

ÖZET

DOKSİSİKLİN VE ATORVASTATİN YÜKLÜ KİTOSAN NANOPARÇACIKLARININ SENTEZİ VE SALIM KİNETİĞİ

5

Mevcut buluş, diş tedavisi alanında kullanımına sahip doksisisiklin ve atorvastatin ilaçları yüklü kitosan nanoparçacıkları ve bunların sentez yöntemi ile ilgilidir.

İSTEMLER

- 5 **1-** Kitosan nanopartikülleri olup özelliği; doksisisiklin ve atorvastatin ilaçları yüklü olmasıdır.
- 2-** İstem 1'e uygun kitosan nanopartikülleri olup özelliği; ağırlıkça %75 oranında doksisisiklin ve ağırlıkça %25 oranında atorvastatin ilacı yüklü olmasıdır.
- 10 **3-** İstem 1'e uygun kitosan nanopartikülleri olup özelliği; ağırlıkça %50 oranında doksisisiklin ve ağırlıkça %50 oranında atorvastatin ilacı yüklü olmasıdır.
- 4-** İstem 1'e uygun kitosan nanopartikülleri olup özelliği; ağırlıkça %25 oranında doksisisiklin ve ağırlıkça %75 oranında atorvastatin ilacı yüklü olmasıdır.
- 5-** Yukarıdaki istemlerden herhangi birine uygun kitosan nanopartikülleri olup özelliği; periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılmasıdır.

15

20

25

30

TARİFNAME

DOKSİSİKLİN VE ATORVASTATİN YÜKLÜ KİTOSAN NANOPARÇACIKLARININ SENTEZİ VE SALIM KİNETİĞİ

5

Buluşun İlgili Olduğu Alan

Mevcut buluş, diş tedavisi alanında kullanımına sahip doksisisiklin ve atorvastatin ilaçları yüklü kitosan nanoparçacıkları ve bunların sentez yöntemi ile ilgilidir.

Buluşla ilgili Tekniğin Bilinen Durumu (Önceki Teknik)

- 10 Tekniğin bilinen durumunda doksisisiklin ve atorvastatin ilaçları sistematik olarak ayrı ayrı ve daha yüksek dozlarda periodontal hastalıkların tedavisinde oral olarak kullanılmaktadır. Doksisisiklin hyclate (DS), çoklu patojenlere karşı geniş bir aktivite spektrumu sergileyen en önemli hidrofilik ilaçlardan biridir. DS, güçlü antikolajenolitik etki, kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu ve bir anti-inflamatuar yanıt ortaya çıkarma yeteneği gibi ek özelliklere sahiptir.
- 15 Atorvastatin, statin olarak bilinen lipit düşürücü ilaç sınıfının bir üyesidir. Hiperlipidemi ve arteriyoskleroz tedavisinde temel dayanak noktası olmasının yanı sıra, biyolojik olarak önemli pleiotropik, anti-enflamatuar, immünomodülatör, antioksidan gibi hipolipidemik olmayan etkilerin yanı sıra kemik oluşumuna yol açan kemik uyarıcı özelliklere sahiptir. Bir dizi in vitro ve in vivo çalışma, statinlerin çeşitli dağıtım sistemleri kullanılarak lokal olarak verilmesinin
- 20 periodontal immünomodülasyon ve kemik oluşumunda yararlı etkilere sahip olabileceğini göstermiştir.

Söz konusu ilaçların ayrı ayrı olarak Kitosan taşıyıcı sistemine yüklenmesi söz konusudur. Ancak dual tedavi sağlamak amacı ile Doksisisiklin ve Atorvastatinin birarada yüklendiği sistem literatürde mevcut değildir.

25

Buluşun Kısa Açıklaması ve Amaçları

Buluşun öncelikli amacı, periodontitis tedavisinde lokal uygulanabilecek doksisisiklin ve atorvastatin ilaçlarının birlikte yüklenebildiği bir ilaç taşıma sisteminin geliştirilmesidir. Bu

ikili sistemin birbirini tamlayıcı etkisi ile kombine tedaviyi eş zamanlı olarak sağlayabilmesi açısından bu iki ilacın birlikte olması oldukça önemlidir.

Buluşun amacı, periodontal hastalıkların tedavisinde düşük dozda etkili ve lokal olarak uygulanabilecek doksisiklin ve atorvastatin ilaçları yüklü kitosan nanoparçacıklarının sentezlenmesidir.

Buluş ile doksisiklin ve atorvastatin yüklü kitosan nanoparçacık sistemi ile dual tedavi sağlanmakta ve lokal uygulama yönüyle mevcut sistemlerden farklılaşmaktadır.

Buluş ile geliştirilen sistem ile lokal uygulama avantajının yanı sıra tedavi edici ilaç dozunun düşük dozda sağlanması, önceden programlanan hız ve düzeyde salım yapmaları, sık sık ilaç alımına gereksinim duyulmaması gibi avantajları yanı sıra periodontal cep içersinde ilaç seviyesinin zaman içerisinde sabit kalması sağlanmaktadır.

Antibiyotiklere karşı gelişen direnç ve yan etkiler göz önünde bulundurulduğunda antibiyotiklere alternatif olabilecek antibakteriyel ajanların geliştirilmesi hem güvenli hem de ekonomik etki sağlayacaktır.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

%0.2 Kitosan çözeltisi %1 asetik asit çözeltisi ile çözülerek hazırlandı. 5 N NaOH çözeltisi ile pH 4.6-4.8'e ayarlandı. Farklı konsantrasyonlarda (Doksisiklin/Atorvastatin oranı %w/w, 100/0, 0/100, 50/50, 25/75 ve 75/25) doksisiklin ve atorvastatin çözeltileri 1 saat karıştırılarak hazırlanan kitosan çözeltisine yavaş yavaş ilave edildi. 7.5 mg/ml sodyum tripolifosfat çözeltisi yavaş yavaş hazırlanan çözeltiliye damlatıldı 1 saat karıştırıldı. Doksisiklin/atorvastatin yüklü kitosan nanoparçacıkları 25 °C'de 30 dakika süreyle 14.000 rpm'de santrifüj edilerek toplandı.

In vitro ilaç salımı çalışması

Her numuneden 10 miligram, 37°C'de 10 ml yapay tükürük ortamında süspanse edilerek 216 saat (9 gün) 120 rpm'de bir çalkalayıcıya yerleştirildi. Önceden belirlenen zaman aralıklarında 0,5 mL'lik kısımlar çekildi ve salınan ilaçların konsantrasyonları HPLC cihazı kullanılarak belirlendi. Toplam hacmi korumak için salım ortamına alınan yapay tükürük çözeltisinden her seferinde ilave edildi. Hesaplamalarda seyrelme faktörü hesaba alındı.

İlaç salım yüzdesi aşağıdaki denklemle belirlenebilir:

$$\text{Nanopartiküllerden ilaç salınımı (\%)} = \frac{\text{Seçilen zamanda salınan ilaç miktarı}}{10\text{mg Nanopartikül içindeki toplam ilaç miktarı}}$$

5

10

15

20

25