

DOKTORA
TEZ ÖZETLERİ

Tezi Yapan Öğretim Elemanı : Uzm.Ecz. A. Tangül KILINÇ ŞEN

Türü : Doktora Tezi

Kabul Tarihi : 21.11.2000

Danışmanı : Prof .Dr .Nilüfer TARIMCI

(Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı)

ÖZET

Retinoik Asit'in Topikal Preparatlarının Optimizasyonu ve İn Vitro-İN Vivo Değerlendirilmesi

Bu çalışmada pratik olarak suda çözünmeyen, hava ve ışığa karşı hassas bir etkin madde olan retinoik asidin siklodekstrinler ile çözünürlüğünün artırılıp, akne tedavisinde kullanılabilecek yeni bir topik preparatının hazırlanması amaçlanmıştır.

Bu amaçla β -siklodekstrin, hidroksi propil β -siklodekstrin, rastgele metillenmiş β -siklodekstrin ve γ -siklodekstrin olmak üzere 4 farklı siklodekstrin kullanılarak retinoik asit ile inkluzyon kompleksleri hazırlanmıştır. Elde edilen komplekslerin çözünürlükleri tayin edilmiştir. Kompleks oluşumu; IR spektrumları, DSC termogramları ve x-ışını toz difraktometresi analizleri ile belirlenmiştir.

Çözünürlük, IR, DSC ve x-ışını analiz sonuçlarına göre 1:1 molar oranında, modifiye otoklav yöntemi ile β -siklodekstrin kullanılarak hazırlanan inkluzyon kompleksi amaca en uygun bileşik olarak seçilmiştir. Daha sonra bu kompleks ile formülasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Krem ve jel tarzında 2 değişik piyasa preparatı ve bizim tarafımızdan hazırlanan 3 farklı hidrojel ile 3 farklı nemlendirici baz formülasyonları üzerinde çalışılmıştır. Hazırlanan formülasyonlardan retinoik asidin salımı modifiye Franz hücresi kullanılarak incelenmiştir. Salım deneylerinde selüloz asetat membran kullanılmıştır.

İn vitro salım profillerine göre seçilen hidrojel ve nemlendirici baza ait 2 ayrı preparatın klinik çalışmaları gönüllü akne vulgaris hastaları üzerinde Ankara üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışma sonucunda nemlendirici baz sıvağı içinde retinoik asit- β -siklodekstrin kompleksi içeren F5B kodlu formülün piyasa preparatlarına göre çok daha etkin olduğu ve yan etki göstermediği saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Retinoik asit, siklodekstrin, inklüzyon kompleks, akne vulgaris, yarı-katı formülasyon, in vitro salım, klinik çalışma

ABSTRACT

Optimizasyon of Topical Preparations of Retinoic Acid and İn Vitro-İn Vivo Evaluation

In this study, the solubility of retinoic acid, which is practically insoluble in water and sensitive to air and sunlight has been studied to increase by cyclodextrins to prepare a new topical preparations for acne treatment.

For this purpose 4 different types cyclodextrins as β -cyclodextrin, hydroxypropyl- β -CD, randomyl methylated β -cyclodextrin and γ -cyclodextrin were used and the inclusion complexes of retinoic acid with these cyclodextrin's were prepared. Then the solubility of the complexes were determined. The formulation of complexes were defined by the IR spectrums, DSC thermograms and X-Ray powder diffractometry analyses.

According to the solubility, IR, DSC and X-Ray analyses results the inclusion complex which has prepared using β -cyclodextrin by modified autoclave method in 1:1 molar ratio was choosen the most suitable compound. After that the formulation studies has been carried out with this choosen complex.

The studies has been carried out on 2 types of commercial preparations which are in gel and cream form and 3 different types of hydrogel and 3 different types of moisturizing cream

base formulations which is prepared by us. The release of retinoic acid from the formulations was also investigated by using modified Franz cell with cellulose acetate membrane.

The hydrogel and moisturizing base preparations has been choosen according to in vitro release profiles. The clinical studies of these two preparations have been realized on volunteer acne vulgaris patients in Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Dermatology.

It was found that, the F5B coded formulation which is contain retinoic acid- β -cyclodextrin complex in moisturizing base was better and more effective than the commercial products. It was not also seen any side effect with this formulation.

Key Words: Retinoic acid, cyclodextrin, inclusion complex, acne vulgaris, semi solid formulation, in vitro release, clinic investigation.

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ DERGİSİ
2000 YILI DİZİNİ**

**JOURNAL OF FACULTY OF PHARMACY OF ANKARA UNIVERSITY
INDEX FOR 2000**

**YAZAR DİZİNİ
AUTHOR INDEX**

A

ALTUN, M.Levent: 29(1); 1-8, 2000

B

BAYKARA, Tamer: 29(1); 21-30, 2000

BOŞGELMEZ, İ.İpek: 29(1); 31-58, 2000

Ç

ÇOMOĞLU Tansel: 29(2); 77-88,2000

D

DUMAN, Efsun: 29(1); 21-30, 2000

DELİORMAN Didem: 29(2); 33-48, 2000

E

ERDEMOĞLU, Nurgün: 29(1); 77-90, 2000

ERDOĞAN, İlkey: 29(2); 19-32,2000

G

GÖNÜL Nurşin: 29(2); 77-88, 2000

GÜVENDİK, Gülin: 29(1); 31-58, 2000

H

HIGA, Tatsuo: 29(2); 19-32, 2000

Ö

ÖZKAL, Nazire: 29(1); 59-76, 2000

Ş

ŞAYIN, Hülya: 29(2); 19-32, 2000

Ş

ŞENER, Bilge: 29(1); 77-90,2000

T

TANKER, Nevin: 29(1); 1-8, 2000

TOSUN, Alev: 29(1); 59-76,; 29(2); 49-76,
2000

Ö

ÖZALP, Yıldız: 29(1); 21-30, 2000

ÖZKAL, Nazire: 29(2); 49-76, 2000

ÖZKAN, Yalçın: 29(1); 21-30, 2000

V

VURAL Nevin: 29(2); 19-32, 2000

Y

YUCESOY, Cem: 29(1); 9-20, 29(2); 7-18,
2000

KONU DİZİNİ

A

Akrilonitril: : 29(1); 31-58, 2000
Aktivite: 29(2); 19-32, 2000
Alkol dehidrogenaz: 29(2); 19-32, 2000
Antikanser: 29(1); 77-90,2000
Antistress yöntemleri: 29(2); 33-48,2000
Asteraceae: 29(2); 49-76,2000

B

Birarada tayin: : 29(1); 9-19,2000
Bitkisel adaptojenler: 29(2); 33-48,2000
Biyolojik etkiler: 29(2); 49-76,2000

C

Compositae: 29(2); 49-76,2000

D

Değişkenlerin tayini: 29(2); 7-18,2000
Deniz süngeri: 29(2); 19-32,2000
Dilüsyon potansiyeli: : 29(1); 21-30,2000
Doğrudan basım: : 29(1); 21-30,2000
Doğrudan basım ajanları: : 29(1); 21-30, 2000
Doğruluk ve kesinlik: 29(2); 7-18,2000
Dosetaksel: 29(1); 77-90,2000

E

Estradiol valerat: 29(1); 9-19,2000
Etkin bileşikler: 29(1); 1-8, 2000
Etkin maddeler: 29(2); 49-76, 2000

G

Genel adaptasyon sendromu: 29(2); 33-48, 2000

H

Helientus: 29(2); 49-76,2000
Heliantus 29(2); 49-76,2000

K

Kanola: 29(1); 59-76, 2000
Kanola yağı: 29(1); 59-76,2000
Kanola bitkisi: 29(1); 59-76, 2000
Kanser: 29(1); 77-90,2000
Karaciğer: 29(2); 19-32,2000
Kemobiyokinetik: 29(1); 31-58,2000
Kolza: 29(1); 59-76,2000
Kumusin: 29(2); 19-32,2000
Kupolamide A: 29(2); 19-32, 2000

M

Maruziyet: 29(1); 31-58,2000
Metabolizma: 29(1); 31-58,2000
Microsüngerler: 29(2); 77-88, 2000
Mikrotubul: 29(1); 77-90,2000

N

Nişasta jel elektroforezi: 29(2); 19-32,2000

Ö

Ölüm nedeni: 29(2); 19-32, 2000

P

Paklitaksel: 29(1); 77-90,2000
Psoralea bituminosa: 29(1); 1-8, 2000
Psoralea acualis Stev.: 29(1); 1-8,2000

S

Siproteron asetat:: 29(1); 9-19,2000
Stress: 29(2); 33-48,2000

T

Taksel: 29(1); 77-90,2000
Taksotere: 29(1); 77-90,2000
Thenolla sp.: 29(2); 19-32,2000
Toksosite: 29(1); 31-58,2000
Trakikladine A: 29(2); 19-32,2000

U

UV-görünür alan spektrophotometrisi:
29(2); 7-18,2000

V

Vierordt ve absorbens oranları metodu:
29(1); 9-19,2000

SUBJECT INDEX

A

Accuracy and precision: 29(2); 7-18,2000
Acrylonitrile: 29(1); 31-58,2000
Activity: 29(2); 19-32, 2000
Alcohol dehidrogenaz: 29(2); 19-32, 2000
Anticancer: 29(1); 77-90, 2000
Antistress assays: 29(2); 33-48,2000
Asteraceae: 29(2); 49-76,2000

B

Biological activities: 29(2); 49-76, 2000

C

Cancer: 29(1); 77-90,2000
Canola: 29(1); 59-76, 2000
Canola oil: 29(1); 59-76, 2000
Canola plant: 29(1); 59-76, 2000
Cause of death: 29(2); 19-32, 2000
Chemobiokinetic: 29(1); 31-58,2000
Colza: 29(1); 59-76, 2000
Compositae: 29(2); 49-76, 2000
Cupolamide A: 29(2); 19-32,2000
Cyproterone acetate: 29(1); 9-19, 2000

D

Determination of parameters: 29(2); 7-18, 2000
Dilution potential: 29(1); 21-30,2000
Direct compression : 29(1); 21-30, 2000
Direct compression agents: 29(1); 21-30,2000
Docetaxel: 29(1); 77-90,2000

E

Effective substances: 29(2); 49-76, 2000
Estradiol valerate: 29(1); 9-19,2000
Exposure: 29(1); 31-58,2000

G

General adaptation systems: 29(2); 33-48, 2000

K

Kumusine: : 29(2); 19-32,2000

L

Liver: 29(2); 19-32, 2000

M

Marine sponge: 29(2); 19-32, 2000
Metabolism: 29(1); 31-58,2000
Microsponges: 29(2); 77-88,2000
Microtubule: 29(1); 77-90,2000

P

Paclitaxel: 29(1); 77-90,2000
Plant adaptogens: 29(2); 33-48, 2000
Psoralea bituminosa L: 29(1); 1-8, 2000
Psoralea acualis Stev.: 29(1); 1-8,2000
Psoralea jaubertina Fenzl.: 29(1); 1-8, 2000

S

Simultaneous determination: 29(1); 9-19, 2000
Starch gel electrophoresis: 29(2); 19-32,2000
Stress: 29(2); 33-48,2000

T

Toxicity: 29(1); 31-58,2000
Taxol: 29(1); 77-90,2000
Taxotere: 29(1); 77-90, 2000
Thenollasp.: 29(2); 19-32,2000
Trachyladine A: 29(2); 19-32,2000

U

UV-VIS spectrophotometry: 29(2); 7-18,2000

V

Vierordt's and absorbance ratio methods: 29(1); 9-19,2000

YAYIM KOŞULLARI

1. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi (Ankara Ecz.Fak.Der-J.Fac.Pharm. Ankara) yılda 2 kez yayınlanır.
2. Dergiye Eczacılığın her alanında daha önce hiç bir yerde yayınlanmamış, yabancı dilde veya Türkçe olarak hazırlanmış makaleler kabul edilir.
3. Yayın Komisyonuna gelen makaleler en az 2 danışmana gönderilir.
4. Makaleler yayına kabul ediliş sırasına göre yayınlanır
5. Danışmanlar tarafından önerilen düzeltmelerin yapılması için yazar / yazarlara geri gönderilen makaleler, düzeltilip yayınlanmak üzere 3 ay içinde tekrar yayın kuruluna gönderilmezse, geri çekilmiş kabul edilir.
6. Yazar / yazarlara dergi yayınlandıktan sonra 20 ayrı baskı ücretsiz olarak gönderilir.
7. Dergimize aşağıdaki makale türleri kabul edilir.

a)Araştırma makalesi: Türkçe veya yabancı dilde (İngilizce, Fransızca, Almanca) hazırlanmış, şekiller ve tablolar dahil tamamı en çok 20 A4 kağıdı sayfası olan, orijinal araştırmaların bulgu ve sonuçlarını açıklayan makalelerdir.

b)Derleme: Türkçe veya yabancı dilde (İngilizce, Fransızca, Almanca) hazırlanmış, şekil ve tablolar dahil tamamı en çok 25 A4 kağıdı sayfası olan, yeterli sayıda bilimsel makale taranarak, o güne kadarki gelişmeleri özetleyerek ortaya koyan ve sonuçlarını yorumlayarak değerlendiren makalelerdir.

c)Önbilgiler: Devam etmekte olan bir çalışmanın bulgularını zaman kaybetmeden duyurmak için yazılan en çok 5 A4 kağıdı sayfası olan makalelerdir.

YAZIM KURALLARI

1. Dergimize gönderilecek metinler, biri orijinal olmak üzere 3 kopya halinde A4 normunda beyaz kağıda 15x21.5 cm lik çerçeve içerisinde yazılmış olarak teslim edilmelidir.
2. Bütün tablo ve şekiller 1. maddede belirtilen çerçevenin dışına taşmayacak büyüklükte metin içindeki yerlerine yerleştirilmiş ve beyaz kağıt üzerinde teslim edilmelidir.
3. Metinler A4 normundaki kağıdın bir yüzüne sayfanın sağ ve sol tarafından 3 er cm, üst ve alt kenarlarından 4 er cm boşluk bırakılarak (ilk sayfada üstten 5 cm) 1.5 satır aralıkla yazılmalıdır. Basıma kabul edilen makaleler doğrudan basım (ofset) şeklinde yayınlanacağı için metinlerle birlikte "Microsoft Word" programı ile "Times New Roman", "Arial" veya "Optik" fontlarından birisi kullanılarak 11 punto ile yazılmış biçimde 3.5 inçlik bir diskete kaydedilmiş olarak teslim edilmelidir. Dergi yayınlandıktan sonra disket yazar / yazarlara iade edilecektir.
4. Sayfa numaralan sayfaların arkasına kurşun kalem ile yazılmalıdır.
5. Yazar adı (küçük harf) ve soyadı (büyük harf) koyu olarak başlığın altına üç satır aralık verildikten sonra altına ünvan belirtmeden yazılmalıdır. Birden çok yazar varsa yanyana üç boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazarların soyadları üzerine konulacak * işaretiyle hemen isimlerin altındaki satıra kurum adları ve posta adresleri açıkça yazılmalıdır.