

ÖZET

HYALURONİK ASİT VE SETİL MİRİSTOLEAT İÇEREN İN-SİTU JEL FORMÜLASYONU VE BU FORMÜLASYONUN OSTEOARTRİT TEDAVİSİNDE KULLANIMI

5

Buluş, osteoartrit tedavisinde kullanılmak üzere etkinlik süresi uzun olan, tekrarlayan enjeksiyonları gerektirmeyen ve düşük maliyetli in-situ jel formülasyonu, bu formülasyonun hazırlama yöntemi ve osteoartrit tedavisinde kullanımı ile ilgilidir.

10

İSTEMLER

1. Osteoartirit tedavisinde ilaç olarak kullanım için etkin madde olarak hyalüronik asit ve setil miristoleat içeren ve yardımcı madde olarak poloxamer 407 ve poloksamer 188 ve isteğe bağlı olarak başka farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren in-situ jel formülasyonları.
2. İstem 1'e göre bir formülasyon olup özelliği formülasyon içerisinde poloxamer 407 ve poloksamer 188'in ağırlıkça 1:4 ile 4:1 oranında, tercihen 1:4 ile 2:1 oranında, özellikle tercihen 1:4 ile 1:1 oranında bulunmasıdır.
3. İstem 2'ye göre bir formülasyon olup özelliği formülasyon içerisinde poloxamer 407 ve poloksamer 188'in ağırlıkça 1:1 oranında bulunmasıdır.
4. İstem 1-3'ten herhangi birine göre bir formülasyon olup özelliği farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde olarak su veya sulu çözelti içermesidir.
5. İstem 4'e göre bir formülasyon olup özelliği, farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde olarak saf su veya ağırlıkça %0,01-%10 oranında NaCl, KCl, MgCl₂, CaCl₂ tuzlarından herhangi birini içeren sulu çözelti içermesidir.
6. İstem 5'e göre bir formülasyon olup özelliği % 0.9 oranında NaCl içeren sulu çözelti içermesidir.
7. İstem 1-6'dan herhangi birine göre bir formülasyon olup özelliği; 1-30 g poloksamer 407, 1-30 g poloksamer 188, 1-10 mg/ml hyaluronik asit, 1-10 mg/ml setil miristoleat, %0,01-%10 oranında NaCl, KCl, MgCl₂, CaCl₂ NaCl, tercihen %0.9 NaCl içeren sulu çözelti içermesidir.
8. İstem 1-7'den herhangi birine göre bir formülasyonun hazırlanmasında kullanılacak bir yöntem olup özelliği;
 - i. Poloksamer 407 ve poloksamer 188'in tartılması

- ii. Elde edilen karışıma (ölçülü şekilde damla damla) %0,01-%10 oranında NaCl, KCl, MgCl₂, CaCl₂ NaCl, tercihen %0.9 NaCl içeren sulu çözelti ilave edilmesi,
- iii. Karışıma 1-10 mg/ml hyaluronik asit ve 1-10 mg/ml setil miristoleat eklenmesi, adımlarını içermesidir.

5

10

15

20

ÖZET

TARİFNAME

HYALURONİK ASİT VE SETİL MİRİSTOLEAT İÇEREN İN-SİTU JEL FORMÜLASYONU VE BU FORMÜLASYONUN OSTEOARTRİT TEDAVİSİNDE KULLANIMI

5

Buluşun İlgili Olduğu Teknik Alan

Buluş, osteoartrit tedavisinde kullanılmak üzere etkinlik süresi uzun olan, tekrarlayan enjeksiyonları gerektirmeyen ve düşük maliyetli in situ jel formülasyonları, bu formülasyonların hazırlama yöntemi ve osteoartrit tedavisinde kullanımı ile ilgilidir.

10 Tekniğin Bilinen Durumu

Vücutta bulunan eklemlerde her kemiğin ucunu kaplayan ve oldukça sağlam bir yapı olan kıkırdak bulunur. Eklemlerde bulunan kıkırdak yapısı, eklemlerin rahat hareket edebilmesi için yumuşak ve kaygan bir yüzey oluşturarak kemikler arasında adeta bir yastık görevi görür. Kireçlenme ise kaygan bir zemin oluşturan kıkırdağın zedelenmesi sonucu oluşur. Bu zedelenme ağrıya neden olur. Aynı zamanda eklemlerde şişme ve rahat hareket edememe gibi problemler oluşturur. Eğer osteoartritin önüne geçilmezse zaman içerisinde hasar ilerler ve kıkırdak yapılar parçalanarak eklemlerde kıkırdak parçacıkları birikebilir. Bu durum ise iltihaplanmaya ve daha fazla hasara neden olabilir [1].

20 Osteoartrit, sıklığı yaşla artan, özellikle yük taşıyan eklemlerde hasar yapan kronik seyirli bir hastalıktır.

Farklı etyopatolojik nedenlerle gelişen ve ilerleyici bir hastalık olan osteoartritin tedavisinde amaç; ağrıyı azaltmak, eklem hareket açıklığını artırmak ve fonksiyonel bozukluğu gidermektir.

25 Osteoartrit bölgesel bir hastalık olduğu için ilaçların intraartiküler uygulanması tedavinin daha etkili olmasını sağlamaktadır. Hyaluronik asit (HA), sağlıklı eklemlerde bulunan ancak osteoartritte azalmış olan doğal bir biyomateryal olup, klinikte de sıklıkla güvenle tercih edilen bir etkin maddedir. Ancak etkinlik süresinin yeterince uzun olmaması tekrarlayan enjeksiyonları gerektirmektedir.

Yukarıda da bahsedildiği gibi, hyaluronik asit, eklem kıkırdaklarında ve eklem sıvısında bulunan ve eklem kayganlığını sağlayan özel bir proteindir. Kireçlenmelerde, eklemdeki miktarı azaldığından zamanla kıkırdak kaybı, kemiklerde sürtünmeler ve bunların sonucunda da ağrı ve hareket kısıtlılığı gelişir.

- 5 Setil miristoleat, bir setillenmiş yağ asididir. Miristoleik asidin setil esteridir.

Tekniğin bilinen durumunda US2021145850A1 patent başvurusu osteoartrit, özellikle dejeneratif osteoartrit etkili tedavisini sağlamak için aktif bileşen olarak hidrofilize sülfasalazin ve hyaluronik asit içeren bir bileşimi açıklanmaktadır. US2021145850A1 patent başvurusu, eklem içi enjeksiyon ve lokal uygulama yoluyla

10 semptomların giderilmesi için bahsi geçen bileşimin kullanımını ve bileşimin hazırlanması için kullanılan bir yöntemi açıklamaktadır.

Bilinen teknikte yer alan ve osteoartrit tedavisinde veya semptomlarının giderilmesinde kullanılan formülasyonların genel problemi çözelti formunda olmaları ve bu sebeple uygulama sonrasında hızlı bir şekilde eklemde ayrılması ve dolayısıyla

15 çok sık uygulama gerektirmesidir. Bu uygulamanın ağırlı bir uygulama olması nedeniyle, sık tekrar gerektirmesi hastaların tedaviye uyumunu zorlaştırmaktadır.

Buluş sahipleri hasta uyuncunu arttıran, enjeksiyon sayısını azaltan, yüksek etkinliğe sahip hyaluronik asit formülasyonları hazırlamayı amaçlamaktadır.

Buluş sahipleri bu doğrultuda yaptıkları çalışmalar neticesinde intraartiküler yol ile

20 kullanılabilecek, etkin madde olarak hyaluronik asit ve setil miristoleat içeren in situ jel formülasyonları geliştirmiştir. Bu şekilde hem daha az uygulama gerektiren bir in-situ jel formülasyonu elde edilmiş hem de hyaluronik asit ve setil miristoleat sinerjik etkisiyle daha yüksek etki elde edilmiştir.

25 **Buluşun Kısa Açıklaması ve Amaçları**

Buluş, yukarıda da bahsedildiği gibi etkin madde olarak hyaluronik asit ve setil miristoleat içeren in-situ jel formülasyonlarına, bu formülasyonların osteoartrit tedavisinde kullanımına ve bu formülasyonların hazırlanma yöntemlerine ilişkindir.

Buluşta, eklemlerdeki aşınma ve yıpranma sonucu gelişen osteoartrit tedavisinde

30 eklem kıkırdaklarında ve eklem sıvısında bulunan ve eklem kayganlığını sağlayan

özel bir protein olan hyaluronik asit ve eklemleri ve kasları yağlamaya, dokuları yumuşatmaya ve esnekliği artırmaya yardımcı olan setil miristoleat bileşenleri kullanılmaktadır. Böylece, hyaluronik asit ve setil miristoleat bileşenlerinin bir arada kullanılmasıyla osteoartrit tedavisinde etkinliği yüksek bir formülasyon sağlanmaktadır.

- 5 Buluşun bir diğer amacı, osteoartrit tedavisinde sürekli ve tekrarlayan enjeksiyon uygulamaları gerektirmeyen in-situ jel formülasyonu ortaya koymaktır. Hyaluronik asit ve setil miristoleat bileşenlerinin bir arada kullanılmasıyla osteoartrit tedavisinde etkinliği yüksek bir formülasyon elde edilmiştir; böylece tekrarlayan uygulamalar gerekmemektedir.
- 10 Şekillerin Kısa AçıklamasıFigür 1: Buluşa uygun in-situ jel formülasyonlar ve referans ürünlerle yapılan in vivo çalışma sonuçlarından yola çıkarak elde edilen Mankin skorlaması grafik formunda gösterilmektedir. Figürde yer alan kısaltmalar aşağıda açıklanmaktadır.

OA kontrol: Osteoartrit oluşturulan ve 0,1 mL serum fizyolojik uygulanan grup

- 15 HA in situ: 0,1 mL hyaluronik asit içeren in situ jel uygulanan grup (10 mg/mL)

HA+SM in situ: 0,1 mL hyaluronik asit ve setil miristoleat içeren in situ jel uygulanan grup

Piyasa: 0,1 mL Adant™ uygulanan grup

SM: 0.1 mL setil miristoleat çözeltisi (10 mg/mL) uygulanan grup

- 20 **Buluşun Ayrıntılı Açıklanması**

Buluş, osteoartrit tedavisinde kullanılmak üzere etkinlik süresi uzun olan, tekrarlayan enjeksiyonları gerektirmeyen ve düşük maliyetli hyaluronik asit ve setil miristoleat içeren in-situ jel formülasyonu ile bu formülasyonun hazırlama yöntemi ve osteoartrit tedavisinde kullanımı ile ilgilidir.

- 25 Setil miristoleat, Hyaluronik asit ile sinerjik etki oluşturmaktadır. Hyaluronik asit ve setil miristoleatın birlikte kullanılması artiküler yüzey dejenerasyonunu hyaluronik asitin veya setil miristoleatın tek başlarına kullanılmasına göre daha fazla azaltmaktadır. Hyaluronik asit ile setil miristoleatın birlikte kullanılması, bir taşıyıcı sistem içerisinde

osteoartrite karşı makroskobik ve histolojik açıdan etkinlik göstermektedir. Dolayısıyla, ilacın uygulama sayısı veya dozunun düşürülmesini sağlanmakta; hasta uyumu arttırılmaktadır.

Buluşun bir uygulaması, buluşa konu hyaluronik asit ve setil miristoleat içeren in-situ jel formülasyonuna yönelik olup, söz konusu formülasyon bu etkin maddelere ek olarak en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içerir. Burada bahsi geçen farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde, herhangi bir terapötik aktivitesi olmayan, etkin maddelerin istenilen şekilde formüle edilmesini sağlayan maddeleri ifade etmektedir.

- 10 Buluş kapsamında kullanılan “in-situ jel” ifadesi polimerlerden oluşan ve uygulandığı bölge içerisinde sıvıdan jele dönüşen (sol-jel özelliğine sahip olan) formülasyonları ifade etmektedir. Bir diğer deyişle buluşa konu in-situ jel formülasyonları, uygulama öncesinde ve esnasında sıvı formda iken intraartiküler uygulama sonrasında jel formuna geçmekte ve bu şekilde uygulama alanında daha uzun süre kalmaktadır.
- 15 Buluşa konu bu formülasyonlar, uygulama öncesinde oda sıcaklığında veya daha düşük sıcaklıklarda tutulur ve intraartiküler uygulama sonrasında vücut ısı ile temas ettiklerinde jel formuna dönüşürler.

- Buluşa uygun in-situ jel formülasyonu etken madde olarak hyaluronik asit ve setil miristoleat ve yardımcı madde olarak ise poloxamer 407 ve poloksamer 188 ve isteğe bağlı olarak başka farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddeler içerir.
- 20

- Buluş kapsamında kullanılan poloksamer 407 ve poloksamer 188 polietilen glikol-polipropilen glikol-polietilen glikol'den oluşan üç bloklu kopolimeri ifade etmekte olup, poloksamer 407'de polietilen glikol blokları 101 adet etilen glikol ünitesi ve 56 adet propilen glikol ünitesi bulunurken, poloksamer 188'de 79-80 adet etilen glikol ünitesi ve 27-28 adet propilen glikol ünitesi bulunur. Poloksamer 188'in yapısı örneğin Tian, J., L., et al. “Synthesis and Characterization of Poloxamer 188-grafted heparin copolymer”, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **2010**; 36(7): 832-838 veya Emanuele, M., “Differential Effects of Commercial-Grade and Purified Poloxamer 188 on Renal Function”, *Drugs in R&D*, **2014**, 14, 73-83 referanslı yayınlarında açıklanan şekildedir.
- 25
- 30

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında poloksamer 407 ve poloksamer 188 (poloksamer 407:poloksamer 188) ağırlıkça 1:4 ile 4:1 oranında, tercihen 1:4 ile 2:1 oranında, özellikle tercihen 1:4 ile 1:1 oranında, örneğin; ağırlıkça 1:4 veya 1:2 veya 3:4 veya 1:1 oranında kullanılır. Bu oranlarda, özellikle 1:1 oranında kullanılan poloksamer 407 ve poloksamer 188 varlığında hazırlanan hyaluronik asit ve setil miristoleat içeren farmasötik bileşimlerin etkin bir şekilde in-situ jel formunu aldığı tespit edilmiştir.

Buluşa uygun formülasyonlar, farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde olarak ayrıca su veya sulu çözelti içerebilir.

- 10 Buluşun tercih edilen bir uygulamasında buluşa uygun formülasyonlar; saf su veya ağırlıkça %0,01-%10 oranında NaCl, KCl, MgCl₂, CaCl₂ vb tuzları örneğin %0,1, % 0,2, % 0,3, %0,4, %0,5, %0,6, %0,7, %0,8, %0,9, %1, %2, %3, %4, %5, %6, %7, %8, %9 veya %10 oranında, tercihen % 0,9 oranında MgCl₂, CaCl₂, NaCl veya KCl tuzları içeren sulu çözelti içerebilir. Buluşun özellikle tercih edilen bir uygulamasında formülasyon olarak ağırlıkça %0,9 oranında NaCl içeren sulu çözelti kullanılır.

- 20 Buluşun tercih edilen bir uygulamasında buluşa uygun in-situ jel formülasyonunda etken madde olarak kullanılan hyaluronik asit ve setil miristoleata ilaveten ağırlıkça 1:4 ile 4:1 oranında, tercihen 1:4 ile 2:1 oranında, özellikle tercihen 1:4 ile 1:1 oranında poloksamer 407 ve poloksamer 188 ve %0,9 oranında NaCl içeren sulu çözelti kullanılır.

Bu doğrultuda buluşa uygun in-situ jel formülasyonu;

- 1-30 g poloksamer 407
- 1-30 g poloksamer 188
- 1-10 mg/ml hyaluronik asit
- 25 - 1-10 mg/ml setil miristoleat ve
- %0,01-%10 oranında NaCl, KCl, MgCl₂, CaCl₂ NaCl, tercihen %0.9 NaCl içeren içeren sulu çözelti içerir.

Buluşa uygun formülasyonda %0.9 NaCl içeren sulu çözelti kullanılan poloksamer 407 ve poloksamer 188 oranlarını toplam 100 grama tamamlayacak miktarda kullanılır.

Buluşa uygun in-situ jel formülasyonu örneğin; 1-30 g aralığında miktarda poloksamer 407, 1-30 g aralığında poloksamer 188'in tartılması; elde edilen bu karışımın % 0.9 NaCl içeren sulu çözelti ile 100 g ağırlığa tamamlanması ve formülasyona 1-10 mg/ml oranında hyaluronik asit ve 1-10 mg/ml oranında setil miristoleat eklenmesiyle elde edilebilir.

Buluşun bir diğer unsuru, buluşa uygun in-situ jel formülasyonunun hazırlanması için bir yöntemle ilişkin olup söz konusu yöntem,

- 10 i. Poloksamer 407 ve poloksamer 188'in tartılması
- ii. Elde edilen karışıma (ölçülü şekilde damla damla) %0,01-%10 oranında NaCl, KCl, MgCl₂, CaCl₂ NaCl, tercihen %0.9 NaCl içeren sulu çözelti ilave edilmesi,
- 15 iii. Karışıma 1-10 mg/ml hyaluronik asit ve 1-10 mg/ml setil miristoleat eklenmesi,

adımlarını içermektedir.

Buluş bir diğer açıdan osteoartrit tedavisinde ilaç olarak kullanım için etken madde olarak hyaluronik asit ve setil miristoleat içeren buluşa uygun in-situ jel formülasyonlarına ilişkindir.

- 20 Buluş bir diğer açıdan osteoartrit tedavisinde ilaç olarak kullanım için etkin madde olarak hyaluronik asit ve setil miristoleat ve yardımcı madde olarak Poloksamer 407 ve poloksamer 188 ve %0,01-%10 oranında NaCl, KCl, MgCl₂, CaCl₂ NaCl, tercihen %0.9 NaCl içeren sulu çözelti içeren formülasyonlara ilişkindir.

- 25 Bu başvuru kapsamında yer alan "ilaç olarak kullanım" ifadesi hastalığın sebep olduğu semptomların veya hastalığın varlığına işaret eden bulguların giderilmesi veya azaltılması veya hafifletilmesi veya hastalığın ilerlemesinin önlenmesi veya hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılması veya hastalığın iyileştirilmesini ifade etmektedir.

Şimdi buluş örneklerle açıklanacaktır. Buluş kapsamı örneklerle kısıtlanmamaktadır.

Örnekler:

Örnek 1: Buluşa uygun formülasyonların hazırlanması ve in vivo deney çalışmaları

Buluşa uygun in-situ jel formülasyonu, 13 g poloksamer 407, 13 g poloksamer 188, 74 g % 0.9'luk NaCl çözeltisine 10 mg/ml hyaluronik asit ve 10 mg/ml setil miristoleat eklenmesiyle elde edilir.

Hazırlanan formülasyonların etkilerini gözlemlemek için 6 deney grubu aşağıdaki şekilde oluşturulmuştur:

1. Sağlıklı kontrol grubu:

2. OA kontrol grubu: Osteoartrit oluşturulan ve 0,1 mL serum fizyolojik uygulanan grup,

3. HA in-situ: 0,1 mL hyaluronik asit içeren in-situ jel uygulanan grup (10 mg/mL)

4. HA+SM in-situ: 0,1 mL (10 mg/mL) hyaluronik asit ve (10 mg/mL) setil miristoleat içeren in-situ jel uygulanan grup,

5. Piyasa: 0,1 mL piyasada osteoartrit için endike olan Adant uygulanan grup (ADANT 25mg/2.5 ml kullanıma hazır 1 şırınga).

6. SM: 0.1 mL setil miristoleat çözeltisi (10 mg/mL) uygulanan grup

Etkin madde verilen sıçanlarda piyasa preparatı olan Adant™ isimli ilacın 10 mg/mL dozuna sadık kalmak amacıyla 10 mg/mL hyaluronik asit ve/veya 10 mg/mL setil miristoleat kullanılmıştır.

Toplam 6 grup olacak şekilde (n=6) 36 sıçan ile çalışılmıştır ve sağ diz eklemlerinde aşağıda bahsedildiği gibi osteoartrit oluşturulduktan sonra intraartiküler olarak her gruba yukarıda bahsedilen miktarlarda ve içerikte uygulama yapılmıştır. Hayvanlardaki sol diz eklemi ise kontrol olarak kullanılmış ve hiçbir işlem yapılmamıştır. Bu grup, sağlıklı kontrol olarak isimlendirilmiştir.

Uygulama öncesinde, her bir grupta yer alan sıçanların sağ dizlerine lateral parapatellar cilt kesisi yaklaşımı ile ön çapraz bağ hasarı ve mediyal menisektomi hasarı ile osteoartrit oluşturulmuştur. Osteoartrit oluşması için sıçanların 4 hafta süreyle herhangi bir işlem yapılmadan bakımları yapılmıştır. 4. hafta sonunda osteoartrit oluşumunu değerlendirmek amacıyla rastgele seçilen birkaç hayvanın sağ

ve sol dizleri çıkartılarak incelenmiştir. Osteoartrit oluştururken hayvanların sadece sağ dizinde osteoartrit oluşturma işlemi yapılmıştır. Bu sebeple hayvanların sol dizinde herhangi bir işlem yapılmamıştır. Örnek olarak seçilen hayvanların sol dizleri incelenmiş ve sol dizlerinde herhangi bir osteoartrit oluşumuna rastlanmamıştır.

- 5 Histopatolojik değerlendirme için sağ diz eklemlerinin hematoksilen-eozin (H&E) boyanan kesitleri incelendiğinde sağlıklı kontrol grubunda kıkırdak dokusunun artiküler yüzeylerinin düzgün morfolojiye sahip olduğu görülmüştür. Kıkırdakın kalsifiye olmamış bölgesinde yüzeyin hemen altında bulunan teğetsel zonda, kondrositlerin yassı ve tansizyonel, radyal zonda bulunan kondrositlerin ise yuvarlak ve büyük
- 10 morfolojiye sahip olduğu görülmüştür. Büyük, yuvarlak kondrositlerin bir kısmının kıkırdakın kalsifiye olmuş kısmına yakın bölgede, kalsifiye olmamış zon ile sınır bölgesinde kümeler oluşturduğu görülmüştür. OA kontrol grubunda artiküler yüzeyde düzensizlik ve kondrosit organizasyonunda bozulmalar görülmüştür. OA kontrol grubu ile kıyaslandığında, HA+SM in-situ uygulamasının, HA in-situ ve piyasa uygulamasına
- 15 göre artiküler yüzey dejenerasyonunu daha fazla azalttığı görülmüştür. Ayrıca kondrosit sayısında artışın bu gruplarda daha fazla olduğu ve kondrosit organizasyonun sağlıklı kontrol grubuna benzer morfolojiye sahip olduğu görülmüştür. Piyasa uygulamasının HA+SM in-situ uygulamasına morfolojik olarak benzediği görülmüştür. SM grubunda, artiküler yüzey dejenerasyonun ve kondrosit organizasyon
- 20 düzensizliğinin OA kontrol grubuna benzediği saptanmıştır.

Mankin skorlamasına göre OA kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HA+SM in-situ uygulaması Mankin skorlamasını en fazla düşüren uygulamadır. HA in-situ ve piyasa uygulamaları da Mankin skorlamasını anlamlı derecede düşürmüştür (Figür 1).

- Figür 1 incelendiğinde ve tek başına hyaluronik asit veya tek başına setil miristoleat
- 25 uygulamalarının sonuçları göz önüne alındığında, hyaluronik asit ve setil miristoleatın birlikte uygulanması durumunda çok daha üstün terapötik fayda sağlandığı görülmektedir, bu da hyaluronik asit ile setil miristoleatın bir arada kullanımının sağladığı sinerjik terapötik faydanın varlığına işaret etmektedir.

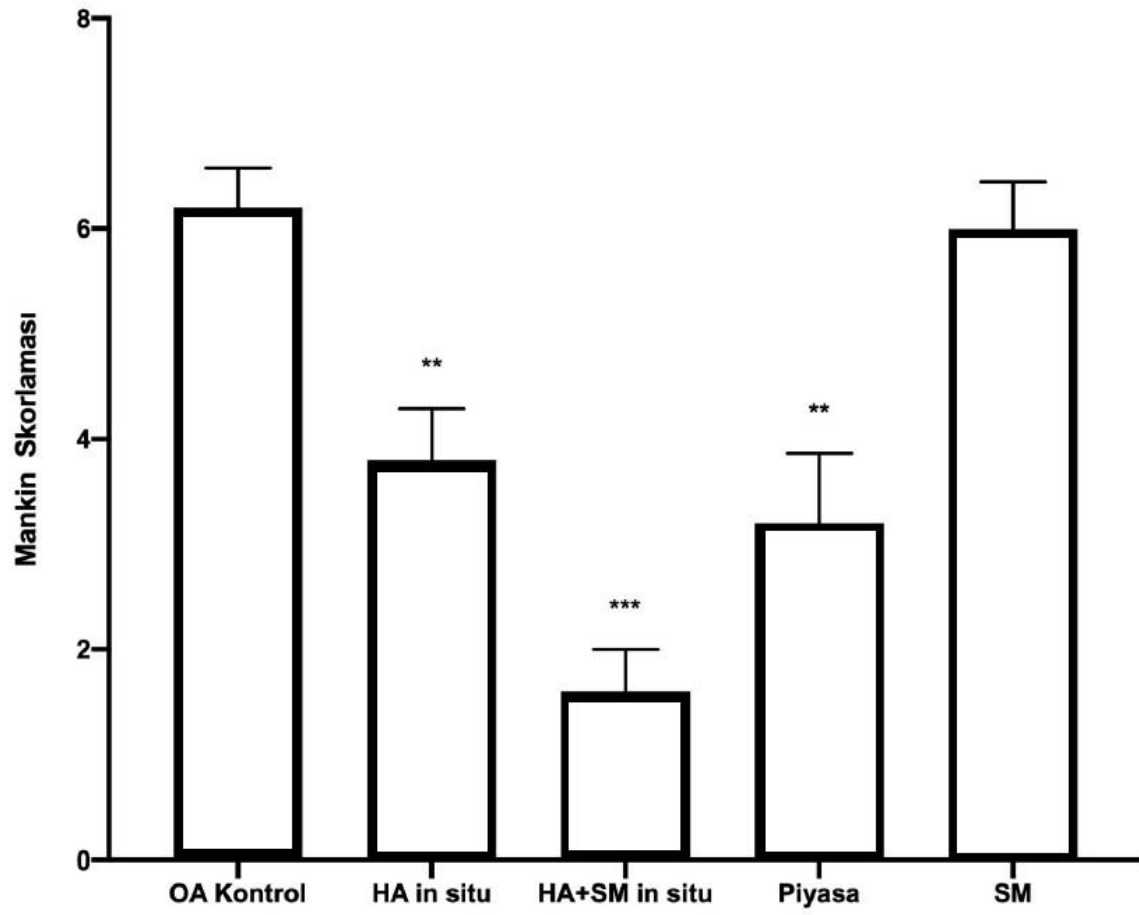
- Safranin O-fast green boyaması ile kıkırdak dokusunun boyanma yoğunluğu
- 30 skorlanmıştır. Bu skorlamaya göre sağlıklı kontrol grubundaki diz eklemlerinde bulunan artiküler kıkırdak dokusundaki kondrositlerin çekirdeklerinin koyu kırmızı boyandığı

5 sitoplazmalarının ise parlak kırmızı renkte boyandığı görülmüştür. Ancak OA kontrol grubundaki artiküler kıkırdak dokusunda dejenerasyon ve denatürasyon sonucunda kondrosit sitoplazma boyanmasında azalma olduğu görülmüştür. HA+SM in-situ uygulanan grupta iyileşme sonucunda sağlıklı kontrol grubuna benzer boyanma yoğunluğu olduğu, HA in-situ grubunda da iyileşme sonucunda boyanma yoğunluğunun arttığı ancak HA+SM in-situ uygulama gruplarına oranla daha az boyanma yoğunluğu olduğu saptanmıştır. Piyasa grubunda da boyanma yoğunluğunda artış görülmüş ancak bu artışın HA in-situ ve HA+SM in-situ gruplarına oranla daha az olduğu görülmüştür. SM grubunda boyanma yoğunluğunda fazla bir artış görülmemiştir.

15 Sonuç olarak, buluşa uygun ve etken madde olarak hyaluronik asit ve setil miristoleat içeren in-situ jel formülasyonu sayesinde etkinlik süresi uzun olan, tekrarlayan enjeksiyonları gerektirmeyen ve düşük maliyetli intraartiküler osteoartrit tedavisi sağlanmaktadır.

Referanslar

[1] Bilge, A., Ulusoy, R. G., Üstebay, S., & Öztürk, M. (2018). Osteoarthritis. Kafkas Journal of Medical Sciences, 8(50), 133–142. <https://doi.org/10.5505/kjms.2016.82653>



Figür 1