ÖZET

ANALJEZİK VE ANESTEZİK MADDE İÇEREN SPREY FORMÜLASYONU

Mevcut buluş bir analjezik ve bir anestezik madde içeren sprey formundaki formülasyonlara ve bu formülasyonların topikal uygulamasına ilişkindir. Daha spesifik olarak mevcut buluş antimikrobiyal koruyucu ajan içermeyen naproksen ve lidokain çözelti veya sprey formülasyonlarına yöneliktir.

İSTEMLER

1. Farmasötik bir bileşim olup özelliği naproksen ve lidokain serbest baz içeren sprey dozaj formunda olmasıdır.

2. İstem 1'e göre sprey formunda formülasyon olup özelliği naproksen miktarının total formülasyona oranla ağırlıkça %5-20 aralığında olmasıdır.

3. İstem 1'e göre sprey formunda formülasyon olup özelliği lidokain serbest baz miktarının total formülasyona oranla ağırlıkça %1-10 aralığında olmasıdır.

4. İstem 1'e göre sprey formunda bir formülasyon olup özelliği pH düzenleyici ajan-çözücü sistemi içermesidir.

5. İstem 4'e göre sprey formunda bir formülasyon olup özelliği pH düzenleyici ajanının trietanolamin (TEA), amin bazlı trometamin, tetrahidroksipropil etilendiamin, dietanolamin, aminometil propanol, ve/veya konsantrasyonu %20'den w/w az olan sodyum veya amonyum hidroksit arasından seçilmesidir.

6. İstem 5'e göre sprey formunda bir formülasyon olup özelliği pH düzenleyici ajanının trietanolamin (TEA) olmasıdır.

7. İstem 6'ya göre sprey formunda formülasyon olup özelliği trietanolamin miktarının toplam formülasyona oranla ağırlıkça %5-%35 aralığında, tercihen %4-%12 aralığında olmasıdır.

8. İstem 4'e göre sprey formunda formülasyon olup özelliği çözücünün, su, etanol, isopropil alkol, propilen glikol, polietilen glikol, benzil alkol, dietileter ve dimetoksietan ve/veya bunların karışımı arasından seçilmesidir.

9. İstem 8'e göre sprey formunda formülasyon olup özelliği çözücünün su, etanol, propilen glikol ve/veya bunların karışımı arasından seçilmesidir.

10. İstem 8 ve 9'a göre sprey formunda formülasyon olup özelliği etanol miktarının toplam formülasyona oranla ağırlıkça %5-60 aralığında tercihen yaklaşık olarak %25-%50 aralığında olmasıdır.

11. İstem 8 ve 9'a göre sprey formunda formülasyon olup özelliği propilen glikol miktarının toplam formülasyona oranla ağırlıkça %5-%40 aralığında olmasıdır.

12. İstem 1'e göre sprey formunda formülasyon olup özelliği formülasyonun pH'nın 6.5-8.5, tercihen 7.0-7.5 aralığında olmasıdır.

13. İstem 1'e göre sprey formunda formülasyon olup özelliği koruyucu madde içermemesidir.

14. İstem 1'e göre sprey formunda formülasyon olup özelliği antioksidan madde içermesidir.

15. İstem 14'e göre sprey formunda formülasyon olup özelliği antioksidan maddenin sodyum metabisülfit, potasyum metabisülfit, butil hidroksi toluen (BHT), alfa tokoferol, askorbik asit, askorbil palmitat, sodyum sülfit ve/veya sodyum tiosülfat arasından seçilmesidir.

TARİFNAME

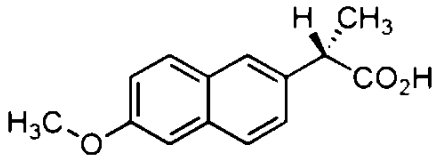
ANALJEZİK VE ANESTEZİK MADDE İÇEREN SPREY FORMÜLASYONU

Mevcut buluş bir analjezik ve bir anestezik madde içeren sprey formundaki formülasyonlara ve bu formülasyonların topikal uygulamasına ilişkindir. Daha spesifik olarak mevcut buluş antimikrobiyal koruyucu ajan içermeyen naproksen ve lidokain çözelti veya sprey formülasyonlarına yöneliktir.

Tekniğin Bilinen Durumu

Naproksen non-steroidal anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) grubuna giren analjezik, anti-enflamatuar ve anti-piretik etkili bir ilaçtır.

İlk kez US3904682 numaralı patent dokümanında tarif edilmiştir. Kimyasal adı (+)-2-(6-Metoksi-2-naftil) propionik asit ve kimyasal yapısı formül I'de gösterildiği gibidir.

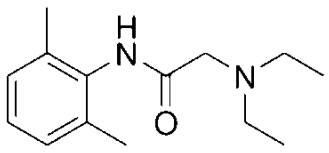


(Formül I)

Naproksen beyaz veya beyaza yakın renkte, hemen hemen kokusuz, kristalize bir tozdur. Pratik olarak suda çözünmez; alkol, kloroform ve metil alkolde çözünür; eterde az çözünür.

Deriye topikal olarak uygulandığında, içerdiği aktif maddenin %30'u kolaylıkla absorbe olur.

Lidokain, lokal anestezik bir maddedir. Lokal anestezik etkisi için kullanılmak üzere merhem, jel, sprey veya oral çözeltileri ile lokal anesteziye özel enjektabl preparatları vardır. Lidokain ilk kez US2441498 numaralı patent dokümanında tarif edilmiştir. Kimyasal adı 2-(dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil)asetamid ve kimyasal yapısı formül II'de gösterildiği gibidir.



(Formül II)

Lidokain'in hidroklorür tuzu suda iyi çözünürken, serbest baz formu pratik olarak suda çözünmez. Alkol ve kloroformda iyi, benzen ve eterde serbestçe çözünür.

KR20070059758 numaralı patent başvurusu non-steroidal anti-enflamatuar ilaçlar (ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, fenoprofen, naproksen, piroksikam, tenoksikam, izoksikam, meloksikam, indometasin, aseklofenak veya diklofenak) ile lokal anesteziklerin (prokain, klorkain, tetrakain, prilokain, lidokain, mepivakain, bupivakain, ropivakain veya etidokain) transdermal uygulanmasına ilişkindir. Ancak bu patent dokümanında non-steroidal anti-enflamatuar ilaç ve lokal anestezikler için birçok etken madde sayılmış olup özellikle naproksen ve lidokain kombinasyonundan bahsedilmemiştir.

Doğan, E ve ark., Endometriyal biyopside intrauterine lidokain ve oral naproksen sodyum kombinasyonunun anestezik etkisi üzerinde çalışmışlardır (Obstet Gynecol. 2004 Şubat;103(2):347-51). Bu çalışmada naproksen sodyum oral yoldan uygulanmış olup lokal uygulamadan bahsedilmemiştir.

Piyasada söz konusu etken maddeleri birlikte içeren sprey formülasyonları mevcut değildir. Dolayısıyla her iki etkeni de içeren sprey ürünü sürpriz bir şekilde geliştirilerek dünyada ilk olma özelliğini taşımaktadır.

Vemcaine Pump Sprey® etken madde olarak yalnızca lidokain içeren ve yardımcı madde olarak da Etanol (%96), PEG, Muz aroması, Mint aroması, Sodyum sakkarin ve Deionize su içeren sprey formundaki formülasyondur.

Söz konusu formülasyon lidokain etken maddesini içeren ve sadece mukozaya uygulanan preparat olup Naproksen etken maddesini içermemektedir.

Jel formülasyonlarının en büyük sorunlarından olan deride kalan kalıntı problemi nedeniyle bazı hastalar tedaviyi kendi isteğiyle sonlandırabilmektedir. Özellikle etken madde içeriği %5'den fazla olan jel formülasyonlarında deriye uygulama sonrasında beyaz kalıntılar meydana gelebilmektedir. Uygulama sonrası meydana gelebilecek beyaz kalıntıların engellenmesi hastaların tedaviye devamlılık göstermesi açısından son derece önemlidir. Jelin polimerik yapısı nedeniyle deride film tabaka oluşturma eğilimi fazla olmasına karşı matriste hapsettiği etken maddenin deriden absorblanması zaman almaktadır. Sprey formülasyonları jel formülasyonlarına kıyasla deriden daha hızlı absorbe olması nedeniyle akut bir etki istendiğinde tercih edilmektedir.

Geliştirilen formülasyonda kullanılan penetrasyon arttırıcı fonksiyona sahip olan etanol ve propilen glikol gibi yardımcı maddeler ile deriden emilim hızlandırılmaktadır. Deride belirli bir süre tutunmasını sağlamak amacıyla film oluşturucu ajan olan PEG kullanılmıştır.

Lidokain serbest baz formu gibi naproksen etken maddesi de pratik olarak suda çözünmez. Bu nedenle de suda çözünmeyen bu iki etken maddeyi stabil sprey formunda formüle etmek oldukça güçtür.

Ayrıca naproksenin nötral pH'da, lidokainin bazik pH'da stabil olmasından ötürü her iki etken maddenin tek bir dozaj formunda formüle edilmesi stabilite açısından risk oluşturmaktadır.

Tekniğin bilinen durumu göz önüne alındığında buluşun amacı, naproksen ve lidokain'in serbest baz formunu içeren stabil sprey formunda formülasyon temin edilmesidir.

Buluşun Açıklaması

Buluş sahipleri şaşırtıcı bir şekilde naproksen ve lidokain serbest bazı sprey dozaj formunda stabil olarak formüle etmeyi başarmışlardır.

Bu açıdan mevcut buluş naproksen ve lidokain serbest baz içeren sprey formundaki formülasyonlara yöneliktir.

Buluş sahipleri farklı pH'larda stabil olan her iki maddenin sprey formülasyonu içinde stabil bir şekilde kalması için özel bir formülasyon geliştirmişlerdir. Buluş sahipleri geliştirdikleri formülasyon ile her iki etken madde için optimum çözücü ortamını sağlayarak stabil bir çözelti elde etmişlerdir. Kullanılan yardımcı maddeler ile oluşturulan sprey ürünü uygulandıktan sonra deri üzerinde ince bir film tabaka oluşturmaktadır. Ardından deri yüzeyinden hızlı bir şekilde emilmektedir. Keşfedilen iki etkenli sprey ürünü topikal uygulama sonrasında deri üzerinde herhangi bir kalıntı bırakmamaktadır.

Buluş konusu sprey formülasyonunda iki etken maddenin sprey formundaki stabil çözeltisini elde etmek gerekli olan pH düzenleyici ajan, trietanolamin (TEA), amin bazlı trometamin, tetrahidroksipropil etilendiamin, dietanolamin, aminometil propanol, ve/veya konsantrasyonu %20'den w/w az olan sodyum veya amonyum hidroksit arasından seçilebilir.

Mevcut buluş konusu formülasyonda pH düzenleyici ajan olarak tercihen trietanolamin (TEA) kullanılmıştır. Buluş konusu formülasyonun içerdiği trietanolamin miktarı toplam formülasyona oranla ağırlıkça %5-%35 aralığında, tercihen %4-%12 aralığındadır.

Buluş konusu formülasyonda stabil sprey çözeltinin elde edilebilmesi için çözücü, su, etanol, isopropil alkol, propilen glikol, polietilen glikol, benzil alkol, dietileter ve dimetoksietan ve/veya bunların karışımı arasından seçilebilir.

Mevcut buluş konusu formülasyonda çözücü olarak su, etanol, propilen glikol ve/veya bunların karışımı kullanılmıştır.

Buluş konusu formülasyonda kullanılan etanol miktarı toplam formülasyona oranla ağırlıkça %5-60 aralığında tercihen yaklaşık olarak %25-%50 aralığındadır.

Buluş konusu formülasyonda kullanılan propilen glikol miktarı toplam formülasyona oranla ağırlıkça %5-%40 aralığındadır.

Mevcut buluş konusu formülasyonda film oluşturucu ajan olarak PEG 400 veya farklı molekül ağırlıklarındaki PEG veya türevleri, propilen glikol ve/veya bunların karışımı kullanılmıştır.

Buluş konusu formülasyonda kullanılan PEG miktarı toplam formülasyona oranla ağırlıkça %1-%20 aralığında tercihen yaklaşık olarak %3-%12 aralığındadır.

Formülasyonda çözücü olarak su, etanol ve propilen glikolün birlikte kullanılması ile formül içerisindeki trietanolamin miktarı %50-60 oranında azaltılmış, bitmiş ürüne antiseptik özellik kazandırılmış, etken maddeler için iyi bir çözücü ortamı yaratılmıştır.

Yardımcı madde türü ve miktarlarının seçimlerinde dikkat edilen önemli hususlardan biri ürüne mikrobiyal koruyucu özelliğini paraben, benzoik asit, sorbik asit gibi antimikrobiyal koruyucu olmadan kazandırmaktır. Literatürde de belirtildiği üzere alkol konsantrasyonu %15'in üzerinde ve propilen glikol konsantrasyonu %15 ile %30 arasında olan formülasyonlarda antimikrobiyal etkinlik antimikrobiyal koruyucu ajan kullanmadan sağlanabilmektedir. Özellikle sprey formülasyonları düşük viskoziteye sahip bir reolojiye sahip olduğu ve yüksek oranda su içerdiği için degredasyona ve mikrobiyal üremeye oldukça yatkındır. Formülasyondaki etanol ve propilen glikol oranları hem mikrobiyal koruyuculuğu antimikrobiyal koruyucu içermeden sağlamak hem de etken maddeleri çözmek için spesifik olarak belirlenmiştir.

Propilen glikol hem lidokain serbest baz için ideal bir çözücü ortamı oluşturmuş hem de sprey formülasyonun deri üzerinden penetrasyonunu artırmıştır. Ayrıca formülasyon içerisinde yer alan etanol ile birlikte kullanıldığında sinerjik bir etki göstererek koruyucu içermeyen üründe olası mikropların yok edilmesinde dezenfektan olarak rol oynar.

Söz konusu etken maddelerin formülasyon içerisinde stabil olarak kaldığı pH aralığı 6.5-8.5, tercihen 7.0-7.5 aralığındadır.

Mevcut buluş konusu formülasyon bitmiş ürünün %5-20'si ağırlığında naproksen içermektedir. Diğer bir ifade ile bitmiş üründeki naproksen miktarı total formülasyonun %5-20'si aralığındadır.

Mevcut buluş konusu formülasyon bitmiş ürünün %1-10'u ağırlığında lidokain içermektedir. Diğer bir ifade ile bitmiş üründeki lidokain miktarı total formülasyonun %1-10'u aralığındadır.

Buluş konusu formülasyonun içerdiği antioksidan madde, sodyum metabisülfit, potasyum metabisülfit, butil hidroksi toluen (BHT), alfa tokoferol, askorbik asit, askorbil palmitat, sodyum sülfit ve/veya sodyum tiosülfat arasından seçilebilir.

Buluş konusu formülasyonda kullanılan Sodyum metabisülfit miktarı toplam formülasyona oranla ağırlıkça %0.05-%5 aralığında tercihen yaklaşık olarak %0.05-%1 aralığındadır.

Buluş konusu sprey formülasyonu kolayca yayılabilme ve hızlıca emilebilme, deri üzerinde kalıntı bırakmama, raf ömrü boyunca stabil kalma, gibi birçok olumlu özelliği bir arada sunmaktadır. Ayrıca söz konusu sprey formülasyonu paraben gibi cilt tahrişine ve kontakt dermatite yol açabilen zararlı koruyucuları da içermemektedir.

Bu tarifnamede bahsi geçen bütün ağırlıklar ve oranlar aksi belirtilmediği sürece ağırlık cinsindendir ve bütün ağırlık yüzdeleri toplam bileşimin ağırlığına göre verilmiştir.

Mevcut buluş aşağıdaki örnek aracılığıyla ile daha ayrıntılı bir şekilde tarif edilecektir. Örnek, buluşun kapsamını sınırlayıcı nitelikte olmayıp, yukarıda detayları verilen tarifnamenin ışığı altında düşünülmelidir.

Örnek 1:

Hammadde	Miktar (g)
Naproksen	10.0
Lidokain Baz	5.0
Sodyum Metabisülfit	0.1
Etanol	25.0
Trietanolamin	8.9
Deiyonize Su	51.0

Proses Adımları:

1. Bir kaba Etanol ilave edilerek karıştırılır.
2. 1. Adımdaki karışıma Sodyum metabisülfit ilave edilir ve çözünene kadar karıştırılır.
3. 1. Adımdaki karışıma Lidokain Baz ilave edilir ve çözünene kadar karıştırılır.
4. 1. Adımdaki karışıma Deiyonize su ve Trietanolamin ilave edilir ve karıştırılır.
5. 1. Adımdaki karışıma Naproksen ilave edilir ve çözünene kadar karıştırılır.

Sonuç:

- Yapılan deneme sonucunda çözülmemiş partikül içermeyen berrak sprey çözeltisi elde edilmiştir. Ancak sprey uygulamalarında gerekli olan ve film oluşturabilme kabiliyetine sahip herhangi bir yardımcı madde içermediğinden dolayı geliştirilme ihtiyacı duyulmuştur. Su ve etanol karışımı uygulanan bölgede yeterli derecede film oluşturamadığından dolayı uygulama esnasında deri yüzeyinden kolayca akabilmektedir.

Örnek 2:

Hammadde	Miktar (g)
Naproksen	10.0
Lidokain Baz	5.0
Sodyum Metabisülfit	0.1
Etanol	25.0
Trietanolamin	8.9
Propilen Glikol	51.0

Proses Adımları:

1. Bir kaba Etanol ve Propilen Glikol ilave edilerek karıştırılır.
2. 1. Adımdaki karışıma Sodyum metabisülfit ilave edilir ve çözünene kadar karıştırılır.
3. 1. Adımdaki karışıma Lidokain Baz ilave edilir ve çözünene kadar karıştırılır.
4. 1. Adımdaki karışıma Trietanolamin ilave edilir ve karıştırılır.
5. 1. Adımdaki karışıma Naproksen ilave edilir ve çözünene kadar karıştırılır.

Sonuç:

- Yapılan deneme sonucunda Naproksen ilave edildikten sonra çöktüğü ve katılaşarak topak haline geldiği gözlemlenmiştir. Su ve Etanol içeren sistemlerde ise etanol miktarı naproksen miktarının 3 katından az olduğu sistemlerde 1 g Naproksen'i çözmek için Su/TEA oranı 0.2/0.7 ile 6.0/3.5 arasında olmalıdır.

Örnek 3:

Hammadde	Miktar (g)
Naproksen	10.0
Lidokain Baz	5.0
Sodyum Metabisülfit	0.1
Etanol	35.0
Propilen Glikol	20.0
PEG 400	5.0
Trietanolamin	6.0
Deiyonize Su	18.9

Proses Adımları:

1. Bir kaba Etanol ve Propilen Glikol ilave edilerek karıştırılır.
2. 1. Adımdaki karışıma Sodyum metabisülfit ilave edilir ve çözünene kadar karıştırılır.
3. 1. Adımdaki karışıma Lidokain Baz ilave edilir ve çözünene kadar karıştırılır.
4. 1. Adımdaki karışıma Deiyonize su ve Trietanolamin ilave edilir ve karıştırılır.
5. 1. Adımdaki karışıma PEG 400 ilave edilir ve karıştırılır.
6. 1. Adımdaki karışıma Naproksen ilave edilir ve çözünene kadar karıştırılır.

Sonuç:

- Yapılan deneme sonucunda çözülmemiş partikül içermeyen berrak sprey çözeltisi elde edilmiştir. Ayrıca içerdiği PEG 400 ve Propilen Glikol yardımcı maddeleri sayesinde deri üzerinde kolayca yayılabilen ve penetre olabilen film oluşmuştur. Oluşan ince yağlı tabaka sayesinde hasta uyumu sağlanarak berrak sprey çözeltisi elde edilmiştir.

Buluş sahipleri yapmış oldukları 25° C / %60 RH (Bağıl nem), 30°C / %65 RH ve 40°C / %75 RH altındaki stabilite çalışmalarında buluş konusu kombinasyonun stabil olduğunu gözlemlemişlerdir. Tablo 1 ve Tablo 2, Örnek 3'te tarif edilen formülasyona ait stabilite çalışmalarına ilişkindir.

Tablo 1 - Naproksen/Lidokain Sprey Safsızlık Stabilite Çalışması

	Başlangıç	1.ay 40 ˚C / %75 RH	3.ay 25 ˚C / %60 RH	3.ay 30 ˚C / %65 RH	3.ay 40 ˚C / %75 RH
Lido Safsızlık A	< LOQ	0.101	0.06	0.08	0,132
Lido Safsızlık B	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
Max. Bilinmeyen Safsızlık	0.086 (RRT 6.07)	0.218 (RRT 0.58)	0.136 (RRT 2.03)	0.182 (RRT 2.03)	0.487 (RRT 5.40)
Toplam Safsızlık	0.182	0.483	0.258	0.535	1.152
LOQ: Ölçüm limiti (Limit of quantification) *TE: Tespit edilememiştir* *RRT: Nispi alıkonma zamanı (Relative retention time)*					

Tablo 2 - Naproksen/Lidokain Sprey Miktar Stabilite Çalışması

	Başlangıç	1.ay 40 ˚C / %75 RH	3.ay 25 ˚C / %60 RH	3.ay 30 ˚C / %65 RH	3.ay 40 ˚C / %75 RH
%Lidokain	100.2	98.9	100.7	99.3	100.2
%Naproksen	100.7	101.2	102.9	101.2	101.3