

ÖZET**LULİKONAZOLÜN TOPİKAL FARMASÖTİK KOMPOZİSYONLARI**

- 5 Mevcut buluş, lulikonazol veya lulikonazolün farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, stereoizomerlerini, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiپیان içeren topikal farmasötik kompozisyonlarla ilgilidir.

ABSTRACT**TOPICAL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF LULICONAZOLE**

- 5 The present invention relates to topical pharmaceutical compositions, comprising luliconazole or pharmaceutically acceptable salts, polymorphs, stereoisomers, solvates, hydrates or esters thereof and at least one pharmaceutically acceptable excipient.

İSTEMLER

- 5 1. Lulikonazol veya lulikonazolün farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, stereoizomerlerini, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyen içeren bir topikal farmasötik kompozisyon olup, özelliği; lulikonazol partiküllerinin d (0.1) değerinin 20 µm'den daha küçük olmasıdır.
- 10 2. İstem 1'e göre topikal farmasötik kompozisyon olup, özelliği; lulikonazol partiküllerinin d (0.1) değerinin 15 µm'den daha küçük, 10 µm'den daha küçük olmasıdır.
3. İstem 1 veya 2'ye göre topikal farmasötik kompozisyon olup, özelliği; lulikonazol partiküllerinin d (0.5) değerinin 30 µm'den daha küçük olmasıdır.
- 15 4. İstem 3'e göre topikal farmasötik kompozisyon olup, özelliği; lulikonazol partiküllerinin d (0.5) değerinin 25 µm'den daha küçük olmasıdır.
5. İstem 1 veya 3'e göre topikal farmasötik kompozisyon olup, özelliği; lulikonazol partiküllerinin d (0.9) değerinin 75 µm'den daha küçük olmasıdır.
- 20 6. İstem 5'e göre topikal farmasötik kompozisyon olup, özelliği; lulikonazol partiküllerinin d (0.9) değerinin 50 µm'den daha küçük olmasıdır.
- 25 7. İstem 1'e göre topikal farmasötik kompozisyon olup, özelliği; bu kompozisyon krem, likit, losyon, emülsiyon, tentür, merhem, sulu jel, yağlı jel, aerosol, toz, şampuan veya sabun formunda olmasıdır.
8. İstem 7'ye göre topikal farmasötik kompozisyon olup, özelliği; bu kompozisyonun krem formunda olmasıdır.
- 30 9. İstem 1'e göre topikal farmasötik kompozisyon olup, özelliği; bu kompozisyon bir yağlı baz, bir emülsifiye edici, bir emülsiyon stabilizatörü, hümeaktan, çözücü ajan, toz bileşeni, polimer bileşeni, adezyon artırıcı, film oluşturucu, pH ayarlayıcı, antioksidan, antiseptik, antimikrobiyal koruyucu, solvent, viskozite artırıcı, ıslatıcı ajan, penetrasyon artırıcı, süspansiyonlaştırıcı ajan, biçim korumak için bir ajan, nemlendirici ajan, cilt koruyucu, soğutucu madde, aroma vericiler, boyar madde, şelatlaştırıcı ajan, lubrikan, kan dolaşım artırıcı, astrenjan, doku onarım artırıcı, antiperspirant, bitkisel ekstrakt
- 35

bileşeni, hayvansal ekstrakt bileşeni veya bunların karışımları içerisinde seçilen en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyen içermesidir.

- 5 10. İstem 9'a göre topikal farmasötik kompozisyon olup, özelliği; yağlı bazın, oleil alkol, stearil alkol, setostearil alkol, setanol, benzil alkol gibi yüksek alkoller; etil asetat, izopropil asetat, bütil asetat, diizopropil adipat, dietilsebakat, izopropil miristat, oktildodesiloleat, oktildodesil miristat, izostearil miristat, lanolin gibi yağ asidi esterleri; hayvansal yağ, zeytinyağı gibi orta zincirli trigliseritler;skualen, jojoba yağı, setaceum, beyaz petrolatum, sıvı parafin, mikrokristalin mum gibi yağ asitleri; 1-mentol, d-kamfor, 10 sineol, geraniyol, limonen, pülegon, timol, apidikolin, forskolin, fitanik asit, fitol gibi terpenler;mentil laktat, krotamiton gibi terpenoidkarboksilatları, dietil eter, izopropil eter, tetrahidrofuran, dioksan, 2-metoksietanol, 1,2-dimetoksietan gibi esterler veya bunların karışımlarını içeren grup içerisinde seçilmiş olmasıdır.
- 15 11. İstem 10'a göre topikal farmasötik kompozisyon olup, özelliği; yağlı bazın izopropil miristat ve orta zincirli trigliseridin kombinasyonu olmasıdır.
- 20 12. İstem 9'a göre topikal farmasötik kompozisyon olup, özelliği; emülsifiye edicinin polioksietilen hidrojenlenmiş hint yağı, setostearil alkol, sorbitan monostearat, sorbitan monopalmitat, gliseril monostearat, sorbitan monolaurat, polioksietilen polioksipropilen blok kopolimeri, orta zincirli trigliseritler, polisorbitatlar, sodyum lauril sülfat, sukroz yağ asidi esteri, lesitin veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmiş olmasıdır.
- 25 13. İstem 12'ye göre topikal farmasötik kompozisyon olup, özelliği; emülsifiye edicinin sorbitan monostearat ve polisorbitatların kombinasyonu olmasıdır.
- 30 14. İstem 9'a göre topikal farmasötik kompozisyon olup, emülsiyon stabilizatörü setostearil alkol gibi yüksek alkoller, akrilik asit polimeri, karboksivinil polimeri, ksantan zımkı gibi polisakkaridler veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmiş olmasıdır.
- 35 15. İstem 14'e göre topikal farmasötik kompozisyon olup, özelliği; emülsiyon stabilizatörünün setostearil alkol olmasıdır.
16. İstem 9'a göre topikal farmasötik kompozisyon olup, özelliği; hümektanlar içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla propilen glikol, heksilen glikol, bütilen glikol, sodyum hiyalüronat, sodyum laktat, sorbitol, gliseriltriasetat veya bunların karışımlarını içermesidir.

17. İstem 16'ya göre topikal farmasötik kompozisyon olup, özelliği; hümektanın propilen glikol olmasıdır.

18. Önceki istemlerden herhangi birine göre topikal farmasötik kompozisyon olup, özelliği; bu kompozisyonun aşağıdakileri içermesidir;

- 5 ağırlıkça %0.5-3 oranında lulikonazol
ağırlıkça %0.1-20 oranında izopropil miristat
ağırlıkça %0.5-25 oranında orta zincirli trigliseritler
ağırlıkça %0.1-20 oranında sorbitan monostearat
ağırlıkça %0.01-15 oranında polisorbat 60
10 ağırlıkça %0.1-20 oranında setostearil alkol
ağırlıkça %1-25 oranında propilen glikol
ağırlıkça %0.01-10 oranında bütillenmiş hidroksitoluen
ağırlıkça %0.005-3 oranında metilparaben
ağırlıkça %0.5-20 oranında benzil alkol
15 gerekli miktarda saf su içermektedir.

19. İstem 18'e göre topikal farmasötik kompozisyon hazırlanması için proses olup, özelliği; aşağıdakileri içermesidir;

- 20 Yağ fazının hazırlanması: (Faz I)
a. oda sıcaklığında lulikonazol ve bütillenmiş hidroksitoluenin benzil alkol içerisinde çözülmesi
b. orta zincirli trigliseritlerin ceketli bir karıştırma tankı içerisinde ısıtılması ve izopropil miristat ile karıştırılması
25 c. sorbitan monostearat eklenmesi ve karıştırılması
d. ilk olarak hazırlanan benzil alkol solüsyonunun eklenmesi ve karıştırılması

Sulu faz içeriğinin hidrasyonu: (Faz II)

- a. saf suyun ayrı bir ceketli karıştırma tankı içerisinde ısıtılması
30 b. metilparaben eklenmesi ve çözmek için karıştırılması
c. polisorbat 60 eklenmesi ve çözmek için karıştırılması
d. propilen glikol eklenmesi ve çözmek için karıştırılması
e. setostearil alkol eklenmesi ve emülsiyon haline getirmek için karıştırılması

Emülsiyonun oluşturulması:

- a. Faz I ve Faz II'nin emülsiyon oluşturmak için hızlı şekilde çalkalanarak karıştırılması
- b. yağ fazının sulu faz içerisine yavaşça eklenmesi
- c. emülsiyonun oda koşullarına gelene kadar yavaşça soğutulması

5

10

15

20

25

30

35

CLAIMS

- 5 1. A topical pharmaceutical composition comprising luliconazole or a pharmaceutically acceptable salt, polymorph, stereoisomer, solvate, hydrate or ester thereof wherein the particles of luliconazole have d (0.1) value less than 20 μm and at least one pharmaceutically acceptable excipient.
- 10 2. The topical pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the particles of luliconazole have d (0.1) value less than 15 μm , less than 10 μm .
3. The topical pharmaceutical composition according to claim 1 or 2, wherein the particles of luliconazole have d (0.5) value less than 30 μm .
- 15 4. The topical pharmaceutical composition according to claim 3, wherein the particles of luliconazole have d (0.5) value less than 25 μm .
5. The topical pharmaceutical composition according to claim 1 or 3, wherein the particles of luliconazole have d (0.9) value less than 75 μm .
- 20 The topical pharmaceutical composition according to claim 5, wherein the particles of luliconazole have d (0.9) value less than 50 μm .
- 25 6. The topical pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the composition is in the form of cream, liquid, lotion, emulsion, tincture, ointment, aqueous gel, oily gel, aerosol, powder, shampoo or soap.
7. The topical pharmaceutical composition according to claim 6, wherein the composition is in the form of a cream.
- 30 8. The topical pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the composition comprising at least one pharmaceutically acceptable excipient which is selected from an oily base, an emulsifier, an emulsion stabilizer, humectant, solubilizing agent, powder component, polymer component, adhesion improver, film former, pH adjuster, antioxidant, antiseptic, antimicrobial preservative, solvent, viscosity enhancer, wetting agent, penetration enhancer, suspending agent, agent for maintaining shape, moisturizing agent, skin protector, algefacient, flavor, colorant, chelating agent, lubricant, blood circulation promoter, astringent, tissue repair
- 35

promoter, antiperspirant, plant extraction component, animal extraction component or mixtures thereof.

- 5 9. The topical pharmaceutical composition according to claim 8, wherein the oily base is selected from the group comprising higher alcohols such as oleyl alcohol, stearyl alcohol, cetostearyl alcohol, cetanol, benzyl alcohol and the like, fatty acid esters such as ethyl acetate, isopropyl acetate, butyl acetate, diisopropyl adipate, diethyl sebacate, isopropyl myristate, octyldodecyl oleate, octyldodecyl myristate, isostearyl myristate, lanolin and the like, medium-chain triglycerides such as beef fat, olive oil,

10 fatty acid such as squalene, jojoba oil, cetaceum, white petrolatum, liquid paraffin, microcrystalline wax, terpenes such as 1-menthol, d-camphor, cineol, geraniol, limonene, pulegone, thymol, aphidicolin, forskolin, phytanic acid, phytol and the like, carboxylates of terpenoids such as menthyl lactate and the like, crotamiton, esters

15 such as diethyl ether, isopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, 2-methoxyethanol, 1,2-dimethoxyethane or mixtures thereof.
10. The topical pharmaceutical composition according to claim 9, wherein the oily base is combination of isopropyl myristate and medium-chain triglyceride.
- 20 11. The topical pharmaceutical composition according to claim 8, wherein the emulsifier is selected from the group comprising polyoxyethylene hydrogenated castor oil, cetostearyl alcohol, sorbitan monostearate, sorbitan monopalmitate, glyceryl monostearate, sorbitan monolaurate, polyoxyethylene polyoxypropylene block copolymer, medium-chain triglycerides, polysorbates, sodium lauryl sulfate, sucrose

25 fatty acid ester, lecithin or mixtures thereof.
12. The topical pharmaceutical composition according to claim 11, wherein the emulsifier is combination of sorbitan monostearate and polysorbates.
- 30 13. The topical pharmaceutical composition according to claim 8, wherein the emulsion stabilizer is selected from the group comprising higher alcohols such as cetostearyl alcohol, acrylic acid polymer, carboxyvinyl polymer, polysaccharides such as xanthan gum or mixtures thereof.
- 35 14. The topical pharmaceutical composition according to claim 13, wherein the emulsion stabilizer is cetostearyl alcohol .

15. The topical pharmaceutical composition according to claim 8, wherein the humectants may include but not limited to propylene glycol, hexylene glycol, butylene glycol, sodium hyaluronate, sodium lactate, sorbitol, glyceryl triacetate or mixtures thereof.

5 16. The topical pharmaceutical composition according to claim 15, wherein the humectant is propylene glycol.

17. The topical pharmaceutical composition according to any preceding claims, wherein the composition comprises;

0.5-3% by weight of luliconazole

10 0.1-20% by weight of isopropyl myristate

0.5-25% by weight of medium-chain triglycerides

0.1-20% by weight of sorbitan monostearate

0.01-15% by weight of polysorbate 60

0.1-20% by weight of cetostearyl alcohol

15 1-25% by weight of propylene glycol

0.01-10% by weight of butylated hydroxytoluene

0.005-3% by weight of methylparaben

0.5-20% by weight of benzyl alcohol

q.s. purified water

20

18. The process for preparation of the topical pharmaceutical composition according to claim 17, wherein the process comprising the following steps:

Preparation of the oil phase: (Phase I)

25 a. dissolving luliconazole and butylated hydroxytoluene in benzyl alcohol at room temperature

b. heating medium-chain triglycerides in a jacketed mixing tank and mixing with isopropyl myristate

c. adding sorbitan monostearate and stirring

30 d. adding firstly prepared benzyl alcohol solution and mixing

Hydration of aqueous phase ingredients: (Phase II)

a. heating purified water in a separate jacketed mixing tank

b. adding methylparaben and stirring to dissolve

35 c. adding polysorbate 60 and stirring to dissolve

d. adding propylene glycol and stirring to dissolve

- e. adding cetostearyl alcohol and stirring to emulsify

Forming the emulsion:

- a. Phase I and Phase II are blending under vigorous agitation to form the emulsion
- b. adding the oil phase into the aqueous phase slowly
- c. cooling the emulsion slowly to the room conditions

5

10

15

20

25

30

35

TARİFNAME

LULIKONAZOLÜN TOPIKAL FARMASÖTİK KOMPOZİSYONLARI

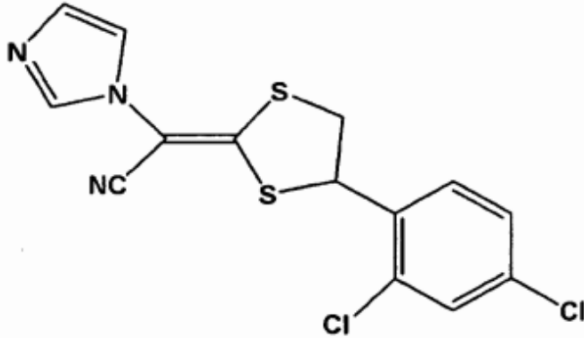
5

Teknik Alan

Mevcut buluş, d (0.1) değeri 20 µm'den daha küçük olan lulikonazol veya lulikonazolün farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, stereoizomerlerini, solvatlarını, 10 hidratlarını veya esterlerini ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içeren topikal farmasötik kompozisyonlarla ilgilidir.

Tekniğin Bilinen Durumu

Lulikonazol, azol sınıfında bulunan bir antimikotik ajandır. Lulikonazolün kimyasal adı 15 (-)-(E)-((4R)-4-(2,4-diklorofenil)-1,3-ditiyolan-2-iliden)(1H-imidazol-1-il)asetonitril olup, kimyasal yapısı Formül 1'de gösterilmektedir.



20

Formül 1: Lulikonazol

Lulikonazol ilk olarak, lulikonazol ve lulikonazol içeren farmasötik kompozisyonların hazırlanması için sentetik bir yaklaşımı açıklayan WO97/02821 (Nihon Nohyaku) patentinde 25 açıklanmıştır. Bahsedilen patentte açıklanan proses, Trikofiton rubrum ve Trikofiton mentagrofites gibi trikofiton türlerine karşı, kendisinin rasemik karışımlarına kıyasla birkaç kat daha yüksek antifungal aktiviteye sahip olduğu gösterilen (-)-(E)-((4R)-4-(2,4-diklorofenil)-1,3-ditiyolan-2-iliden)(1H-imidazol-1-il)asetonitril sağlamaktadır.

30

Lulikonazol řu anda Amerika Birleşik Devletlerinde, topikal uygulama için beyaz krem içerisinde %1 lulikonazol içeren Luzu cream, 1% markasıyla piyasada bulunmaktadır. Luzu cream, 1%, 18 yaş ve üzeri hastalarda Trikofiton rubrum ve Epidermofiton flokossum doorganizmalarının neden olduğu parmak arası ayak mantarı, kasık mantarı ve vücut mantarının topikal tedavisinde endikedir.

Tekniğin bilinen durumunda, lulikonazol veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının, polimorflarının, stereoizomerlerinin, solvatlarının, hidratlarının veya esterlerinin farklı dozaj formlarında birçok formülasyonunu açıklayan birtakım patentler ve başvurular mevcuttur.

Lulikonazol içeren kremler ve diğerk likit formülasyonlar, ağırlıkça yaklaşık %0.5 ile yaklaşık %5 arasında lulikonazol içerecek şekilde tanımlanmıştır. Bkz. örneğin ABD Patent Yayını No. US2009/0137651, yayın tarihi 28 Mayıs 2009; US2009/0076109, yayın tarihi 19 Mart 2009; ve US2009/0030059, yayın tarihi 29 Ocak 2009.

5 900 488 A numaralı ABD Patentinde, lulikonazol, benzil alkol, etanol, propilen glolik ve bir jelleştirici ajan içeren bir formülasyon açıklanmaktadır.

Önceki teknikten bilindiğı üzere, lulikonazol, fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan, suda az çözünen sentetik bir imidazol türevidir. EP patenti 2 895 165 B1, lulikonazol ve lulikonazolün çözünlülüğünü arttırmak amacıyla birkaç karbon atomu veya 1 ile 4 arasında karbon atomu içeren kısa zincirli bir alkolden oluşan bir kristal ortaya koymaktadır.

Teknikte, yüksek çözünlülüğre, yüksek biyoyararlanıma ve özellikle uzun süreli stabiliteye sahip olan, geliştirilmiş topikal lulikonazol kompozisyonları sağlanmasına dair hala bir ihtiyaç söz konusudur.

Buluşun Detaylı Açıklaması

Mevcut buluşun esas amacı, d (0.1) değeri 20 µm'den daha küçük olan lulikonazol veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, stereoizomerlerini, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini ve en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içeren, iyi çözünlülüğre ve yüksek stabiliteye sahip topikal farmasötik kompozisyonların sağlanmasıdır.

Mevcut buluşun başka bir amacı, yüksek biyoyararlanıma sahip stabil bir lulikonazol formülasyonunun elde edilmesidir.

5 Bu buluşun başka bir amacı, yukarda bahsedilen tekniğin önceki durumundaki sorunların üstesinden gelen ve ilave avantajlara sahip olan, yüksek çözünürlük sağlayan belli bir oranda iyi bir partikül büyüklüğü seçiminin sağlanmasıdır.

10 Önceki teknikte bilindiği üzere, lulikonazol kolaylıkla polimorfik geçişler sergilemektedir. Farklı polimorflar ürünün çözünürlüğünde ve dolayısıyla biyoyararlanımında ve stabilitesinde farklara yol açabilmektedir. Stabil ürünler üretimleri esnasında ve raf ömrü boyunca polimorfik dönüşüm geçirmemelidir.

15 Önceki tekniğe ait bu sorunların üstesinden gelmek amacıyla mevcut buluşta, farmasötik kompozisyonun içerik tekdüzeliğine, biyoyararlanıma ve uzun süreli stabiliteye ve bunların yanı sıra çözünürlüğe sahip olmasını sağlayan, $d(0.1)$ değeri 20 μm 'den daha küçük olan lulikonazol partikülleri geliştirdik.

20 Lulikonazolün partikül büyüklüğü dağılımı, buluş konusu kompozisyonun niteliği açısından anlamlı bir rol oynamaktadır. Burada kullanıldığı üzere, "partikül büyüklüğü dağılımı", lazer kırınım yöntemi (Malvern analizi) gibi geleneksel olarak kabul edilmiş herhangi bir yöntemle test edilen kümülatif hacim büyüklük dağılımı anlamına gelmektedir.

25 Mevcut buluşun bir uygulamasında, lulikonazolün partikül büyüklüğü dağılımı, lazer kırınımı kullanan geleneksel bir yöntem olan Malvern® Partikül Büyüklüğü Analizörü ile ölçülmektedir. Malvern® ile partikül büyüklüğü dağılımı ölçülürken, uygun miktarda antifungal ajan tercihen su ile birlikte bir plakaya konmaktadır. Antifungal ajan partikülleri buradan ölçüm haznesine doğru akarak, büyüklüğü lazer kırınımı ile ölçülmektedir.

30 Lazer kırınımı, dağıtılmış bir partikülat numunesinden geçen lazer demeti şeklinde saçılan ışığın şiddetindeki açısal değişimi ölçerek partikül büyüklüğü dağılımlarını ölçmektedir. Büyük partiküller, lazer demetine göre küçük açılarda ışık saçarken küçük partiküller büyük açılarda ışık saçmaktadır. Ardından, saçılımın oluşmasını sağlayan partiküllerin büyüklüğünü hesaplamak amacıyla, açısal saçılım şiddeti verileri analiz edilmektedir. Partikül büyüklüğü, hacme eşdeğer küre çapı olarak bildirilmektedir.

Bu ölçüm yöntemine göre, “d (0.1)” ifadesi, partikül hacmince %10'un daha ince olduğu büyüklüğü, “d (0.5)” ifadesi, partikül hacmince %50'nin daha ince olduğu büyüklüğü ve “d (0.9)” ifadesi, partikül hacmince %90'ın daha ince olduğu büyüklüğü belirtmektedir.

- 5 Şaşırtıcı şekilde, partikül büyüklüğü dağılım değerlerinin spesifik seçilimlerinin kullanılmasının, özellikle 20 µm'den daha küçük bir d (0.1) değerine sahip lulikonazol partiküllerinin kompozisyon çözünürlüğünü arttırdığı bulunmuştur.

10 Bu uygulamaya göre, topikal farmasötik kompozisyon, 20 µm'den daha küçük, 15 µm'den daha küçük, 10 µm'den daha küçük bir d (0.1) değerine sahip lulikonazol partikülleri içermektedir.

Bu uygulamaya göre, lulikonazol partikülleri, 30 µm'den daha küçük, 25 µm'den daha küçük, 15 µm'den daha küçük bir d (0.5) değerine sahiptir.

- 15 Bu uygulamaya göre, lulikonazol partikülleri, 75 µm'den daha küçük, 50 µm'den daha küçük, 35 µm'den daha küçük bir d (0.9) değerine sahiptir.

20 Mevcut buluşun başka bir amacı, emülsiyon formu elde etmek amacıyla yağ fazının ve su fazının homojen olarak karıştırılmasıdır. Böylece lulikonazol, çözünürlüğü arttırmak amacıyla uygun bir alkol içerisinde çözülerek, yağ fazı içerisinde dağılmış olacaktır.

Uygulamaya göre, topikal farmasötik kompozisyon krem, likit, losyon, emülsiyon, tentür, merhem, sulu jel, yağlı jel, aerosol, toz, şampuan, sabun veya bunların kombinasyonları şeklinde uygulanmaktadır.

25

Uygulamaya göre, bahsedilen farmasötik kompozisyon tercihen krem şeklinde uygulanmaktadır.

30 Mevcut buluşa ait fungal dermatit için terapötik ajan tercihen bir hastanın cildinde etkilenen yere uygulanmaktadır.

35 Mevcut buluşun kompozisyonu, yukarıda bahsedilen etken maddenin yanı sıra, bir yağlı baz, bir emülsifiye edici, bir emülsiyon stabilizatörü içermektedir ve ayrıca hümeaktan, çözücü ajan, antioksidan, antiseptik, antimikrobiyal koruyucu, solvent, viskozite arttırıcı, ıslatıcı ajan, penetrasyon arttırıcı, süspansiyonlaştırıcı ajan, toz bileşeni, polimer bileşeni, adezyon arttırıcı, film oluşturunucu, pH ayarlayıcı, biçim korumak için bir ajan, nemlendirici ajan, cilt koruyucu, soğutucu madde, aroma vericiler, boyar madde, şelatlaştırıcı ajan, lubrikan, kan dolaşım

arttırıcı, astrenjan, doku onarım arttırıcı, antiperspirant, bitkisel ekstrakt bileşeni, hayvansal ekstrakt bileşeni veya bunların karışımlarını içerebilir.

Uygun yağlı baz, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, oleil alkol, stearil alkol, setostearil alkol, setanol, benzil alkol gibi yüksek alkoller veya bunların karışımlarını, etil asetat, izopropil asetat, bütil asetat, diizopropil adipat, dietil sebakat, izopropil miristat, oktil dodesiloleat, oktildodesil miristat, izostearil miristat, lanolin gibi yağ asidi esterleri veya bunların karışımlarını, hayvansal yağ, zeytinyağı gibi orta zincirli trigliseritler veya bunların karışımlarını, skualen, jojoba yağı, setaceum, beyaz petrolatum, sıvı parafin, mikrokristalin mum gibi yağ asitlerini, 1-mentol, d-kamfor, sineol, geraniyol, limonen, pülegon, timol, apidikolin, forskolin, fitanik asit, fitol gibi terpenler veya bunların karışımlarını, mentil laktat, krotamiton gibi terpenoidkarboksilatlarını, dietil eter, izopropil eter, tetrahidrofuran, dioksan, 2-metoksietanol, 1,2-dimetoksietan gibi esterler içerebilir. Tercih edilenler yağ asidi esterleri ve orta zincirli trigliseritler, daha fazla tercih edilenler diizopropil adipat, dietilsebakat ve orta zincirli trigliseritler ve özellikle tercih edilenler ise izopropil miristat ile orta zincirli trigliseritlerin bir kombinasyonudur.

Uygun emülsifiye edici maddeler içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, polioksietilen hidrojenlenmiş hint yağı, setostearil alkol, sorbitan monostearat, sorbitan monopalmitat, gliseril monostearat, sorbitan monolaurat, polioksietilen polioksipropilen blok kopolimeri, orta zincirli trigliseritler, polisorbitatlar (polisorbitatlar yağ asidi türü farklı olan yağ asidi polioksietilen sorbitanlardır ve örnekleri içerisinde polisorbitat 60 (diğer adıyla sorbitan polioksietilen monostearat (20E.O.)), polisorbitat 40, Tween 40, polioksietilen sorbitan monopalmitat bulunur), sodyum lauril sülfat, sukroz yağ asidi esterleri, lesitin veya bunların karışımları bulunabilir. Emülsifiye edici madde kombinasyon halinde sorbitan monostearat ve polisorbitatlar içermektedir. Bu polisorbitatlar içerisinde polisorbitat 60 özellikle tercih edilmektedir.

Uygun emülsiyon stabilizatörleri içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, setostearil alkol vb. yüksek alkoller, akrilik asit polimeri, karboksivinil polimeri, ksantan zatkı gibi polisakkaridler veya bunların bir kıvamlaştırıcı etkiye, bir film oluşturuucu etkiye, adezyon arttırıcı etkiye ve başka etkilere sahip kombinasyonları bulunabilir. Özellikle tercih edilen emülsiyon stabilizatörü setostearil alkoldür.

Uygun hümektanlar içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, propilen glikol, heksilen glikol, bütilen glikol, sodyum hiyalüronat, sodyum laktat, sorbitol, gliseril triasetat veya bunların karışımları bulunabilir.

Uygun çözücü ajanlar içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, suda az çözünen bileşenleri çözebilen suda çözünen bileşenler bulunabilir. Bu bileşenin örnekleri içerisinde Polisorbat 60, sorbitan monostearat; propilen glikol, 1,3-bütillen glikol, gliserol gibi polivalan alkoller; metil etil keton gibi düşük molekül ağırlıklı ketonlar, sikloheksanon, makrogoller veya bunların karışımları bulunmaktadır.

Uygun antioksidanlar içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, bütillenmiş hidroksitoluen (BHT), bütildihidroksianisol (BHA), α -tokoferol, eritorbik asit, sodyum piro sülfid, sodyum askorbat veya bunların karışımları bulunabilir.

Uygun antiseptikler veya antimikrobiyal koruyucular içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, metilparaben gibi parabenler, benzil alkol, propilen glikol, sodyum dehidroasetat, sorbik asit veya bunların karışımları bulunabilir.

Uygun solventler veya kosolventler içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, benzil alkol etil alkol, polietilen glikol, propilen glikol, izopropil alkol, izopropil miristat, orta zincirli trigliseritler, gliserin, sorbitol, saf su veya bunların karışımları bulunabilir.

Mevcut buluşun uygulamasına göre, bir hümeaktan ve/veya kosolvent olarak propilen glikol kullanımı kremin su tutma kapasitesini ve stabilitesini arttırmıştır.

Uygun viskozite arttırıcılar içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, setostearil alkol, gliserin, sodyum karboksil metil selüloz, dekstran, selüloz ve türevleri, kitosan, karbomer veya bunların karışımları bulunabilir.

Uygun ıslatıcı ajanlar içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, polisorbat 60, sorbitan monostearat, sodyum lauril sülfat, polioksietilen alkil eter, polisorbat 80, kremofor RH 40 veya bunların karışımları bulunabilir.

Uygun penetrasyon arttırıcılar içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, propilen glikol dikaprilat/dikaprat, izopropil miristat, azonlar, yağ asitleri ve alkoller, terpenler, terpenoidler, oksazolidinonlar, bütill stearat, C12-C15 alkil benzoat, setil palmyat, di- izopropil adipat, di-etilhekzil adipat, kaprilik/kaprik trigliserit, izosetil stearat, izopropil palmitat, lauril laktat, miristil miristat, etilhekzilkokoat, etilhekzilhidroksistearat, etilhekzil palmitat, etilhekzilpelargonat, etilhekzil stearat, di-etilhekzil süksinat, PPG- 2 miristil eter propiyonat, pentaeritritiltetraizostearat, pentaeritritiltetrakaprilat, pentaeritritiltetrakaprat, setil esterler, izotridesilizononanoat, stearil heptanoat, steril kaprilat veya bunların karışımları bulunabilir,

tercihen penetrasyon arttırıcılar propilen glikol dikaprilat/dikaprat, setearil etilhekzanoat ve izopropil miristat veya bunların karışımlarıdır.

5 Mevcut buluşun uygulamasına göre, izopropil miristat yüksek cilt penetrasyonuna sahip bir yağ fazı ajanıdır.

10 Uygun süspansiyonlaştırıcı ajanlar içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, akasya, bentonit, sodyum karboksimetil selüloz, guar zımkı, agar, ksantan zımkı, sodyum aljinat, orta zincirli trigliseritler, hipromelloz, jelatin, metilselüloz, sodyum nişasta glikolat veya bunların karışımları bulunabilir.

15 Uygun toz bileşenler, özellikle organik veya inorganik tozlar, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, çinko oksit, titanyum oksit, magnezyum stearat, talk, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, silisik anhidrit, silisik hidrit, magnezyum silikat, kaolin, aerosil, asit kili, mika, mısır nişastası, alüminyum metasilikat veya bunların karışımlarını içerebilir.

20 Uygun polimer bileşenler içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, akrilik asit polimeri, karboksivinil polimeri, ksantan zımkı gibi polisakkaridler; polipeptidler veya bunların karışımları bulunabilir.

25 Uygun adezyon arttırıcılar içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, setostearil alkol gibi yüksek alkoller; akrilik asit polimeri, karboksivinil polimeri; ksantan zımkı gibi polisakkaridler; polipeptidler veya bunların karışımları bulunabilir.

30 Uygun film oluşturuıcı ajanlar içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla setostearil alkol gibi yüksek alkoller, akrilik asit polimeri, karboksivinil polimeri, ksantan zımkı gibi polisakkaridler; polipeptidler; kolloidon, polivinilpirolidon, polivinil alkol, nitroselüloz gibi selülozlar veya bunların karışımları bulunabilir.

35 Uygun pH ayarlayıcılar içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, sitrik asit, laktik asit, tartarik asit, stearik asit, palmitik asit, oleik asit gibi organik asitler, sodyum pirofosfat gibi organik asit tuzları, sodyum hidroksit gibi inorganik bazlar, diizopropanolamin, trietanolamin gibi organik aminler veya bunların karışımları bulunabilir.

Uygun stabilizatörler içerisinde, bununla sınırlı olmamak kaydıyla EDTA-2Na bulunabilir.

Uygun biçim koruyucu ajanlar içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla bitkisel kaynaklı dekstrin sakkaroz esteri veya bunların karışımları bulunabilir.

5

Uygun nemlendirici ajanlar içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, setostearil alkol, izopropil miristat; sodyum hiyalüronat, sodyum kondroitin sülfat, glikoziltrehaloz, ksilitol, sorbitol gibi sakkaridler; kollajen, arjinin, hidrolize ipek, serisin, sodyum laktat gibi proteinler ve amino asitler veya bunların karışımları bulunabilir.

10

Uygun cilt koruyucular içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla sodyum riboflavin fosfat, magnezyum askorbil fosfat, siyanokobalamin gibi vitamin türevleri; glukozil rutin gibi polifenoller; hidroksiprolin veya onun hidroksiprolin, dipalmitoil hidroksiprolin, seramid, aminokaproik asit gibi bir türevi; stearoksi metil polisiloksan, trimetilsiloksisilikat gibi siloksan türevleri; serebrosidler gibi glikolipidler veya bunların karışımları bulunabilir.

15

Uygun soğutucu maddeler içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla nane (1-mentol), kamfor, etanol, okaliptüs yağı bulunabilir.

20

Uygun aroma vericiler içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla mentol, nane, tarçın, çikolata, vanilin ve vişne, portakal, çilek, üzüm, siyah kuşüzümü, ahududu, muz, kırmızı meyveler, yabani meyveler gibi meyve esansları veya bunların karışımları bulunabilir.

25

Uygun boyar madde özellikle sınırlı değildir ve örneğin, Red No. 202, demir oksit olabilir.

Uygun şelatlaştırıcı ajanlar içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla EDTA-2Na (edetat), tetrasodyum etidronat, pentasodyum trifosfat, pentasodyum pentetat bulunabilir.

30

Uygun lubrikanlar içerisinde silika, kalsiyum stearat ve magnezyum stearat bulunabilir.

Uygun kan dolaşım arttırıcılar içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, benzil nikotin, heparin analogu madde, acı biber bulunabilir.

35

Uygun astrenjanlar içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, alüminyum klorür, aldioksa bulunabilir.

Uygun doku onarım arttırıcılar içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, alüminyum klorohidroksi allantoinat, lizozom klorür bulunabilir.

5 Uygun antiperspirantlar içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla alüminyum, zirkonyum veya çinkonun alüminyum tuzu, zirkonyum tuzu gibi inorganik tuzları ve organik tuzları veya kompleksleri ve bunların karışımları, sitrik asit, laktik asit, kojik asit ve mentol bulunabilir.

10 Uygun bitkisel ekstrakt bileşenleri içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla aloe ekstraktı, Scutellaria baicalensis kök ekstraktı, dut ekstraktı, Prunus persica yaprağı ekstraktı, Gardenia florida yaprağı ekstraktı, Eleutherococcus ekstraktı, Phellodendron kabuk ekstraktı, Hypericum perforatum ekstraktı, pirinç parlatma ekstraktı, yeşil çay ekstraktı, meyan ekstraktı, alg ekstraktı, karanfil ekstraktı, Japon melekotu kök ekstraktı, acı biber ekstraktı, biberiye yaprağı ekstraktı bulunabilir.

15 Uygun hayvansal ekstraktlar içerisinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla bitki kurdu ekstraktı, arı sütü ekstraktı bulunabilir.

Mevcut buluşun uygulamasına göre, kompozisyon: toplam formülasyonda ağırlıkça %0.5 ile %3 arasında, tercihen yaklaşık %1 oranında lulikonazol veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, stereoizomerlerini, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini; 20 toplam formülasyonda ağırlıkça %0.1 ile %20 arasında izopropil miristat; toplam formülasyonda ağırlıkça %0.5 ile %25 arasında orta zincirli trigliseridler; toplam formülasyonda ağırlıkça %0.1 ile %20 arasında sorbitan monostearat, toplam formülasyonda ağırlıkça %0.01 ile %15 arasında polisorbitat 60; toplam formülasyonda ağırlıkça %0.1 ile %20 arasında setostearil alkol, toplam formülasyonda ağırlıkça %1 ile %25 arasında propilen glikol; toplam 25 formülasyonda ağırlıkça %0.01 ile %10 arasında bütillenmiş hidroksitoluen; toplam formülasyonda ağırlıkça %0.005 ile %3 arasında metilparaben; toplam formülasyonda ağırlıkça %0.5 ile %20 arasında benzil alkol ve gerekli miktarda saf su içermektedir.

30

35

Örnek 1: Lulikonazol topikal krem

İçindekiler	ağırlıkça %
lulikonazol	0.5-3
izopropil miristat	0.5-10
orta zincirli trigliseritler	1-20
sorbitan monostearat	0.5-15
polisorbat 60	0.1-10
setostearil alkol	0.5-12
propilen glikol	5-20
bütillenmiş hidroksitoluen	0.1-5
metilparaben	0.01-1
benzil alkol	1-15
saf su	%100'e kadar gerekli miktar
Toplam	100

Örnek 1 için proses

- 5 Örnek 1'deki topikal farmasötik kompozisyonun hazırlanması için proses, aşağıdaki adımları içermektedir.

Yağ fazının hazırlanması: (Faz I)

- 10 a. bir solüsyon hazırlamak üzere oda sıcaklığında sırasıyla lulikonazol ve bütillenmiş hidroksitoluenin benzil alkol içerisinde çözülmesi
- b. orta zincirli trigliseritlerin ceketli bir karıştırma tankı içerisinde 75 °C sıcaklığa kadar ısıtılması ve izopropil miristat ile karıştırılması
- c. sorbitan monostearat eklenmesi ve 75 °C'de karıştırılması
- d. ilk olarak hazırlanan benzil alkol solüsyonunun eklenmesi ve 75 °C'de karıştırılması

15 Sulu faz içeriğinin hidrasyonu: (Faz II)

- a. saf suyun ayrı bir ceketli karıştırma tankı içerisinde 75 °C sıcaklığa kadar ısıtılması
- b. metilparaben eklenmesi ve çözmek için 75 °C'de karıştırılması
- c. polisorbat 60 eklenmesi ve çözmek için 75 °C'de karıştırılması
- d. propilen glikol eklenmesi ve çözmek için 75 °C'de karıştırılması
- 20 e. setostearil alkol eklenmesi ve emülsiyon haline getirmek için 75 °C'de karıştırılması

Emülsiyonun oluşturulması:

- Faz I ve Faz II'nin emülsiyon oluşturmak için hızlı şekilde çalkalanarak karıştırılması
- yağ fazının sulu faz içerisine yavaşça eklenmesi
- emülsiyonun oda koşullarına gelene kadar yavaşça soğutulması

5

Örnek 2: Lulikonazol topikal krem

İçindekiler	ağırlıkça %
lulikonazol	1
izopropil miristat	1-5
orta zincirli trigliseritler	5-10
sorbitan monostearat	1-10
polisorbat 60	0.5-5
setostearil alkol	1-10
propilen glikol	7-15
bütillenmiş hidroksitoluen	0.5-3
metilparaben	0.1-0.5
benzil alkol	3-10
saf su	%100'e kadar gerekli miktar
Toplam	100.0

Örnek 2 için proses

- Örnek 2'deki topikal farmasötik kompozisyonun hazırlanması için bir proses, aşağıdaki adımları içermektedir.

Yağ fazının hazırlanması: (Faz I)

- bir solüsyon hazırlamak üzere oda sıcaklığında sırasıyla lulikonazol ve bütillenmiş hidroksitoluenin benzil alkol içerisinde çözülmesi
- orta zincirli trigliseritlerin ceketli bir karıştırma tankı içerisinde 75 °C sıcaklığa kadar ısıtılması ve izopropil miristat ile karıştırılması
- sorbitan monostearat eklenmesi ve 75 °C'de karıştırılması
- ilk olarak hazırlanan benzil alkol solüsyonunun eklenmesi ve 75 °C'de karıştırılması

20

Sulu faz içeriğinin hidrasyonu: (Faz II)

- a. saf suyun ayrı bir ceketli karıştırma tankı içerisinde 75 °C sıcaklığa kadar ısıtılması
- b. metilparaben eklenmesi ve çözmek için 75 °C'de karıştırılması
- c. polisorbata 60 eklenmesi ve çözmek için 75 °C'de karıştırılması
- 5 d. propilen glikol eklenmesi ve çözmek için 75 °C'de karıştırılması
- e. setostearil alkol eklenmesi ve emülsiyon haline getirmek için 75 °C'de karıştırılması

Emülsiyonun oluşturulması:

- a. Faz I ve Faz II'nin emülsiyon oluşturmak için hızlı şekilde çalkalanarak karıştırılması
- b. yağ fazının sulu faz içerisine yavaşça eklenmesi
- 10 c. emülsiyonun oda koşullarına gelene kadar yavaşça soğutulması

15

20

25

30

35