

ÖZET
ADAPALEN, BENZOİL PEROKSİT VE SİKATRİZAN GRUBUNDAN BİR AJAN İÇEREN
KOMBİNASYON

- 5 Mevcut buluş, benzoil peroksit, adapalen serbest baz veya adapalenin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve sikatrizan grubundan bir ajan içeren stabil topikal kompozisyonlarla ilgili olup, burada; kompozisyon iki veya daha fazla ve farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyenler içermektedir.

İSTEMLER

1. Benzoil peroksit, adapalen serbest bazı veya adapalenin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve sikatrizan grubundan bir etkin madde içeren stabil bir topikal kompozisyonudur.
5
2. İstem 1'e göre stabil topikal kompozisyon olup, özelliği; sikatrizanın sodyum hiyalüronat, enoksolon, hiyalüronik asit, kalsiyum pantotenat, pantotenik asit, tetrakloro dekaoksit, kadeksomer iyodür, dekstranomer veya dekspantenol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
10
3. İstem 2'ye göre stabil topikal kompozisyon olup, özelliği; sikatrizanın sodyum hiyalüronat olmasıdır.
15
4. İstem 3'e göre stabil topikal kompozisyon olup, özelliği; sodyum hiyalüronat miktarının %0.001 ile %20.0 arasında olmasıdır.
20
5. Önceki istemlerden herhangi birine göre stabil topikal kompozisyon olup, özelliği; söz konusu kompozisyonun yağ fazı veya su fazı veya bunların karışımlarını içermesidir.
25
6. İstem 5'e göre stabil topikal kompozisyon olup, özelliği; söz konusu kompozisyonun "yağ-su" (O/W) veya "su içinde yağ içinde su" (W/O/W) veya "yağ içinde su içinde yağ" (O/W/O) emülsiyonlar formunda olmasıdır.
30
7. İstem 5'e göre stabil topikal kompozisyon olup, özelliği; sodyum hiyalüronatın yağ fazında veya su fazında veya her iki fazda da olmasıdır.
35
8. İstem 7'ye göre stabil topikal kompozisyon olup, özelliği; adapalenin yağ fazında olmasıdır.
40
9. İstem 5'e göre stabil topikal kompozisyon olup, özelliği; benzoil peroksitin su fazında olmasıdır.
45
10. İstem 5'e göre stabil topikal kompozisyon olup, özelliği; yağ fazının su fazına ağırlık oranının 0.2 ile 2.0 arasında olmasıdır.
50
11. İstem 5'e göre stabil topikal kompozisyon olup, özelliği; su fazı miktarının toplam kompozisyona oranının %20.0-80.0 arasında olmasıdır.
55

12. İstem 5'e göre stabil topikal kompozisyon olup, özelliği; toplam kompozisyona oranla yağ faz miktarının %20.0-80.0 arasında olmasıdır.
- 5 13. Önceki istemlerden herhangi birine göre stabil topikal kompozisyon olup, özelliği; söz konusu kompozisyonun jelleştirici maddeler, yağ faz ajanları, nem tutucular, çözücüler, ortak çözücüler, koruyucular, antioksidanlar, yüzey aktif maddeler, pH ayarlayıcı ajanlar, parfümler veya bunların karışımları arasından seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyenler içermesidir.
- 10 14. İstem 13'e göre stabil topikal kompozisyon olup, özelliği; jelleştirici maddenin, karbomer, silyon parafin, poliakrilamid, hidroksipropil selüloz, hidroksietil selüloz, metil selüloz ve hidroksipropilmetil selüloz gibi selülozik polimerler, guar zımkı, hidroksipropil guar zımkı, ksantan zımkı, akasya ve kitre zımkı gibi doğal ve sentetik zımkılar, modifiye nişasta, akrilik asit/etil akrilat kopolimerleri, polimetakrilat kopolimerleri, maleik anhidrit-alkil metilvinileterler ve kopolimerler, oleojeller, trihidroksistearin, alüminyum magnezyum hidroksi stearat, poloksamer, polivinil alkol, polivinil pirolidon, metil hidroksibenzoat, etil hidroksibenzoat, propil hidroksibenzoat, butil hidroksibenzoat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
- 15 15. İstem 13'e göre stabil topikal kompozisyon olup, özelliği; yağ faz ajanlarının, yumuşak parafin, silyon parafin, stearil alkol, etil oleat, badem yağı, palmiye yağı, susam yağı, ayçiçeğı yağı, lanolin, skualen, vizon yağı, setearil izononanoat, diizopropil adipat, izopropil palmitat, kaprilik/kaprik trigliserit, bir uçucu yağ veya uçucu olmayan silikon veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
- 20 16. İstem 15'e göre stabil topikal kompozisyon olup, özelliği; yağ faz ajanının yumuşak parafin ve toplam kompozisyonun ağırlıkça %12.00 ile %54.0 arasında olmasıdır.
- 25 17. Önceki istemlerden herhangi birine göre stabil topikal kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun dozaj formunun jel, çözelti, köpük, losyon, krem, pomad veya sprey olmasıdır.
18. İstem 17'ye göre stabil topikal kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun dozaj formunun jel olmasıdır.
- 30 19. Önceki istemlerden herhangi birine göre stabil topikal kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun;
- Su fazı

- 5
- a) ağırlıkça %0.05-20.0 benzoil peroksit
 - b) ağırlıkça %0.01-8.0 karbomer
 - c) ağırlıkça %0.5-5.0 propilen glikol
 - d) ağırlıkça %0.5-5.0 gliserin
 - e) ağırlıkça %0.0001-5.0 sodyum hidroksit çözeltisi (20 g NaOH/100 ml su)
 - f) ağırlıkça %20.0-60.0 saf su
- 10
- Yağ fazı
 - a) ağırlıkça %0.001-20.0 adapalen serbest baz veya söz konusu serbest bazın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları
 - b) ağırlıkça %0.001-20.0 sodyum hiyalüronat
 - c) ağırlıkça %1.0-30.0 sıvı parafin
 - d) ağırlıkça %5.0-40.0 yumuşak parafin
 - e) ağırlıkça %0.001-5.0 propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat ve sitrik asit karışımı
- 15 içermesidir.

20. Önceki istemlerden herhangi birine göre stabil topikal kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun

- 20
- Su fazı
 - a) ağırlıkça %0.05-20.0 benzoil peroksit
 - b) ağırlıkça %0.01-8.0 karbomer
 - c) ağırlıkça %0.5-5.0 propilen glikol
 - d) ağırlıkça %0.5-5.0 gliserin
 - e) ağırlıkça %0.0001-5.0 sodyum hidroksit çözeltisi (20 g NaOH/100 ml su)
 - f) ağırlıkça %20.0-60.0 saf su
- 25
- Yağ fazı
 - a) ağırlıkça %0.001-20.0 sodyum hiyalüronat
 - b) ağırlıkça %1.0-30.0 sıvı parafin
 - c) ağırlıkça %0.001-5.0 propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat ve sitrik asit karışımı
- 30
- Yağ fazı
 - a) ağırlıkça %0.001-20.0 adapalen serbest baz veya söz konusu serbest bazın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları
 - b) ağırlıkça %5.0-40.0 yumuşak parafin
 - c) ağırlıkça %5.0-40.0 sıvı parafin
- 35

- d) ağırlıkça %0.001-5.0 propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat ve sitrik asit karışımı

içermesidir.

5 21. Önceki istemlerden herhangi birine göre stabil topikal kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun;

• Su fazı

- 10 a) ağırlıkça %0.05-20.0 benzoil peroksit
b) ağırlıkça %0.01-8.0 karbomer
c) ağırlıkça %0.5-5.0 propilen glikol
d) ağırlıkça %0.5-5.0 gliserin
e) ağırlıkça %0.0001-5.0 sodyum hidroksit çözeltisi (20 g NaOH/100 ml su)
f) ağırlıkça %20.0-60.0 saf su

• Su fazı II

- 15 a) ağırlıkça %0.001-20.0 sodyum hiyalüronat
b) ağırlıkça %1.0-30.0 sıvı parafin
c) ağırlıkça %0.001-5.0 propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat ve sitrik asit karışımı
d) ağırlıkça %1.0-40.0 saf su

• Yağ fazı

- 20 a) ağırlıkça %0.001-20.0 adapalen serbest baz veya söz konusu serbest bazın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları
b) ağırlıkça %5.0-40.0 yumuşak parafin
c) ağırlıkça %5.0-40.0 sıvı parafin
25 d) ağırlıkça %0.001-5.0 propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat ve sitrik asit karışımı

içermesidir.

30 22. Önceki istemlerden herhangi birine göre stabil topikal farmasötik formülasyon olup, özelliği; akne vulgaris tedavisinde kullanılmasıdır.

TARİFNAME

ADAPALEN, BENZOİL PEROKSİT VE SİKATRİZAN GRUBUNDAN BİR AJAN İÇEREN KOMBİNASYON

5

Buluşun Alanı

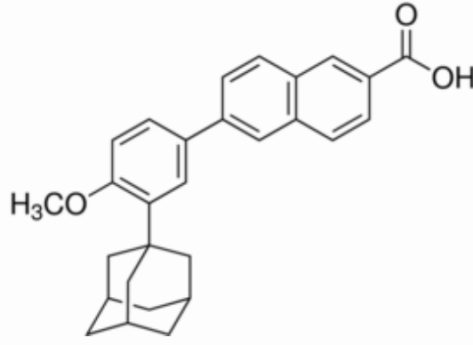
Mevcut buluş, benzoil peroksit, adapalen serbest bazı veya adapalenin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve sikatrizan grubundan bir ajan içeren stabil topikal kompozisyonlarla ilgili olup, burada; kompozisyon iki veya daha fazla faz ve farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyenler içermektedir.

Tekniğin Bilinen Durumu

15 Akne, derinin pilosebaceal yapıların inflamasyona uğrayarak komedon, püstül ve nodül oluşumuna neden olduğu bir deri hastalığıdır. Genel olarak aknenin, pilosebaceal yapının hiperkeratozunun yapının açıklığının tamamen veya kısmen bloke etmesi sonucu sebum, keratin ve Propionibacterium acnes ile dolu komedonlar oluştuğunda ortaya çıktığına inanılmaktadır. Propionibacterium acnes deri üzerinde yaşayan ve sivilcelerin enfeksiyonuna katkıda bulunan bakterilerin adıdır. Pilosebaceal yapılar içinde bulunan P. Acnes kaynaklı metabolik yan ürünlerin veya atıkları, akne lezyonlarının inflamasyonuna neden olduğuna veya katkı sağladığına inanılmaktadır.

Oral ve topikal dozaj formları gibi konvansiyonel akne tedavileri mevcuttur. Oral ilaçlar, tetrasiklin, minosiklin, doksisisiklin ve eritromisin gibi antibiyotikleri içermektedir. Akne tedavisinde kullanılan topikal ajanlar arasında tretinoin ve adapalen gibi retinoidler, sülfür, resorsinol, salisilik asit, benzoil peroksit ve eritromisin, klindamisin veya tetrasiklin gibi antibiyotikler yer almaktadır.

30 Adapalenin kimyasal adı 6- [3- (1-Adamantil) -4-metoksifenil] -2-naftoik asittir, formülü $C_{28}H_{28}O_3$, molekül ağırlığı 412.529 g/mol'dür ve kimyasal yapısı aşağıdaki formül(l)'de gösterilmektedir:

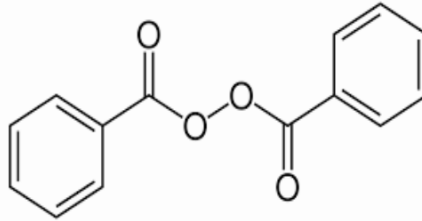


Formül I: Adapalen

Adapalen, retinoid ve anti-inflamatuvar özelliklere sahip bir naftoik asit türevidir. Bu molekül, retinoidlere duyarlı dermatozların ve aknenin topikal tedavisine yönelik gelişimin konusuydu.

Adapalen, Differin® markası altında, %0.1 ağırlık konsantrasyonunda, "alkollü losyon" çözeltisi, sulu jel ve krem formunda satılmaktadır. Bu kompozisyonlarda aknenin tedavi edilmesi amaçlanmaktadır. FR 2837101 numaralı patent başvurusunda akne tedavisi için %0.3 ağırlık konsantrasyonuna sahip adapalen kompozisyonları açıklanmaktadır.

Benzoil peroksitin formülü $C_{14}H_{10}O_4$, ve molekül ağırlığı 242.23 g/mol'dür ve kimyasal yapısı aşağıdaki formül(II)'de gösterilmektedir:



Formül II: Benzoil peroksit

Benzoil peroksit (BPO) akne tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Benzoil peroksit içeren jel veya krem genellikle etkilenen bölgedeki gözeneklere sürülür. Bir keratolitik (gözenekleri tıkayan keratini çözüdüren bir kimyasal) olarak sergilediği terapötik etkiye ek olarak benzoil peroksit, P. acnes'i öldürerek yeni lezyonların oluşmasını da önlemektedir. Benzoil peroksit, güçlü bir oksitleyici olma avantajına sahiptir ve dolayısıyla bakteri direnci oluşturmasını beklenmemektedir.

WO 03/055472 numaralı patent başvurusunda adapalen ve benzoil peroksit içeren stabil farmasötik kompozisyonları açıklanmaktadır.

Önceki teknikte, adapalen ve benzoil peroksit içeren içeren topikal formülasyonların açıldığını birçok patent başvurusu bulunmaktadır. Bununla birlikte, aknenin neden olduğu izlerin giderilmesi ve formülasyonun geliştirilmesi için hala bir yenilik yapılması gerekmektedir.

5

Önceki teknikte adapalen ve benzoil peroksitin alternatif bir kombinasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır. Adapalen ve benzoil peroksit içeren birçok kombinasyon örneği bulunmasına rağmen, bunlardan hiçbirisi sikatrizan grubundan bir ajan içermemektedir. Mevcut başvuruda, sikatrizan grubundan seçilen ajan hızlı ve etkili tedavi sunmak için kullanılmaktadır.

10

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

15 Mevcut buluşun esas amacı, daha az irite edici olan, stabil, hızlı ve etkili tedavi sunan daha gelişmiş kompozisyonlar sunulmasıdır.

Mevcut buluşun diğer bir amacı, hızlı nüfuz eden etkin maddeler ve yeterli uzunlukta saklama ömrü sunulmasıdır.

20

Mevcut buluşun bir başka amacı, tüm problemleri ortadan kaldıran ve ilgili önceki tekniğe ek avantajlar getiren, kolay uygulanabilir bir ürün ile ilgilidir.

25 Spesifikasyon boyunca kullanıldığı şekliyle "adapalen" terimi, yalnızca adapaleni değil, aynı zamanda adapalenin diğer farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu, farmasötik olarak kabul edilebilir solvatlarını, farmasötik olarak kabul edilebilir hidratlarını veya farmasötik olarak kabul edilebilir polimorflarında kapsamaktadır.

30 Bu tarifnamede kullanıldığı şekliyle "sikatrizan" terimi, skar dokusu rejenerasyonunu artırarak iyileşmeyi hızlandırılan bir etkin maddedir.

Bu tarifnamede kullanıldığı şekliyle "jelleştirici madde" terimi, viskozite maddesi, katılaştırıcı veya kıvamlaştırıcı madde ile eş anlamlıdır ve bir polimerik yapı oluşturarak formülasyonun viskozitesini arttıran bir madde anlamına gelir.

35

Akne, çoğunlukla yüz, sırt ve göğüs bölgesini etkileyen non-inflamatuvar lezyonlar, inflamatuvar lezyonlar veya her ikisinin bir karışımı olarak ortaya çıkabilir. Akne skarları, dermal tabaka içinde oluşan inflamasyondan kaynaklanır ve skarlanma, herhangi bir akne formu ile oluşabilir.

5

Günümüzde akne hastalığına yönelik birçok tedavi bulunmaktadır. Bunlardan biri, akne tedavisi için çoğunlukla deriye uygulanan veya oral yoldan alınan antibiyotik tedavisidir. Topikal benzoil peroksit ile antibiyotiklerin birlikte kullanılması tek başına antibiyotik tedavisinden daha etkin olduğu gösterilmiş olup, bu genel bir bilgidir. Bununla birlikte, sikatrizan grubundan bir ajan ile yapılan bu kombinasyon, akne için yeni ve daha etkili bir tedavi olup, ayrıca bu kombinasyon akne skarları da tedavi etmektedir.

10

Mevcut buluşta stabil topikal kompozisyon, benzoil peroksit, adapalen serbest baz veya adapalenin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve sikatrizan grubundan bir etkin madde içermektedir.

15

Mevcut buluşta benzoil peroksit miktarı %0.05 ila %20.0 arasındadır.

Mevcut buluşta adapalen serbest baz veya adapalenin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının miktarı %0.001 ila %20.0 arasındadır.

20

Uygun sikatrizan, sodyum hiyalüronat, enoksolon, hiyalüronik asit, kalsiyum pantotenat, pantotenik asit, tetrakloro dekaoksit, kadeksomer iyodür, dekstranomer, dekspantenol içeren gruptan seçilmektedir. Tercihen sikatrizan ajanı sodyum hiyalüronattır.

25

Sodyum hiyalüronat, hiyalüronik asidin tuz formudur, farklı viskoelastik ve nem çekici özelliklere sahiptir ve insan vücudunda birçok önemli rol oynamaktadır. Doğal oluşumlu bir lubrikandır ve biyolojik olarak geçimli polisakkaritten oluşmaktadır. Mükemmel su tutma özelliğinden dolayı oftalmik ürünlerde kullanılmaktadır.

30

Mevcut buluşta sodyum hiyalüronat miktarı %0.001 ile %20.0 arasında, tercihen %0.001 ile %10.0 arasındadır.

Şaşırtıcı bir şekilde, bu oranlarda etkin madde içeren kombinasyonun, düşük dozlarda dahi etkin madde aktivitesi üzerinde sinerjik bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Kompozisyon, akne vulgarisin topikal tedavisinde kullanılmaya yöneliktir.

35

5 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, stabil topikal kompozisyon, yağ fazı, su fazı veya bunların karışımlarını içermektedir. Kompozisyon tercihen yağ fazı– su fazı (yağ-su, O/W) veya su fazı içinde yağ fazında su fazı (su-içinde yağ-içinde-su) (W/O/W) veya yağ fazı içinde su fazında yağ fazı (yağ-içinde-su-içinde yağ) (O/W/O) emülsiyonlar formundadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre sodyum hiyalüronat, yağ fazında veya su fazındaydı veya her iki fazdadır.

10 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre adapalen, yağ fazındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre sodyum hiyalüronat, adapalen ile ayrı veya adapalen ile ayrı yağ fazında olabilir.

15 Mevcut buluşta, adapalen ve sodyum hiyalüronatın, O/W/O emülsiyon formu veya yağ-su formunun yağ fazında dağıtılarak stabilize edilmesi önerilmiştir. Adapalen ile sodyum hiyalüronatın yağ fazında kombinasyon halinde veya ayrı ayrı dağıtılmasının, kompozisyonda homojen dispersiyonun ve istenen kıvamın korunması için çok etkili bir yol olduğu bulunmuştur.

20

Benzoil peroksit, stabil olmayan bir kimyasal bileşiktir. Benzoil peroksitin bozunması sonucu, yalnızca kullanılan ekşiyanların değil aynı zamanda diğer etkin maddelerin de stabilitesini etkileyen benzoik asit safı oluşur. Bu nedenle, ayrı fazlar kullanarak daha az yan etkiye sebebiyet vermenin kolay bir yolunu bulduk.

25

Benzoil peroksit fazının yağ-su, O/W/O ve W/O/W emülsiyonları aracılığıyla diğer etkin madde fazlarından ayrılması, benzoil peroksitin diğer etkin maddeler üzerindeki istenmeyen etkilerini azaltmanın etkili bir yoludur.

30 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre benzoil peroksit, suda daha stabil olduğundan su fazındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre yağ fazının su fazına ağırlık oranı 0.2- 2.0, 0.2 – 1.5 veya 0.2 -1.0 arasındadır.

35

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre toplam kompozisyona oranla su faz miktarı %20.0 ile %80.0 arasında olabilir.

5 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre toplam kompozisyona oranla su faz miktarı %20.0 ile %28.0, %28.0 ile %30.0, %30.0 ile %40.0, %40.0 ile %55.0, %55.0 ile %62.0, %62.0 ile %69.0, %69.0 ile %75.0, %75.0 ile %80.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre toplam kompozisyona oranla yağ faz miktarı %20.0 ile %80.0 arasında olabilir.

10

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre toplam kompozisyona oranla yağ faz miktarı %20,0 ile %31,0, %31,0 ile %38,0, %38,0 ile %45,0, %45,0 ile %55,0, %55,0 ile %62,0, %62,0 ile %72,0, %72,0 ile %80,0 arasındadır.

15 Toplam kompozisyona oranla su faz miktarı ve toplam kompozisyona oranla yağ faz miktarı hızlı penetrasyon ve stabilite sağlamaktadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre stabil topikal kompozisyon, jelleştirici madde, yağ faz ajanları, nem tutucular, çözücüler, ortak çözücüler, koruyucular, antioksidan, yüzey aktif maddeler, pH ayarlayıcı ajanlar, parfümler veya bunların karışımları arasından seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir eksipienler içermektedir.

20

Uygun jelleştirici maddeler, karbomer, sıvı parafin, poliakrilamid, hidroksipropil selüloz, hidroksietil selüloz, metil selüloz ve hidroksipropilmetil selüloz gibi selülozik polimerler, guar zımkı, hidroksipropil guar zımkı, ksantan zımkı, akasya ve kitre zımkı gibi doğal ve sentetik zımkılar, modifiye nişasta, akrilik asit/etil akrilat kopolimerleri, polimetakrilat kopolimerleri, maleik anhidrit-alkil metilvinileterler ve kopolimerler, oleojeller, trihidroksistearin, alüminyum magnezyum hidroksi stearat, poloksamer, polivinil alkol, polivinil pirolidon, metil hidroksibenzoat, etil hidroksibenzoat, propil hidroksibenzoat, butil hidroksibenzoat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

25

30

Mevcut buluşta farklı dispersiyon ve çözünürlük özelliklerine sahip üç farklı ilaç molekülü bulunmakta ve bu da istenmeyen heterojenlik ve berraklık problemlerine yol açmaktadır. Jelleştirici madde kompozisyon için uygun değilse ve toplam kompozisyon, istenmeyen viskoziteye sahipse, maddelerin kümelenme ve dolayısıyla faz ayrılmasına neden olma eğilimi vardır.

35

Mevcut buluşun bu uygulamasına göre jelleştirici maddeler, toplam kompozisyonun ağırlığına %0.01 ile %8.0 arasındadır. Yüksek oranda etkili bir kıvamlaştırıcı olduğundan ve berrak sulu ve jel formülasyonlar geliştirmek için ideal olduğundan mevcut buluşta tercihen 5 karbomer, daha tercihen karbomer 940, jelleştirici madde olarak kullanılır. Faydalar arasında kısa akış özellikleri, yüksek viskozite, yüksek askıda tutma kapasitesi ve yüksek berraklık bulunur.

Uygun yağ faz ajanları yumuşak parafin, sıvı parafin, stearil alkol, etil oleat, badem yağı, 10 palmiye yağı, susam yağı, ayçiçeği yağı, lanolin, skualen, vizon yağı, setearil izononanoat, diizopropil adipat, izopropil palmitat, kaprilik/kaprik trigliserit, bir uçucu yağ veya uçucu olmayan silikon veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bu uygulamasına göre yağ faz ajanı yumuşak parafindir ve toplam 15 kompozisyonun ağırlığına %12.00 ile %54.0 arasındadır.

Nem tutucu, nemlendirmek için kullanılan nem çekici bir maddedir. Nem tutucu madde, su buharını organizma/nesne yüzeyinin içine veya altına çekerek absorpsiyon yoluyla yakındaki 20 havada bulunan nemi çeker ve tutar.

Nem tutucular, kimyasal bileşikteki etkin maddelerin çözünürlüğünü arttırarak etkin maddelerin deriye nüfuz etme kapasitesini yükseltmek veya aktivite süresini uzatmak için 25 topikal dozaj formlarında kullanılabilir.

Uygun nem tutucular, propilen glikol, gliserin, bütilen glikol, üre, tremella ekstraktı, sorbitol, 30 disiyanamid, sodyum laktat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre nem tutucular, toplam kompozisyonun ağırlığına %0.3 ile %10.0 arasındadır.

Uygun çözücüler veya ortak çözücüler, su, propilen glikol, gliserin, etanol, polietilen glikol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre çözücüler veya ortak çözücüler, toplam 35 kompozisyonun ağırlığına %26.0 ile %60.0 arasındadır. Tercihen, çözücüler veya ortak çözücüler, toplam kompozisyonun ağırlığına %35.0 ile %57.0 arasındadır.

Ayrıca, benzoil peroksit su içinde, propilen glikol ise dispersiyon formunda daha stabildir. Dolayısıyla, benzoil peroksitin çözeltide hızla bozunma problemini önlemek için, su fazında benzoil peroksit, dispersiyon formunda propilen glikol ile formüle edilmektedir.

5

Uygun koruyucular, sitrik asit, hidroksi benzoik asit, benzoik asit ve borik asitin metil, etil, propil ve bütil esterleri, klorheksidin, benzalkonyum klorür, 2-fenoksietanol, setrimid, potasyum sorbat, tiomersal veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

- 10 Uygun antioksidanlar, askorbil palmitat, tokoferol, sitrik asit, bütillenmiş hidroksianisol (BHA), bütillenmiş hidroksitoluen (BHT), sodyum metabisülfid, askorbik asit, tiyoüre, asetilsistein, ditiotreitol, sistein hidroklorür, propil galat, vitamin E polietilen glikol süksinat, malik asit, sodyum sülfid, rutosid, biyotin, Piridoksin, koniferil alkol, oksitlenmiş glutatyon, pirokateşin, bütılparaben, propılparaben, kuru yeşil çay ekstraktı, resveratrol, kersetin, ubikinon,
- 15 piridoksin, asetil pantotenat, beta-iyonol, 8-hidrokskinolin, hidrokuinon, kreatinin, naftokinon, zerdeçal ekstraktı (kurkumin) veya süperoksit dismutaz veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Tercihen, antioksidan, askorbil palmitat, tokoferol ve sitrik asit veya bunların karışımlarıdır.

20

Antioksidanlar, uzun süreli stabiliteye sahip bir kompozisyon elde edilmesi amacıyla kompozisyonda oksidasyonun geciktirilmesi ve etkin madde ve diğer bileşiklerin ayrıştıkları için kullanılmaktadır.

- 25 Kompozisyondaki hidrofilik ve hidrofobik fazların homojen dispersiyonunu sağlamak için mevcut buluşa konu olan formülasyona bir yüzey aktif madde de dahil edilebilir. Uygun yüzey aktif maddeler, propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat, sitrik asit, polietoksillenmiş yağ asidi esterleri, polioksietilen sorbitan esterleri, polioksietilen hidrojene hint yağı, sorbitan esterleri, sodyum lauril sülfat, dokusat sodyum, nonoksinol veya bunların
- 30 karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Tercihen yüzey aktif maddeler, propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat, sitrik asittir.

- 35 Mevcut buluşun bu uygulamasına göre yüzey aktif maddeler, toplam kompozisyonun ağırlığına %0.01 ile %10.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasında göre stabil topikal kompozisyon, şunları içermektedir;

- propilen glikol içinde dağıtılan benzoil peroksit içeren bir su fazı

- 5 - Adapalen serbest bazı veya adapalenin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve yüzey aktif maddeler olarak propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat, sitrik asit içeren bir yağ fazı. Bu sayede, bu formülasyonun uzun süreli stabilite sunması ve etkin maddelerin bozunmasını önlemesi amaçlanmaktadır.

- 10 Mevcut buluşun stabil topikal kompozisyonu, ayrıca bir veya daha fazla pH ayarlayıcı ajan içerebilir. Uygun pH ayarlayıcılar, sodyum hidroksit, trometamin, hidroklorik asit gibi farmasötik olarak kabul edilebilir organik veya inorganik asitler veya bazlar veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir. Özellikle, mevcut buluşun kompozisyonu, yaklaşık 4.0 ile 6.0 arasında bir pH değerine sahiptir.

15

Uygun parfümler, lavanta yağı, gül yağı, limon yağı ve badem yağını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşta stabil topikal kompozisyon, jel, çözelti, köpük, krem, pomad, losyon veya spreydir. Daha özel olarak, bir jel formundadır.

20

Mevcut buluşta stabil topikal kompozisyon, oda sıcaklığında (20°) 5000 cP ile 40000 cP aralığında, tercihen 8000 cP ile 25000 cP arasında bir viskoziteye sahiptir. Nihai kompozisyonun viskozitesi, istenen topikal kompozisyon kıvamını sağlayacak şekilde ayarlanmaktadır. Kompozisyon, hastaya memnun etmelidir. Viskozite, 20 rpm ve oda sıcaklığı koşullarında RVDV-II veya LVDV-II [GR1] Brookfield Dijital Viskozimetreler kullanılarak ölçülmektedir. Stabilizasyon süresi 30 saniyedir.

25

Mevcut buluşun bir uygulamasında stabil topikal kompozisyon, şunları içermektedir;

30

- Su fazı
 - a) yaklaşık %0.05-20.0 benzoil peroksit
 - b) yaklaşık %0.01-8.0 karbomer
 - c) yaklaşık %0.5-5.0 propilen glikol
 - d) yaklaşık %0.5-5.0 gliserin

35

- e) yaklaşık %0.0001-5.0 sodyum hidroksit çözeltisi (20 g NaOH/100 ml su)
- f) yaklaşık %20.0-60.0 saf su

- Yağ fazı
 - a) ağırlıkça %0.001-20.0 adapalen serbest baz veya adapalenin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları
 - b) ağırlıkça %0.001-20.0 sodyum hiyalüronat
 - c) ağırlıkça %1.0-30.0 sıvı parafin
 - d) ağırlıkça %5.0-40.0 yumuşak parafin
 - e) ağırlıkça %0.001-5.0 propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat ve sitrik asit karışımı

5

10 Mevcut buluşun bir uygulamasında stabil topikal kompozisyon, şunları içermektedir;

- Su fazı
 - a) ağırlıkça %0.05-20.0 benzoil peroksit
 - b) ağırlıkça %0.01-8.0 karbomer
 - c) ağırlıkça %0.5-5.0 propilen glikol
 - d) ağırlıkça %0.5-5.0 gliserin
 - e) ağırlıkça %0.0001-5.0 sodyum hidroksit çözeltisi (20 g NaOH/100 ml su)
 - f) ağırlıkça %20.0-60.0 saf su

15

- Yağ fazı
 - a) ağırlıkça %0.001-20.0 sodyum hiyalüronat
 - b) ağırlıkça %1.0-30.0 sıvı parafin
 - c) ağırlıkça %0.001-5.0 propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat ve sitrik asit karışımı

20

- Yağ fazı II
 - a) ağırlıkça %0.001-20.0 adapalen serbest baz veya adapalenin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları
 - b) ağırlıkça %5.0-40.0 yumuşak parafin
 - c) ağırlıkça %5.0-40.0 sıvı parafin
 - d) ağırlıkça %0.001-5.0 propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat ve sitrik asit karışımı

25

30

Mevcut buluşun bir uygulamasında stabil topikal kompozisyon, şunları içermektedir;

- Su fazı
 - a) ağırlıkça %0.05-20.0 benzoil peroksit
 - b) ağırlıkça %0.01-8.0 karbomer
 - c) ağırlıkça %0.5-5.0 propilen glikol
 - d) ağırlıkça %0.5-5.0 gliserin

35

- e) ağırlıkça %0.0001-5.0 sodyum hidroksit çözeltisi (20 g NaOH/100 ml su)
- f) ağırlıkça %20.0-60.0 saf su
- Su fazı
 - a) ağırlıkça %0.001-20.0 sodyum hiyalüronat
 - b) ağırlıkça %1.0-30.0 sıvıparafin
 - c) ağırlıkça %0.001-5.0 propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat ve sitrik asit karışımı
 - d) ağırlıkça %1.0-40.0 saf su
 - Yağ fazı
 - a) ağırlıkça %0.001-20.0 adapalen serbest baz veya adapalenin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları
 - b) ağırlıkça %5.0-40.0 yumuşak parafin
 - c) ağırlıkça %5.0-40.0 sıvıparafin
 - d) ağırlıkça %0.001-5.0 propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat ve sitrik asit karışımı

Örnek 1

Su fazı	(%) Miktar (a/a)
Benzoil peroksit	%0.08-12.0
Karbomer	%0.05-6.0
Propilen glikol	%0.7-5.0
Gliserin	%0.7-5.0
Sodyum hidroksit çözeltisi (20 g NaOH/100 ml su)	%0.001-3.0
Saf su	%35-50.0
Yağ fazı	(%) Miktar (a/a)
Adapalen serbest baz veya adapalenin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları	%0.08-12.0
Sodyum hiyalüronat	%0.08-12.0
Yumuşak parafin	%8.0-35.0
Sıvıparafin	%8.0-35.0
Propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat ve sitrik asit karışımı	%0.005-4.0
Toplam kompozisyon	100

Örnek 1 için proses

Stabil topikal kompozisyonu hazırlama prosesi, aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır:

- Su fazı

- a) yeterli su ve karbomer, homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılır
- b) sodyum hidroksit çözeltisi eklenir ve ardından karıştırılır
- c) benzoil peroksit, ayrı bir tankta propilen glikol içinde dağıtılır
- d) gliserin (c) adımı karışımına eklenir ve ardından karıştırılır ve homojen hale getirilir
- e) adım (d) karışımına adım (b) karışımına eklenir ve ardından pH değeri 5.0-6.0 aralığında ayarlanır

- Yağ fazı

- f) sızdıran parafin, adapalen serbest baz veya söz konusu serbest bazın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve sodyum hiyalüronat karıştırılır
- g) yumuşak parafin eklenir ve faz ayrımına kalmayana kadar karıştırılır
- h) propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat, sitrik asit karışımına eklenir ve homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılır.

Su fazına yağ fazı eklenir ve homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılır.

Etkin madde dispersiyonunun ve faz dağılımının homojen olması için, prosesin her adımında homojenizatör kullanılır.

Örnek 2

Su fazı	(%) Miktar (a/a)
Benzoil peroksit	%0.08-12.0
Karbomer	%0.05-6.0
Propilen glikol	%0.7-5.0
Gliserin	%0.7-5.0
Sodyum hidroksit çözeltisi (20 g NaOH/100 ml su)	%0.001-3.0
Saf su	%35-50.0
Yağ fazı I	(%) Miktar (a/a)
Sodyum hiyalüronat	%0.08-12.0
Sıvı parafin	%8.0-35.0
Propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat ve sitrik asit karışımı	%0.005-4.0
Yağ fazı II	(%) Miktar (a/a)
Adapalen serbest bazı veya adapalenin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları	%0.08-12.0
Yumuşak parafin	%8.0-35.0
Sıvı parafin	%8.0-35.0
Propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat ve sitrik asit karışımı	%0.005-4.0
Toplam kompozisyon	100

Örnek 2 için proses

5 Stabil topikal kompozisyonu hazırlama prosesi, aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır:

- Su fazı
 - a) Yeterli su ve karbomer, homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılır
 - b) Sodyum hidroksit çözeltisi eklenir ve ardından karıştırılır
 - c) Benzoil peroksit, ayrı bir tankta propilen glikol içinde dağıtılır
 - d) Gliserin, (c) adımlı karışıma eklenir ve ardından karıştırılır ve homojen hale getirilir

10

e) Adım (d) karışımı adım (b) karışımına eklenir ve ardından pH değeri 5.0-6.0 aralığında ayarlanır

- Yağ fazı I

5

f) Sıvı parafin ve sodyum hiyalüronat karıştırılır

g) Propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat, sitrik asit karışımı eklenir ve homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılır.

Yağ fazı I, su fazına eklenir ve homojen bir “su içinde yağ” emülsiyonu elde edilene kadar karıştırılır.

10

- Yağ fazı II

h) Sıvı parafin, adapalen serbest bazı veya söz konusu serbest bazın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları karıştırılır

i) Yumuşak parafin eklenir ve faz ayrımı kalmayana kadar karıştırılır

15

j) Propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat, sitrik asit karışımı eklenir ve homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılır.

Su fazı, yağ fazı I ve yağ fazı II, O/W/O emülsiyonu elde etmek üzere homojen şekilde karıştırılır.

20

Etkin madde dispersiyonunun ve faz dağılımının homojen olması için, prosesin her adımında homojenizatör kullanılır.

25

30

35

Örnek 3

Su fazı I	(%) Miktar (a/a)
Benzoil peroksit	%0.08-12.0
Karbomer	%0.05-6.0
Propilen glikol	%0.7-5.0
Gliserin	%0.7-5.0
Sodyum hidroksit çözeltisi (20 g NaOH/100 ml su)	%0.001-3.0
Saf su	%35-50.0
Yağ fazı	(%) Miktar (a/a)
Adapalen serbest bazı veya adapalenin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları	%0.08-12.0
Yumuşak parafin	%8.0-35.0
Sıvı parafin	%8.0-35.0
Propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat ve sitrik asit karışımı	%0.005-4.0
Su fazı II	(%) Miktar (a/a)
Sodyum hiyalüronat	%0.08-12.0
Sıvı parafin	%8.0-35.0
Propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat ve sitrik asit karışımı	%0.005-4.0
Saf su	%1.0-20.0
Toplam kompozisyon	100

Örnek 3 için proses

Stabil topikal kompozisyonu hazırlama prosesi, aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır:

- 5 • Su fazı I
 - a) Yeterli su ve karbomer, homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılır
 - b) Sodyum hidroksit çözeltisi eklenir ve ardından karıştırılır
 - c) Benzoil peroksit, ayrı bir tankta propilen glikol içinde dağıtılır
 - d) Gliserin (c) adımı karışımına eklenir ve ardından karıştırılır ve homojen hale getirilir
 - 10 e) Karışım, adım (b) karışımına eklenir ve ardından pH değeri 5.0-6.0 ayarlanır
- Su fazı II
 - f) Su ve sodyum hiyalüronat, faz ayrımı kalmayana kadar karıştırılır

- g) Sıvı parafin ve propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat, sitrik asit karışımını ayrı bir tankta karıştırılır
- h) Adım (f) karışımı ve adım (g) karışımı homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılır.

5

- Yağ fazı

- i) Sıvı parafin, adapalen serbest bazı veya adapalenin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları karıştırılır
- j) Adım (i) karışımı, adım (h) karışımı ile karıştırılır
- k) Yumuşak parafin eklenir ve faz ayrımı kalmayana kadar karıştırılır
- l) Propilen glikol, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat, sitrik asit karışımı eklenir ve homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılır.
- m) Karışım, homojen bir karışım elde edilene kadar adım (e) karışımı ile karıştırılır.
- n) Karışım, adım (e) karışımına eklenir ve homojen olana kadar karıştırılır.

10

15

Su fazı I ve su fazı II ve yağ fazı W/O/W emülsiyonu elde etmek üzere homojen şekilde karıştırılır.

Etkin madde dispersiyonunun ve faz dağılımının homojen olması için, prosesin her adımında homojenizatör kullanılır.

20

25

30