

ÖZET**TEDAVİ AMAÇLI BENZOKAİN İÇEREN MİKROEMÜLSİYON BAZLI HİDROJEL
FORMÜLASYONLARI VE ÜRETİM YÖNTEMİ**

5

Buluş, mikroemülsiyon formülasyonlarının hazırlanması (11), hazırlanan mikroemülsiyon formülasyonlarının üzerine jel yapıcı madde ilave edilmesi (12), oluşturulan karışımın jelleşmesi için sisteme trietanolamin ilave edilmesi (13) işlem adımlarını içeren, mikroemülsiyon bazlı hidrojel hazırlama metodu ile ilgilidir.

10

Şekil 1

İSTEMLER

1. Benzokain içeren mikroemülsiyon bazlı hidrojel hazırlama metodu (10) olup, özelliği;

5 a) mikroemülsiyon formülasyonlarının hazırlanması (11),

- % 0,5 – 5 aralığındaki oranlarda benzokain maddesinin, % 1 – 25 aralığındaki oranlarda bir sıvı yağ olan isopropil miristat ile karıştırılması (111),
- üzerine %5-30 aralığındaki oranlarda sürfaktan madde olarak; Span 20, Polisorbat 80, Tween 20, Cremophor EL ve Cremophor RH40 oluşan gruptan seçilen birey veya kombinasyonlar ilave edilmesi (112),
- bunun içerisine kosürfaktan madde olarak, %5-30 aralığındaki oranlarda etanol ilave edilerek karıştırılması (113),
- karışımın içerisine %5-80 aralığında distile su ilave edilerek karıştırılması (114),
- oluşturulan mikroemülsiyonların karıştırılması (115),

b) hazırlanan mikroemülsiyon formülasyonlarının üzerine, jel yapıcı madde olarak, % 0,1 – 15 aralığındaki oranlarda Carbopol 940 ilave edilmesi ve karıştırılması (12),

işlem adımlarını içermesidir.

2. İstem 1'e uygun hazırlama metodu (10) olup, özelliği; a işlem adımında oluşturulan mikroemülsiyonların, 5 dakika karıştırılmasıdır.

3. İstem 1'e uygun hazırlama metodu (10) olup, özelliği; b işlem adımından sonra, oluşan karışımın jelleşmesi için, formülasyona, trietanolamin ilave edilmesi ve karıştırılmasıdır (13).

4. İstem 3'e uygun hazırlama metodu (10) olup, özelliği; bahsedilen trietanolaminin, % 0,1 – 5 aralığındaki oranlarda olmasıdır.

TARİFNAME

TEDAVİ AMAÇLI BENZOKAİN İÇEREN MİKROEMÜLSİYON BAZLI HİDROJEL FORMÜLASYONLARI VE ÜRETİM YÖNTEMİ

5

Teknik Alan

Buluş, mikroemülsiyon sistemi ile hazırlanan ve jel yapıcı bir ajan ilavesi ile viskozitesi artırılan ilaç taşıyıcı bir sistemin anestezi olarak kullanılan taşıyıcı sisteminin hazırlanması ile ilgilidir.

10

Buluş özellikle, lokal anestezi olarak kullanılan benzokainin mikroemülsiyon formülasyonlarının hazırlanması, ardından; hazırlanan mikroemülsiyon formülasyonlarının, jel yapıcı yardımcı maddeler ile jel haline getirilerek, mikroemülsiyon bazlı hidrojel eldesi ile ilgilidir.

15

Tekniğin Bilinen Durumu

Dermal ilaç uygulama; cilde erişimin kolay olması, dolaşım ve lenfatik ağlara rahat ulaşım sağlaması, derinin geniş bir yüzey alanına sahip olması ve girişimsel olmayan uygulama olması sebebi ile uzun süredir çok sık kullanılmaktadır. İlaçların transdermal ve topikal uygulanması klasik oral uygulamaya göre ciddi avantajlar sağlamaktadır. Dermal sistemlerinin en önemli avantajları; ilacın hepatik ilk geçiş etkisine uğramaması ve gelişmiş hasta uyuncu göstermesi olarak sayılabilmektedir.

20

Lokal anestezikler, uyarılabilir membranlardaki sodyum kanallarına bağlanarak sodyum iyonlarının alımını engelleyip, böylece sinir impulslarının iletimini bloke ederek ağrının giderilmesini sağlayan ilaç sınıflarıdır. Benzokain, diğer bir ismiyle para-amino benzoik asit esteri (molekül formülü: $C_9H_{11}NO_2$; moleküler ağırlığı 165,189 g/mol), öncelikle cilt, mukozal yüzeylerin iritasyonlarında ve bu yüzeylerde oluşan ağrının giderilmesinde kullanılan lokal anestezi maddesidir. Diğer anestezi maddelere göre daha uzun süreli etki gösteren bu etkin madde uzunca bir süredir lokal ağrıların giderilmesinde kullanılmaktadır.

25

30

Mevcut teknikte, ilacın deriden absorpsiyonu için birçok farklı teknik geliştirilmiştir. Günümüzde kullanılan tekniklerden bazıları; deri yüzeyine uygulanan krem, jel gibi formülasyonlardır. Tedavi sırasında krem, jel gibi yüksek viskoziteli sistemler, deri yüzeyinde uzun süre kalmaktadır. Fakat tedavi edici etkinliğin gerçekleşmesi için 1 saat ve daha uzun süre deri ile temasta kalması gerekmektedir. Ayrıca uygulanan bölgenin üzeri kapatılmalıdır. Bu sebeple, özellikle, kıyafete bulaşma ve etkinliğinin geç başlaması gibi hasta açısından

35

istenmeyen durumlardan dolayı pek fazla tercih edilmemektedir. Bu sistemlere kıyasla daha çok çözelti formlarında sistemler uygulanabilir, fakat benzokain maddesinin suda çözünürlüğü çok düşük olması sebebi ile suda çözeltisi formülasyon şekli haline getirilememektedir.

5

Günümüzde kullanılan teknikler arasında gelecek vadeden ise, mikroemülsiyonlardır.

Mikroemülsiyonlar, termodinamik açıdan dayanıklı, izotropik olarak saydam görünüş sergileyen ve damlacık boyutu 0,15 μm 'den küçük olan ilaç taşıyıcı sistemlerdir.

- 10 Mikroemülsiyon sistemleri ile derinin tabakalarına, solüsyon ya da krem şeklinde olan taşıyıcı sistemlerden daha hızlı ve daha fazla etkin madde geçtiği bilinmektedir. Mikroemülsiyonlar; yağ, surfaktan, kosurfaktan ve su fazından oluşan yapılardır. Mikroemülsiyonlar; hazırlanışlarının kolay olması, düşük viskoziteye sahip olmaları, görünüşleri açısından saydama yakın olmaları ve birçok ilaç etkin maddesini çözebilir olmaları nedeniyle,
- 15 farmasötik avantajlara sahiptirler. Bunlara ek olarak, dermal ve transdermal ilaç taşımaya oldukça uygun olan farmasötik formlardır. Mikroemülsiyonların sahip oldukları yardımcı maddeler stratum korneum ile etkileşime girerek, stratum korneum tabakasının difüzyon bariyeri olma etkinliğini azaltmaktadır. Ayrıca uygulama bölgesindeki ilaç konsantrasyonunu ve termodinamik aktivitesini artırıp, stratum korneumun hidrasyonunu gerçekleştirerek etkin
- 20 maddelerin derinin tabakalarına geçişini sağlamaktadır. Birçok önemli avantaja sahip olan mikroemülsiyonların en önemli dezavantajlarından birisi; düşük viskozitelerinden dolayı, uygulama bölgesinde stabilizasyonlarının sağlanmasının zor olmasıdır.

Mevcut teknikte kullanılan bir diğer teknikte, hidrojel sistemlerdir. Bu sistemler;

25 mikroemülsiyonların dezavantajını ortadan kaldıracak şekilde, yüksek viskozitesi ile deri yüzeyinde uzun süre kalabilmektedir. Ancak; bu avantajı ile beraber, derinin alt tabakalarına geçememeleri de dezavantajıdır.

Literatürde yapılan araştırmalar sırasında karşımıza çıkan başvurulardan biri;

- 30 Tekniğin bilinen durumunda yer alan patent numarası 6,074,674 numaralı Amerikan patent dökümanında; mikrokristalin wax ve non-iyonik polimer kullanılarak sürekli-uzatılmış salım sağlayan lokal anestezik formülasyonundan ve hazırlanışından bahsedilmektedir.

- 35 Bunlardan bir diğeri; WO2014123100 yayın numaralı 'Lidokain ve benzokain etkin maddelerini içeren lokal anestezikpatch geliştirilmesi' başlıklı başvurudur.

Bunlardan bir diğeri; JP2004149544 yayın numaralı başvurudur. Bu dökümanda; Lutrol F68

ve Lutrol F127 gibi maddeler kullanılarak bazı anesteziik maddelerin mikroemülsiyonlarının hazırlanması ve bu mikroemülsiyonlara termosensitive jel ajanı ilave edilerek uygulama bölgesinde jelleşen formülasyonun hazırlanış yönteminden bahsedilmektedir. Bu dökümanda hazırlanan termosensitive jel formülasyonu ağız içi kullanıma uygun olup deri yüzeyine uygulanması için uygun değildir. Çünkü hazırlanan formülasyon sıvı olup vücut sıcaklığında jelleşmektedir. Deri üzerinde yeterli süre kalamayacağı için istenen verim elde edilemeyecektir.

Bunlardan bir benzeri ise; CA2627021A1 yayın numaralı başvurudur. Bu başvuruda; Hamamelisvirginiana gibi çeşitli bitkilerle benzokainin kombine olarak hazırlanmış jel formülasyonları ile ilgilidir. Benzokainin deri üzerinde daha uzun süre kalmasını sağlayabilmek amacıyla birçok çalışmada jel formülasyonlarının yapıldığı görülmektedir. Ancak derinin en üst tabakasında yer alan stratum korneum tabakası etkin maddenin geçişi için önemli bir bariyer oluşturduğu için istenilen seviyelerde etkin madde, derinin tabakalarına ulaşmamakta ve dolayısıyla ilacın biyoyararlanımı düşük seviyelerde kalmaktadır.

Başka bir çalışmada; Shin SC, Lee JW, Yang KH, Lee CH, tarafından yazılan 'Preparation and evaluation of bioadhesive benzocaine gels for enhanced local anesthetic effects' (2003) başlıklı makalede (1); hidroksipropil metilselüloz (HPMC) benzokainin biyoadeziv jel formülasyonu hazırlanmıştır.

Yine benzer başka bir çalışmada ise; Jelvehgari M, Rashidi MR, Samadi H, tarafından yazılan 'Mucoadhesive and Drug Release Properties of Benzocaine Gel' (2006) başlıklı makalede (2); Carbopol kullanılarak benzokainin jel formülasyonu hazırlanmıştır. Bu her iki makaleyi incelediğimizde; HPMC (Hidroksipropil metilselüloz) ve Carbopol kullanılarak hazırlanan iki jel formülasyonu da etkin maddenin deri yüzeyinde uzun süre kalabilmesini sağlamakta, ancak, derinin istenen tabakalarına daha uzun süre ve daha fazla nüfuz edememektedir. Bu sebeple avantajlı değildir.

Başka bir çalışmada ise; Maestrelli F, Gonzalez-Rodriguez ML, Rabasco AM, Ghelardini C, Mura P, tarafından hazırlanan 'New "drug-in cyclodextrin-in deformable liposomes" formulations to improve the therapeutic efficacy of local anaesthetics' başlıklı diğer bir makalede (3); benzokainin HP β CD (hidroksipropil- β -siklodekstrin) ile lipozomal jel formülasyonları hazırlanmıştır. Yine hazırlanan lipozomal jel formülasyonları için de lipozom teknolojisinin pahalı olması ve lipozomların stabilite problemleri bu formülasyonlar için önemli dezavantajlar olarak ön plana çıkmaktadır.

Bunlardan bir benzeri ise; US8652088 yayın numaralı Amerikan patent başvurusudur. Bu başvuru; mikrodializ yönteminde çeşitli etkin maddelerin mikroemülsiyonu hazırlanarak geliştirilen bir metot ile ilgilidir. Bu çalışmada sadece mikroemülsiyon hazırlanmıştır. Mikroemülsiyonların viskozitesinin düşük olması, deriye uygulanma açısından dezavantaj oluşturmaktadır.

Tekniğin bilinen durumunda yer alan başka bir uygulamada ise; Mura P, Maestrelli F, González-Rodríguez ML, Michelacci I, Ghelardini C, Rabasco AM, tarafından hazırlanan 'Development, characterization and in vivo evaluation of benzocaine-loaded liposomes' başlıklı makalede (4) benzokainin lipozomal jel formülasyonunun hazırlanış yönteminden bahsetmektedir. Lipozom formülasyonlarında kullanılan maddelerin pahalı olması ve aynı zamanda lipozomların hazırlanması için özel aletlere ihtiyaç duyulması en önemli dezavantajlarından biridir.

Sonuç olarak yukarıda anlatılan olumsuzluklardan dolayı ve mevcut çözümlerin konu hakkındaki yetersizliği nedeniyle, ilaç taşıyıcı sistemler ile ilgili teknik alanda bir geliştirme yapılması gerekli kılınmıştır.

Buluşun Amacı

Mevcut buluş, yukarıda bahsedilen gereksinimleri karşılayan, tüm dezavantajları ortadan kaldıran ve ilave bazı avantajlar getiren tedavi amaçlı benzokain içeren mikroemülsiyon bazlı hidrojel formülasyonları ve bu formülasyonların üretim metodu ile ilgilidir.

Buluşun öncelikli amacı, lokal anestezi olarak kullanılan benzokainin mikroemülsiyon formülasyonlarının hazırlanması, ardından; hazırlanan mikroemülsiyon formülasyonlarının, kontrollü salımı sağlayabilmek üzere, jel yapıcı yardımcı maddeler ile viskozitesinin artırılıp, jel kıvamına getirilerek, mikroemülsiyon bazlı hidrojel eldesidir.

Buluşun bir amacı, etkin maddenin, hem yüksek viskozitesi ile deri yüzeyinde uzun süre kalabilmesini, hem de derinin alt tabakalarına geçmesini sağlamak üzere; mikroemülsiyon sistemi ile hidrojel sisteminin birleşiminden oluşan, mikroemülsiyon bazlı hidrojel sistem olmasıdır.

Buluşun bir diğer amacı, mikroemülsiyon bazlı hidrojel sisteminin; benzokain etken maddesinin, salım oranını düzenlemesi, anestezi etkisini uzatmasıdır. Bu sayede; deri üzerindeki lokalizasyon artırılmakta ve sistemik toksisite düşürülmektedir.

Buluşun bir başka amacı, mikroemülsiyon bazlı hidrojel formülasyonlarının, derinin difüzyon bariyeri olma özelliğini azaltıp, ilaç permeasyonunu arttırarak etki göstermesidir. Bu yüzden bu formülasyonlar; ilacın, dermal ve transdermal olarak uygulanması için oldukça elverişli taşıyıcı sistemlerdir.

5

Buluşun bir benzer amacı, mikroemülsiyon formülasyonlarına jel yapıcı ajan ilave edilmesi ile, ilacın deri üzerinde kalış süresini arttırarak, etkisini uzun süre göstermesini sağlamasıdır.

Yukarıda anlatılan amaçların yerine getirilmesi için, benzokain içeren mikroemülsiyon bazlı hidrojel hazırlama metodu olup, özelliği;

10

a) mikroemülsiyon formülasyonlarının hazırlanması,

- % 0,5 – 5 aralığındaki oranlarda benzokain maddesinin, % 1 – 25 aralığındaki oranlarda bir sıvı yağ olan isopropil miristat ile karıştırılması,
- üzerine %5-30 aralığındaki oranlarda sürfaktan madde olarak; Span 20, Polisorbat 80, Tween 20, Cremophor EL ve Cremophor RH40 oluşan gruptan seçilen birey veya kombinasyonlar ilave edilmesi,
- bunun içerisine kosürfaktan madde olarak, %5-30 aralığındaki oranlarda etanol ilave edilerek karıştırılması,
- karışımın içerisine %5-80 aralığında distile su ilave edilerek karıştırılması,
- oluşturulan mikroemülsiyonların karıştırılması,

15

20

b) hazırlanan mikroemülsiyon formülasyonlarının üzerine, jel yapıcı madde olarak, % 0,1 – 15 aralığındaki oranlarda Carbopol 940 ilave edilmesi ve karıştırılması,

25

işlem adımlarını ihtiva etmektedir.

Buluşun yapısal ve karakteristik özellikleri ve tüm avantajları aşağıda verilen şekiller ve bu şekillere atıflar yapılmak suretiyle yazılan detaylı açıklama sayesinde daha net olarak anlaşılacaktır ve bu nedenle değerlendirmenin de bu şekiller ve detaylı açıklama göz önüne alınarak yapılması gerekmektedir.

30

Buluşun Anlaşılmasına Yardımcı Olacak Şekiller

Şekil 1: Buluş konusu mikroemülsiyon bazlı hidrojin üretim akış şemasının görünümüdür.

35

Çizimlerin mutlaka ölçeklendirilmesi gerekmemektedir ve mevcut buluşu anlamak için gerekli olmayan detaylar ihmal edilmiş olabilmektedir. Bundan başka, en azından büyük ölçüde

özdeş olan veya en azından büyük ölçüde özdeş işlevleri olan elemanlar, aynı numara ile gösterilmektedir.

Parça Referanslarının Açıklaması

- 5 **10. Mikroemülsiyon bazlı hidrojel üretim metodu**
- 11. Mikroemülsiyon formülasyonlarının hazırlanması**
- 111. anestezik maddenin sıvı yağ ile beraber karıştırılması**
- 112. üzerine sürfaktan maddelerin ilave edilmesi**
- 113. bunun içerisine kosürfaktan madde ilave edilerek karıştırılması**
- 10 **114. karışımın içerisine distile su ilave edilerek karıştırılması**
- 115. oluşturulan mikroemülsiyonların karıştırılması**
- 12. Hazırlanan mikroemülsiyon formülasyonlarının üzerine jel yapıcı madde ilave edilmesi**
- 13. Oluşturulan karışımın jelleşmesi için sisteme trietanolamin ilave edilmesi**
- 15 **Buluşun Detaylı Açıklaması**
- Bu detaylı açıklamada, buluş konusu tedavi amaçlı benzokain içeren mikroemülsiyon bazlı hidrojel formülasyonları ve bu formülasyonların üretim metodunun tercih edilen yapılanmaları, sadece konunun daha iyi anlaşılmasına yönelik olarak ve hiçbir sınırlayıcı etki oluşturmayacak şekilde açıklanmaktadır.
- 20
- Buluş, lokal anestezik olarak kullanılan benzokainin mikroemülsiyon formülasyonlarının hazırlanması, ardından; hazırlanan mikroemülsiyon formülasyonlarının, jel yapıcı yardımcı maddeler ile jel haline getirilerek, mikroemülsiyon bazlı hidrojel eldesidir.
- 25
- Buluş konusu mikroemülsiyon bazlı hidrojel; sanayiye uygulanabilir, kontrollü salım yaparak içeriğindeki etkin maddeyi daha yavaş salan, böylelikle deri yüzeyinde ve tabakalarında daha uzun süre kalan, tedavi amaçlı topikal uygulamalarda kullanılan, mikroemülsiyon yapıda bir jeldir.
- 30
- Anestezik maddelerden biri olan benzokain, başta istenmeyen ağrının giderilmesinde ve daha birçok yanık yaralarının hafifletilmesinde kullanılmaktadır. Bu sebeple, hızlı etki göstermesi ve uygulama yerinde uzun süre kalarak etkinliğinin istenilen belirli bir süre devam etmesi istenir.
- 35
- Mikroemülsiyon bazlı hidrojel formülasyonları, derinin difüzyon bariyeri olma özelliğini azaltıp, ilaç permeasyonunu artırarak etki göstermektedir. Bu yüzden bu formülasyonlar; ilacın, dermal ve transdermal olarak uygulanması için oldukça elverişli yapılardır. Formülasyon

yapısına giren maddeler, deriye uygulanabilirliği olan maddeler seçilmesi sebebi ile uygulama bölgesine zarar vermeden, aynı zamanda istenilen etkinin hızlı bir şekilde başlamasını sağlayacak şekildedir. Bununla birlikte florasan mikroskop çalışmalarında derinin tabakalarına 1 saat içinde çok etkin bir şekilde geçebildiği gösterilmiştir.

5

Bundan dolayı; benzokain içeren mikroemülsiyon bazlı hidrojel sistemler, mevcut teknikte kullanılan benzokainin, deri yüzeyinde daha uzun süre kalmasını sağlamaktadır.

Buluş konusu benzokain içeren mikroemülsiyon bazlı hidrojel formülasyonları ve bunların üretim metodu:

10

- mikroemülsiyon formülasyonlarının hazırlanması (11),
 - anestezik maddenin sıvı yağ ile beraber karıştırılması (111),
 - üzerine sürfaktan maddelerin ilave edilmesi (112),
 - bunun içerisine kosürfaktan madde ilave edilerek karıştırılması (113),
 - karışımın içerisine distile su ilave edilerek karıştırılması (114),
 - oluşturulan mikroemülsiyonların belirli bir süre (buluşun tercih edilen yapılanmasında 5 dakika) boyunca karıştırılması (115),
- hazırlanan mikroemülsiyon formülasyonlarının üzerine jel yapıcı madde ilave edilmesi ve mikroemülsiyon bazlı hidrojel eldesi amacıyla karıştırılması (12),
- oluşturulan karışımın jelleşmesi için sisteme trietanolamin ilave edilmesi (13),

15

20

25

işlem adımlarını içermektedir.

Buluş konusu yöntemde (10); öncelikle nihai ürünündeki nanoboyuttaki yapıyı sağlayacak olan mikroemülsiyonlar hazırlanmaktadır (11). Bunun için, anestezik madde, sıvı yağ ile beraber karıştırılır (111). Buluşun tercih edilen uygulamasında; sıvı lipit olarak izopropil miristat ve anestezik madde olarak da benzokain kullanılmaktadır. Bahsedilen izopropil miristat; güçlü bir permeasyon artırıcı etkiye sahiptir ve deri difüzyon katsayısını da arttırmaktadır.

30

Buna ek olarak, mikroemülsiyonların üretiminde, genellikle, yüzey aktif maddeler ve kosürfaktanların yüksek konsantrasyonlarda kullanılarak faz diyagramlar geliştirilmektedir. Bu faz diyagramları, mikroemülsiyon bölgesini elde etmek için gereklidir. Bu buluşta beş farklı yüzey aktif madde (sürfaktan) kullanılmaktadır. Hazırlanan bu karışım üzerine aynı sıcaklıkta sürfaktan maddelerin ilavesi yapılmaktadır (112). Buluşun tercih edilen uygulamasında,

35

süpfaktan maddeler olarak; Span 20, polisorbata 80 (Tween 80), Tween 20, Cremophor EL ve Cremophor RH40 den oluşan gruptan seçilen birey veya kombinasyonlar kullanılmaktadır. Bahsedilen oran; 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 dir.

5

Daha sonra bunun içerisine kosüpfaktan madde (yardımcı yüzey aktif madde) ilave edilerek karıştırılmaktadır (113). Buluşun tercih edilen uygulamasında kosüpfaktan madde olarak etanol kullanılmaktadır. Son olarak karışımın içerisine distile su ilave edilerek karıştırılmaktadır (114). Buluşun tercih edilen uygulamasında distile su kullanılmaktadır. Ardından da, oluşturulan mikroemülsiyonlar 5 dakika süre boyunca karıştırılmaktadır (115).

10

Benzokain içeren mikroemülsiyonların hazırlanması (11) adımıında kullanılan malzeme oranları ağırlık/ağırlık olarak; % 1 – 25 sıvı yağ, % 0,5 – 5 anestejik madde, % 5 – 30 süpfaktan, % 5 – 30 kosüpfaktan ve % 100'e tamamlanacak şekilde (%5-80) distile su seklindedir.

15

Bir sonraki adımda, hazırlanan mikroemülsiyon formüstasyonlarının üzerine jel yapıcı madde ilave edilmesidir (12). Buluşun tercih edilen uygulamasında, jel yapıcı madde olarak Carbopol 940 kullanılmakta ve karışım % 0,1 – 15'i kadar eklenmektedir (12). Ve bu şekilde, mikroemülsiyon bazlı hidrojel elde edilmektedir.

20

Buluş konusu mikroemülsiyon bazlı hidrojel; bahsedilen karışımın karıştırılması ile elde edilmektedir. Kullanılan bu biyoyumlu jelleştirici ajan ile buluş konusu mikroemülsiyon bazlı hidrojel formüstasyonlarının deri yüzeyi üzerindeki kalış süreleri uzamakta, böylelikle tedavinin etkinliğı artmaktadır.

25

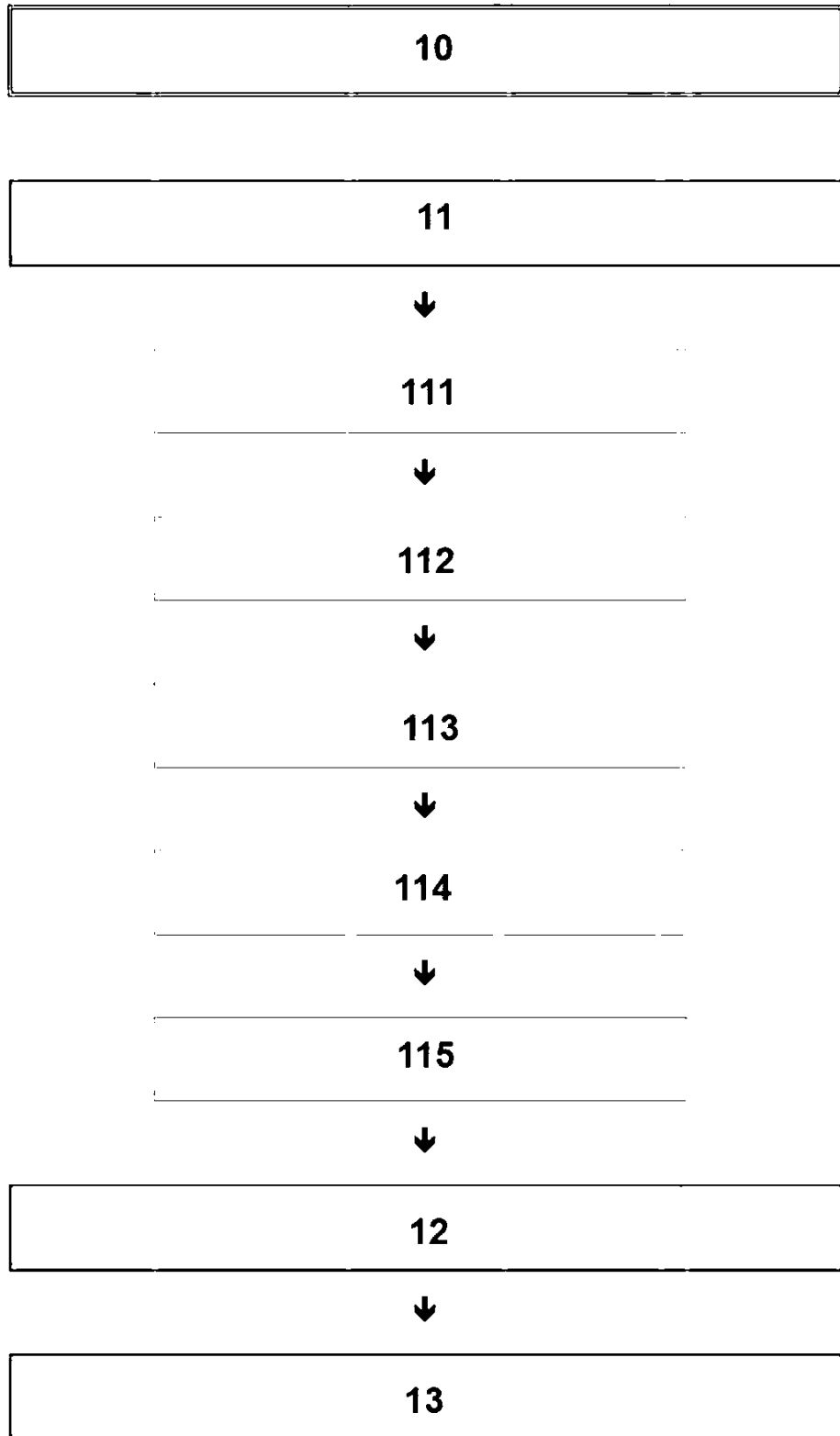
Buluş ilaç sanayisine çok rahatlıkla uygulanabilir özelliktedir. Özellikle yarı katı sistemlerin üretimi yapılan ilaç sanayilerinde üretimi yapılabilir. Hazırlanma işleminde gerekli olan madde ve malzemeler kolaylıkla temin edilebilir niteliktedir. Kullanılan cihazlar ise her ilaç sanayinde olan basit karıştırıcılardır.

30

35

REFERANSLAR

1. Shin SC, Lee JW, Yang KH, Lee CH, Preparation and evaluation of bioadhesive benzocaine gels for enhanced local anesthetic effects, International Journal of Pharmaceutics, 260, 77–81, 2003.
2. Jelvehgari M, Rashidi MR, Samadi H, Mucoadhesive and Drug Release Properties of Benzocaine Gel, Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2(4), 185-194, 2006.
3. Maestrelli F, Gonzalez-Rodriguez ML, Rabasco AM, Ghelardini C, Mura P, New “drug-in cyclodextrin-in deformable liposomes” formulations to improve the therapeutic efficacy of local anaesthetics, International Journal of Pharmaceutics, 395, 222–231, 2010.
4. Mura P, Maestrelli F, González-Rodríguez ML, Michelacci I, Ghelardini C, Rabasco AM, Development, characterization and in vivo evaluation of benzocaine-loaded liposomes European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 67(1):86-95, 2007.



Şekil 1