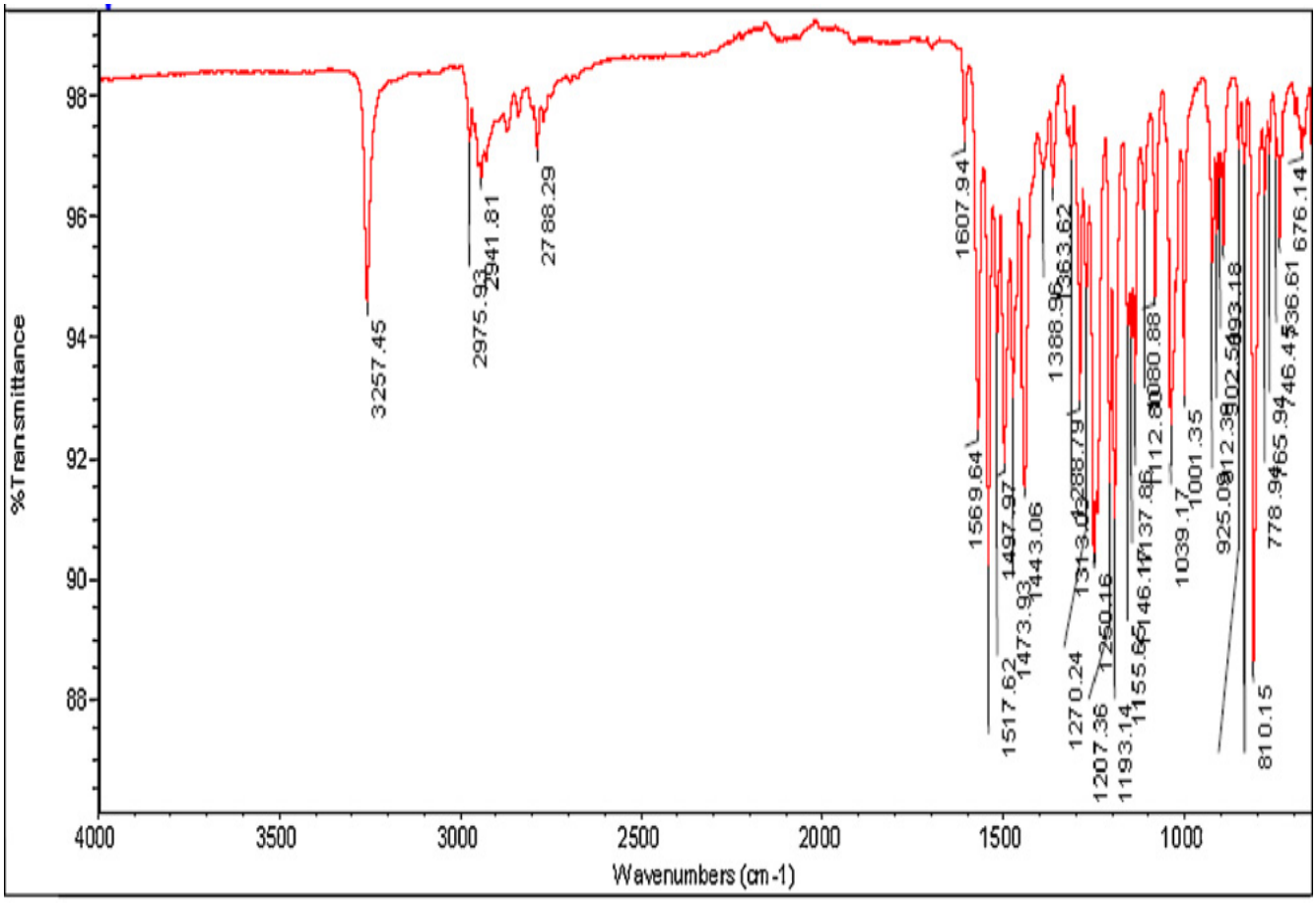
Saklama koşulları: Sildenafil sitrat 15-30°C arasındaki oda sıcaklığında ve sıkıca kapalı hava geçirmeyen kaplarda saklanmalıdır.

Erime derecesi: Sildenafil Sitrat'ın erime derecesi 189-190°C'dir (Reichart Austria cihazı ile).

Stabilitesi: Sildenafil sitrat 15-30°C de hava almayan ambalajda nemden korunarak bekletilmelidir.

2.1.1. Teşhisi

2.1.1.1. Kızılötesi (IR) Spektrumu



Şekil 2-2: Sildenafil Sitrat'ın IR absorbsiyon spektrumu

IR spektrumu incelendiğinde;

3257,45 cm^{-1} de N-H gerilim bandı,

1568,64 cm^{-1} N-H eğilim bantları,

2975.93, 2941.81 ve 2788.29 cm^{-1} $-CH_3$ ve C-H gerilim bantları,

1497.97 ve 1443.06 cm^{-1} N-N gerilim bantları,

1388.96 ve 1363.62 cm^{-1} $N-CH_3$ gerilim bantları,

1569.64 cm^{-1} C=N gerilim bantı,

1039.17 cm^{-1} S=O gerilim bantları,

1313.03 cm^{-1} SO_2 asimetrik gerilim bantları

1137.86 cm^{-1} SO_2 ait simetrik gerilim bantları

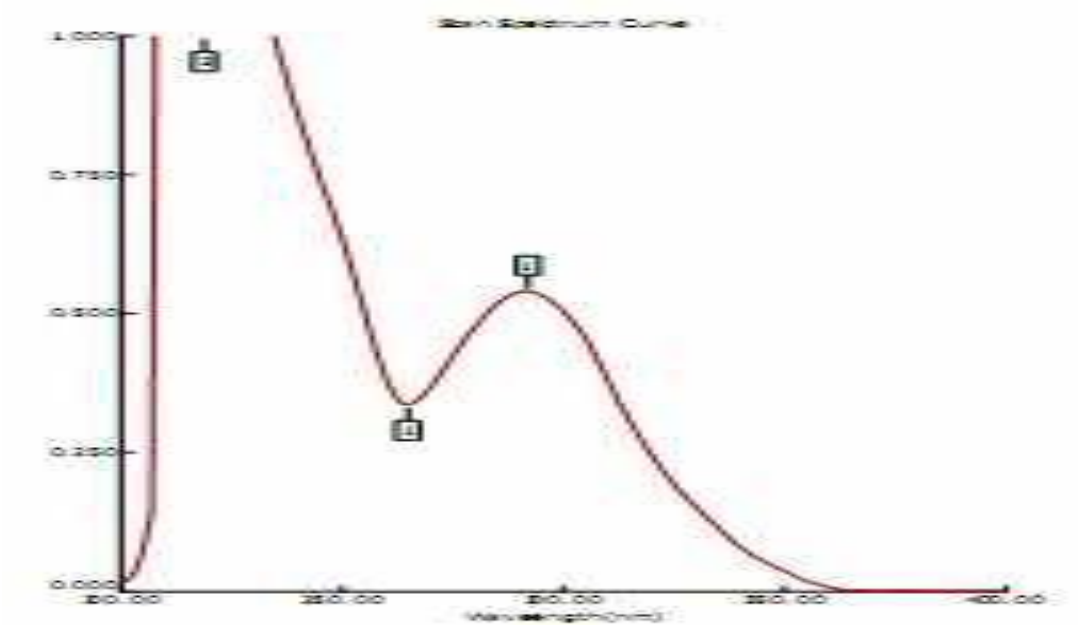
1607,94 cm^{-1} N'a komşu C=O gerilim bantları

1112.80 ve 1288.79 cm^{-1} C-O-C esterine ait gerilim bantları (aromatik karbonla esterleşme)

1225-950 cm^{-1} aromatik halkaya ait C-H titreşim bandı görülmektedir.

2.1.1.2. Ultraviyole (UV) Spektrumu

Fosfat tamponunda SC 293 nm'de maksimum absorbans verir (Şekil 2-3).



Şekil 2-3: Sildenafil Sitrat UV absorbsiyon spektrumu

2.1.2. Miktar Tayini

2.1.2.1. Spektrofotometrik Metotlar

Sildenafil sitrat ile yapılan çalışmalarda madde ph:7.4 te fosfat tamponu ile çözündürülerek seyreltilmiştir. 1 gr sildenafil sitrat fosfat tamponu ile 100 ml ye seyreltilmiş ve spektrofotometrede ölçüm için uygun ölçeklerde tekrar seyreltilmiştir. Hazırlanan sildenafil sitratlı çözeltiler UV spektrofotometrede 293 Nm'de ölçüm piki vermiştir.

2.1.2.2. Titreşim Spektrometresi

Yapılan bir çalışmada sildenafil sitratın infrared spektrumu KBr pellet kullanılarak Nicolet İmpact 410 Spektrofotometre kullanılarak sağlanmıştır. Tayin sonucu bize oluşan bantlardaki piklerin moleküler titreşim sonucunda ölçülmüştür [7].

2.1.2.3. Yüksek Başınçlı Sıvı Kromotografisi (HPLC)

Yapılan bir çalışmada sildenafil sitrat ile ters faz HPLC çalışması gerçekleştirilmiş, durağan faz olarak C18 silika kolon (250×4.6mm) tercih edilmiştir.Mobil faz olarak ise 0.2 M amonyum asetat çözeltisi ile asetonitril karışımı kullanılmıştır [8].

2.1.3. Etki Mekanizması ve Farmakokinetik Özellikleri

Sildenafil siklik guanozin monofosfat ($_c$GMP)-spesifik fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enziminin selektif inhibitörü olan bir ilaçtır.Penisteki ereksiyonun fizyolojik mekanizması seksüel uyarılma sırasında corpus cavernosum'da nitrik oksit (NO) salıverilmesi ile ilişkilidir. Salıverilen nitrik oksit guanilat siklaz enzimini stimüle ederek $_c$GMP düzeylerinin artmasına neden olur.Siklik guanozin monofosfat corpus cavernosum da düz kasın gevşemesine ve buna bağlı olarak kanın corpus cavernosum penise dolmasına neden olur; $_c$GMP nin düz kasları gevşetme mekanizması kesin olarak bilinmemektedir.Fosfodiesteraz tip 5 corpus covernosum da $_c$GMP nin yıkılımından sorumludur.Sildenafil PDE5'i inhibe etmesine bağlı corpus covernosum da $_c$GMP konsantrasyonlarının yükselmesini sağlayarak NO'nun etkisini arttırır.Sildenafil önerilen dozlarda insan izole corpus covernosum unda direkt gevşetici etki göstermez ve seksüel uyarı olmadığı sürece herhangi bir etkisi yoktur.Gerçekleştirilen in-vitro çalışmalar sildenafil'in PDE5 üzerindeki etkisinin selektif ve bilinen diğer fosfodiesteraz

enzimlerine göre daha güçlü olduğunu (PDE1 için 80 kat; PDE2,PDE3 ve PDE4 için 1000 kat) ortaya koymuştur.Sildenafilin PDE5 üzerindeki selektifliğinin PDE3 üzerindeki selektifliğine göre yaklaşık 4000 kat daha fazla olması önemlidir.Bunun nedeni PDE3 enziminin kardiyak kontraktlitlerinin kontrolu ile ilişkili olmasıdır.Sildenafil retinada bulunan bir enzim olan PDE6 üzerinde PDE5'e göre onda bir oranında daha zayıf aktivite gösterir; ilacın söz konusu enzim üzerindeki bu düşük selektivitesi yüksek dozlarda kullanılması veya yüksek plazma konsantrasyonlarnda gözlemlenen renkli görme şeklindeki anomalinin esasını oluşturduğu düşünülmektedir.

Sildenafil özofagus düz kası, akciğer dokusu ve beyin dokusunda mevcut fosfodiesteraz 5 (PDE5) enzimini inhibe edebilir.Akciğer dokusunda mevcut PDE5in inhibisyonu pulmoner vasküler düz kasta gevşemeye ve bunu izleyen pulmoner vazodilatasyona neden olur.Bu durum sildenafili pulmoner hipertansiyon tedavisinde etkili bir ilaç konumuna getirir.Özofagus düz kasında var olan PDE5 in inhibisyonu özofagus motilitesini önemli ölçüde inhibe ettiği gibi alt özofagus sfinkterinin tonusunu da azaltır.Bu etkileri ile özofagusu etkileyen yaygın spazm, "nutcracker" özofagus ve hipertansif alt sfinkterinin tonusundaki azalmanın gastroözofageal reflü hastalığının belirtilerini kötüleştirebildiği bildirilmiştir. [9] Sildenafilin kan-beyin engelini aşabildiği ve beyin damarlarındaki PDE5i inhibe ettiği gösterilmiştir.Beyinde en yüksek PDE5 aktivitesi gösterilen alanlar hipokampus, serebral korteks ve bazı gangliyonlardır.Klinik araştırmalar bu etkiyi kanıtlamamış olmasına rağmen, beyinde PDE5'in sildenafil tarafından inhibisyonu emisyonel, nörolojik ve psikolojik etkilere yol açabilir.[10]

2.1.4. Endikasyonları

Sildenafil sitrat erkekte erektil disfonksiyonun tedavisinde endike bir ilaç olarak kullanılmaktadır.Ayrıca pulmoner arteryel hipertansiyon tedavisinde de kullanılan bir etkin maddedir. [11]

2.1.5. Kontrendikasyonları

Sildenafil sitrata karşı aşırı duyarlılığı bilinen kişilerde kullanılmamalıdır,gebelik, görme sorunları, hepatik hastalık, HIV enfeksiyonları, hiatus hernisi, hipertansiyon, kalp yetmezliği, kardiyak aritmi, lösemi, miyokard infarktüsü, multipl miyelom, [12].

2.1.6. Yan Etkileri

Ajitasyon, al basma, amnezi, anjina, anksiyete, artralji, baş ağrısı, baş dönmesi, bulanık görme, burun kanaması, cilt döküntüsü, deliryum, depresyon, diplopi, dispepsi, diyare, kalp durması, konjoktivit, kseroftalmi, miyokard infrktüsü, oküler ağrı, öfori, palpitasyon, retina kanaması, sırt ağrısı, tinnitus, vertigo.

2.1.7. İlaç Etkileşimleri

Sildenafil kardiyovasküler ters etki riski nedeniyle nitrat tedavisi gören hastalarda kullanılmamalıdır.Sildenafil ve opiyat agonistleri birlikte kullanıldığında önemli ilaç etkileşmeleri görülebilir.Sildenafil ve dihidrokodonu eş zamanlı olarak kullanan iki hastada ereksiyon süresinde uzama bildirilmiştir.her iki olguda da hastalar, orgazmın hemen sonrasında sadece sildenafil aldıklarında zayıf ereksiyon rapor etmiştir.Daha fazla veriye gereksinim duyulmakla birlikte, sildenafil ve opiyat agonistlerinin birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.[10]

2.1.8. Türkiye'deki Müstahzarları

Viagra Tablet (Pfizer)

Vigrande Tablet (Zentiva)

Degra Tablet (Deva)

2.1.9. Dünyadaki müstahzarları (Almanya İspanya)

Alfin Tablet

Bifort Tablet

Dirtop Tablet

Erosfil Tablet

2.1.10. Sildenafil Sitrat İle Yapılan Bazı Çalışmalar

Sildenafil sitrat 21 klinik araştırmada 4000'i aşkın erkek hastada denenmiştir. Seçilen deneklerde yaş ortalaması 55 olarak tespit edilmiş ve secilen deneklerin 5 yıldır devam eden hastalık geçmişleri olduğu kayıtlanmıştır. Sildenafil sitrat bu deneklerin yaklaşık %70inde etkili bulunmuştur.Yanıt oranı psikojenik impotans sorunu olan hastalarda yapılan deneylerde %90a ulaşmıştır.Sildenafil sitrat diabetes mellitus [13] veya pelvik fraktüre bağlı üretra yırtılması olan hastalarda görülen erektil disfonksiyonda da etkili olmuştur.[14] Sildenafil sitrat araştırma ilacı olarak sublingual apomorfin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, apomorfine göre daha etkili bulunmuştur.[15] Sildenafil sitratın çoklu antihipertansif ilaç rejimleri uygulanan hastalarda da etkili olduğu, bu hastalar tarafından iyi tolere edildiği ve ek güvenirlik riski ile ilişkili olmadığı bululnmuştur. [16] Kadınlarda görülen seksüel disfonksiyondaki etkinliğin belirlenmesine yönelik klinik araştırmalar devam etmektedir.Ancak bu çalışmalardan alınan ilk sonuçlar etkisinin plasebodan farklı olmadığına işaret etmektedir.Araştırmalar sildenafil sitratın erektil disfonksiyon tedavisi için onaylanmasından kısa bir süre sonra pulmoner arter hipertansiyonunda da etkili olduğunu ortaya koymuştur.[17,18,19] Sildenafil egzersiz kapasitesi dışında, ortalama pulmoner arter basıncını iyileştirmiş ve pulmoner arteryel hipertansiyonlu hastalarda kardiyak fonksiyonun erken dönem tedavi için oral yoldan kullanılmak üzere onaylanan ilk ilaçtır. Yükseklik hastalığının tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir [17,18]

2.2. Jeller Hakkında Genel Bilgiler

2.2.1. Tanımı Ve Özellikleri

Jeller, küçük katı madde veya çözünemeyen parçacıkların sıvı ortamda dağılmasıyla oluşmuşlardır [20]. Ufak anorganik partiküller jel yapısı içinde üç boyutlu şebeke oluştururlar. Doğal yada sentetik polimerler olan büyük moleküller ise birbirlerinin zincirleriyle temasta olarak jel yapısını oluştururlar [21]

Su yada organik çözücüde yoğunlaştırılmış; doğal (kitre, guar vb) , yarı sentetik (MC, CMC, HEC HPMC vb) sentetik materyal (karbomer, karboksivinil polimer vb) veya kil (silikat, hektorit vb) jel sıvağını oluşturabilir [22]. Genel olarak lokal etki amacıyla kullanılan jellere, sıvağın ve etkin maddenin yapısına bağlı olarak; antimikrobiyal koruyucu, antioksidan, stabilite sağlayıcı, emülsiyon oluşturucu, viskozite ve penetrasyon arttırıcı, maddeler eklenebilir [21].

2.2.2. Jel Formülasyonlarında Kullanılan Polimerler

1. Doğal Polimerler

Doğal polimerler protein yapıda ve polisakkarit yapıda olmak üzere ikiye ayrılır.Kollajen ve jelatin bu yapıdaki jellere örnek gösterilebilir [23]. Polisakkaritlerden deniz ürünlerinden elde edilen agar doğal jel polimerlerinden birkaçıdır [24,25,26].

2. Yarı Sentetik polimerler

Bu gruptaki polimerler sıklıkla jel oluşturmada tercih edilirler. CMC, HPMC, HEC, HPC gibi selüloz türevleri bunlara örnek verilebilir [27,28,29].

3. Sentetik Polimer

Bu grupta carbopol en sık kullanılan jelleştirici ajandıır [30-31]. Karbopol dışında polivinil alkol, poloksamer ve poliakrilamit jel yapıcı sentetik polimerlere örnektir [32,33,34].

2.3. Deri Hakkında Genel Bilgiler

2.3.1. Derinin Yapısı ve Görevleri

2.3.1.1. Deri

Deri, yetişkin vücut ağırlığının yaklaşık %6'sını oluşturan, insan vücudunun en geniş organıdır. Deri esasen, vücut ile çevre arasında bir bariyer sağlar [35]. Sadece bizim görünüşümüzü ve şeklimizi vermez, aynı zamanda da birçok önemli fonksiyonu vardır.

2.3.1.2. Derinin Görevleri

İlk olarak deri sabit vücut sıcaklığının korunmasına yardım eder. Vücut sıcaklığı artmaya başladığı zaman, 23-30^{o}C aralığındaki çevre sıcaklığında, sıcaklık kan damarlarının dilatasyonu ile kaybedilebilir. Bu olay genel olarak cilt kızarması olarak bilinen bir duruma yol açar. 30 ^{o}C'nin üzerinde, terleme fonksiyonu başlar ve buharlaşmayla serinletici etki meydana gelir. Benzer şekilde, vücudun soğuk hava ile teması vazokonstriksiyon ile sonuçlanır. Böylelikle, cilt yüzeyine doğru kan akımı azalır ve bu şekilde vücut sıcaklığının korunmasına yardım edilir.

İkinci ve çok önemli bir fonksiyonu da vücudun su içeriğini korumaktır. Derinin en dış tabakalarında yer alan lipitler, vücuttan aşırı su kaybını önleyici bir bariyer sağlamaktadır. Eğer bu lipitler deterjanlar gibi faktörlerle cilt yüzeyinden kaybolurlarsa, ciltten su kaybı artar ve kuru deri olarak bilinen durum ortaya çıkar.

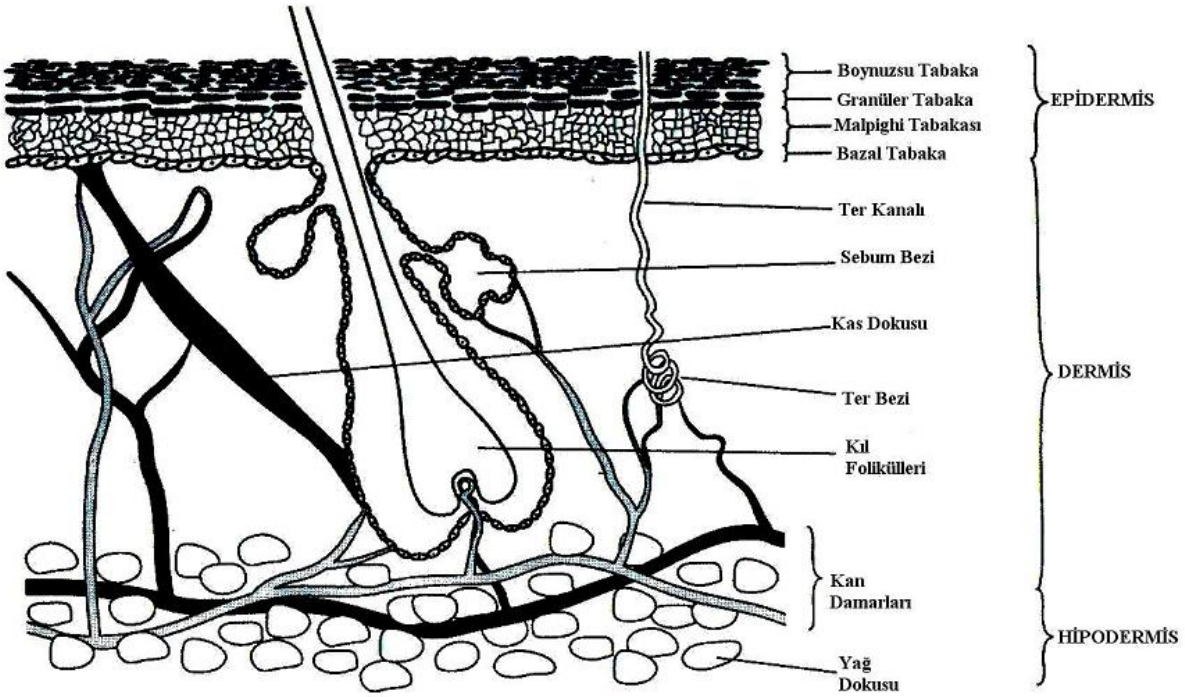
Derinin üçüncü özelliği de vücudu ışığa maruziyetin etkilerinden korumaya yardım etmektir. Vücudun güneş ışınlarına maruziyeti derideki pigmentler ile kontrol edilmektedir. Bu pigmentler, potansiyel olarak, zararlı ultraviyole ışınlarını absorbe etmektedir. Ayrıca, pigment düzeyleri, cilt üzerine düşen UV ışığın miktarı ile de artmaktadır. Bu durum güneş ışınlarına karşı daha iyi bir korunma olanağı sağlayan UV maruziyete direkt bir yanıttır.

Deri ayrıca hem kimyasal hem de mikrobiyal etkilerden korunmayı sağlar. Cilt yüzeyi asit manto olarak bilinen bir filmle kaplıdır. Asit manto, sekresyon aracılığıyla ter ve sebasöz bezleri tarafından oluşturulur. Asit manto test edilen vücut bölgesine bağlı olarak, genellikle, 4,5-6,5 aralığında bir pH'a sahiptir. Deriye korunma, kimyasal savunma, detoksifikasyon ve bakteriyostatik fonksiyonlar ile verilir. Asit mantonun pH'ındaki ani değişiklikler, istenmeyen bakteriyel yayılma, hassaslaştırma ve çeşitli cilt dermatitlerine yol açar.

Son olarak, deri, mekanik strese karşı dayanıklılık sağlar. En dıştaki boynuzsu tabaka, dışarıdan gelen mekanik hasara ve basınca karşı ilk savunma çizgisi olarak vücudu dıştan sert bir örtü gibi kaplar [36,37]

2.3.1.3. Derinin Fizyolojisi

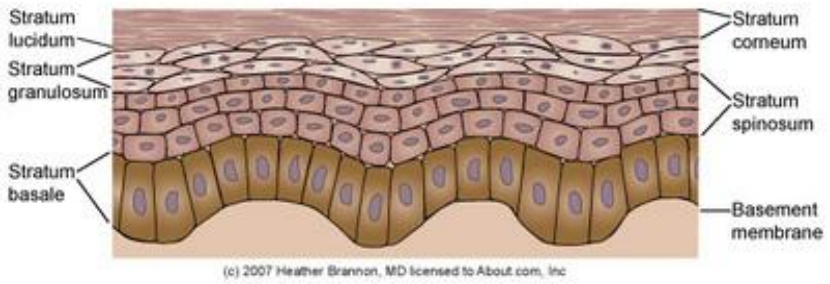
Deri üç ana katmandan oluşmuştur. Bunlar Şekil 2-4'de gösterildiği gibi epidermis, dermis ve hipodermistir (subkutanöz doku). Her katman spesifik özelliklere ve fonksiyonlara sahiptir. Cilt katmanları ile ilgili araştırmaların devam etmesiyle beraber her bir bileşenin yapısıyla ilgili daha çok şey bilinmektedir. Bu bileşenler hakkındaki yeni buluşlar, bazı kalıtımsal hastalıkların doğum öncesi teşhislerine imkan sağlamaktadır ve tedaviler gelişmektedir. Gelecekte bu bileşenlerle ilgili araştırmalar, cilt yaşlanmasının ve topikal ürünlerin cildin biyolojik fonksiyonları üzerine etkilerinin daha iyi anlaşılmasına olanak verecektir.



Şekil 2-4 : Deri katmanlarının şematik gösterimi.

Epidermis

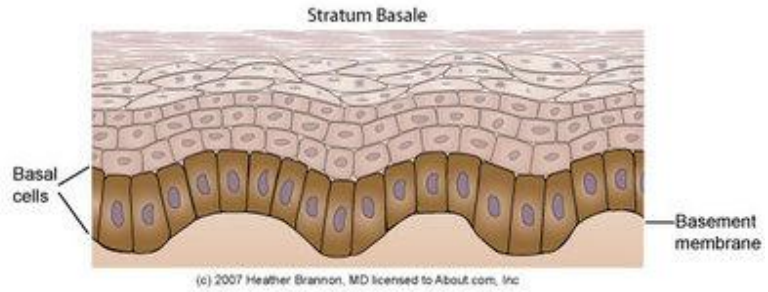
Epidermis, cildin en yüzeysel katmanıdır. Kan damarları ve lenfatik sistem içermez. Ağrının algılanması için bazı sinir sonlanmaları içerir. Kalınlığı bulunduğu bölgeye göre 150-180 μm arasında değişir. Bu tabaka, kozmetik bakış açısı için çok önemlidir çünkü cildin yapısını ve nemini bu tabaka vermektedir. Eğer epidermis yüzeyi pürüzlü ve kuru ise cilt yaşlanmış görünmektedir. Ayrıca, cilt renginin belirlenmesinde de katkısı vardır. Morfolojik görüntü ve hücre fonksiyonlarına göre beş ayrı tabaka içerir. Epidermisin alt bölümleri aşağıdaki gibidir [38]. (Şekil 2.5)



Şekil 2-5 :Epidermisin tabakalarının şematik görünümü.

Bazal tabaka (Stratum Germinativum)

Epidermisin en derin tabakasıdır. Epidermiste yalnızca bazal hücreler devamlı olarak yenilenme yeteneğine sahiptir ve epidermisi korumaktan sorumlu olan hücre topluluğudur. Hücreler bu tabakada iken, yuvarlak veya yumurta şeklindedirler (Şekil 2-6)



Şekil 2-6 :Bazal tabakanın şematik gösterimi.

Bu tabakadaki hücreler (keratinositler), dermise hemidezmozom adı verilen proteinli yapılar tarafından, temel membran (dermo-epidermal membran) ile, stratum spinosum tabakasının hücrelerine ise dezmozomlar ile bağlanmışlardır [39].

Bazal tabakanın %10'u kök hücreler, %50'si tamamlayıcı hücreler ve %40'ı postmitotik hücrelerdir. Normalde, kök hücreler yavaş bölünen hücrelerdir, ancak yara iyileşmesi veya büyüme faktörlerine maruziyet gibi bazı durumlarda daha hızlı bölünürler. Kök hücreler, kısa süreli tamamlayıcı hücreleri meydana getirirler. Kısa süreli tamamlayıcı hücreler en çok, bazal tabakada hücre bölünmesinden sorumludurlar ve postmitotik hücreleri üretirler. Tamamlayıcı hücreler, terminal farklılaşmaya uğrarlar ve görünüşte suprabazal hücrelere dönüşmek için hareket ederler. Granüler hücrelere dönüşmek ve sonuçta stratum corneumun parçası olmak amacıyla yukarıya doğru göçleri devam eder. En sonunda da, stratum corneuma ulaşırlar ve buradan dökülürler [40]

2.4. Selülite Ait Özellikler

Selülit özellikle kadınlarda görülen ve adiposit adını verdiğimiz derialtı yağ hücre gruplarının aşırı derecede gelişmesiyle beraber kan ve lenfatik dolaşım üzerine yaptığı baskı dolaşımın bozulmasına, bozulan dolaşım deri altı dokularında sıvı birikimine ve bağ dokuların yeteri derecede beslenememesine deride sonuç olarak çökmelere sebep olur. Ve deride portakal kabuğu görünümüne neden olur.[41,42] Tıptaki adı hidrolipodistrofi olan selülit, Nodüler liposkleroz, ödematö-fibrosklerotik pannikupolati,pannikülozis,gynoid lipodistorofi değişik

terimlerle de isimlendirilmektedir.[22] Ciddi bir problem olan selülit, sanılanın aksine ’ sadece kilolu bayanlarda görülmez. Zayıf ya da şişman her kadın da görülebilir. Bu durumda selülitin basit bir şişmanlık sorunu olmadığını açıkça ortaya koymaktadır. Selülit hormonların etkisiyle ortaya çıkan bir problemdir [43].

Obezite ile karıştırılmamalıdır.

Obezitede yağ hücrelerinin aşırı çalışması söz konusu iken selülitte dermiste, mikrosirkülasyon ve adipositlerde yapısal değişikliklerden söz edilmektedir



Erkeklerle kadınlar arasında selülit konusunda farklılıklar olmasını etkileyen en önemli faktörlerin başında erkeklerin bağ doku yapısı dermiste düzgün bir uzantı yaparken kadınların bağ dokusunda bu durum görülmemektedir. Erkeklerde selülite sebep olan östrojen hormonu yüksek derecede değildir. Erkeklerin deri kalınlıkları ve elastikiyeti daha fazla iken kadınlarda bu durum tam tersi bir özellik gösterir.Kadın ile erkek arasındaki histolojik farklılıktan dolayı kadınların %90 ile-98’inde selülit görülmektedir [44].

Selülit Teşhiş Yöntemleri:

a) **Termografi:** Vücutta kan dolaşımının normal olduğu bölgelerde vücut ısısı da normal olur. Dolaşım bozukluğu olan yerlerde kanın azlığından, bu bölgeler vücudun normal ısısından daha soğuk olur. Selülitin oluşma nedenlerinden biri dolaşım bozukluğu olup termografi ile dolaşım bozukluğunun ve selülitin yeri de teşhis edilir. Örneğin yeşil görünüm aşama 1’i göstermekteyken daha koyu alanlar daha ileri evreleri göstermektedir. Ancak bu ölçümü yaparken ortamın ısısı çok önemlidir.[45]

b) Ekografi: Bir çeşit ultrason cihazı olup, sellülite uygulanma amacı deri kalınlığının ve yağ tabakasının kalınlığının ölçümüdür.

c) Manyetik rezonans: Vücudun 3 boyutlu incelenmesi imkanını sunar. Bu sayede cilt kalınlığı, yağ tabakası ve oluşabilecek ikincil, üçüncül (tümör, yapısal bozukluklar)

nedenlerin varlığının ya da yokluğunun tespitini sağlar. Daha çok obeziteyi değerlendirmede kullanılır.[60,61]

d) Antropometrik Muayene: Vücut Kütle İndeksinin hesaplanması obeziteyi ve lokal yağlanmayı değerlendirirken selülit hakkında yeterli bilgi vermez.

e) Bioelektrik Direnç: Mikrosirküler bağ dokusu değişiklikleri hakkında bilgi veremediğinden yeterli değildir.

f) Kserografi: Epidermis, dermis, subkutan doku ve kas dokusunun kalınlığı hakkında bilgi vermektedir ancak mikrosurkilatuar değişiklikleri göstermemektedir.

g) Histopatolojik muayene: En kesin ve direkt değerlendirme yöntemidir. Etkilenmiş bölgede biopsi ile yapılması mümkündür[46].

2.4.1. Selülite Neden Olan Fakörler

1. Genetik Faktörler

Annede böyle bir problem varsa görülme olasılığı yüksektir.

a) Cinsiyet; çoğunlukla kadınlarda

b) Irk; beyaz kadınlarda daha fazla

c) Biotip; Latin kadınlarda uyluk bölgesinde daha fazla iken kuzey ülkelerindeki kadınlarda karrın bölgesinde

d) Yağ dokusu dağılımı

e) Hücredeki hormon algılayıcılarının sayısı yeri

f) Perifeal anjiopati gelişmeye yatkınlık olarak sıralanabilir. [46]

2. Hormonal Dengesizlikler: Özellikle ergenlik döneminde başlayan selülit problemi artan östrojen hormonu ile ilgilidir

Selülitin başlamasında en etkili hormonlardan biri östrojendir. Bunu destekleyen en önemli bulgular:

a) Selülit çoğunlukla kadınlarda görülür.

b) Ergenlik döneminden sonra başlar. Hormonal değişimden kaynaklanır.

c) Hamilelik, mensturasyon, ve östrojen tedavisinden sırasında şiddetlenir. [46]

3. Yanlış Beslenme: Vücudun yakamayacağından fazla yağ alınması bunların yağ hücrelerince depolanmasına dolayısıyla şişmesine ve damarlara baskı yapmasına sebep olacaktır. Aşırı derecede tuz, yağ ve şekerli gıdaların alınması vücutta birikimlere neden olacaktır.

4.Yaşam Biçimi : Aşırı stres ve yorgunlukta vücutta birikimlere neden olabilmektedir.

5. Oral Kontraseptif: Doğum kontrol hapların fazlaca kullanımını sayılabilir. Hormon dengesi üzerinde etkili oldukları için selülit oluşumuna sebep olurlar.

6. Diğer Hastalıklar: .Kabızlık, hipotiroid, , karaciğerin kötü fonksiyonu ve sinirsel düzensizlik.

2.4.2. Derinin Yapısına Göre Selülit Çeşitleri

Sert: Düzenli aktivitesi olan genç kadınlarda daha sık izlenir. Görünüm düzgündür. Sıkıştırmayla portakal kabuğu görünümü belirgindir.

Yumuşak: İnaktif kadınlarda izlenir. Ani kilo kayıplarında da daha sık oluşur. Yastıksı yüzey belirgindir. Dolaşım bozuklukları gözlenir.

Ödematöz: Bacaklarda ağrı ve ağırlık şikayeti vardır. En şiddetli ama en nadir görülen selülit tipidir.

Karışık: En sık izlenen biçimidir. Aynı hastanın değişik bölgelerinde birden fazla selülit tipi mevcuttur. [46]

2.4.3. Selülitin Gelişim Evreleri

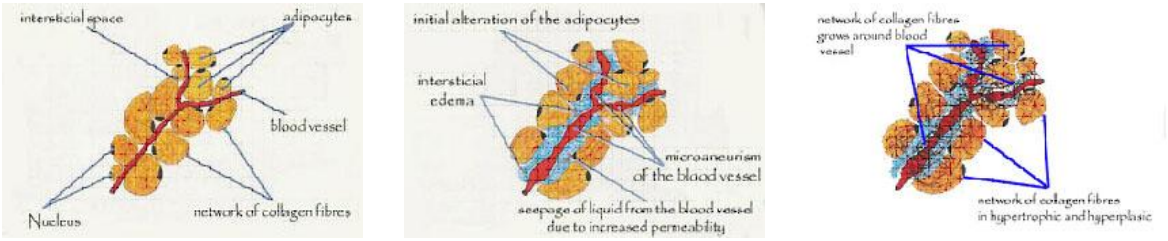
Histopatolojik ve Klinik Değişikliklere Göre Selülit 4 evrede sınıflanabilir.

Evre 1: Hastada selüliti düşündüren değişiklikler mevcuttur.

Evre 2: Deriye baskıyla veya kas kontraksiyonundan sonra solukluk, azalmış ısı ve elastikiyet gözlenir. Dinlenme anında değişiklik gözlenmez

Evre 3: Dinlenme anında portakal kabuğu görünümü izlenir. Ağrılı, elastikiyet kaybı ve solukluk gözlenebilir.

Evre 4: Deki değişiklikler var ancak daha ağrılı ve dışarıdan izlenebilen nodüller gözlenebilir. [46]



Şekil 2-7 :Yağ hücrelerinin sıkışmasını gösteren selülit evreleri

2.4.4. Selülit Tedavi Yöntemleri:

1. **Spor yapmak**: Spor tek başına selüliti yok etmede yeterli değildir.

2. **Anti-selülit kremler:** Bazı ilaçlar yağ dokusuna, bağ dokusuna ve mikrosirkulasyona etkilidir. Yağ dokusunda**;** Lipolitik etkili ilaçlar metiksantinler (teombrin,teofilin, aminofilin, kafein; (fosfodiesteraz inhibisynu), isoproteranol, adrenalin (beta adrenerjik agonistler), ve yohimbin, piperoxan, pentolamin, dihidraergotamin (alfa antagonistler)'dir. Çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada bir topikal beta agonist, bir metilksantin, (aminofilin-bir fosfodiesteraz inhibitörü ve alfa antagonist uygulandığında medikal uyluk bölgesinin antropometrik ölçümünde istatiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir.[47-48] Tek başına en anlamlı sonucun alındığı ilaç ise aminofilin olarak bildirilmiştir. Aminofilin ve diğer metilksantinler birçok selülit kreminde bulunmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar küçük gruplarda ve subjektif değerlendirmelerle yapılmıştır. Collis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada topikal aminofilin uygulanan 35 hastanın hiçbirinde anlamlı bir istatiksel değerlendirmeye rastlanmamıştır. 35 hastadan 10'u selülitlerde düzelme olduğunu subjektif olarak ifade etmiştir.[49]

Sarmaşık ve hint kestanesi bitki ekstrelerininde dolaşım üzerinde etkileri vardır. Bunlar bioflavonoid içeren saponinler, ginko bilobadan zenginlerdir. Lis Balchin ve ark. Cellasene adlı ginkgo biloba, tatlı yonca,üzüm tohumu yağı, lesitin ve evening primrose oil içeren ve mucize diye tanıtılan bir ürünü 2 ay plasebo kontrollü çalışmasını yapmışlar ve selülit üzerinde anlamlı bir sonuç bulamamışlar ancak kullananlarda kilo artımı saptamışlar. [50]
Stratum Corneum emilimi önleyici bir bariyer olduğu için sık kullanılan çözücüler emilimi arttırıcı yönde olmalıdır. Bunlar sık kullanılan su,alkol,metilalkil,sülfoksid veya surfaktanlardır. Fitozomlar ve fosfolipit molekülleride ilaca bağlandıklarında liposolubiliteyi arttırırlar. Topikal olarak kullanılan retinolün selüliti iyileştirdiği Kligmanın bir çalışmasında bildirilmiştir.Bazı ana maddelerin depolanmasını kollajen ve elastin depolanmasını artmasının dermisin kalınlığını ve sıkılığını artırdığını ve selülit üzerinde etkin olduğunu ileri sürmüştür. Belçika'da retinolün topikal uygulanması ile 6 aylık bir uygulama sonrası deri elastikiyetinin % 10.7 arttığı gözlenmiştir. Yine bağ dokusu hücrelerinde de değişiklikler olduğuna dair kanıtlara rastlanmıştır. Retinolün bağ dokusu etkisinden dolayı gerginlik gözlendiği ileri sürülmüştür. [47]

Finlandiyada yapılan bir araştırmada selülit kremleri incelenmiş ve 32 üründen 14'ünde kafeinin aktif bileşen olarak kullanıldığı saptanmıştır.Bitkisel kökenli ve nemlendirici özellikte olanlar çoğunlukta bulunmuştur. Ürünlerin mikrobiyolojik olarak steril olduğu saptanmış,formaldehit gibi zararlı olan maddelere rastlanmamış ancak çoaz sayıda allerji yapabilecek maddeler olduğundan bunların kullanılmasına dikkat edilmesi gereği üzerinde durulmuştur[46].

Hormon değişikliği ile gelişim göstermeye başlayan selüliti önlemenin yollarından biri olarak kısmen kabul edilebilen selülit kremleri çok az bir bölüm doğru bir yaş aralığında kullanmaya başlamıştır. Bu durum üzerinde reklamların, arkadaşların etkisi olduğu düşünülebilir. Tam olarak bir çözüm olmamasına karşın kişide psikolojik rahatlama sağlaması da sayılabilir. Ancak genel olarak bakıldığında bu tür ürünler pek fazla tercih edilmemektedir. Yine bu durum alım gücü ya da bir işe yaramadığı şeklinde düşünülmesi olabilir. [51]

2.5. Deriden Geçiş

Deriden geçiş, topikal olarak uygulanan formülasyonların, salımı deriden penetrasyonu ve kılcal damara geçerek kan dolaşımına katılma işlemi deriden geçiş olarak adlandırılmaktadır [52].

Deriden geçişte 3 önemli adım vardır. Bunlar;

1) Formülasyonda etkinliği olan maddenin sıvağdan ayrılarak stratum korneuma penetre olması

2) Difüzyon. Bu adım bağlanma özelliği ve difüze olan molekülün partikül büyüklüğü ile ilgilidir.

3) Epidermis/ Dermisten ayrılması. Bu adım da kan akışı gibi biyolojik faktörlerle ilgilidir.

Etkin maddenin deriden geçişi birinci Fick kanunu ile ifade edilir [53]. Bu eşitliğe göre, molekül hareketi iki bölge arasındaki derişim gradiyenti "sıfır" oluncaya kadar devam eder [54]. Fick kanunu kararlı durumlarda geçerlidir.

$JS = A.D.K.\Delta C / h$

JS Deriden geçiş hızı

ΔC Maddenin konsantrasyon farkı

D Difüzyon katsayısı

h Membran kalınlığı

A Uygulama alanı

K Partisyon katsayısı

2.5.1.1. Etkin Maddenin Deriden Geçiş yolları

Etkin maddelerin deriden geçişi temel olarak 4 yolla gerçekleşmektedir.

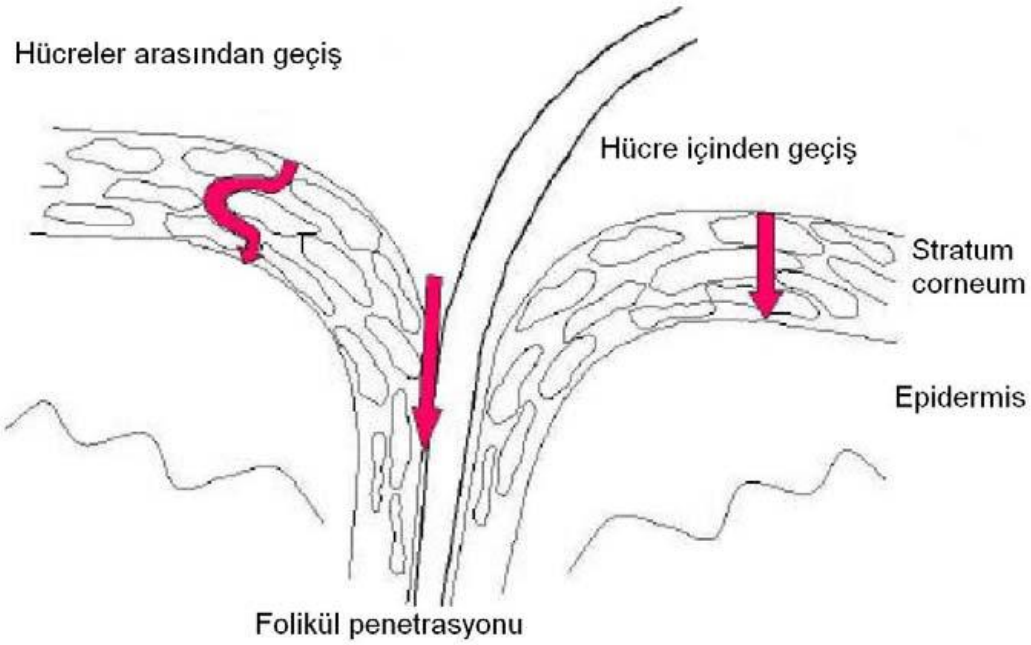
1) Stratum corneumdan
2) Kıl foliküllerinden
3) Ter bezlerinden
4) Yağ bezlerinden

Stratum corneumdan geçiş, hücre içinden ya da hücreler arasından olabilir.Etkin madde hücre içinden veya hücreler arasından geçişini o maddenin hidrofilik ya da lipofilik olması belirler. Hidrofilik maddeler hücre içinden, lipofilik maddeler hücreler arasından geçer.

Hücrelerin içinden geçişte etkin maddenin geçiş hızı yavaştır.Bunun nedeni etkin maddenin hem lipit çift tabakalarından, hem de keratinositlerden geçmek zorunda olmasıdır.Bu yolla ancak çok küçük moleküllü maddeler geçebilir.

Hücreler arası yolda ise etkin maddenin öncelikle lipit faza geçmesi gerekmektedir.Bu aşamayı difüzyon aşaması takip eder.

Stratum corneumdan geçiş hızı yavaş olan maddeler ise kıl foliküllerinden, yağ ve ter bezlerinden geçer.[54]



Şekil 2-8 :Etkin maddelerin deriden geçiş yolları

2.5.2. Topikal Formülasyonlardan Etkin Maddenin Deriden Geçişini etkileyen Faktörler

a) Uygulanan maddenin konsantrasyonu

Deriden geçen etkin madde miktarı, etkin maddenin sıvağdaki çözeltisinin doygunluğuna bağlıdır. Konsantrasyon, doygun çözeltinin konsantrasyonuna yaklaştıkça termodinamik aktivite artar ve madde taşıyıcıdan daha kolay uzaklaşır.[52]

b)Sıcaklık

Etkin maddelerin büyük bir bölümünde deriden geçiş sıcaklığın artmasıyla birlikte artar. Bu durumun, sebum viskozitesinin düşmesi ve kan damarlarının genişleyerek dolaşımının artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir[52-55].

c) Etkin Maddenin Partisyon Katsayısı

Partisyon katsayısı, bir molekülün iki faz arasındaki dağılımının ölçüsüdür. Transdermal dağılımda partisyon katsayısının tespiti için oktanol/su dağılım katsayısından yararlanılarak maddenin stratum corneum lipitleri ile su arasında dağılımı sorgulanır [22]. Maddenin yağ/su partisyon katsayısı ne kadar büyükse; lipid membrandan absorpsiyonu o kadar fazla olur.

d) Sıvağın özellikleri

Kullanılan sıvağ ile stratum corneum lipitleri arasındaki partisyon katsayısı, sıvağın deriyi nemlendirme ve deriyi örtme özelliği, etkin maddenin deriye geçiş oranını önemli oranda etkiler.[52]

e) Derinin Durumu

Etkin maddenin deriden geçişinde temel engel stratum corneumdur. Cilt yaralanmaları, cilt rahatsızlıkları, asitler, alkaliler ve bazı çözücülerle muamele gibi stratum corneum bütünlüğünün bozulmasına yol açan durumlarda perkütan absorpsiyon artar. UV, IR, iyonize radyasyondan etkilenmenin de penetrasyonu arttırdığı açıklanmıştır.[52]

f) Yaş

Bebeklerin ve çocukların derisi yaşlıların ve yetişkinlerinkine göre daha geçirgendir. Bu durum, bebeklerdeki ve çocuklardaki derinin hidratasyonunun yaşlılara ve yetişkinlere oranla daha yüksek olmasına bağlanmaktadır. [56]

g) Genetik

Deriden geçişi etkileyen diğer özellikleri benzer olmasına rağmen, etkin maddelerin penetre olmasında bireyler arasında farklılıklar gözlenmektedir.[52]

2.6. Formülasyonlarda Kullanılan Yardımcı Maddeler Hakkında Bilgiler

2.6.1. Hidroksipropilmetil Selüloz

HPMC, toksik olmaması, üretimdeki kolaylığı, direct basım yöntemine uygunluğu gibi nedenlerle çok yaygın olarak kullanılan hidrofilik bir polimerdir.Hidrofilik, şişebilen ve jelleşebilen bir yapısı uzayan etkili sistemlerin hazırlanmasında özellikle tercih edilmelerini sağlar [57-59]. Film kaplamada polimerik kaplama materyali tablet formülasyonlarında bağlayıcı madde olarak yer alır. Aynı zamanda süspasiyon ajanı, emülsifiyan, stabilizör olarak oftalmik ve topikal preparatlarda kullanılır. HPMC'nin farklı viskozitelere sahip dereceleri vardır [23,24]. HPMC konsantrasyonuve viskozitesi arttıkça salınan ilaç miktarı artmaktadır.

2.6.2. Propilen Glikol

Propilen glikol (PG) kokusuz bir sıvıdır. Hem humektan hem de oklüzif etkilidir. Antimikrobiyel ve keratolitik özellikleri vardır. PG kendi başına zayıf duyarlandırıcı olduğu halde bir başk alerjenin penetrasyonunu arttırarak kontakt dermatit oluşturabilir. [51]

2.6.3. Gliserin

Gliserin güçlü bir humektan olup doğal nemlendirici faktöre (DNF) yakından benzeyen hidroskopik özelliklere sahiptir. DNF doğal olarak korneositlerin içinde bulunur; şeker, laktat, üre, sitrat ve aminoasitler ile derivelerinden oluşmaktadır. Nemlendirici ürünlerin bileşimlerinde DNF yi taklit etmek amacı ile pek çok araştırma yapılmıştır. Gliserin nem tutma yeteneği ile derinin kuruluğa karşı dirençli olmasını sağlar. Aynı zamanda hücre membranlarının stabilizasyou ve desmozom degradasyonunda gerekli olan hidrolize edici enzimlerin hidrasyonunu sağlar. Nemlendiricler içerisindeki konsantrasyonu yan etki görülmeksizin %20 lere kadar çıkarılabilir. [51]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Alet ve Malzemeler

Aramo TS	Aram Huvis Co. Ltd	Kore
UV-VIS Spektrofotometresi	Shimadzu UV-Visible UV-1601	Almanya
Hassas terazi	AND GR-200	Japonya
Terazi	Mettler PM 2000	İsviçre
pH Metre	İnoLab WTW 82362	İnoLab/USA
Su banyosu	WiseBath®	DAHIAN Scientific Co, Ltd
Ultrasonik banyo	Bersonic	Türkiye
Ultraturraks	X620	M.Zipperer GmbH/Almanya
Mekanik karıştırıcı	Wise Stir® HS-100D	DAHIAN Scientific Co, Ltd
Viskozimetre	Brookfield DV-II	Brookfield Engineering Lab.
Distile su cihazı	PureLab UV/UF lonpure	Amerika
Parafilm		Amerika
Cam malzemeler	Lamtek	İtalya

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sildenafil Sitrat	Deva İlaç	Türkiye
Hidroksietil Selüloz (HEC)	Merck	Almanya
Hidroksipropilmetil Selüloz (HPMC)	Merck	Almanya
Karboksimetil Selüloz (CMC)	Merck	Almanya
Hidroksipropil Selüloz (HPC)	Merck	Almanya
Gliserilmonostearat	Doğa ilaç hammaddeleri Şti.	Türkiye
Tween 20	Merck	Almanya
Tween 80	Merck	Almanya
Setil alkol	Sigma Aldrich Chemie	İsviçre

Metil paraben	Sigma Aldrich Chemie	İsviçre
Propil paraben	Sigma Aldrich Chemie	İsviçre
Gliserin	Riedel-de Haën	Almanya

3.3. Sildenafil sitrat Üzerinde Yapılan Çalışmalar

3.3.1.Teşhis

3.3.1.1. FT-IR Spektrumu

Bu çalışma için FT-IR Spektrofotometresi kullanıldı. Sistem transmisyon modunda çalıştırıldı.

3.3.1.2. UV Spektrumu

Sildenafil sitrat'ın UV spektrumu fosfat tamponunda spektrofotometre kullanılarak tespit edildi. Bunun için, 10 mg sildenafil sitrat hassas olarak tartıldı. 25 ml fosfat tamponu içinde ultrasonik banyoda tutularak çözündürüldü ve balon jojede 100 ml'ye tamamlandı. Bu çözeltiden 0.1 ml alınarak fosfat tamponu ile balon jojede 10 ml'ye tamamlandı ve spektrofotometrede 200 - 350 nm dalga boyu aralığında UV spektrumu alınarak maksimum absorbans değeri saptandı.

3.3.1.3. Erime Derecesi Tayini

Sildenafil sitratın erime derecesi, kuru halde kılcal bir tüp içine yerleştirilerek erime derecesi tayini yapan alet ile tespit edildi.

3.3.2. Miktar Tayini

Sildenafil sitratın miktar tayini spektrofotometrik olarak yapıldı. Fosfat tamponunda çözünürlüğünün tayininde ve miktar tayininde kullanılmak üzere en yüksek absorbans verdiği dalga boyu tespit edildi.

3.3.3. Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu

Bir analitik yöntemin validasyonu; belirli koşullar altında kesin ve doğru bir şekilde, sürekli olarak bekleneni gerçekleştirmesinin ispatlanmasıdır. Sildenafil sitrat miktar tayininin validasyonu için doğrusallık, kesinlik, doğruluk ve seçicilik çalışması yapıldı [60].

3.3.3.1. Doğrusallık

Sildenafil sitrat 10 mg/100 ml konsantrasyonda fosfat tamponuyla hazırlanan stok çözeltisinden 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 ve 0.5 alınarak, 10 ml'lik balon jojelerde fosfat tamponu ile hacmine tamamlandı. Hazırlanan 2.5-25 mcg/ml konsantrasyon aralığındaki çözeltiler maddenin en yüksek absorbans verdiği dalga boyunda (293 nm) spektrofotometrede fosfat tamponuna karşı okundu. Her konsantrasyon için okunan absorbans değerleri kullanılarak standart eğri çizildi. Doğrunun denklemi, korelasyon katsayısı, determinasyon katsayısı ve eğrinin ekseni kestiği nokta hesaplandı. Standart eğrinin çiziminde her konsantrasyon için 10'ar adet stok çözeltiden hareketle ölçüm yapıldı ve ortalamaları alındı.

Standart eğriler kullanılarak, topikal formülasyonlardan in vitro deriden geçiş çalışmalarında etkin madde miktar tayinine ait bulgular değerlendirildi.

3.3.3.2. Kesinlik ve Doğruluk

Kesinlik, analitik yöntemin tekrar edilebilir ve tekrar elde edilebilir olduğunu gösterir. Elde edilen sonuçların gerçek değere yakın olduğunu tespit etmek amacıyla yapılmaktadır. Kesinlik, standart sapma (± SD) ve % 2'den küçük relatif standart sapma (% RSD) değeri ile ifade edilir. Doğruluk, ortalama relatif hata (% RME) üzerinden hesaplanır.

Gün içi kesinlik:

Aynı gün içinde 10 mg Sildenafil sitrat tartıldı ve 100 ml balon jojede fosfat tamponu ile çözündürüp stok çözeltisi hazırlandı. Stok çözeltisinden 5, 10, 15 ve 20 µg/ml konsantrasyonda 4 adet örnek hazırlandı. Çözeltilerin absorbansı 293 nm de UV spektrofotometrede ölçüldü. Bulunan absorbansların hangi konsantrasyonlara karşılık geldiği Yöntem 3.3.3.1. de anlatıldığı şekilde çalışılarak hazırlanan eğri denklemi kullanılarak saptandı. Deney 6 kez tekrarlandı.

Günler arası kesinlik:

Bir hafta içinde 3 farklı günde 10mg/100ml Sildenafil sitratın fosfat tamponundaki stok çözeltilerden 5, 10, 15 ve 20 µg/ml konsantrasyonda 4 adet örnek hazırlandı. Çözeltilerin absorbansı 293 nm de UV spektrofotometrede ölçüldü. Bulunan absorbansların hangi konsantrasyonlara karşılık geldiği Yöntem 3.3.3.1. de anlatıldığı şekilde çalışılarak hazırlanan eğri denklemi kullanılarak saptandı. Deney 6 kez tekrarlandı.

3.3.3.3. Geri kazanma

1-3 mg/ml aralığında 5 farklı konsantrasyonda fosfat tamponundaki stok çözeltilerden 5, 10, 15 ve 20 µg/ml konsantrasyonda 4 adet örnek hazırlandı. Çözeltilerin absorbansı 293 nm'de UV spektrofotometrede ölçüldü. Bulunan absorbansların hangi konsantrasyonlara karşılık geldiği Yöntem 3.3.3.1.'de anlatıldığı şekilde çalışılarak hazırlanan eğri denklemi kullanılarak saptandı. Böylece teorik konsantrasyon ile tayin edilen konsantrasyon dikkate alınarak yapılan hesaplamada % geri kazanım değerleri elde edildi. Deney 6 kez tekrarlandı.

3.3.3.4. Seçicilik

Topikal formülasyonlarda yer alan yardımcı maddelerin etkin maddenin en yüksek absorbans gösterdiği dalga boyundaki pikine girişim yapıp yapmadığını tespit etmek için % 50 oranında polimer madde (HEC, CMC ve Emulgel) ile hazırlanan etken madde içermeyen formülasyonlar kullanıldı. Hazırlanan jellerden 100 mg alınarak 100 ml'lik balonjojeye tartıldı. Üzerine 50 ml fosfat tamponu ilave edildi ve 10 dakika ultrasonik banyoda tutulduktan sonra hacmine tamamlandı. Süzüntüden 0.1, 0.2, 0,5 ve 1.0 ml alındı ve 10 ml'lik balonjojede fosfat tamponu ile hacmine tamamlandı. Sildenafil sitratın en yüksek absorbans verdiği 293 nm'de fosfat tamponuna karşı okundu.

3.4. Sildenafil Sitrat İçeren Topikal Formülasyonların Belirlenmesi İçin Ön Çalışmalar

Sildenafil sitratla topikal formülasyonların oluşmasında öncelikle jel tipi, emülsiyon tipi ve emulgel tipi formülasyonlar tercih edildi. Jel oluşması için Karbopol 940, HEC, CMC, HPMC, HPC gibi polimerler kullanıldı. Hazırlanan formülasyonlardan Karbopol 940 Sildenafil sitrat ile geçimsizlik göstererek maddeyi çöktürdü ve elendi. Diğer polimerlerle hazırlanan formülasyonlarda HPMC ve HPC etken madde ile geçimsizlik vermedi fakat stabilite sorunu oluştuğundan formülasyonlara eklenemedi. HEC ile hazırlanan jel formülasyonu uygun özelliklere sahip olduğundan formülasyona eklendi. Yine CMC ile

hazırlanan jel formülasyon olarak herhangi bir olumsuzluk göstermediğinden formülasyona dahil edildi.

Ayrıca sildenafil sitrat ile S/Y ve Y/S tipi emülsiyonlar ve stearat kremi hazırlandı. Oluşturulan emülsiyonlar ve stearat tipi krem cilde sürülebilir özellikte olmadığından elendi.

Etken madde ile hazırlanan diğer formülasyon olan emulgel ise madde ile herhangi bir sorun yaratmadığından uygun olduğundan yine formülasyona dahil edildi. Formülasyonların uygun kabul edilenlerin hepsinde pH kontrolü, viskozite kontrolü, organoleptik kontrolleri ve stabilite testleri yapıldı. Formülasyonlar kullanılarak çalışmalara devam edildi. (Tablo 3-1 ve Tablo 3-2)

Formülasyonlar Listesi

Form No:1	Sildenafil sitrat %2	Propilen glikol %15	Setil alkol %3	Sıvı parafin %48	Balmumu %8
	Gliserin monostearat %3	Su %21			
Form No:2	Sildenafil sitrat %2	Propilen glikol %11.5	Setil alkol %19	Sıvı vazelin %20	Su %46.5
	Sodyumlauril sülfat %1				
Form No:3	Sildenafil sitrat %2	Karbopol 940 %2	Trietanolamin %0.5	Metil paraben %0.1	Su %95.8
Form No:4	Sildenafil sitrat %2	Hidroksietil selüloz %3	Trietanolamin %0.5	Propilen glikol %20	Metil paraben %0.15
	Su %62.35				
Form No:5	Sildenafil sitrat %2	Hidroksipropil metil selüloz %3	Trietanolamin %0.5	Propilen glikol %20	Metil paraben %0.15
	Su %62.35				

Tablo 3-1 : Sildenafil sitrat ile hazırlanan tüm formülasyonlara ait liste

Formülasyonlar Listesi

Form No:6	Sildenafil sitrat %2	Karboksimetil selüloz %3	Trietanolamin %0.5	Propilen glikol %20	Metil paraben %0.15
	Su %62.35				
Form No:7	Sildenafil sitrat %2	Hidroksipropil selüloz %3	Trietanolamin %0.5	Propilen glikol %20	Metil paraben %0.15
	Su %62.35				
Form No:8	Sildenafil sitrat %2	Stearik asit %17	Gliseril monostearat %1	Setil alkol %1	Gliserin %6
	Potasyum hidroksit %0.7	Sodyum hidroksit %0.2	Metil paraben %0.15	Su %72	
Form No:9	Sildenafil sitrat %2	Span 60 %2.8	Sıvı vazelin %26.5	Tween 80 %3.1	Su %25.5
	Hidroksietil selüloz %3	Trietanolamin %0.5	Su %37		

Tablo 3-1: sildenafil sitrat ile hazırlanan tüm formülasyonlara ait liste

Uygun Formülasyonların Listesi					
Form Kodu: SCHG	Sildenafil sitrat %2	Hidroksietil selüloz %3	Trietanolamin %0.5	Propilen glikol %20	Metil paraben %0.15
	Su %62.35				
Form Kodu: SCMC	Sildenafil sitrat %2	Karboksimetil selüloz %3	Trietanolamin %0.5	Propilen glikol %20	Metil paraben %0.15
	Su %62.35				
Form Kodu: SCEG	Sildenafil sitrat %2	Span 60 %2.8	Sıvı vazelin %26.5	Tween 80 %3.1	Su %25.5
	Hidroksietil selüloz %3	Trietanolamin %0.5	Su %37		

Tablo 3-2 : Sildenafil sitrat ile hazırlanan uygun formülasyonlara ait liste

3.5. Jeller Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Topikal formülasyonların hazırlanmasında HEC ve CMC'li jellerin hazırlanmasında polimerler distile suyun tamamında 30 dk manyetik karıştırıcıda karıştırılarak jel oluşumu sağlamak üzere 24 saat bekletmeye alınır. Hesaplı miktar trietanolamin damlatılarak istenilen pH ya ve viskoziteye getirilir. Diğer tarafta Sildenafil sitrat propilen glikol ile çözdürülüp koruyucu ilave edilip karıştırılıp diğer tarafta hazırlanan jele karıştırılır.

Diğer formülasyon olan emulgelde yağlı faz olan tartılmış sıvı vazelin ve span 60 70°C ye kadar ısıtılır. Sulu kısım olan sildenafil sitrat 25.50 ml su ve hesaplı miktar tween 80 ile karıştırılır. Ve 70°C ye kadar ısıtılır. Ve sulu kısım yağlı kısıma yavaşca ilave edilip karıştırılarak emülsiyon oluşumu sağlanır. Başka bir yerde HEC 37 ml su ile 30 dk boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırılıp ve 24 saat bekletilen jele sonrasında trietanolamin ilave edilip jel oluşumu tamamlanır. Hazırlanmış olan jel emülsiyona ilave edilerek karıştırılır. Oluşan emulgel oda sıcaklığına gelene kadar karıştırılmaya devam edilir.

3.5.1. Organoleptik Kontroller

Hazırlanan ürünün genel görünüşü, kıvamı, sürülüş özellikleri bakımından deri üzerinde kolay yayılıp yayılmadığı, deriden emiliminin zor veya kolay olması, ürünün homojenliği, faz ayrışmasının ve kremalaşmanın oluşup oluşmaması, deride yağlılık hissi bırakıp bırakmaması gibi özellikler ürünün hazırlandığı gün, 1 hafta, 1 ay, 2 ay, 3 ay zaman aralıklarında tekrarlanarak değerlendirildi. Bunların yanı sıra renk ve koku gibi üründe kısa sürede meydana gelen değişiklikler de incelendi.

3.5.2. Viskozite Ölçümleri

Hazırlanan formülasyonların viskozite değerleri Brookfield Dijital Viskozimetresi kullanılarak ölçüldü. Viskozite ölçümlerinde öncelikle hangi ölçüm çubuğu ve dönü hızının kullanılacağına karar vermek amacıyla değişik ölçüm çubukları ve dönü hızları kullanılarak ön denemeler gerçekleştirildi. Bunun sonucunda Brookfield Viskozimetresinde TA ve TB ölçüm çubukları (Helipath spindle serisi) kullanılarak 50 ve 100 rpm dönü hızlarında viskozite ölçümlerinin yapılmasına karar verildi. Hazırlanan preparatlarda viskozite ölçümü için öncelikle numunelerin ortam sıcaklığına gelmesi sağlandı. Daha sonra ölçüm çubuğu tek tip ve boyuttaki kaplarda numunelerin içine üzerindeki işaretli kısma kadar daldırıldı ve göstergeden okunan değerler kaydedildi. Oda sıcaklığı 25±2^{0}C'ye ayarlandı.

3.5.3. pH Ölçümleri

Hazırlanan formülasyonların pH'larını ölçmek amacıyla üründen 5g alınarak bir beher içinde 1/10 oranında distile su ile seyreltildi. Baget yardımıyla karıştırıldıktan sonra 5 dak. boyunca ultrasonik banyoda homojenize olması sağlandı. Test kabininde ve oda sıcaklığında bekletilen formülasyonların pH ölçümleri 1. gün, 1.hafta, 1.ay, 2.ay ve 3. aylarda 3 kez tekrarlanarak yapıldı.

3.5.4. Stabilite Testleri

Hazırlanan formülasyonlar ağzı sıkı kapalı kavanozlar içerisinde, 25±2^{0}C'de oda sıcaklığında ve 40±2^{0}C'de iklim kabininde saklanarak, ısının fiziksel stabiliteye etkisi incelendi. Deneyler 1.hafta, 1. ay, 2. ay, 3. aylarda tekrarlandı.

3.6. Sildenafil sitratın Topikal Formülasyonlardan in-vitro Geçiş Çalışmaları

Etkin maddenin in vitro serbestleşme çalışmaları için, çift ceketli modifiye Franz difüzyon hücresi (Şekil 3-1) ve reseptör faz olarak pH 7.4 fosfat tamponu çözeltisi kullanıldı. Reseptör fazın sıcaklığı, termostatlı su banyosundan gelerek devamlı olarak su ceketinde dolaşan su ile 37.0±0.5ºC'de sabit tutuldu. Reseptör faz, içeriğindeki hava kabarcıklarının uzaklaştırılması için 15 dk süresince ultrasonik banyoda bekletildi. Franz difüzyon hücresinin 3.15 cm2'lik yüzeyine uygun boyutta kesilen selüloz nitrat zar (0.45 µm) bir gece pH 7.4 fosfat tamponunda bekletildi. 33.2 ml'lik hacme sahip, hava kabarcığı kalmayacak şekilde reseptör faz ile dolu olan Franz difüzyon hücresi üzerine selüloz nitrat zar yerleştirildi. Zarın üzerine 0.5 g topikal formülasyon uygulandı. Reseptör faz manyetik karıştırıcı yardımıyla 600 rpm'de karıştırıldı. Paslanmaz çelik enjektörle, hücrenin tam orta kısmından 30.dk.'da ve 6.saate kadar her saat başında alınan 1'er ml örnek balon jojede 10 ml'ye tamamlandı ve fosfat tamponuna karşı UV spektrofotometresinde 293 nm'de absorbansları okundu. Deney her formülasyon için 6 defa tekrarlandı.



Şekil 3-1 : Franz Difüzyon Hücresi

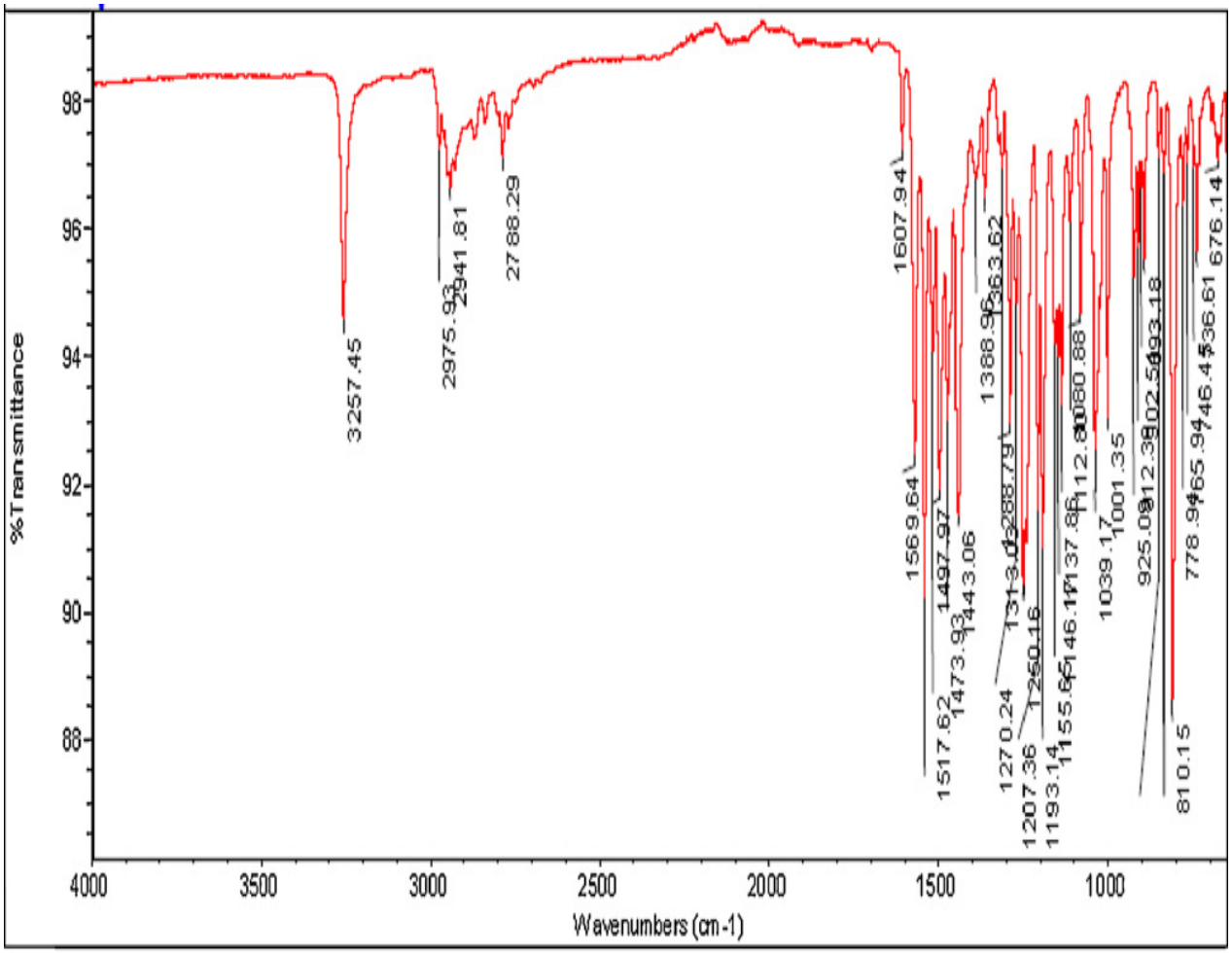
4. BULGULAR

4.1. Sildenafil Sitrat Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

4.1.1. Sildenafil Sitratın Teşhisine Ait Bulgular

4.1.1.1.FT-IR Spektrumu

Yöntem 3.1.1.1.'de anlatıldığı şekilde yapılan çalışmada elde edilen sildenafil sitrata ait FT-IR spektrumu Şekil 4-1'de görülmektedir.



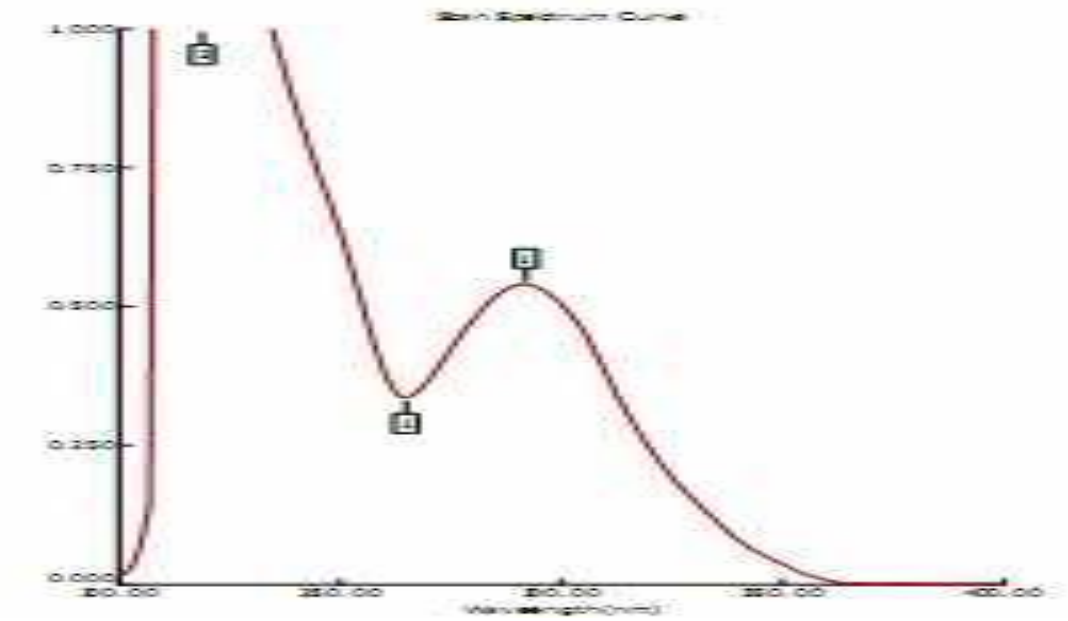
Şekil 4-1: Sildenafil sitratın FT-IR spektrumu

Sildenafil sitratın IR spektrumu incelendiğinde tespit edilen absorpsiyon bantlarının yerleri:

3257.45 cm^{-1}	:N-H bağına ait gerilme bantları
1568.64 cm^{-1}	:N-H bağına ait eğilme bantları
1729.95 cm^{-1}	:C=0 Karbonile ait gerilme bandı
1582.86 cm^{-1}	:C=C Benzene ait gerilme bantları
1487.31-1409.33 cm^{-1}	:C-N gerilme bantları
1308.24 cm^{-1}	:C-0-C bağına ait eğilme bandı
1225.10 ve 964 cm^{-1}	:Benzene ait C-H düzlem içi eğilme bantları
1166.97 cm^{-1}	:C-N eğilme bantları
1042.8 ve 731.28 cm^{-1}	:Benzene ait monosübstitusyon olduğunu gösteren eğilme bantları

4.1.1.2.UV Spektrumu

Yöntem 3.1.1.2'de anlatıldığı gibi çalışılarak sildenafil sitrat fosfat tamponunda spektrumu alındı.Fosfat tamponunda 293 nm'de en yüksek absorbansı gösterdiği tespit edildi.



Şekil 4-2: Sildenafil sitrat fosfat tamponunda UV spektrumu

4.1.1.3.Erime Derecesi Tayini

Yöntem 3.1.1.3.'te anlatıldığı şekilde çalışılarak sildenafil sitratın erime derecesi 189-190^{0}C olarak bulundu.

4.1.2. Miktar Tayini Yönteminin Validasyonuna Ait bulgular

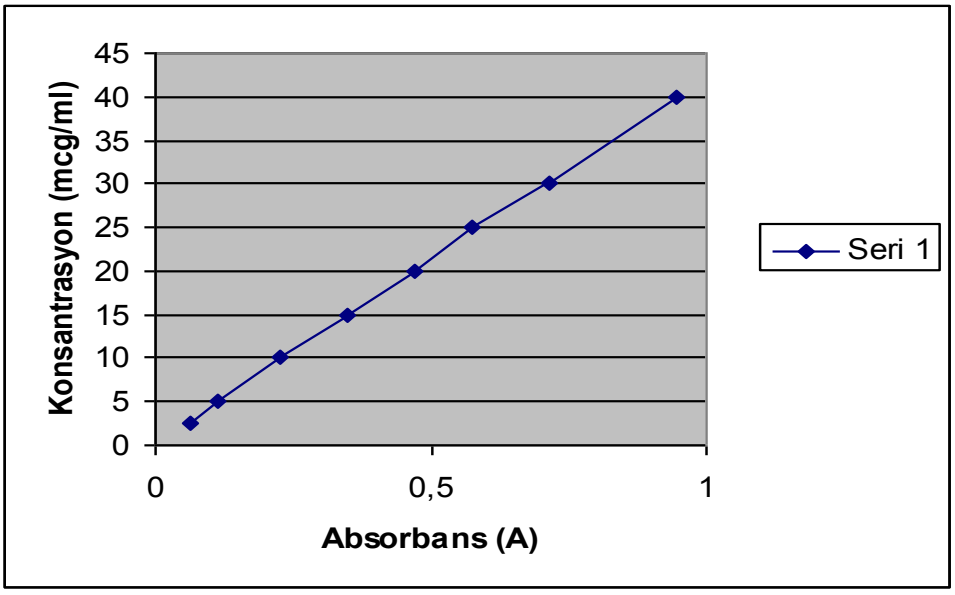
4.1.2.1.Doğrusallık

Sildenafil Sitratın Fosfat tamponunda Çizilen Standart Eğrisine Ait Sonuçlar

Yöntem bölümü 3.1.3.1'de anlatıldığı şekilde fosfat tampon çözeltisinde yapılan çalışma sonucunda en yüksek absorbansı 293 nm'de verdiği tespit edilmiştir. Elde edilen ortalama absorbans, standart sapma ve relatif standart sapma değerleri Tablo 4-1'de, bu değerlerden hareketle çizilen standart eğri Şekil 4-5'de verilmiştir.

Tablo 4-1: Sildenafil sitratın fosfat tamponundaki çözeltilerinden hareketle çizilen standart eğriye ait bulgular (n=9)

Konsantrasyon (mcg/ml)	Absorbans (Ortalama)	SD (±)	% RSD
2,5	0.065	0.004	5.621
5	0.113	0.013	6.455
10	0.226	0.005	1.784
15	0.347	0.013	3.270
20	0.472	0.010	2.003
25	0.576	0.009	1.481



Şekil 4-3: Sildenafil sitrat fosfat tamponunda çizilen standart eğri grafiği

$y = 2.924339\ x + 0.178647$

$r = 0.9992$

$r^2 = 0.9994$

y = Konsantrasyon (µg/ml)

x = Absorbans

r = Korelasyon katsayısı

r^2 = Determinasyon katsayısı

4.1.2.2.Kesinlik ve Doğruluk

Yöntem 3.1.3.2.'de belirtildiği şekilde distile suda çalışılarak elde edilen sildenafil sitartın miktar tayini yönteminin gün içi ve günler arası kesinliği ve doğruluğuna ait bulgular Tablo 4-2'da gösterilmiştir.

Tablo 4-2: Sildenafil sitratın fosfat tamponundaki miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin gün içi kesinlik ve doğruluk bulguları (n=6)

Metot	Teorik konsantrasyon (mcg/ml)	Tayin edilen konsantrasyon (mcg/ml)	% RSD	% RME
Gün içi	5.0	4.95	0.02	0.83
	10.0	10.12	0.02	0.08
	15.0	15.36	0.97	2.67
	20.0	19.82	0.68	0.79
Günlerarası	5.0	5.13	0.95	2.33
	10.0	10.07	0.59	0.67
	15.0	15.18	0.73	0.89
	20.0	19.93	0.88	0.29

RSD: Relatif Standart sapma

4.1.2.3.Geri kazanma

Yöntem 3.1.3.3.'de belirtildiği şekilde distile suda çalışılarak elde edilen sildenafil sitarta miktar tayini yönteminin geri kazanırlığına ait bulgular Tablo 4-3'te gösterilmiştir.

Tablo 4-3: Sildenafil sitratın fosfat tamponundaki miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin geri kazanma çalışmasına ait bulgular (n=6)

Teorik konsantrasyon (mcg/ml)	Tayin edilen konsantrasyon (mcg/ml)	% Geri kazanma ± SD
5.0	5.20	103.33 ± 3.33
10.0	10.35	102.75 ± 3.00
15.0	15.57	103.77 ± 1.05
20.0	20.09	100.29 ± 1.71

4.1.2.4.Seçicilik

Yöntem 3.1.3.4'te belirtildiği gibi yapılan çalışmalar sonucunda formülasyonlarda kullanılan polimerler ve yardımcı maddelerin sildenafil sitratın en yüksek absorbansı verdiği nanometre değerlerinde absorbans vermediği saptandı.

4.1.3. Miktar Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 3.5.7.'de belirtildiği şekilde tabletlerde yapılan sildenafil sitrat miktar tayinine ait bulgular Tablo 4-18'da verilmiştir.

4.2. Jeller Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

4.2.1. Organoleptik Değerlendirmelere Ait Bulgular

Organoleptik değerlendirmeler, 3.2.1.2.1'inci kısma göre yapıldı. Oda sıcaklığında (25±2^{0}C) elde edilen sonuçlar Tablo4-4'de görülmektedir.

Tablo 4-4 : 25±2oC'deki HEC'li jel CMC'li jel ve Emulgel formülasyonlarının organoleptik özellikleri.

	SCHG			SCMC			SCEG		
	1.g	1.ay	3.ay	1.g	1.ay	3.ay	1.g	1.ay	3.ay
Görünüm	H	H	H	H	H	H	H	H	H
Renk	B	B	B	B	B	B	B	B	B
Koku	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kontaminasyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yağlılık	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artık bırakma	-	-	+	-	++	-	-	+	+

++: ÇOK VAR + : VAR -:YOK B:Beyaz H:Homojen h:Hafta

Tablo 4-5 : 40±2oC'deki HEC'li jel CMC'li jel ve Emulgel formülasyonlarının organoleptik özellikleri.

	F1			F2			F3		
	1.h	1.ay	3.ay	1.h	1.ay	3.ay	1.h	1.ay	3.ay
Görünüm	H	+	++	H	+	++	H	++	++
Renk	B	S	S	B	S	S	B	S	S
Koku	K	+	+	K	+	++	K	+	++
Kontaminasyon	-	+	+	-	+	+	-	+	++
Yağlılık	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Artık bırakma	-	+	+	-	+	+	-	+	+

++: ÇOK VAR + : VAR -:YOK B:Beyaz S:Sarı H:Homojen K:Karakteristik h:Hafta

4.2.2. Formülasyonların pH Ölçümlerine Ait Bulgular

Formülasyonların pH ölçümleri Bölüm 3.2.1.2.3'te belirtildiği şekilde yapıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 4-6'da görülmektedir.

Tablo 4-6 : Formülasyonların pH ölçümlerine ait bulgular (n=3).

Formülasyon	25±2°C				40±2°C			
	1.gün	**1.ay**	**2.ay**	**3.ay**	**1.gün**	**1.ay**	**2.ay**	**3.ay**
SCHG	**6,95**	**7,07**	**7,11**	**7,11**	**6,95**	**6,91**	**6,88**	**6,85**
SCMC	**6,03**	**6,05**	**6,08**	**6,10**	**6,03**	**6,00**	**5,98**	**5,95**
SCEG	**6,55**	**6,51**	**6,49**	**6,47**	**6,55**	**6,50**	**6,47**	**6,42**

4.2.3. Formülasyonların Viskozite Ölçümlerine Ait Bulgular

Viskozite ölçümleri Bölüm 3.2.1.2.2'de belirtildiği biçimde yapıldı. Elde edilen sonuçlar tablo 4-7'da görülmektedir.

Tablo 4-7 : Topikal formülasyonlarının viskozite değerleri (n=3).

Formülasyonlar	Viskozite (cP) 25°C±2				Viskozite (cP) 40°C±2			
	1.gün	**1.ay**	**2.ay**	**3.ay**	**1.gün**	**1.ay**	**2.ay**	**3.ay**
SCHG	**16930**	**17120**	**17210**	**17355**	**16930**	**16750**	**16590**	**16640**
SCMC	**17245**	**17534**	**17615**	**17640**	**17245**	**17010**	**17150**	**16870**
SCEG	**18010**	**18215**	**18300**	**18320**	**18010**	**17890**	**17740**	**17565**

4.2.4. Stabilite Testlerine Ait Bulgular

Stabilite testleri Bölüm 3.2.1.2.4'te anlatıldığı şekilde yapıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıdaki Tablo 4-8'da görülmektedir.

Tablo 4-8 : Formülasyonların stabilite durumlarına ait bulgular.

Formülasyon	25±2°C				40±2°C			
	1.hafta	1.ay	2.ay	3.ay	1.hafta	1.ay	2.ay	3.ay
SCHG	-	-	-	+	-	+	+	++
SCMC	-	-	-	+	-	+	++	+++
SCEG	-	-	-	+	-	+	++	+++

-: Stabil durum

+: Viskozitede azalma

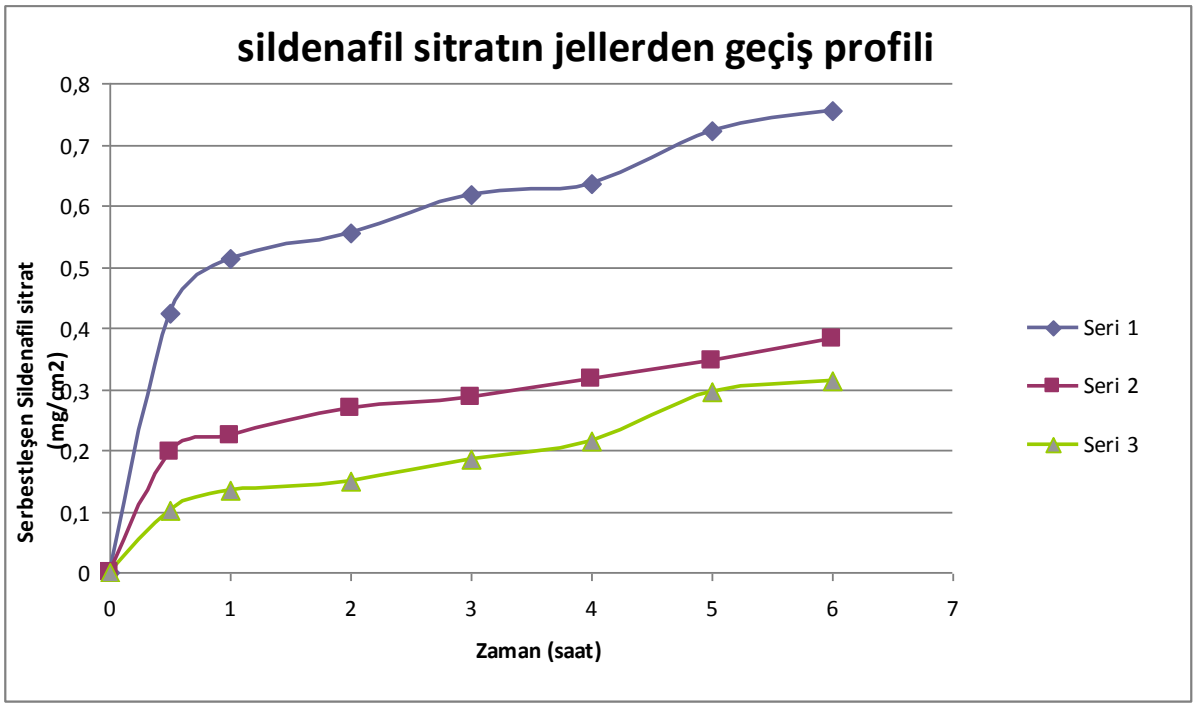
++: Ayrışmanın başlaması

+++:Belirgin ayrışma

4.3. Sildenafil Sitratın Jellerden in-vitro Geçiş Çalışmalarına Ait Bulgular

Tablo 4-9 : Jellerden serbestleşerek suni membrandan geçen sildenafil sitrat miktarı (mg/cm2±SD)

Zaman (saat)	Serbestleşen Sildenafil sitrat (mg/cm2)		
	SCHG	SCMC	SCEG
0,5	0,425±0,015	0,198±0,016	0,102±0,009
1	0,512±0,031	0,224±0,021	0,135±0,011
2	0,554±0,028	0,269±0,027	0,149±0,018
3	0,618±0,019	0,287±0,030	0,186±0,015
4	0,635±0,036	0,316±0,032	0,215±0,019
5	0,721±0,041	0,347±0,028	0,296±0,024
6	0,756±0,035	0,381±0,034	0,314±0,030



Şekil 4-4 : Jellerden serbestleşerek suni membrandan geçen sildenafil sitrat miktarı

Seri 1:SCHG, Seri 2:SCMC, Seri 3: SCEG

Tablo 4-10: Formülasyonların fosfat tamponundaki salım hız kinetiklerine ait bulgular

Formülasyon Kodu	0. derece		1. derece		Higuchi	
	k	**r^2**	**k**	**r^2**	**D**	**r^2**
SCHG	0,0432	0.9643	0.092	0.9351	32.329	**0.9753**
SCMC	0,0191	0.9880	0.043	0.9562	40.110	**0.9866**
SCEG	0,0807	0.9655	0.185	0.9723	34.896	**0.9181**

r^2: Determinasyon katsayısı, k: Salım hız sabitesi (0. derece için $mg.saat^{-1}$; 1. derece için $saat^{-1}$; Higuchi için $mg.cm^2.saat^{-0.5}$)

5. TARTIŞMA

Sildenafil sitrat fosfodiesteraz inhibitörü etkisi nedeniyle erkekte erektil disfonksiyonun (ED) düzenlenmesinde ve ayrıca pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH) tedavisinde oral yoldan kullanılan bir ilaçtır. Son yıllarda yapılan bie çalışmada sildenafil sitrat topikal olarak uygulanması sonucunda lipolizi iyileştirmesi ve selülitin uyarılarak giderilmesine katkı sağlayacak bir madde olduğuna dair bilgiler vardır(7). Mikrodolaşımda ve lenfatik sistemde oluşan problemle ortaya çıkan ekstraselüler matriks ve subkütan yağ hücrelerinden çıkıntı olarak epidermisin üzerinde portakal kabuğu görünümü yaratan selülit pek çok kişiye rahatsızlık vermekte ve kozmetik bir sorun oluşturmaktadır(41).

Sildenafil sitratın topikal olarak kullanılan preparatı ile ilgili olarak literatürde bir çalışma kayıtlıdır. Bu çalışmada çift-kör plasebo kontrollü olarak sildenafilin erektil disfonksiyon üzerindeki etkisi incelenmiştir. %1 sildenafil içeren HPMC jeli kullanılmıştır(18)

Bizim çalışmamızda sildenafil sitratın selülit tedavisine yönelik olarak topikal formülasyonlarının hazırlanması amaçlanmıştır. Ön çalışmalarda sildenafil sitratın farklı polimerler ile jeller, emulgel ve farklı emülsiyonları hazırlanmıştır. Formülasyonlar üzerinde organoleptik kontroller, viskozite ve pH ölçümleri ve stabilite testleri yürütülmüştür

Ön çalışma sonucu olarak HPMC, Carbopol 940 ve HPC içeren jeller, S/Y ve Y/S formülasyonları ile stearat kremi uygun bulunmamıştır. HEC ve CMC içeren jel ile HEC içeren emulgel uygun formülasyon olarak seçilip in-vitro geçiş çalışmaları yapılmıştır.Formülasyonların fosfat tamponundaki salım hızı kinetikleri değerlendirildiğinde en uygun formülasyon olarak tespit edilen HEC içeren jeli Higuchi kinetiğine uyan salım kinetiği yaptığı saptanmıştır.(Tablo 4-10)

Farklı jeller içindeki sildenafil sitratın suni zardan serbestleşme hızının temel olarak taşıyıcının reolojik özellikleri ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Jel formülasyonlarının viskozitesi, ilacın taşıyıcıdan serbestleşmesini kontrol etmede önemli bir rol oynar. (Tablo4-7) HEC jeli içinde hazırlanan formülasyonun diğer jeller ile kıyaslandığında sildenafil sitratın topikal preparatının hazırlanması için daha uygun olduğu görülmektedir.

Sildenafil sitrat içeren formülasyonların in-vitro geçiş çalışmalarında 6. saatte HEC içeren jelden %23.81± 0.08 inin, CMC jelinden %12± 0.06 sını ve HEC içeren emulgelden ise %9.89±0.045 inin salındığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, erkekte erektil disfonksiyonun tedavisinde ve pulmoner artelyel hipertansiyonun tedavisinde oral yoldan kullanılan sildenafil sitratın, selülit tedavisinde topikal uygulanmasının selüliti giderici etkisi olabileceği görüşünden hareketle farklı topikal formülasyonlar hazırlanmıştır.Elde edilen bulgular %3 HEC ve %2 sildenafil sitrat içeren jelin fizikokimyasal özellikleri, stabilite ve in-vitro serbestleşme hızı açısından en uygun formülasyon olduğunu göstermektedir.

Ön çalışmada denenen HPMC, HPC, Carbopol 934 gibi polimerlerle hazırlanan jeller ve emülsiyonlar uygun sonuç vermemiştir. CMC ile hazırlanan jel ve HEC içeren emulgel'in de sildenafil sitratın topikal formülasyonları olarak uygun özellikler taşıdığı sonucuna varılmıştır. In-vivo etkinlik çalışmalarının HEC jeli kullanılarak yapılması planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1]: Rossi AB.Verganini AL.Cellulite: a review. JEADV 2000;14:251-62

[2]: Avram MM.Cellulite: a review of its physiology and treatment.J Cosmet Las Ther 2004;6:181-5

[3]: Rawlings: cellulite and its treatment. Int J Cosmet Sci 2006;28:175-90

[4]: Jeon YH, Heo YS, Kim CM, Hyun TG, Lee S, Ro S, et al. Phosphodiesteraze:overview of protein structures, potential therapeutic applications and recent progress in drug development. 2006;62:1198-220

[5]: Carmen GY, Victor SM. Signalling mechanism regulating lipolysis. Cell signal 2006:401-8

[6]: Cheung P Yang G, Boden G. Milrinone, a selective phosphodiesterase 3 inhibitor, stimulates lipolysis, endogenous glucose production, and insulin secretion. Metabolism 2003;52:1496-500

[7]: A.A. Badwan, N. Nabulsi, M. Al-Omari, and N. Draghmeh, unpublished results, The Jordanian Pharmaceutical Manufacturing Company, P.O. Box 94, Naor 11710, Jordan.1998:24

[8]: USP DI:Drug information for health care proffessional, Vols. I & II update, The United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, Maryland, 1998:975

[9]: Bortolotti M, Mari C, Giovannini M, et al. Effects of sildenafil on esophageal motility of normal subjects.Dig Dis Sci 2001;46:2301-6

[10]:Rx Media Pharma İnteraktif İlaç BİIgi Kaynağı Sildenafil sitrat 2011:1-4

[11]: The Journal of Applied Research vol.5, no.2, 2005;289-294

[12]: Basu A,Ryder Rej. New treatment options for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. Drugs 2004;64:2667-88

[13]: Viagra; the FDA Approved Impotence Pill Pfizer Labs., Division of Pfizer Inc., New York, 1999

[14]: Shenfeld OZ, Gofrid ON, Gdor Y, et al. The rule of sildenafil of erectile dysfunction in patient with pelvic fracture uretal disruption. J Urol 2004;172:2350-2

[15]: Pavone C, Curto F, Anello G, et al. Prospective, randomized, crossover comparison of sublingual apomorphine (3mg) with oral sildenafil (50mg) for male erectile dysfunction. J Urol 2004;172:2347-9

[16]: Pickering TG, Shepert AM, Puddey I, et al. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agent:A randomized controlled trial. Am J Hypertens 2004;17:1135-42

[17]: Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primory pulmonary hypertension. Heart 2000;84:E4

[18]: Hossein AG, Wiedemann R, Rose P, et al.Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severepulmonary hypertension. Ann intern Med 2002;136:515-20

[19]: Michelacis E, Tymchak W,Lien D, et al. Oral sildenafil is an affective an spesific pulmonary vasodilator in patient with pulmonary arterial hypertension. Circulation 2002;105:2398-2403

[20]: Lieberman HA, Rieger MM, Banker GS Ed. "Gels". Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems; Marcel Dekker Inc.New York,1988

[21]: Ayla Z Gürsoy-Ed. Farmasötik Teknoloji-Temel Konular ve Dozaj Şekilleri; İstanbul;2004

[22]: Williams A. C. Transdermal and Topical Drug Delivery- From Theory to Clinical Practice; UK 2004.

[23]: Nishioka T., Haga H., Miyai Y., Yasuda M., Tsutsumi K., Yamazaki R., Shirato H. and Kawabata K.; Three-Dimensional Tumor cell Movement in Collagen Gel: Mesenchymal-to-Amoeboid Transitionin a Sub-Clone That Survived 10 Gy Irridation; International Journal of Radiation Oncology *Biology* Physics 2007;69;148

[24]: Long Z., Fang L., Maolin Z., Hiroshi M., and Fumio Y.; Study on CM chitosan/Activated carbon hybrid gel films formed with EB irridation Radiation Physics and Chemistry, 2007

[25]: Oczan I., Aksu B., Abaci O., Boyacioglu H., Haliki A., Senel S., Ozer O., and Guneri T., Comparative statistical analysis of ex vivo permeation and antifungal activity

studies of terbinafine hydrochloride chitosan gels; Europan Journal of Pharmaceutical Sciences 2007;32;31

[26]: DaPeng P., SiShun H., Yan H., YunCai, X., Zili L., Xiliang W. and DingRen B., Comparison of a new gold-immunchromatographic assay for the detection of antibodies against avian influenza virus with hemagglutination inhibition and agar gel immunodiffusion assays; Veterinary Immunology and Immunopathology 2007;117;17-25

[27]: Tas Ç., Özkan Y., Savaser A., and Baykara T.; In vitro release studies of chlorpheniramine maleate from gels prepared by different cellulose derivatives. I1 Farmaco 2003; 58;605-611

[28]: Itagaki H., Tokai M. and Kondo T.; Physical gelation process for cellulose whose hydroxyl groups are regioselectively substituted by fluorescent groups; Pol.; 1997; 38; 4201-4205

[29]: Abd E. M. H.L.; Water sorption behavior of CMC/ PAM hydrogels prepared by irradiation and release of potassium nitrate as agrochemical; Rea. Func. Pol.; 2007; 67;1094-1102

[30]: Piau J.M.; Carbopol gels: Elastoviscoplastic and slippery glasses made of individual swollen sponges: Meso- and macroscopic properties, constitutive equations and scaling laws. ; 2007; 144; 1-29

[31]: Krishnaiah YS, Al-Saidan SM.; Limonene enhances the in vitro and in vivo

permeation of trimetazidine across a membrane-controlled transdermal therapeutic system; Curr Drug Deliv.; 2008; 5: 70-76.

[32]: Tırnaksız F., Ağabeyoğlu İ., Çelebi N., Değim T., Değim Z., Doğanay T., Takka

S., Acartürk F.; Modern Farmasötik Teknoloji Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi Yayını; Ankara; 2007

[33]: Llano E. G., Mata F. S., Bustamante I. T., González N. H., Gazapo R. G.;Improvement deoxyribo nucleic acid spots classification in polyacrilamide gel images using photometric normalization algorithms; Anal Chim Acta.;2007;595; 145-151.

[34]: Cindric M., Galic N., Vuletic M., Klaric M., Drevenkar V. ; Evaluation ofrecombinant human interferon 2b structure and stability by in-gel tryptic 121 digestion, H/D exchange and mass spectrometry; J Pharm Biomed Anal.; 2006;40; 781-787.

[35]: Handbook of Cosmetic Science and Technology John Knowlton, C Chen, MRSC Steven Pearce, BSC 1993;167,168

[36]: Handbook of Cosmetic Science and Technology John Knowlton, C.Chen, MRSC Steven Pearce Elsevier Science Pub 1993;68

[37]: http://skincare.dermis.net/content/e01aufbau/e660/e661/index_eng.html

[38]: Leslie Baumann Cosmetic dermatology principles&practise Mc Grav Hill- New York 2002;3

[39]: Skin aging handbook sf 57 google books ve MFT kit

[40]: Adhesion, friction and wear characterization of skin and skin cream using atomic force , Bharat Bhushana, ve Skin antiaging handbook pg 58 google books

[41]: Sainio E.L., Rantanen, T. and Kanerva L., Ingredients and safety of cellulite creams. Eur. J. Dermatol. 2000;10, 596-603

[42]: Goldman, M.P. cellulite: A review of current treatment. cosmet. dermatol. 15, 17-20 (2002)

[43]: Chien YW; Development of transdermal drug delivery systems; Drug Dev. Ind.

Pharm 1987; 13; 589-651

[44]: Murray;Pizzorno:2003 10 kadından 8'i selülitli (Marıe Claire; Ceyda Günsür 2005

[45]: Sherman R. A., Woerman A.L. and Arstetter K.W. comperative effectiveness of videothermography contacttermography and infrared thermography for scanning relative skin temperature. J. Rhabi. res. dev. 1996;33,377-386

[46]: Ünal, İdil; 2005, 3. Uludağ Dermatokozmetoloji Günleri ''Selülit Tedavisi:55-61.

[47]: Wiechers, J.W., Rawlings, A.V., Garcia, C. et al. a possible new mechanism of action for skin whitening agents: finding to the peroxisomal poliferator activated receptor. int. J. Cosmet. Sci. 2005;27,123-132

[48]: Collins, N., Elliot, L.A., Sharpe, C. and Sharpe, D.T. Cellulite treatement: A myth or reality: A prospective randomized, controlled trial of two therapies, endermologie and aminophylline cream. plast. reconc str. surg. 1998;104,1110-1117

[49]: Lee K. Transactivation of peroxisome polyperators activated receptor alpha by green tea extracts.. Sci. 2004;5,325-330

[50]: Lis-Balchin, M. Parallel placebo controlled clinical study of a mixture of herbs solved as a remedy for cellulite. phytother. res. 1999;13,627-629

[51]: Güzel,Ebru; 2004. 18- 59 Yaş Arası Bayanların Selülit Ürünlerini Kullanma Alışkanlıkları. (Yayımlanmamaış Lisans Tezi). Gazi Üniversitesi.

[52]: Gibson M.; Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form; Interpharm/CRC Press U.S.A. 2004

[53]: Flynn G.L., Yalkowsky S.H., Roseman T.J.; Mass Transport Phenomena and Models: Theoretical Concepts; J.Pharm. Sci.;1974; 63; 479-510

[54]: Martin A.N., Phisical pharmacy : physical chemical principles in the pharmeceutical sciences, 4th Edition, Lea and Febiger, U.S.A., 1993

[55]: Siddiqui, O. : Physicochemical, Phisiological, and Mathematical Considerations in Optimizing Percutaneous Absortion of Drugs, Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst. 1989; 6;1-39

[56]: Idson B., Percutaneous Absorption, J. Pharm. Sci., 1975, 65, 901-924

[57]: Schaink H.M., Van Malssen K.F., Morgado-Alves S., Kalnin D., Van der Linden E.; Crystal network for edible oil organogels: Possibilities and limitations of the fatty acid and fatty alcohol systems Food Res Int.; 2007; 40;1185-1193

[58]: Ji Y., Kuang G.C., Jia X.R., Chen E.Q., Wang B.B., Li W.S., Weih Y., Lei J.; Photoreversible dendritic organogel; Chem Commun; 2007 ; 41; 4233-4235

[59]: Dandavate V., Madamwar D.; Novel approach for the synthesis of ethyl isovalerate using surfactant coated Candida rugosa lipase immobilized in microemulsion based organogels; Enzyme Microb Technol.; 2007; 41 ;265-270

[60]: Mirrashed F., Sharpe J.C., Krause V. et al. Pilot Study of dermal and subcutaneous fat srtuctures by MRI in individuals hwo differ in gender, BMI and cellulite grading. skin res. technol. 10,161-168 (2004.)

[61]: B., Cornillon C. Jolivet O. at al. anathomy and physiology of subcutaneous adipose tisue by in vivo magnetic rezonance imaging and specrtoschopy relationships with sex and prescence of cellulite, Skin Res. Technol. 8, 118-124 (2002)

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Neslihan	**Soyadı**	Sungurtaş
Doğ.Yeri	Kırıkkale	**Doğ.Tar.**	25.09.1985
Uyruğu	T.C.	**TC No**	72118083572
Email	neslihan.sungurtas@gmail.com	**Tel**	05358653988

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2008

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	iyi	orta	iyi		
Arapça					

***Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Office	Çok iyi

Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

- Workshop on safety Inspection on Cosmetics TAIEX of EUROPEAN COMMISSION (16-17 September 2010)
- GMP UPDATE Eudralex Vol.4-PartI ve II (20-21 May 2010)

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Müzik Dinlemek, dans etmek.