

ÖZET

BİR VAJİNAL İMPLANT

5 Buluş, vajinal mantar enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen bir implant ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Vajinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir vajinal implant olup özelliği; ağrıya %5-90 (a/a) oranında etken madde, %10-95 (a/a) oranında vücutta parçalanın polimer ve isteğe bağlanarak en az bir yardımcı madde içermesidir.
2. İstem 1'e göre bir vajinal implant olup özelliği; etken maddenin natamisin olması
3. İstem 2'ye göre bir vajinal implant olup özelliği; 400-600 mg natamisin içermesidir.
4. İstem 1'e göre bir vajinal implant olup özelliği; etken maddenin tiyokonazol olması
5. İstem 4'e göre bir vajinal implant olup özelliği; 225-1750 mg tiyokonazol içermesidir.
6. İstem 1'e göre bir vajinal implant olup özelliği; vücutta parçalanın polimerin poli(D,L-laktid-ko-glikolid) olması
7. İstem 1'e göre bir vajinal implant olup özelliği; yardımcı maddenin mukoadezif polimer ve/veya plastikleştirici madde ve/veya salın profilini değiştirmek amacıyla kullanılan yardımcı madde olması
8. İstem 1'e göre bir vajinal implant olup özelliği; %0-40 (a/a) oranında mukoadezif polimer ve/veya %0-20 (a/a) oranında plastikleştirici madde ve/veya %0-50 (a/a) oranında salın profilini değiştirmek amacıyla kullanılan yardımcı madde içermesidir.
9. İstem 1'e göre bir vajinal implant olup özelliği; mukoadezif polimerin hidroksipropilmetil selüloz (HPMC), karboksimetilselüloz (CMC), hidroksipropilselüloz (HPC), kitozan, karbomer 974P, karbomer 971P veya polikarbofil olması
10. İstem 1'e göre bir vajinal implant olup özelliği; plastikleştirici maddenin polietilen glikol, gliserin, propilen glikol, trietilsitrat, dietilfitalat, tributilsitrat, dibutilfitalat, dibutylseasetat veya triasetin olması
11. İstem 1'e göre bir vajinal implant olup; salın profilini değiştirmek için kullanılan maddenin gliseril monostearat, şeker, laktoz, sodyumklorür, kalsiyum karbonat, magnezyum karbonat, magnezyum hidroksit, suda çözünen bir polimer, hidroksipropilselüloz, polietilenglikol, tripalmitin veya tristearin gibi bir katı lipid olması
12. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir vajinal implantın üretim yöntemi olup özelliği;
 - (i) Önce %5-90 (a/a) oranında etken madde ve %10-95 (a/a) oranında vücutta parçalanın polimerin karıştırılması
 - (ii) İsteğe bağlanarak ekstrüzyon ürünlerinin hazırlanmasında karşılaşılan zorlukların aşmak ve polimerin işlenebilirliğini arttırmak için karışma plastikleştirici madde

ve/veya veya salın profilini değiştirmek amacıyla kullanılan yardımcı madde ve/veya vajinada tutunmasını sağlayan mukoadezif maddenin eklenmesi,

(iii) Bu karışımın implantın elde edilmesi,

işlem adımlarını içermesidir.

- 5 **13.**İstem 12'ye göre yöntem olup özelliği; (iii) numaralı işlem adımı (i) numaralı adımda bahsi geçen maddeler ile isteğe bağlanarak (ii) numaralı adımda bahsi geçen maddelerin karışımının sıcak eriyik ekstruder cihazına beslenerek elde edilen ekstrüzyon ürünlerinin implant olarak kullanılmasıdır.
- 10 **14.**İstem 12'ye göre yöntem olup özelliği; (iii) numaralı işlem adımı (i) numaralı adımda bahsi geçen maddeler ile isteğe bağlanarak (ii) numaralı adımda bahsi geçen maddelerin karışımının sıcak eriyik ekstruder cihazına beslenerek elde edilen ekstrüzyon ürünlerinin enjeksiyon kalıplama yöntemiyle ve özel kalıp kullanılmak suretiyle şekillendirilmesiyle implantın hazırlanmasıdır.
- 15 **15.**İstem 12'ye göre yöntem olup özelliği; (iii) numaralı işlem adımı (i) numaralı adımda bahsi geçen maddeler ile isteğe bağlanarak (ii) numaralı adımda bahsi geçen maddelerin karışımının enjeksiyon kalıplama yöntemiyle implant haline getirilmesidir.
- 16.**İstem 12'ye göre yöntem olup özelliği; sıcak eriyik ekstruderin çalışma sıcaklığının natamisin için 60-110°C'ye ayarlanmasıdır.
- 20 **17.**İstem 12'ye göre yöntem olup özelliği; sıcak eriyik ekstruderin çalışma sıcaklığının tiyokonazol için 50-90°C'ye ayarlanmasıdır.
- 18.**Önceki istemlerden herhangi birine göre bir vajinal implantın vajinal kandidiyazis tedavisinde kullanılmasıdır.

25

30

TARİFNAME

BİR VAJİNAL İMPLANT

5 Buluşun İlgili Olduğu Teknik Alan

Buluş, vajinal mantar enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen bir implant ile ilgilidir.

Buluşla İlgili Tekniğin Bilinen Durumu (Önceki Teknik)

- 10 Vajinit en sık görülen jinekolojik hastalıklardan biridir. Vajinit vakalarının %30-50 oranında kandida enfeksiyonundan kaynaklandığı bilinmektedir. Bu hastaların kadınların 3/4'ünde hayatlarında bir kez, yarısında da birden fazla kez olur.

- 15 Vajinit tedavisinde, sistemik uygulama sonucu antifungal ilaçların gösterdikleri toksisiteden dolayı topikal antifungal tedavi tercih edilmektedir. Antifungal etken madde içeren vajinal ilaç taşıyıcı sistemlerin daha etkili olabilmeleri için enfeksiyon bölgesinde uzun bir süre kalmaları gerekmektedir. Mevcut birçok vajinal ilaç taşıyıcı sistem ile ilgili, kullanıcılardan kabul edilebilirliğinin düşük olması, vajinada tutulmanın kısa süreli olması gibi dezavantajlar bulunmaktadır.

- 20 Vajinal mantar enfeksiyonların tedavisinde kullanılan mevcut ticari preparatlar incelendiğinde, bunların günde bir ya da iki kez uygulanmakta olduğu ve genellikle 3 ila 14 gün arasında tedaviye devam edilmekte olduğu görülmektedir. Ancak, mevcut preparatlarla yapılan tedavide hastaların her gün günde bir ya da iki kez uygulama yapmaları hasta açısından kullanılan zorluğu yaratmakta ve hastanın tedaviyi yarım bırakmasında sebebiyet vermekte, bunun sonucunda da enfeksiyonun tekrarlanma riski ortaya çıkmaktadır.
- 25

Buluşun Kısa Açıklaması ve Amaçları

Buluşa ilişkin vajinal implant aşağıda belirtilen avantajlara sahiptir:

- 5 - Söz konusu vajinal implant, pek çok hasta için uygulama zorluğu oluşturan ve her gün kullanılması gereken formülasyonları bu sakıncaları gidermesi ve dolayısıyla da hasta uyumunu arttırmasından ticarileşmeye açtır.
- Buluşa konu vajinal implant, vajinal kandidiyazis tedavisinde kullanılan pek çok farklı etken madde için kullanılabilir.
- 10 - Buluş konusu vajinal implantların üretiminde konvansiyonel yöntemlerde kullanılan pek çok işlem basamağında ihtiyaç duyulmamakta, sadece bir veya iki cihaz kullanılarak çok daha az işlem basamağı ile üretim sağlanmaktadır.
- Söz konusu vajinal implantların uygulanması oldukça kolaydır.
- Mevcut preparatların vajinal mantar enfeksiyonlarının tedavisinde vajinaya uygulanmak suretiyle günde bir ya da iki kez ve genellikle 3 ile 14 gün arasında kullanılması kaynaklı uygulanma sıklığına buluş konusu vajinal implantlar ortadan kaldırmaktadır. Bu sayede uygulama zorluğundan kaynaklanan hastanın tedaviyi yarım bırakma ihtimalini ve
- 15 bunun sonucunda da enfeksiyonun tekrarlanma riskini ortadan kaldırmaktadır.
- Geliştirilen implant uygulandıktan sonra 20 güne dek salını yapıldığından, her gün uygulama gerektirmez.
- Buluşa konu implantlar vücutta parçalanmayan polimerler kullanılarak hazırlanmış için süre
- 20 sonunda çıkarılması gerekmez.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

- 25 Buluşa konu vajinal implantların üretim yönteminde, vücutta parçalanmayan polimerler, etken madde ve isteğe bağlı olarak en az bir yardımcı madde kullanılarak sıcak eriyik ekstrüzyon yöntemi veya sıcak eriyik ekstrüzyon ve ardından enjeksiyon kalıplama yöntemi veya enjeksiyon kalıplama yöntemi ile sürekli salını yapan vajinal implantlar elde edilir.
- 30 Buluş kapsamında etken madde olarak natamisin ve tiyokonazol kullanılmaktadır. Bu implantların geliştirilmesinde kullanılan polimerin vücutta parçalanmaması dolayısıyla, vajinal implantın hasta

tarafından uygulandıktan sonra çıkarılması gerekmekte ve bu sayede hem kullanımı kolaylığı hem de etkin bir tedavi sağlanmaktadır

Söz konusu vajinal implantın üretim yöntemi aşağıdaki işlem adımlarını içermektedir:

- 5 (i) Önce etken madde (%5-90) ve vücutta parçalanan polimer (%10-95) karıştırılır
- (ii) İsteğe bağlı olarak ekstrüzyon ürünlerinin hazırlanmasında karşılaşılan zorlukları aşmak ve polimerin işlenebilirliğini arttırmak için karışıma plastikleştirici madde ve/veya salın profilini değiştirmek amacıyla kullanılan yardımcı madde ve/veya vajinada tutunmasını sağlamak için mukoadezif madde eklenir,
- 10 (iii) Daha sonra bu karışım sıcak eriyik ekstruder cihazına beslenerek elde edilen ekstrüzyon ürünleri implant olarak kullanılır veya elde edilen bu ekstrüzyon ürünlerinin enjeksiyon kalıplama yöntemiyle ve özel kalıp kullanılarak suretiyle şekillendirilmesiyle implant hazırlanır veya (i) numaralı adımda ve isteğe bağlı olarak (ii) numaralı adımda karıştırılan maddeler enjeksiyon kalıplama yöntemiyle implant haline getirilir.

15

Cihazın çalışma sıcaklığı natamisin için 60-110°C arasında, tiyokonazol için 50-90°C arasında ayarlanmaktadır

- Ekstrüzyon ürünlerinin hazırlanmasında polimer olarak değişik molekül ağırlıklarına sahip (7.000-20 54.000) Poly(D,L-lactit-ko-glikolit) 50:50 ile isteğe bağlı olarak farklı mukoadezif polimerler (hidroksipropilmetil selüloz (HPMC), karboksimetilselüloz (CMC), hidroksipropilselüloz (HPC), kitozan, karbomer 974P, karbomer 971P, polikarbofil vb.) kullanılmaktadır

- Etken madde olarak ise natamisin ve tiyokonazol ayrı ayrı kullanılmaktadır. Geliştirilen vajinal 25 implantlara %5-90 (a/a) oranında etken madde yüklenmektedir. Natamisin ile hazırlanan vajinal implantlar 400-600 mg etken madde içermekte ve 10-20 gün arasında salın yapmaktadır. Tiyokonazol ile hazırlanan vajinal implantlar ise; 225-1750 mg etken madde içermekte ve 3-14 gün arasında salın yapmaktadır

- 30 Buluşta isteğe bağlı olarak kullanılabilecek plastikleştirici maddeler; polietilen glikol (PEG 200 ila PEG 8000 arasında), gliserin, propilen glikol, trietilsitrat, dietilfitalat, tributilsitrat, dibutylfitalat, dibutylsebasetat, triasetin arasından seçilmektedir. Seçilen plastikleştirici

madde/maddeler geliştirilen vajinal implantlara %0-20 oranında eklenmektedir.

- 5 Buluşta salın profilini değiştirmek amacıyla isteğe bağlı olarak kullanılabilecek yardımcı madde/maddeler; gliseril monostearat, şeker, laktoz, sodyumklorür, kalsiyum karbonat, magnezyum karbonat, magnezyum hidroksit, suda çözünen bir polimer (hidroksipropilselüloz, polietilenglikol vb.), tripalmitin veya tristearin gibi bir katı lipid arasından seçilmektedir. Seçilen salın profilini değiştirmek amacıyla kullanılan yardımcı madde/maddeler geliştirilen vajinal implantlara %0-50 oranında eklenmektedir.
- 10 Buluşa konu vajinal implantlar, vajinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere sürekli veya kontrollü salın yapmaktadır. Bu implantlar formülasyon uygulandıktan sonra 20 güne dek salın yapmakta, implantlar bu süre içerisinde vücutta parçalanmaktadır. Söz konusu buluşa ilişkin implantlar özellikle vajinal kandidiyazis tedavisinde kullanılabilir.
- 15 Elde edilen vajinal implant; %5-90 (a/a) etkin madde, %10-95 (a/a) vücutta parçalanan polimer ve isteğe bağlı olarak en az bir yardımcı madde içermektedir. Bu yardımcı maddeler mukoadezif polimer ve/veya plastikleştirici madde ve/veya salın profilini değiştirmek amacıyla kullanılan yardımcı madde olup, buluşa konu vajinal implant isteğe bağlı olarak %0-40 (a/a) mukoadezif polimer ve/veya %0-20 (a/a) plastikleştirici madde ve/veya %0-50 (a/a) salın profilini
- 20 değiştirmek amacıyla kullanılan yardımcı madde içermektedir.

25

30