

ÖZET**İLAÇ, ORGANİK ÇÖZÜCÜ, LİPOFİLİK MERHEM BAZI VE TOZUN
HARMANLANMASIYLA ELDE EDİLEN YAPIŞTIRICI PREPARASYON BİLEŞİMİ**

- 5 Mevcut buluşun amacı, bir sulu olmayan yama preparasyonuna yönelik olarak, bir ilacı sürekli olarak salabilen mükemmel yapışabilirliğine sahip bir bileşim sağlamaktır. Mevcut buluşun yama preparasyonu, bir toz içeriğinin (bir dolgu maddesi veya benzeri) ilavesiyle yama preparasyonunun yapışabilirliğini ve bir ilacın salınım özelliğini iyileştirebilir. Sonuç olarak, bant preparasyonlarının yapışabilirliğinin uzun süreli
- 10 tutulması, bir iyileştirilmiş deri içi emilebilirliğine ve bir ilacın sürekli salınımına olanak sağlar. Bu toz içeriğini içeren bir bileşin bir yama preparasyonuna yönelik olarak kullanımı ile, bir ilacın tipine bakılmaksızın, bir ilaç, organik çözücüyü içeren bir ilaç çözeltisi hazırlamak üzere bir organik çözücü veya bir iyonik sıvı içinde çözündürülür, ilaç çözeltisi, mevcut buluşun sulu olmayan yama preparasyonuna dahil edilir ve bu
- 15 sebeple iyileştirilmiş deri içi emilebilirliğe ve iyileştirilmiş sürekli salınıma sahip bir preparasyon hazırlanabilir.

İSTEMLER

1. İçinde bir ilacın bir organik çözücü içinde çözündürüldüğü bir ilaç çözeltisi; bir lipofilik kütle bazı; ve bir toz içeren bir sulu olmayan yama preparasyonuna yönelik bir bileşim olup, özelliği toz miktarının ilaç çözeltisinin miktarının 0.1 ila 0.4 katı aralığında olması ve tozun hem organik çözücü içindeki ilaç çözeltisinde hem de lipofilik kütle bazında çözünemez olmasıdır.
2. İstem 1'e göre bileşim olup, özelliği tozun kristalli selüloz, susuz silisik asit, nişasta, karmeloze, karmeloze metal tuzu, kaolin, agar, karajenan, pektin, pudra şekeri, polietilen tozu ve polistiren sülfonattan oluşan gruptan seçilen en azından bir tanesi olmasıdır.
3. İstem 1'e göre bileşim olup, özelliği tozun kristalli selüloz, susuz silisik asit, nişasta, karmeloze ve karmeloze metal tuzundan oluşan gruptan seçilmesidir.
4. İstemler 1 ila 3'ten herhangi birine göre bileşim olup, özelliği ilaç çözücünün ayrıca bir iyonik sıvı içermesidir.
5. İstem 4'e göre bileşim olup, özelliği iyonik sıvının bir alkanolamin organik karboksilat olmasıdır.
6. İstem 5'e göre bileşim olup, özelliği söz konusu organik karboksilik asidin bir yüksek yağ asidi ve 3 ila 7 karbon atomuna sahip olan bir organik karboksilik asidin bir kombinasyonu olmasıdır.
7. İstem 6'ya göre bileşim olup, özelliği söz konusu yüksek yağ asidinin bir 10 ila 22 karbon atomuna sahip olan doymuş veya doymamış yağ asidi olmasıdır.
8. İstem 7'ye göre bileşim olup, özelliği söz konusu 10 ila 22 karbon atomuna sahip olan doymuş veya doymamış yağ asidinin dekanik asit, oleik asit, izostearik asit ve miristik asitten oluşan gruptan seçilen en azından bir tanesi olmasıdır.

9. İstem 6'ya göre bileşim olup, özelliği söz konusu 3 ila 7 karbon atomuna sahip olan organik karboksilik asidin bir hidroksil grubuna ve bir keton grubuna sahip olan bir karboksilik asit bileşiği olmasıdır.
- 5 10. İstem 9'a göre bileşim olup, özelliği söz konusu bir hidroksil grubuna ve bir keton grubuna sahip olan karboksilik asit bileşiğinin laktik asit, levulinik asit ve salisilik asitten oluşan gruptan seçilen en azından bir bileşik olmasıdır.
- 10 11. İstem 5'e göre bileşim olup, özelliği söz konusu alkanolaminin trietanolamin, triizopropanolamin ve diizopropanolaminden oluşan gruptan seçilen en azından bir tanesi olmasıdır.
- 15 12. İstem 4'e göre bileşim olup, özelliği söz konusu iyonik sıvının trietanolamin laktat, triizopropanolamin laktat, trietanolamin levulinat, diizopropanolamin levulinat, triizopropanolamin dekanat, trietanolamin salisilat, diizopropanolamin oleat, trietanolamin izostearat, diizopropanolamin izostearat ve diizopropanolamin miristattan oluşan gruptan seçilen en azından bir tanesi olmasıdır.
- 20 13. İstem 6'ya göre olan bileşim olup, özelliği 3 ila 7 karbon atomuna sahip olan organik karboksilik asidin bir alkanolamin tuzunun söz konusu iyonik sıvısının trietanolamin laktat, triizopropanolamin laktat, trietanolamin levulinat, diizopropanolamin levulinat, trietanolamin salisilat ve triizopropanolamin salisilattan oluşan gruptan seçilen en azından bir tanesi olmasıdır.
- 25 14. İstem 7'ye göre bileşim olup, özelliği 10 ila 22 karbon atomuna sahip olan doymuş veya doymamış yağ asidinin bir alkanolamin tuzunun söz konusu iyonik sıvısının triizopropanolamin dekanat, trietanolamin dekanat, diizopropanolamin dekanat, diizopropanolamin oleat, trietanolamin izostearat, diizopropanolamin izostearat ve diizopropanolamin miristattan oluşan gruptan seçilen en azından bir tanesi olmasıdır.
- 30 15. İstemler 1 ila 14'ten herhangi birine göre bileşim olup, özelliği lipofilik kütle bazının bir elastomer ve bir lipofilik yapıştırıcıdan oluşması ve söz konusu

lipofilik kütle bazının elastomerinin stiren-izopren-stiren blok kopolimeri olmasıdır.

- 5 16. İstemler 1 ila 15'ten herhangi birine göre bileşim olup, özelliği söz konusu ilacın bir küçük moleküler iyileştirici bileşik, bir protein ilacı, bir antijen peptidi veya bir nükleik asit türevinden seçilmesidir.

TARİFNAME

İLAÇ, ORGANİK ÇÖZÜCÜ, LİPOFİLİK MERHEM BAZI VE TOZUN HARMANLANMASIYLA ELDE EDİLEN YAPIŞTIRICI PREPARASYON BİLEŞİMİ

5 Teknik Saha

Mevcut buluş bir ilaç, bir organik çözücü, bir lipofilik kütle bazı ve bir toz içeren bir yama preparasyonuna yönelik bir bileşim ile ilgilidir. Özellikle, mevcut buluş, iyileştirilmiş ilaç çözünübilirliğine ve iyileştirilmiş deri içi emilebilirliğe sahip bir yama preparasyonuna yönelik bir bileşim ile ilgilidir, burada organik çözücü bir yağ asidi bazlı iyonik sıvı içerir.

Alt Yapı Tekniği

15 Bir ilaç içeren bir yama preparasyonuna yönelik bir bileşimi hazırlamak üzere, genel olarak, bir ilacın bir organik çözücü gibi bir çözücü içinde çözündürülmesi, ilaç solüsyonunun bir yapıştırıcı ile karıştırılması ve bir yama preparasyonuna yönelik bir bileşim hazırlamak üzere karışımın uzatılması işlemi kullanılmıştır. Bu tür bir durumda, burada kullanılan organik çözücü, bir ilacın çözündürülmesi ile birlikte bir deri içi emilim hızlandırıcısı olarak hizmet sağlamak üzere kullanılmıştır.

Son dönemlerde, bir ilacın veya bir deri içi emilim hızlandırıcısının çözündürülmesine yönelik olarak bir yağ asidi bazlı iyonik sıvıyı bir solüsyon olarak kullanmak üzere bazı girişimlerde bulunulmuştur (örneğin, Patent Dokümanı 1). Burada kullanılan iyonik sıvı 25 esas olarak bir yağ asidinin bir alkariolamin tuzudur. Böylece, bir sulu olmayan yama preparasyonu (bir bant preparasyonu) olarak gelişme iyonik sıvının etkisini ortaya çıkarmak üzere esas olarak incelenmiştir.

Diğer taraftan, bu tür sulu olmayan yama preparasyonunda (bir bant preparasyonu) 30 kullanılan bir kütle bazı, bir tuz formunda yüksek polariteye sahip bir yağ asidi bazlı iyonik sıvıya yönelik olarak daha az afiniteye sahip olan bir lipofilik kütle bazdır ve böylece bir iyonik sıvı ile daha az karışabilir olma eğilimine sahiptir. Sonuç olarak, bir ilacın tek başına bir yağ asidi bazlı iyonik sıvı veya bir yağ asidi bazlı iyonik sıvı içeren bir organik çözücü içinde çözündürüldüğü bir ilaç çözeltisi daha az çözünübilirdir ve bir

yama preparasyonuna yönelik olarak bir lipofilik kütle bazı ile daha az karışabilir, ve böylece bir kökünden ayrılma eğilimine sahiptir.

- 5 Dolayısıyla, bir sulu olmayan yama preparasyonu (bir bant preparasyonu) bir ilaçtan ve bir yağ asidi bazlı iyonik sıvı içeren bir organik çözücünden hazırlanan bir ilaç çözeltisi kullanılarak hazırlandığında, yağ asidi bazlı iyonik sıvıyı içeren ilaç çözeltisinin, cilde yapışabilirliği zayıf hale getirebilerek, bant preparasyonunun yüzeyine sızdığı bilinmektedir. Ek olarak, ilaç çözeltisi, lipofilik kütle bazının ve bir iyonik sıvı ve bir organik çözücü içeren ilaç çözeltisinin viskozitelerine, iyonik sıvının sürfaktan etkisine 10 veya iyonik sıvının miktarına bağlı olarak damlacıklar formunda bir lipofilik kütle bazına kaplanabilir. Bu tür bir durumda, damlacıklar ayrı boşluk olarak dağıtılır ve böylece ilaç çözeltisi kütle bazından salınmaz. Sonuç olarak, bu, çeşitli problemlere, örneğin yama preparasyonunda bir ilacın salınım özelliğinin bozulmasına, neden olur.
- 15 Bu problemlerin çözülmesine yönelik olarak şimdiye kadar çeşitli araçların araştırılmış olmasına rağmen, hiçbir etkili araç bulunmamıştır.

Önceki Teknik Dokümanları

20 Patent Dokümanları

Patent Dokümanı 1: JP 2009-066457

Buluşun Kısa Açıklaması

25

(Buluş Tarafından Çözülecek Olan Problem)

- 30 Mevcut buluşun bir amacı, bir sulu olmayan yama preparasyonuna yönelik olarak, bir sulu olmayan yama preparasyonuna (bir bant preparasyonu) yönelik olarak bir ilaç içeren bir organik çözücünün bir lipofilik kütle bazına uygun bir şekilde dağılan, bir ilaç çözücünün ayrı boşluk oluşumunu önleyen ve yama preparasyonunun yapışabilirliğini ve ilacın salınım özelliğini daha da iyileştiren bir bileşim sağlamaktır. Özellikle, amaç, bir iyonik sıvı içeren bir çözücünün bir organik çözücü olarak kullanıldığı, bir sulu olmayan yama preparasyonuna yönelik olarak bir bileşim sağlamaktır.

35

(Problemlerin Çözülmesine Yönelik Araçlar)

Mevcut buluşçular, hem bir iyonik sıvı veya bir çözücü hem de bir lipofilik kütle bazı içinde çözünebilir olan bir tozun bir iyonik sıvı içeren bir geleneksel sulu olmayan yama preparasyonuna (bir bant preparasyonu) ilave edilmesiyle, bir ilaç içeren bir ilaç çözeltisinin, tozlar arasındaki boşluklarda veya toz ve kütle bazı arasındaki boşluklarda tutulduğunu ve böylece ilaç çözeltisinin kütle bazından salınmadığını bulmuşlardır. Sonuç olarak, mevcut buluşçular, ilaç çözeltisinin yama preparasyonunun yüzeyine boşu boşuna taşmadığını ve böylece yama preparasyonunun yapışabilirliğinin iyileştirilebileceğini bulmuşlardır. Ek olarak, mevcut buluşçular, yukarıda açıklandığı üzere tozlar arasındaki boşluklarda veya toz ve kütle bazı arasındaki boşluklarda tutulan ilaç çözeltisinin, her bir boşluk vasıtasıyla kütle bazı yüzeyine kademeli olarak transfer edilebileceğini ve böylece ilacın salınım özelliğinin iyileştirilebileceğini bulmuşlardır. Aynı zamanda, bir iyonik bir lipofilik kütle bazına sıvı damlacıklar halinde kaplandığında bile, ilaç çözeltisi, tozlar arasındaki boşluklar veya tozun ilavesiyle oluşturulan toz ve kütle bazı arasındaki boşluklar vasıtasıyla kütle bazının yüzeyi üzerine salınabilir ve böylece ilacın salınım özelliği iyileştirilebilir.

Bundan başka, mevcut buluşçular, tozlar arasındaki boşlukları veya toz ve kütle bazı arasındaki boşlukları kolayca oluşturabilecek çeşitli tozları incelemişlerdir ve daha sonra nişasta, kristal selüloz ve agar gibi yama preparasyonunda yer alan inorganik dolgu maddeleri veya organik reaktiflerin faydalı etkiler üretebildiğini bulmuşlardır. Ek olarak, mevcut buluşçular, bir ilacın sürekli salınımının, bu tozların bir kombinasyonu ile elde edilebileceğini bulmuşlardır.

25

Mevcut buluşçular bu buluşu yukarıdaki bulgular bazından tamamlamıştır.

Mevcut buluşun konusu, aşağıdaki şekildedir.

- (1) Bir ilaç, bir organik çözücü, bir lipofilik kütle bazı ve bir toz içeren bir sulu olmayan yama preparasyonuna yönelik bir bileşim.
- (2) Yukarıdaki maddeye (1) göre bileşim olup, burada toz hem organik çözücünün içindeki ilaç çözeltisinde hem de lipofilik kütle bazında çözünemez.
- (3) Yukarıdaki maddeye (1) göre bileşim olup, burada toz kristalli selüloz, susuz silisik asit, nişasta, karmeloz, karmeloz metal tuzu, kaolin, agar, karajenan,

pektin, pudra şekeri, polietilen tozu ve polistiren sülfonattan oluşan gruptan seçilen en azından bir tanesidir.

(4) Yukarıdaki madde (1) veya (2)'ye göre bileşim olup, buradaki toz kristalli selülozdur.

5 (5) Yukarıdaki maddeler (1) ile (4)'ten herhangi birine göre bileşim olup, burada organik çözücünün bir iyonik sıvı içerir.

(6) Yukarıdaki madde (5)'e göre bileşim olup, burada iyonik sıvı bir alkanolamin organik karboksilattır.

10 (7) Yukarıdaki madde (6)'ya göre bileşim olup, burada söz konusu organik karboksilik asit bir daha yüksek yağ asidi ve 3 ile 7 karbon atomuna sahip olan bir organik karboksilik asidin bir kombinasyonudur.

(8) Yukarıdaki madde (7)'ye göre bileşim olup, burada söz konusu daha yüksek yağ asidi bir 10 ile 22 karbon atomuna sahip olan doymuş veya doymamış yağ asididir.

15 (9) Yukarıdaki madde (8)'e göre bileşim olup, burada 10 ile 22 karbon atomuna sahip olan söz konusu doymuş veya doymamış yağ asidi dekanolik asit, oleik asit, izostearik asit ve miristik asitten oluşan gruptan seçilen en azından bir tanesidir.

20 (10) Yukarıdaki maddeye (7)'ye göre bileşim olup, burada söz konusu 3 ile 7 karbon atomuna sahip olan organik karboksilik asit bir hidroksil grubuna ve bir keton grubuna sahip bir karboksilik asit bileşiğidir.

(11) Yukarıdaki madde (10)'a göre bileşim olup, burada söz konusu bir hidroksil grubuna ve bir keton grubuna sahip olan karboksilik asit bileşiği, laktik asit, levulinik asit ve salisilik asitten oluşan gruptan seçilen en azından bir bileşiktir.

25 (12) Yukarıdaki madde (6)'ya göre bileşim olup, burada söz konusu alkanolamin trietanolamin, triizopropanolamin ve diizopropanolaminden oluşan gruptan seçilen en azından bir tanesidir.

30 (13) Yukarıdaki madde (5)'e göre bileşim olup, burada söz konusu iyonik sıvı trietanolamin laktat, triizopropanolamin laktat, trietanolamin levulinat, diizopropanolamin levulinat, triizopropanolamin dekanolat, trietanolamin salisilat, diizopropanolamin oleat, trietanolamin izostearat, diizopropanolamin izostearat ve diizopropanolamin miristattan oluşan gruptan seçilen en azından bir tanesidir.

35 (14) Yukarıdaki madde (7)'ye göre olan bileşim olup, burada 3 ile 7 karbon atomuna sahip olan organik karboksilik asidin bir alkanolamin tuzunun söz

- konusu iyonik sıvısı trietanolamin laktat, triizopropanolamin laktat, trietanolamin levulinat, diizopropanolamin levulinat, trietanolamin salisilat ve triizopropanolamin salisilattan oluşan gruptan seçilen en azından bir tanesidir.
- (15) Yukarıdaki madde (8)'e göre bileşim olup, burada 10 ila 22 karbon atomuna sahip olan doymuş veya doymamış yağ asidinin bir alkanolamin tuzunun söz konusu iyonik sıvısı triizopropanolamin dekanat, trietanolamin dekanat, diizopropanolamin dekanat, diizopropanolamin oleat, trietanolamin izostearat, diizopropanolamin izostearat ve diizopropanolamin miristattan oluşan gruptan seçilen en azından bir tanesidir.
- (16) Yukarıdaki maddeler (1) ila (15)'ten herhangi birine göre bileşim olup, burada söz konusu lipofilik kütle bazının elastomeri stiren-izopren-stiren blok kopolimeridir.
- (17) Yukarıdaki maddeler (1) ila (16)'dan herhangi birine göre bileşim olup, burada söz konusu ilaç bir küçük moleküler iyileştirici bileşik, bir protein ilacı, bir antijen peptidi veya bir nükleik asit türevinden seçilir.

BULUŞUN ETKİLERİ

- Mevcut buluşun bir sulu olmayan yama preparasyonuna yönelik bileşim, bir ilacın bir organik çözücü ve bir iyonik sıvı içinde çözündüğü bir ilaç çözeltisi, bir lipofilik kütle bazı ve bir toz içeren bir sulu olmayan yama preparasyonu (bir bant preparasyonu) ile ilgilidir. Tozun ilavesiyle, söz konusu yüksek polariteye sahip ilaç çözeltisi, ilaç çözeltisinin lipofilik kütleden salınmasını önlemek üzere lipofilik kütle bazında oluşturulan tozlar arasındaki boşluklarda tutulabilir. Sonuç olarak, bant preparasyonunun yapışabilirliğinin bozulması engellenebilir. Ek olarak, ilaç çözeltisinin söz konusu boşluklar vasıtasıyla kütle bazından dışarı salınmasına yönelik yollar yapıldığından, bir ilacın salınım özelliği ve etkili kullanım oranı iyileştirilebilir.

- Yukarıda açıklandığı üzere, geleneksel bant preparasyonlarında bir problem olmuş olan bir ilacın salınım özelliği fazlasıyla iyileştirilebilir ve aynı zamanda bant preparasyonlarının yapışabilirliği de iyileştirilebilir. Böylece, bant preparasyonlarının yapışabilirliğinin bu tür uzun süreli tutulması, iyileştirilmiş deri içi emilebilirliğine ve bir ilacın sürekli salınımına olanak sağlar. Ek olarak, kütle bazındaki ilaç çözeltisi tozlar arasındaki boşluklar vasıtasıyla kademeli olarak kütle bazının yüzeyine taşıdığından, bir ilacın etkili kullanım oranı ilacın sürekli salınımı ile birlikte iyileştirilebilir.

Şekillerin Kısa Açıklaması

Şekil 1, mevcut buluşun sulu olmayan yama preparasyonu (bant preparasyonu) içindeki kütle bazının bir enine kesitini gösteren bir kavramsal diyagramdır. Şekil 1, 5 tozun lipofilik baz bazına (yağda çözünebilen kütle bazı) dağıldığını ve ilaç çözeltisinin, tozlar arasındaki boşluklarda veya toz ve kütle bazı arasındaki boşluklarda tutulduğunu gösterir. Bundan başka, Şekil 1, ilaç çözeltisinin kütle bazının iç tarafından kütle bazının yüzeyine salınması yönelik olarak oldukça dar kanalların bu boşlukların birbirine bağlanmasıyla oluşturulduğunu gösterir. Tozun kütle bazının yüzeyi üzerinde 10 mevcut olmadığı kısımlar daha az sızmaya veya daha az ilaç çözeltisi salınımına neden olurken, tozun kütle bazının yüzeyi üzerinde mevcut olduğu kısımlar ilaç çözeltisinin tozun etrafındaki boşluklardan taşmasına neden olur. Sonuç olarak, yama preparasyonunun yapılabirliğinin bozulması bir bütün olarak önlenir. Şekil 1 aynı zamanda yukarıdakileri de gösterir.

15

Düzenlemelerin Açıklaması

Mevcut buluştaki "ilaç" terimi, bir küçük moleküler iyileştirici bileşik, bir protein ilacı, bir antijen peptidi veya bir nükleik asit türevinden seçilen tıbbi kullanıma yönelik bir ilacı 20 belirtir. Mevcut buluşta kullanılan ilaçların çoğu, bir ana süstitüe edici (veya bir tuz formundaki ilaçlar) olarak hidrofilik kalıntıya (kalıntılara) sahiptir. Bu sebeple, bu tür ilaçlar bir lipofilik kütle bazında daha az çözünebilir. Böylece, ilacı çözündürmek üzere yüksek polariteye sahip bir iyonik sıvı kullanılır ve bir iyonik sıvı içindeki ilaç çözeltisi bir ilaç çözeltisi olarak kullanılır. Mevcut buluşun ilaçları arasında, örneğin bir 25 küçük moleküler iyileştirici bileşik, asitlik sergileyen bir ilacı ("asidik ilaç") veya bazlık sergileyen bir ilacı ("bazik ilaç") belirtir.

Buradaki "asidik ilaç" terimi, bir fonksiyonel grup olarak bir karboksilik aside sahip olan ve bileşiğin bir bütünü olarak asitlik sergileyen bir ilacı belirtir. Asidik ilacın örnekleri 30 indometasin, ketoprofen, ibuprofen, flurbiprofen, diklofenak, etodolak ve loksoprofen gibi steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID'ler); tranilast, kromoglik asit ve pemirolast gibi anti alerjik ilaçlar; amobarbital, sekobarbital ve fenobarbital gibi sedatif hipnotik ilaçlar veya anti-anksiyete ilaçları; ve dantrolen ve mivakurium gibi kas gevşetici ilaçları içerir. Asidik ilacın tercih edilen örnekleri indometasin, flurbiprofen, 35 ketoprofen, etodolak, ibuprofen, loksoprofen ve diklofenakı içerir.

Mevcut buluştaki "bazik ilaç" terimi, bir fonksiyonel grup olarak bir birincil, ikincil veya üçüncül amin yapısına sahip olan ve bileşiğin bir bütünü olarak bazlık sergileyen bir ilacı belirtir. Bazik ilacın örnekleri lidokain, dibucain, bupivakain, prokain, mepivakain, 5 bupivakain ve tetrakain gibi topikal anestezi ilaçları; difenhidramin gibi anti-histamin ilaçları; tramadol gibi analjezik ilaçları; eperizon gibi anti-spazmodik ilaçları; tolperizon gibi kas gevşetici ilaçları; dekstrometorfan gibi öksürük kesici ilaçları; donepezil gibi asetilkolin dağılım inhibitörleri; ve morfin, kodein, nalokson, fentanil ve oksikodon gibi opioid analjezik ilaçları içerir. Bazik ilacın tercih edilen örnekleri lidokain, tolperizon, 10 bupivakain, eperizon, tramadol, morfin ve donepezil'i içerir.

Mevcut buluştaki "protein ilacı" terimi, tıbbi kullanıma yönelik bir proteini belirtir. Protein ilacının örnekleri çeşitli rekombinant proteinler ve nispeten küçük moleküller olan modifiye edilmiş proteinleri içerir. Çeşitli rekombinant proteinlerinin ve modifiye edilmiş 15 proteinlerin örnekleri insülin, insan büyüme hormonu, elcatonin, kalsitonin, EGF, VEGF ve GLP-1'i içerir.

Mevcut buluştaki "antijen peptidi" terimi, bir yabancı mikroptan veya bağışıklığın uyarılmasına yönelik olarak kullanılan bir tümör hücresinden türetilen bir antijenik 20 fragmanı belirtir. Antijen peptidinin örnekleri WT-1 ve insan papilloma virüsü içerir.

Mevcut buluştaki "nükleik türev" terimi, bir iyileştirici içerik olarak kullanılan DNA ve RNA'ya yönelik bir genel terimi belirtir. Burada kullanılan DNA, gen terapisine yönelik DNA olduğu sürece özellikle sınırlı değildir. Nükleik türevin örnekleri arasında DNA 25 aşısı, antisens, ribozim, aptamer ve siRNA'yı içerir.

Mevcut buluştaki "iyonik sıvı" terimi, karboksil grubuna (gruplarına) (bir organik karboksilik asit) sahip olan bir bileşikten ve normal sıcaklıkta bir viskoz sıvı halinde olan bir amin bileşiğinden hazırlanan bir Bronsted tuzunu belirtir. Tercih edildiği üzere, amin 30 bileşiği bir alkanolamindir.

Mevcut buluştaki "organik karboksilik asit" terimi bir daha yüksek yağ asidini, 3 ila 7 karbon atomuna sahip olan bir organik karboksilik asidi ve bunların bir karışımını belirtir. Bundan başka, organik karboksilik asit bazlı iyonik sıvı, söz konusu organik 35 karboksilik asidin bir alkanolamin tuzunu, başka bir deyişle söz konusu yüksek yağlı

asidin bir alkanolamin tuzunu, söz konusu 3 ila 7 karbon atomuna sahip olan organik karboksilik asidin bir alkanolamin tuzunu ve bunların bir karışımı belirtir.

5 Tercih edildiği üzere, ilacın cilt geçirgenliğini geliştirmek üzere, ilaç çözeltisinde kullanılan organik karboksilik asit bazlı iyonik sıvı, ilaç çözeltisinin ilaç çözünübilirliğinin doymaya yakın olduğu durumdadır. Dolayısıyla, ilaç çözeltisinin ilaç çözünübilirliği, organik karboksilik asit bazlı iyonik sıvıların ve/veya seçilen çözücünün bir kombinasyonu ile kontrol edilebilir. Örneğin, ilaç çözeltisinin ilaç çözünübilirliği, söz konusu daha yüksek yağ asidinin alkanolamin tuzunun ve söz konusu 3 ila 7 karbon atomuna sahip olan organik karboksilik asidin alkanolamin tuzunun her birinin ilaç çözünübilirliğinin değerlendirilmesiyle ve daha sonra söz konusu tuzların karıştırılmasıyla kontrol edilebilir.

15 Mevcut buluştaki "daha yüksek yağ asidi" terimi, bir 10 ila 22 karbon atomuna sahip olan doymuş veya doymamış alifatik karboksilik asidi belirtir. Daha yüksek yağ asidi örnekleri dekenoik asit, oleik asit ve izostearik asidi içerir. Aynı zamanda, bir veya daha fazla yüksek yağ asidi kombinasyon halinde de kullanılabilir.

20 Mevcut buluştaki "3 ila 7 karbon atomuna sahip olan organik karboksilik asit" terimi, hidroksil grubuna (gruplarına) ve keton grubuna (gruplarına) sahip olan bir C_{3-7} karboksilik asit bileşiğini belirtir. 3 ila 7 karbon atomuna sahip olan organik karboksilik asit örnekleri laktik asit, levulinik asit ve salisilik asidi içerir. Aynı zamanda, bir veya daha fazla organik karboksilik asit kombinasyon halinde de kullanılabilir.

25 Mevcut buluştaki "alkanolamin" terimi, 4 ila 12 karbon atomuna sahip olan bir alkanolamini belirtir. Alkanolaminin örnekleri dietanolamin, trietanolamin, diizopropanolamin ve triizopropanolamin'i içerir.

30 Mevcut buluşun organik karboksilik asit bazlı iyonik sıvısı, her biri eşit mol miktarındaki bir organik karboksilik asit ve bir Brønsted tuzu ile birlikte bir amin bileşiğinin bir denge karışımını içerir. Mevcut buluşun organik karboksilik asit bazlı iyonik sıvısının tercih edilen örnekleri trietanolamin laktat, triizopropanolamin laktat, trietanolamin salisilat, triizopropanolamin salisilat, triizopropanolamin dekenoat, trietanolamin dekenoat, diizopropanolamin dekenoat, diizopropanolamin oleat, trietanolamin izostearat, 35 diizopropanolamin izostearat ve bunların bir karışımını içerir.

Mevcut buluştaki "ilaç çözeltisi" terimi, bir ana ilacın (bir ilaç) bir organik çözücü içinde çözündürüldüğü bir çözeltiyi belirtir. Aynı zamanda, ilaç çözeltisi, ayrıca ilacın bir çözme ajanı olarak bir iyonik sıvı veya bir transdermal emilim hızlandırıcısı da içeren bir çözeltiyi de belirtir. Mevcut buluşun ilaç çözeltisi, tipik olarak, yüksek ilaç çözünürlüğüne sahip bir iyonik sıvı içerir. Aynı zamanda, burada kullanılan organik çözücünün iyonik sıvı ile karışabilir olması gerekir. Böylece, tipik olarak bir polar organik çözücü kullanılabilir. Örneğin, propilen glikol gibi alkoller ve/veya dietil sebasat ve izopropil miristat gibi esterler kullanılabilir. Mevcut buluşun ilaç çözeltisi, bir lipofilik kütle bazında (bir yağda çözünabilen kütle bazında) o kadar da çözünabilir olmama eğilimindedir.

Mevcut buluştaki "toz" terimi, hem bir ilaç çözeltisinde hem de bir lipofilik kütle bazında (yağda çözünabilen bir kütle bazı) çözünemez ve karışamaz olan bir katı toz haline getirilmiş reaktifi belirtir. Başka bir deyişle, toz, tozun bunun emilimi nedeniyle kabarmasına rağmen, ilaç çözeltisi içindeki bir organik çözücü gibi bir çözücü içinde çözünemez olan bir katı toz haline getirilmiş reaktiftir. Tozun örnekleri susuz silisik asit, kristalli selüloz, çinko oksit, titanyum oksit, kaolin ve kalsiyum karbonat gibi bir yama preparasyonu içindeki bir kütle bazında kullanılan katı toz haline getirilmiş reaktifleri (dolgu maddeleri) içerir. Bundan başka, tozun örnekleri arasında un, mısır nişastası gibi nişasta tozu, karmeloz, karmeloz metal tuzu, agar, karragenan, pektin, pudra şekeri, polietilen tozu ve polistiren sülfonatu içerir. Tozun tercih edilen örnekleri kristalli selüloz, susuz silisik asit, nişasta, karmeloz ve karmeloz metal tuzu içerir. Yama preparasyonunun yapışabilirliği, mevcut buluşun tozunun miktarının artırılmasıyla iyileştirilir. Bu sırada, toz miktar bakımından aşırı olduğunda, yama preparasyonu sertleşir ve yama preparasyonunun yapışabilirliğini bozar. İlave edilecek olan toz miktarı tercih edildiği üzere ağırlıkça %1-10, daha çok tercih edildiği üzere ağırlıkça %2-6'dır. Bundan başka, kütle bazındaki toz tarafından oluşturulan boşlukların ışığında, ilaç çözeltisi büyük miktarlarda sunulduğunda, ilave edilecek olan toz büyük miktarda olabilir veya ilaç çözeltisi küçük miktarlarda sunulduğunda, ilave edilecek olan toz küçük miktarda olabilir. Örneğin, ilaç çözeltisi miktarı 1 olarak varsayıldığında, toz miktarı tercih edildiği üzere 0.1 ila 0.4 aralığında olabilir.

Oluşturulacak olan boşluklar, farklı kütle yoğunluğuna sahip olan çeşitli tozların birleştirilmesiyle uygun bir şekilde kontrol edilebilir. Böylece, kütle baz ve organik

çözücü miktarlarına karşılık olarak tozların uygun kombinasyonu hazırlanabilir. Örneğin, hafif susuz silisik asit, mısır nişastası ve kristalin selüloz gibi toz kombinasyon halinde kullanılabilir.

- 5 Mevcut buluştaki "hem ilaç çözeltisinde hem de lipofilik kütle bazında çözünmez olan toz" terimi, lipofilik kütle bazında oluşturulan tozlar arasındaki boşlukların tutulabileceği şekilde, bir tozun hem bir organik çözücü ve bir iyonik sıvı içinde hem de bir lipofilik kütle bazı içinde çözünmez olduğu anlamına gelir. "Çözünmez" terimi, çözünmezlik anlamında kullanılır ve Birleşik Devletlerdeki çözünebilirlik tanımına göre (U.S. Pharmacopeia National Formulary), bir 1 mg tozun bir 10 g organik çözücü veya bir lipofilik kütle bazında çözünemediği anlamına gelir.

- Mevcut buluştaki "organik çözücü" terimi, bir ilacın iyonik sıvı ile kombinasyon halinde çözündürüldüğü bir ilaç çözeltisinin hazırlanmasına yönelik olarak kullanılan bir iyonik sıvı ile karışabilir olan bir çözücüyü belirtir. Mevcut buluştaki organik çözücü bir deri içi emilim hızlandırıcı olarak kullanılabilir. Bundan başka, organik çözücü, bir ilacın kütle bazında çözündürüldüğü organik karboksilik asit bazlı iyonik sıvının dağıtılmasına yönelik olarak kullanılabilir. Mevcut buluştaki organik çözücünün örnekleri etanol, propanol ve oleil alkol gibi alkoller; etilen glikol, propilen glikol, 1,3-bütandiol, polietilen glikol (makrogol) ve gliserin gibi polialkoller; ve dietil sebasat, izopropil miristat, propilen karbonat ve diizopropil adipat gibi esterleri içerir. Bu organik çözücüler, yukarıdaki amaçları elde etmek üzere uygun kombinasyon halinde kullanılabilir. Daha çok tercih edildiği üzere, propilen glikol, 1,3-bütandiol ve polietilen glikol gibi polialkoller, dietil sebasat, izopropil miristat ve propilen karbonat gibi esterler ile kombinasyon halinde kullanılabilir.

- Mevcut buluştaki "lipofilik kütle bazı" terimi, bir ana bileşen olarak bir lipofilik makromolekül içeren bir kütle bazını (bir yapıştırıcı) belirtir. Kütle bazı bir elastomer ve içinde bir ilaç çözeltisinin dağıtıldığı veya emülsifiye edildiği bir lipofilik (hidrofobik) yapıştırıcıdan oluşur. Kütle bazı bir elastomer ve bir lipofilik (hidrofobik) yapıştırıcıdan oluştuğunda, bir susuz bant preparasyonu (bir sıvı) olarak kullanılabilir. Kütle bazı bir elastomer ve bir hidrofilik yapıştırıcıdan oluştuğunda, bir sulu yama preparasyonu (bir kataplazm) olarak kullanılabilir. Yukarıda açıklandığı üzere, lipofilik kütle bazı bir elastomer, tutturucu, bir yumuşatıcı dolgu maddesi ve benzerlerinden oluşur.

Elastomerin örnekleri stiren-izopren-stiren kopolimeri (SIS), silikon kauçuklar, poliizobütilen, polistiren-bütadien kopolimer ve poliizobütilen gibi sentetik kauçuklar; alkil akrilat ve alkil metakrilat gibi akrilik asit reçineleri; ve doğal kauçukları içerir.

- 5 Tutturucu, bir yama preparasyonunun cilde yapışabilirliğini geliştirmek üzere bir SIS reçinesi gibi elastomere ilave edilebilen bir reaktifi belirtir. Tutturucu örnekleri bir polietilen reçinesi, bir poliolefin reçinesi (Plastibase® ve benzeri), bir polistiren reçinesi, bir aromatik petrol reçinesi, kalofan ve hidrojene reçineyi içerir. Tutturucunun tercih edilen örnekleri bir politerpen reçine ve bir poliolefin reçineyi (Plastibase® ve benzerleri) içerir.

- Yumuşatıcı ajan, SIS reçinesi gibi elastomeri ve yapıştırıcıyı esnek hale getirmek üzere ilave edilebilen bir reaktiftir. Yumuşatıcı ajan örnekleri polibüten, poliizobütilen ve işlem yağı gibi petrol bazlı yumuşatıcı ajanlar; hurma yağı ve hint yağı gibi yağlı yağ bazlı yumuşatıcı ajanlar; arıtılmış lanolin; ve sıvı parafini içerir. Yumuşatıcı ajanlar tercih edilen örnekleri polibüten ve sıvı parafini içerir.

- Mevcut buluşun yama preparasyonu ayrıca, mevcut buluşun etkileri önlenmediği sürece, bir antioksidan, bir sürfaktan, bir kalınlaştırıcı ajan ve bir sürfaktan gibi katkı maddelerini içerebilir. Uygun katkı maddeleri olarak, ticari olarak ulaşılabilir reaktifler, herhangi bir amaçla kullanılabilir.

- Antioksidan örnekleri, BHT, propil gallat ve sodyum askorbat gibi organik antioksidanları; ve sodyum tiyosülfat, sodyum bisülfid, sodyum sülfid ve sodyum pirosülfid gibi inorganik antioksidanları içerir.

Ek olarak, Carbopol® gibi bir kalınlaştırıcı ajan, bir ultraviyole emici ajan ve/veya tozlar ilave edilebilir.

- 30 Sürfaktanın örnekleri bir iyonik olmayan sürfaktan, bir anyonik sürfaktan, bir katyonik sürfaktan ve bir amfoterik sürfaktanı dahil edebilir. İyonik olmayan sürfaktan örnekleri sorbitan monolaurat, sorbitan monopalmitat, sorbitan seskiyoleat, gliserin monostearat, dekaglisiril monolaurat, heksagliserin polirikinoleat, polioksietilen (9) lauril eter, polioksietilen (2) lauril eter, polioksietilen (4,2) lauril eter, polioksietilen (5) nonilfenil eter, polioksietilen (7,5) nonilfenil eter, polioksietilen (10) nonilfenil eter, polioksietilen

(3) oktilfenil eter, polioksietilen (10) oktilfenil eter, polioksietilen (10) oylelamin, polioksi (5) oylelamin, polioksi (5) oleik amid, polioksietilen (2) monolorat, monogliserit stearat ve polioksietilen hint yağını(hidrojene hint yağı) içerir.

- 5 Söz konusu anyonik sürfaktan örnekleri sodyum lauril sülfat, potasyum lauril sülfat, trietanolamin lauril sülfat, sodyum setil sülfat, sodyum lauroil sarkosinat, sodyum di-2-etilheksil sülfosüksinat, sodyum polioksietilen (10) lauril eter fosfat, sodyum polioksietilen (4) lauril eter fosfat, sodyum polioksietilen (5) setil eter fosfat ve sodyum polioksietilen (6) oleil eter fosfatı içerir.

10

Söz konusu katyonik sürfaktan örnekleri stearyl trimetilamonyum klorür, distearyl dimetilamonyum klorür, benzalkonyum klorür ve stearyl dimetil benzilamonyum klorürü içerir.

- 15 Söz konusu amfoterik sürfaktan örnekleri betain laurildimetilaminoasetat ve 2-alkil-N-karboksimetil-N-hidroksietil imidazolinium betaini içerir. Yukarıdakilere ek olarak, lauroil dietanolamid de kullanılabilir.

- 20 Ek olarak, Carbopol® gibi bir kalınlaştırıcı ajan, bir ultraviyole emici ajan ve/veya tozlar ilave edilebilir.

- 25 Bu buluştaki "yama preparasyonu" terimi, bir temel içerik olarak su içermeyen bir sulu olmayan yama preparasyonunu (bir bant preparasyonu) belirtir. Mevcut buluşun yama preparasyonunda kütle bazı olarak, geleneksel bazlar, örneğin bir akrilik asit reçine bazı veya bir tutturucu, bir yumuşatıcı ajan ve benzerlerini içeren bir SIS reçinesinin bir bazı kullanılabilir. Tercih edilen bazı örnekleri bir elastomer olarak bir SIS reçinesinin kullanıldığı bir bazı içerir.

- 30 Mevcut buluşun yama preparasyonunun hazırlanmasına yönelik bir yöntem olarak, yapıştırıcı bantlara yönelik olanlara benzer yöntemler benimsenebilir. Yöntemin örnekleri bir çözücü-kaplama yöntemini içerir. Söz konusu çözücü kaplama yöntemi, bir ilacı (bir ilaç çözeltisi) içeren bir kütle bazı bileşiminin hazırlanmasını ve kurutma tarafından takip edilen bileşimin doğrudan bir yardımcı destek gövdesi üzerinde kaplanmasını içeren bir yöntemdir. Aynı zamanda, kurutma tarafından takip edilen söz konusu kütle bazı bileşiminin bir kez bir salınım kağıdı üzerinde kaplanmasını ve daha
- 35

sonra kağıt üzerindeki bileşimin desteğe temasla bastırma tarafından takip edilen kağıdın çıkarılmasını içeren bir yöntem kullanılabilir.

5 Söz konusu salınım kağıdı yapıştırıcı tabakanın korunmasına yönelik olarak kullanılabilir. Kağıdın örnekleri olarak, bir tarafı silikon ile işleme tabi tutulmuş bir polietilen kaplı kaliteli kağıt, bir poliolefin kaplı glasin kağıt, bir polietilen tereftalat (buradan sonra PET olarak refere edilir) filmi, bir polipropilen film veya benzerleri, kullanılabilir.

10 ÖRNEKLER

Buradan sonra, mevcut buluş Örneklere referans ile daha spesifik olarak açıklanacaktır. Bununla birlikte, mevcut buluşun herhangi bir şekilde bunlarla sınırlı tutulması tasarlanmaz.

15

(Örnek 1)

Toz ilavesiyle sulu olmayan yama preparasyonunun (bant preparasyonu) ilaç salınım özelliğinin iyileştirilmesi

20

a) Salınım özelliğinin bozulmasının ilaç çözeltisinin (A) ayrı boşluk oluşumundan kaynaklandığı preparasyona toz ilavesi

25 Preparasyon Örnekleri 1 ve 2, sadece bir ilaç ve bir iyonik sıvıdan oluşan bir ilaç çözeltisini içeren yama preparasyonlarıdır. Bir ilacın salınım özelliğini tespit etmeyi kolay hale getirmek üzere, ilaca bir alternatif olarak parlak mavi FCF kullanılmıştır. Reaktifler, değerlendirmeye yönelik bant preparasyonlarını hazırlamak üzere aşağıdaki Tablo 1'deki bileşime (ağırlıkça kısım) göre tartılmıştır.

30 Spesifik olarak, parlak mavi FCF, trietanolamin laktat içinde çözündürülmüştür ve daha sonra buna diizopropilamin izostearat ilave edilmiştir ve ilaç çözeltisini hazırlamak üzere karıştırılmıştır. Bir çözücü olarak tolüen kullanan geleneksel çözücü yöntemini takiben, terpen reçinesi, stiren-izopren-stiren kopolimeri, bütildidroksitolüen ve sıvı parafin toluen içerisinde çözündürülmüştür ve daha sonra buna ilaç çözeltisi ilave edilmiştir ve karıştırılmıştır. Sonrasında, buna mısır nişastası veya hafif susuz silisik

35

asit ilave edilmiştir ve karıştırılmıştır ve daha sonra her bir karışım silikon kaplı PET film üzerinde kaplanmış ve kurutulmuştur. Toluene çıkarımından sonra, preparasyonları hazırlamak üzere destek lamine edilmiştir.

- 5 Hazırlanan bant preparasyonları, parlak mavi FCF'nin kütle bazından salınım özelliği üzerinde test edilmiştir. Spesifik olarak, Preparasyon Örnekleri 1 ve 2 ve Karşılaştırma Örneği 1'in bant preparasyonları 3 x 3 cm halinde kesilmiştir, 8 mL saf su içeren bir beherglas içine bandırılmıştır ve daha sonra 32 °C'de 6 saat inkübe edilmiştir. Sonrasında, 630 nm dalga boyunda emilim spektrum ölçüm yöntemi ile mavi pigmentin
- 10 örneklerin bant preparasyonlarından emisyonu ölçülmüştür. Sonuçlar aynı zamanda aşağıdaki Tablo 1'de de gösterilir.

[Tablo 1]

	Preparasyon Örneği 1	Preparasyon Örneği 2	Karşılaştırma Örneği 1
Parlak Mavi FCF	0.016	0.016	0.016
İyonik Sıvı:			
Trietanolamin Laktat			12 12 12
Diizopropanolamin İzostearat			8 8 8
Lipofilik Kütle Bazı:			
Terpen Reçine			36 36 36
Stiren-İzopren-Stiren Kopolimeri			20 20 20
Antioksidan:			13 13 13
Sıvı Parafin			
Bütilhidroksitolüen			1 1 1
Toz:			
Mısır Nişastası			10
Hafif Susuz Silisik Asit			3
Salınım Testi: Emisyon Miktarı (Emilim/Ölçü Dalga boyu	0.119	0.348	0.025

630 nm)

Yukarıdaki Tablo 1'de gösterildiği üzere, toz içeren Preparasyon Örnekleri 1 ve 2'nin preparasyonlarındaki ilaç çözeltisinin salınım özelliği, toz içermeyen Karşılaştırma Örneği 1'in preparasyonununkine kıyasla yaklaşık 5 ila 12 kat iyileştirilmiştir. Aynı zamanda, sonuç, susuz silisik asidin, bir toz olarak boşluklara ve benzerlerine mısır nişastasından daha büyük bir katkı sağlayabildiğini ve ilaç çözeltisinin daha büyük bir salım özelliği ürettiğini öne sürer.

b) Salınım özelliğinin bozulmasının ilaç çözeltisinin (B) ayrı boşluk oluşumundan kaynaklandığı preparasyonlara toz ilavesi

Yukarıdaki a)'da olduğu üzere, bir ilacın salınım özelliğini tespit etmeyi kolay hale getirmek, ilaca bir alternatif olarak parlak mavi FCF kullanılmıştır. Reaktifler, değerlendirmeye yönelik bant preparasyonlarını hazırlamak üzere aşağıdaki Tablo 2'deki bileşime (ağırlıkça kısım) göre tartılmıştır.

Spesifik olarak, parlak mavi FCF, trietanolamin laktat içinde çözündürülmüştür ve daha sonra buna makrogol 400 ilave edilmiştir ve bir ilaç çözeltini hazırlamak üzere karıştırılmıştır. Bir çözücü olarak tolüen kullanan geleneksel çözücü yöntemini takiben, terpen reçinesi, stiren-izopren-stiren kopolimeri, bütihidroksitolüen ve sıvı parafin tolüen içerisinde çözündürülmüştür ve daha sonra buna ilaç çözeltisi ilave edilmiştir ve karıştırılmıştır. Sonrasında, buna kristalin selüloz veya hafif susuz silisik asit ilave edilmiştir ve karıştırılmıştır ve daha sonra her bir karışım silikon kaplı PET film üzerinde kaplanmış ve kurutulmuştur. Tolüen çıkarımından sonra, preparasyonları hazırlamak üzere destek lamine edilmiştir.

Hazırlanan bant preparasyonları, parlak mavi FCF'nin kütle bazından salınım özelliği üzerinde test edilmiştir. Spesifik olarak, Preparasyon Örnekleri 3 ve 4 ve Karşılaştırma Örneği 2'nin preparasyonları 3 x 3 cm halinde kesilmiştir, 8 mL saf su içeren bir beherglas içine bandırılmıştır ve daha sonra 32 °C'de 6 saat inkübe edilmiştir. Sonrasında, 630 nm dalga boyunda emilim spektrum ölçüm yöntemi ile mavi pigmentin örneklerin bant preparasyonlarından emisyonu ölçülmüştür. Sonuçlar aynı zamanda aşağıdaki Tablo 2'de de gösterilir.

[Tablo 2]

	Preparasyon Örneği 3	Preparasyon Örneği 4	Karşılaştırma Örneği 2
Parlak Mavi FCF	0.016	0.016	0.016
İyonik Sıvı:			
Trietanolamin Laktat	6	6	6
Organik Çözücü:			
Makrogol 400	14	14	14
Lipofilik Kütle Bazı:			
Terpen Reçine	38	38	38
Stiren-İzopren-Stiren Blok	20	20	20
Kopolimeri			
Antioksidan: Sıvı Parafin	17	17	17
Bütilhidroksitolüen	1	1	1
Toz:			
Kristalin Selüloz	4		
Hafif Susuz Silisik Asit		4	
Salınım Testi: Emisyon Miktarı	0.027	0.356	0.005
(Emilim/Ölçü Dalga boyu 630 nm)			

- 5 Yukarıdaki Tablo 2'nin, Karşılaştırma Örnekleri 1 ve 2'de gösterildiği üzere Tablo 1 ile karşılaştırılmasıyla, ilaç çözeltilerinin salınım özellikleri, iyonik sıvının bileşimindeki fark ve organik çözücünün varlığı veya yokluğu gibi koşullar ile fazlasıyla çeşitlilik göstermiştir. Diğer taraftan, Preparasyon Örnekleri 2 ve 4'te gösterildiği üzere, toz olarak susuz silisik asit içeren preparasyonlardaki ilaç çözeltilerinin salınım özellikleri
- 10 neredeyse özdeş olmuştur. Sonuçlar, ilaç çözeltilisini kütle bazına dahil etme şeklinin iyonik sıvının farklı bileşimi ve organik çözücünün varlığı veya gibi koşullar ile fazlasıyla çeşitlilik göstermesine rağmen, ilaç çözeltilisinin, kütle bazında boşluklar oluşturmak

üzere tozun (susuz silisik asit) karıştırılmasıyla büyük etki olmadan kütle bazından salınabileceğini öne sürer.

Aynı zamanda, toz olarak kristal selüloz içeren preparasyonun salınım özelliğinin, toz içermeyen preparasyonunkine kıyasla yaklaşık 5 kat iyileştirileceği gösterilmiştir.

(Örnek 2)

Toz ilavesiyle sulu olmayan yama preparasyonunun (bant preparasyonu) yapışabilirliğin iyileştirilmesi

a) Yapışabilirliği azaltılmış ve ilaç çözeltisini kütle bazından (A) gevşek bir şekilde salan preparasyona toz ilavesi

Preparasyon Örnekleri 5 ve 6, herhangi bir ilaç olmadan sadece iyonik sıvıyı içeren yama preparasyonlarıdır, diğer bir ifadeyle, bunlar sadece yapışabilirlik konusundaki değerlendirmeye yönelik olduklarından, preparasyonlar bir plasebo olarak hazırlanır. Reaktifler, değerlendirmeye yönelik bant preparasyonlarını hazırlamak üzere aşağıdaki Tablo 3'teki bileşime (ağırlıkça kısım) göre tartılmıştır.

Spesifik olarak, ilaç çözeltisini hazırlamak üzere trietanolamin laktat, triizopropanolamin laktat, diizopropanolamin izostearat, triizopropanolamin dekanat, trietanolamin salisilat, makrogol 400 ve propilen karbonat karıştırılmıştır. Bir çözücü olarak tolüen kullanan geleneksel çözücü yöntemini takiben, stiren-izopren-stiren kopolimeri, izopropil miristat, bütilhidroksitolüen, terpen reçine, polibüten ve sıvı parafin tolüen içerisinde çözündürülmüştür ve daha sonra buna ilaç çözeltisi ilave edilmiştir ve karıştırılmıştır. Sonrasında, buna hafif susuz silisik asit veya kristalin selüloz ilave edilmiştir ve karıştırılmıştır ve daha sonra her bir karışım silikon kaplı PET film üzerinde kaplanmıştır ve kurutulmuştur. Tolüen çıkarımından sonra, preparasyonları hazırlamak üzere destek lamine edilmiştir.

[Tablo 3]

Preparasyon	Preparasyon	Karşılaştırma
Örneği 5	Örneği 6	Örneği 3

İyonik Sıvı:

Trietanolamin Laktat	6	6	6
Triizopropanolamin Laktat	1	1	1
Diizopropanolamin	10	10	10
İzostearat			

Triizopropanolamin

Dekanoat

Trietanolamin Salisilat	1	1	1
-------------------------	---	---	---

Organik Çözücü:

Makrogol 400	2	2	2
Propilen karbonat	5	5	5
izopropil Miristat	20	20	20

Antioksidan:

Bütilhidroksitolüen	1	1	1
---------------------	---	---	---

Lipofilik Kütle Bazı:

Terpen Reçine	24	24	24
Polibüten	1	1	1
Stiren-İzopren-Stiren	Blok 14	14	14

Kopolimeri

Sıvı Parafin	8	8	8
--------------	---	---	---

Toz:

Hafif Susuz Silisik Asit	5		
Kristalin Selüloz		5	

5 **b) Yapışabilirliği azaltılmış ve ilaç çözeltisini kütle bazından (B) gevşek bir şekilde salan preparasyona toz ilavesi**

Yukarıda açıklandığı üzere, Preparasyon Örneği 7'nin bant preparasyonu, yukarıda açıklandığı üzere, Örnek 1'inkinden farklı bir iyonik sıvı bileşimine sahip olan

yapışabilirliği değerlendirmek üzere hazırlanmıştır. Reaktifler, değerlendirmeye yönelik bant preparasyonlarını hazırlamak üzere aşağıdaki Tablo 4'teki bileşime (ağırlıkça kısım) göre tartılmıştır.

- 5 Spesifik olarak, ilaç çözeltisini hazırlamak üzere trietanolamin levulinat, triizopropanolamin levulinat, diizopropanolamin izostearat, triizopropanolamin dekanat, trietanolamin salisilat, makrogol 400 ve propilen karbonat karıştırılmıştır. Bir
- 10 çözücü olarak tolüen kullanan geleneksel çözücü yöntemini takiben, stiren-izopren-stiren kopolimeri, izopropil miristat, bütildihidroksitolüen, terpen reçine, polibüten ve sıvı parafin tolüen içerisinde çözündürülmüştür ve daha sonra buna ilaç çözeltisi ilave edilmiştir ve karıştırılmıştır. Sonrasında, buna hafif susuz silisik asit veya kristalin selüloz ilave edilmiştir ve karıştırılmıştır ve daha sonra her bir karışım silikon kaplı PET film üzerinde kaplanmıştır ve kurutulmuştur. Tolüen çıkarımından sonra, preparasyonları hazırlamak üzere destek lamine edilmiştir.

15

[Tablo 4]

	Preparasyon Örneği 7	Karşılaştırma Örneği 4
İyonik Sıvı:		
Trietanolamin Levulinat	6	6
Triizopropanolamin Levulinat	1	1
Diizopropanolamin İzostearat	10	10
Triizopropanolamin Dekanoat	2	2
Trietanolamin Salisilat	1	1
Organik Çözücü:		
Makrogol 400	2	2
Propilen Karbonat	5	5
İzopropil Miristat	20	20
Antioksidan:		

Antioksidan:

Bütilhidroksitolüen	1	1
---------------------	---	---

Lipofilik Kütle Bazı:

Terpen Reçine	24	24
---------------	----	----

Polibüten	1	1
-----------	---	---

Stiren-İzopren-Stiren Blok	14	14
----------------------------	----	----

Kopolimeri

Sıvı Parafin	8	8
--------------	---	---

Toz:

Kristalin Selüloz	5	
-------------------	---	--

c) Yapışabilirliğin değerlendirilmesine yönelik testin sonuçları

- 5 Yapışabilirlik testi, JIS tarafından tanımlandığı üzere top teyelleme testini takiben gerçekleştirilmiştir. Yama preparasyonunun, top No.4 durdururken yeterli yapışabilirliğe sahip olduğu farz edilir. Böylece, top teyelleme testi top No.4 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Karşılaştırma Örnekleri 3 ve 4'ün yanı sıra Preparasyon Örnekleri 5, 6 ve 7 test numuneleri olarak test edilmiştir.

10

Sonuçlar aşağıdaki Tablo 5'de gösterilir.

[Tablo 5]

	Çelik Top No. 4'ün Durdurulması
Preparasyon Örneği 5	Durdurulmuş
Preparasyon Örneği 6	Durdurulmuş
Preparasyon Örneği 7	Durdurulmuş
Karşılaştırma Örneği 3	Durdurulmamış
Karşılaştırma Örneği 4	Durdurulmamış

Yukarıdaki Karşılaştırma Örnekleri 3 ve 4'ün preparasyonları, yama preparasyonlarındaki kütle bazının yüzeyi üzerindeki ilaç çözeltisini gevşek bir şekilde salmaya başlamıştır ve bu sebeple yama preparasyonlarının yapışabilirliğinin bozulduğu gözlemlenmiştir. Diğer taraftan, Preparasyon Örnekleri 5 ve 7'nin toz içeren preparasyonları, ilaç çözeltisinin gevşek taşması gibi bir olaya neden olmamıştır. Böylece, preparasyon örneklerinin yapışabilirliğinin bozulmadığı gösterilmiştir.

(Örnek 3)

10 **Oksikodon hidroklorür, iyonik sıvı içeren organik çözücü ve toz içeren sulu olmayan yama preparasyonunun (bant preparasyonu) deri içi emilebilirliğin ve yapışabilirliğinin iyileştirilmesi**

a) Deri içi emilebilirliğin iyileştirilmesi

15

Bant preparasyonunun deri içi emilebilirliğinin, ilacın bant preparasyonunun kütle bazından salınım özelliğinin geliştirilmesi ile iyileştirilmesi beklenir. Bunu doğrulamak üzere, reaktifler, ilaç olarak oksikodon hidroklorür içeren bant preparasyonları hazırlamak üzere aşağıdaki Tablo 6'daki bileşime (ağırlıkça kısım) göre tartılmıştır.

20

Spesifik olarak, ilaç olarak oksikodon hidroklorür trihidrat kullanılmıştır ve birleştirilmiş iyonik sıvı hazırlamak üzere dekanolik asit, izostearik asit, miristik asit, oleik asit ve diizopropanolamin karıştırılmıştır. İlaç çözeltisi hazırlamak üzere birleştirilmiş iyonik sıvıya makrogol 400, propilen karbonat, askorbik asit ve oksikodon hidroklorür hidrat ilave edilmiştir. Bir çözücü olarak tolüen kullanan geleneksel çözücü yöntemini takiben, stiren-izopren-stiren kopolimeri, dietil sebasat izopropil miristat, bütildihidroksitolüen, terpen reçine, polibüten, sıvı parafin ve jel hidrokarbon tolüen içerisinde çözündürülmüştür ve daha sonra buna ilaç çözeltisi ilave edilmiştir ve karıştırılmıştır. Sonrasında, buna hafif susuz silisik asit ilave edilmiştir ve karıştırılmıştır ve daha sonra her bir karışım silikon kaplı PET film üzerinde kaplanmıştır ve kurutulmuştur. Tolüen çıkarımından sonra, preparasyonları hazırlamak üzere destek lamine edilmiştir.

30

Hazırlanan bant preparasyonları üzerindeki cilt geçirgenlik testi, bir Franz Hücresi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar aynı zamanda Tablo 6'da da gösterilir.

35

[Tablo 6]

	Preparasyon Örneği 8	Karşılaştırma Örneği 5
Oksikodon Hidroklorür Hidrat	2.3070	2.3070
İyonik Sıvı:		
Dekanoik Asit	0.975	0.975
İzostearik Asit	6.00	6.00
Miristik Asit	0.40	0.40
Oleik Asit	0.80	0.80
Diizopropanolamin	1.646	1.646
Organik Çözücü:		
Propilen Glikol	14.50	14.50
Propilen Karbonat	10.00	10.00
Dietil Sebasat	5.00	5.00
İzopropil Miristat	3.00	3.00
Antioksidan:		
Bütilhidroksitolüen	1.00	1.00
Askorbik asit	0.10	0.10
Lipofilik Kütle Bazı:		
Terpen Reçine	27.00	27.00
Stiren-İzopren-Stiren Blok	15.00	15.00
Kopolimeri		
Jel Hidrokarbon	5.00	5.00
Sıvı Parafin	3.272	3.272
Toz:		
Hafif Susuz Silisik Asit	4.00	0.00
Toplam (%)	100.000	96.000

Lipofilik Kütle Bazı:

Cilt	Geçirgenliği	Miktarı
($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) İki saat	64.8	40.2
Dört saat	160.3	121.9

b) Preparasyonun yapışabilirliğinin iyileştirilmesi

5 Yapışabilirlik testi, JIS tarafından tanımlandığı üzere top teyelleme testini takiben gerçekleştirilmiştir. Top teyelleme testi çeşitli şekillerde numaralandırılmış toplar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Preparasyon Örneği 8 ve Karşılaştırma Örneği 5 test Numuneleri olarak test edilmiştir. Sonuçlar aşağıdaki Tablo 7’de gösterilir.

[Tablo 7]

Top Numarası	Preparasyon Örneği 8	Karşılaştırma Örneği 5
No.1	-	○
No.2	-	○
No.3	○	x
No.4	○	x
No.5	○	-
No.6	○	-
No.7	○	-
No.8	○	-
No.9	○	-
No.10	○	-
No.11	○	-
No.12	○	-
No.13	○	-
No.14	○	-
No.15	x	-

Top Numarası Preparasyon Örneği 8 Karşılaştırma Örneği 5

[NOT]

o: Durdurulmuş, x: Durdurulmamış, -: Test yok

Daha büyük numaralı top, daha büyük boyut, diğer bir ifadeyle daha ağır toptur. Daha ağır bir topun hareketinin durdurulması, preparasyonun daha yüksek bir yapışabilirliğe sahip olduğu anlamına gelir. Yukarıdaki Tablo 7'de gösterildiği üzere, Preparasyon Örneği 8'in yama preparasyonu ağır top No. 14'ü durdurabilir. Diğer taraftan, Karşılaştırma Örneği 5'in yama preparasyonu sadece No.2'ye kadar olan hafif topları durdurabilir. İlaç çözeltisinin, kütle bazının yüzeyi üzerinde gevşek taşması, tozun (susuz silisik asit) varlığı veya yokluğu ile fazlasıyla çeşitlilik gösterir. Başka bir deyişle, tozun karıştırılmasıyla ilaç çözeltisinin preparasyon içindeki kütle bazından taşmasının zor olduğu ve böylece preparasyonun yapışabilirliğinin bozulmadığı gösterilir.

Yukarıda açıklandığı üzere ilaç çözeltisinin Karşılaştırma Örneği 5'in hiç toz içermeyen yama preparasyonunda gevşek taşması, kütle bazına yeterince dağıtılmayan ilaç çözeltisinin kütle bazının yüzeyine transfer olduğu anlamına gelmez. Bununla birlikte, ilaç çözeltisinin yüzeye transferi, ilaç çözeltisinin salınım özelliği açısından iyi bir sonuca yol açar. Başka bir deyişle, preparasyon zayıf bir yapışabilirliğe, ancak ilaç çözeltisinin mükemmel bir salınım özelliğine sahiptir. İlaç çözeltisinin salınım özelliği mükemmel olduğunda, ilacın deri içi emilebilirliği de iyi bir sonuç gösterir.

Diğer taraftan, Preparasyon Örneği 8'de gösterildiği gibi, ilaç çözeltisi emilebilir ve tozun (susuz silisik asit) ilavesiyle kütle bazı içerisindeki boşluklarda tutulabilir ve bu sebeple yama preparasyonu, preparasyonun yapışabilirliğinin iyileştirilmesine ve tutulmasına ek olarak ilaç çözeltisinin salınım özelliğini garanti altına alabilir. Sonuç olarak, deri içi emilebilirlik iyileştirilebilir. Örneğin, Preparasyon Örneği 8 ile Karşılaştırma Örneği 5'in karşılaştırılmasıyla, 4 saat sonra Preparasyon Örneği 8'deki ilaçların cilt geçirgenliği, Karşılaştırma Örneği 5'inkinden yaklaşık 1.3 kat daha iyi olmuştur. Sonuç olarak, Preparasyon Örneği 8'in toz içeren yama preparasyonunun, yapışabilirlik ile ilacın salınım özelliği arasında daha iyi bir dengeye yol açtığı gösterilmiştir.

(Test Örneği 1)

Test tüpü içinde cilt geçirgenliği testi

Örnek 3'ün yama preparasyonunda oksikodonun deri içi emilebilirliğini değerlendirmek üzere aşağıdaki gibi 32°C'lik test sıcaklığında bir Franz difüzyon hücresi (geçirgen alan: 1 cm², reseptör çözeltisinin hacmi: 8 mL) kullanılarak test gerçekleştirilmiştir:

5

- (1) Sıçan cildi: bir 5 haftalık Wistar sıçanının (erkek) karnından izole edilen cilt
- (2) Reseptör çözeltisi: fizyolojik salin + %10 etanol
- (3) Geçirgen ilacın konsantrasyon ölçümü: HPLC

- 10 Ticari olarak ulaşılabilir sıçanın karnından dondurulmuş cildi (5 haftalık Wistar sıçanı), bir dikey difüzyon hücreğine (etkili difüzyon alanı: 1 cm²) monte edilmiştir. Tablo 6'daki her bir numune (Preparasyon Örneği 8 ve Karşılaştırma Örneği 5) stratum korneum tarafına uygulanmıştır ve aynı zamanda dermik tabaka tarafına fizyolojik salin + %10 etanol uygulanmıştır. İlacın cilt geçirgenliği, 2. saat ve 4. saatte ilacın kümülatif
- 15 geçirgenlik miktarını belirlemek üzere HPLC ile ölçülmüştür. Sonuç olarak, Tablo 6'da gösterildiği üzere oksikodonun deri içi emilebilirliği değerlendirilmiştir.

(Test Örneği 2)

20 Yapışabilirliğin değerlendirilmesine yönelik test

Yapışabilirlik testi, JIS tarafından tanımlandığı üzere top teyelleme testini takiben gerçekleştirilmiştir. Yama preparasyonunun, top No.4 durdururken yeterli yapışabilirliğe sahip olduğu farz edilir. Böylece, top teyelleme top No.4 kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

- 25 Preparasyon Örnekleri 5-8 ve Karşılaştırma Örnekleri 3-5 test numuneleri olarak test edilmiştir.

Aynı zamanda, Preparasyon Örneği 8 ve Karşılaştırma Örneği 5, top No.15'e kadar, özellikle top No.4, değerlendirilmiştir.

30

(Örnek 4)

Etodolak lidokain tuzu, iyonik sıvı içeren organik çözücü ve toz içeren sulu olmayan yama preparasyonunun hazırlanması

35

Örnek 3 ile aynı şekilde, reaktifler, ilaç olarak etodolak lidokain tuzunu içeren bant preparasyonlarını hazırlamak üzere aşağıdaki Tablo 8'deki bileşime (ağırlıkça kısım) göre tartılmıştır.

- 5 Spesifik olarak, ilaç çözeltisini hazırlamak üzere propilen glikole etodolak-lidokain tuzu ilave edilmiştir ve karıştırılmıştır. Bir çözücü olarak tolüen kullanan geleneksel çözücü yöntemini takiben, dietil sebasat, bütildidroksitolüen, terpen reçine, stiren-izopren-stiren kopolimeri ve sıvı parafin tolüen içerisinde çözündürülmüştür ve daha sonra buna ilaç çözeltisi ilave edilmiştir ve karıştırılmıştır. Sonrasında, buna hafif kristalin selüloz veya
- 10 susuz silisik asit ilave edilmiştir ve karıştırılmıştır ve daha sonra her bir karışım silikon kaplı PET film üzerinde kaplanmıştır ve kurutulmuştur. Toluen çıkarımından sonra, preparasyonları hazırlamak üzere destek lamine edilmiştir.

- Örnek 3 ile olduğu gibi, etodolak'ın test tüpü içindeki cilt geçirgenliği testi ve hazırlanan
- 15 yama preparasyonlarının yapışabilirliğinin değerlendirilmesine yönelik test gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar aynı zamanda Tablo 8'de de gösterilir.

[Tablo 8]

	Preparasyon Örneği 9	Preparasyon Örneği 10
Etodolak-Lidokain Tuzu	4.4	4.4
Organik Çözücü:		
Propilen Glikol	4	4
Dietil Sebasat	4	4
Antioksidan:		
Bütildidroksitolüen	1	1
Lipofilik Kütle Bazı:		
Terpen Reçine	20	20
Stiren-İzopren-Stiren Blok Kopolimeri	40	42
Sıvı Parafin	20.6	19.6
Toz:		

Toz:

Hafif Susuz Silisik Asit	4	
Kristalin Selüloz		7
Cilt Geçirgenliği Miktarı ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/6 \text{ s}$)	20.7	25.6
Yapışabilirlik Testi, Top No.	4'ün Durdurma	Durdurma
Durdurulması		

Yukarıdaki Tablo 8'de gösterildiği üzere, Preparasyon Örnekleri 9 ve 10'un yama preparasyonları, toz ilavesiyle daha iyi yapışabilirliğin yanı sıra daha iyi bir deri içi etodolak emilimi üretebilir.

5

(Örnek 5)

Kalsitonin, iyonik sıvı içeren organik çözücü ve toz içeren sulu olmayan yama preparasyonunun hazırlanması

10

Örnek 3 ile aynı şekilde, reaktifler, ilaç olarak kalsitonin içeren bant preparasyonlarını hazırlamak üzere aşağıdaki Tablo 9'daki bileşime (ağırlıkça kısım) göre tartılmıştır.

15

Kalsitonin salmon trietanolamin levulinat veya trietanolamin laktat içinde çözündürülmüştür ve daha sonra her bir ilaç çözeltisini hazırlamak üzere buna trietanolamin izostearat, makrogol 400, propilen karbonat ve propilen glikol ilave edilmiştir ve karıştırılmıştır. Bir çözücü olarak tolüen kullanan geleneksel çözücü yöntemini takiben, dietil sebasat, terpen reçine, stiren-izopren-stiren kopolimeri ve sıvı parafin toluen içerisinde çözündürülmüştür ve daha sonra buna ilaç çözeltisi ilave edilmiştir ve karıştırılmıştır. Sonrasında, buna mısır nişastası, kristal selüloz veya hafif susuz silisik asit ilave edilmiştir ve karıştırılmıştır ve daha sonra her bir karışım silikon kaplı PET film üzerinde kaplanmıştır ve kurutulmuştur. Toluene çıkarımından sonra, preparasyonları hazırlamak üzere destek lamine edilmiştir.

25

[Tablo 9]

Preparasyon	Preparasyon
Örneği 11	Örneği 12

	Preparasyon Örneği 11	Preparasyon Örneği 12
Kalsitonin	0.1	0.1
İyonik Sıvı:		
Trietanolamin Levulinat	4	
Trietanolamin Laktat		4
Trietanolamin İzostearat	2	3
Organik Çözücü:		
Makrogol 400	9	7
Propilen Karbonat	3	7
Propilen Glikol	8	5
Dietil Sebasat	3	4
Lipofilik Kütle Bazı:		
Stiren-İzopren-Stiren	Blok 16	16
Kopolimeri		
Terpen Reçine	35	36
Sıvı Parafin	11.9	12.9
Toz:		
Nişasta		8
Hafif Susuz Silisik Asit		5

Preparasyon Örnekleri 11 ve 12'nin yama preparasyonlarının yapılabirliğı ve ilaç-deri
5 içi emilebilirliğı toz ilavesiyle iyileştirilebilir.

(Örnek 6)

10 **Agomelatin, iyonik sıvı içeren organik çözücü ve toz içeren sulu olmayan yama preparasyonunun hazırlanması**

Örnek 3 ile aynı şekilde, reaktifler, ilaç olarak agomelatin içeren bant preparasyonlarını hazırlamak üzere aşağıdaki Tablo 10'daki bileşime (ağırlıkça kısım) göre tartılmıştır.

Spesifik olarak, ilaç çözeltisini hazırlamak üzere iyonik sıvıya agomelatin ilave edilmiştir ve karıştırılmıştır. Bir çözücü olarak tolüen kullanan geleneksel çözücü yöntemini takiben, organik çözücü, antioksidan, lipofilik kütle bazı ve ilaç çözeltisi karıştırılmıştır. Sonrasında, buna kristalin selüloz ve hafif susuz silisik asit ilave edilmiştir ve karıştırılmıştır ve daha sonra her bir karışım silikon kaplı PET film üzerinde kaplanmıştır ve kurutulmuştur. Toluen çıkarımından sonra, preparasyonları hazırlamak üzere destek lamine edilmiştir.

10

Örnek 3 ile olduğu gibi, hazırlanan yama preparasyonları üzerinde *in vitro* cilt geçirgenliği testi gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar aynı zamanda Tablo 10'da da gösterilir.

[Tablo 10]

	Karşılaştırma Örneği 6	Preparasyon Örneği 13
Agomelatin	1.0	1.0
İyonik Sıvı:		
Trietanolamin İzostearat	2.5	2.5
Trietanolamin Laktat	1.5	1.5
Organik Çözücü:		
İzopropil Miristat	3.8	3.8
Propil Karbonat	6.0	5.0
Poletilen glikol	6.0	5.0
Kollidon K90	0.5	0.5
Oleik Asit	1.9	1.9
Antioksidan:		
Bütilhidroksitolüen	1.0	1.0
Lipofilik Kütle Bazı:		
Terpen Reçine	36.3	35.3

Lipofilik Kütle Bazı:

Stiren-İzopren-Stiren Blok Kopolimeri	20.0	1 9. 0
Sıvı Parafin	19.5	19.5

Toz:

Hafif Susuz Silisik Asit		1.0
Kristalin Selüloz		3.0
Cilt Geçirgenliği Miktarı ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/6 \text{ s}$)	9.1	26.7

Yukarıdaki Preparasyon Örnekleri 13 ve 14'ün sonuçlarında gösterildiği gibi, agomeltatinin toz içeren yama preparasyonunda deri içi emilebilirliği yaklaşık 3 kat iyileştirilebilmiştir.

5

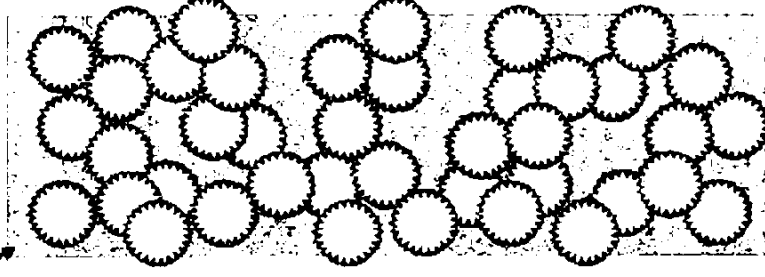
Ek olarak, preparasyon içindeki ilacın ölçülen kalıntı oranı %40 olmuştur. Sonuç olarak, preparasyon örneğinin, kullanılan ilacın yaklaşık %60'ının deri içinden emildiği şeklinde mükemmel bir etki ürettiği gösterilmiştir.

10 **Endüstriyel Uygulanabilirlik**

Mevcut buluşun bir toz içerik içeren sulu olmayan yama preparasyonu, toz içerik bir lipofilik kütle bazında boşluklar oluşturabildiğinden, iyileştirilmiş yapışabilirliğe sahiptir, burada bir ilaç çözeltisi bir kez tutulur ve sonra kademeli olarak salınır. Ek olarak, normal bant preparasyonlarında tutarsız faktörler olan hem bant preparasyonun yapışabilirliği hem de ilaç çözeltisinin salınım özelliği mevcut buluşta iyileştirilebilir ve aynı zamanda böylece ilacın deri içi emilebilirliği de muhafaza edilebilir ve iyileştirilebilir. Böylece, mevcut buluşun yama preparasyonu cilde mükemmel bir yapışabilirliğe ve ayrıca ilacın iyileştirilmiş bir deri içi emilebilirliğine sahiptir. Aynı zamanda, ilaç çözeltisi tozlar arasındaki boşluklardan kademeli olarak salındığından, yama preparasyonu ilacı sürekli olarak salabilir. Sonuç olarak, mevcut buluş, kullanımın bir iyonik sıvı içeren sulu olmayan yama preparasyonunda yeni olanlara (tasarlanan ilaçların genişlemesi) genişlemesini mümkün hale getirmiştir ve böylece aynı zamanda yama preparasyonu ile hastalıkların tedavi edilmesi olasılığın genişletilmesini de mümkün hale getirmiştir.

25

ŞEKİL 1



Yagda çozunebilir kutle bazı



: Dolgu maddesi



: İlaç çozeltisi