

**ÖZET****SUDA ÇÖZÜNMEZ FARMASÖTİK ETKEN BİLEŞENLERİ ÇÖZÜNDÜRMEK  
İÇİN TATBİK SİSTEMLERİ**

Suda çözünmez farmasötik etken bileşenler için bir tatbik sistemi sunulmaktadır. Tatbik sistemi suda çözünmez farmasötik etken bileşen(ler), organik çözücü(ler) ve amfifilik yardımcı çözücü(ler) ve bir hidrofilik ve hidrofobik noniyonik yüzey aktif maddeler karışımı içerir. Sulu bir ortamda seyreltildiğinde bu formülasyon kendigilinden noniyonik yüzey aktif madde nanoparçacıkları dispersiyonu oluşturur.

## İSTEMLER

1. Aşağıdakileri içeren suda aktif farmasötik bileşen(ler)in tatbiki için bir bileşim:

i) suyla karışır çözücü(ler);

ii) amfifilik yardımcı çözücü(ler);

5 iii) noniyonik hidrofilik ve hidrofobik yüzey aktif maddelerin bir karışımını içeren yüzey aktif madde karışımı,

burada suyla karışır çözücü etanol ve/veya propilenglikol ve/veya polietilenglikolü içerir ve amfifilik yardımcı çözücü(ler) dietilenglikol monoetil eter ve/veya 1,3-dimetilizosorbit ve/veya N-metil-2-pirolidonu içerir ve noniyonik yüzey aktif maddeler karışımı bir veya  
10 daha fazla polioksietilen glikollenmiş doğal veya hidrojene bitkisel yağ ve doğal bitkisel yağ triaçilgliseritleri ve polialkilen glikollerin bir veya daha fazla transesterifikasyon ürününün bir karışımını içerir.

2. İstem 1'e uygun bir bileşim olup, triaçilgliseritlerden esas itibarıyla aridir.

3. İstem 1 veya İstem 2'ye uygun bir bileşim olup, suda çözünmez veya suda az çözünür  
15 farmasötik etken bileşenin etkili bir miktarını içerir.

4. Yukarıdaki istemlerin herhangi birine uygun bir bileşim olup, sulu ortamlarla temas ettiğinde büyüklüğü 100 nm'nin altında nanoparçacıkların saydam bir dispersiyonunu oluşturur.

5. İstem 3 veya İstem 4'e uygun bir bileşim olup, burada etken bileşen bir triazol ve/veya  
20 türevleri, bir MDR modifikatörü, immünosüpresif siklik, poli-N-metillenmiş undekapeptitler veya makrolit laktonlar ve/veya bunların türevleri, antiviral maddeler ve A vitamini ve bunun türevleri arasından seçilir.

6. İstem 3 ile 5'in herhangi birine uygun bir bileşim olup, burada suda çözünmez veya suda  
25 az çözünür etken bileşen(ler) ağırlıkça %0.001 ile %20, tercihen %0.01 ile %10 miktarında bulunur.

7. Yukarıdaki istemlerin herhangi birine uygun bir bileşim olup, burada hidrofilik ve hidrofobik yüzey aktif maddeler karışımı bileşimin toplam ağırlığı esas alındığında ağırlıkça %55 ile %95 miktarında bulunur.

8. Bir ilaç tatbik sisteminin hazırlanması için bir işlem olup, aşağıdakileri içerir:

i) suda çözünmez bir ilaç ve bu suda çözünmez ilaç için suyla karışır bir organik çözücü ve bir amfifilik yardımcı çözücü içeren bir ilaç çözeltisi temin etmek;

ii) bir noniyonik hidrofilik yüzey aktif madde ve bir noniyonik hidrofobik yüzey aktif madde içeren bir yüzey aktif madde bileşimi temin etmek; ve

5 iii) ilaç çözeltisini ve yüzey aktif madde sistemini birleştirerek bir ilaç tatbik sistemi elde etmek,

burada suyla karışır organik çözücü dimetilformamid, etanol, gliserin, polipropilen glikol ve polietilen glikolden oluşan gruptan seçilir ve yüzey aktif maddeler karışımı bir veya daha fazla polioksietilen glikollenmiş doğal veya hidrojene bitkisel yağı ve doğal bitkisel  
10 yağ triaçilgliseritlerinin ve polialkilen glikollerin bir veya daha fazla transesterifikasyon ürününün bir karışımını içerir.

**9.** İstem 8'e uygun bir işlem olup, burada etken farmasötik bileşenler triazoller ve/veya bunların türevleri arasından seçilen antimikotik maddeler, immünoşüpresif siklik, poli-N-metillenmiş undekapeptitler veya makrolit laktonlar ve/veya türevleri, antiviral maddeler,

15 A vitamini ve bunun türevleri arasından seçilir.

## TARİFNAME

### SUDA ÇÖZÜNMEZ FARMASÖTİK ETKEN BİLEŞENLERİ ÇÖZÜNDÜRMEK İÇİN TATBİK SİSTEMLERİ

#### Açıklama

Buluş suda çözünmez etken farmasötik bileşenler içeren ilaç tatbik sistemlerine ilişkindir.

5 Daha özel olarak, bu buluş sıvılar veya kapsüller olarak ağızdan kullanıma yönelik farmasötik dozaj formlarına ilişkindir. Ağızdan uygulandıklarında bunlar mide sıvılarıyla temas içinde noniyonik yüzey aktif madde nanoparçacıklarının stabil dispersiyonunu oluştururlar. Tercih edilen bir düzenlemede, bileşimler triaçilgliseritlerden esas itibarıyla aridir.

10 Farmasötik etken bileşenlerin formüle edilmesindeki bir güçlük bunların birçoğunun suda çözünmez olmasıdır. Örneğin ilaçların üçte birinden fazlası suda çözünmezdir. Bunun sonucu, suda çözünmez ilaçların veya biyolojik kullanımları olan bileşiklerin ağızdan kullanıma yönelik formülasyonlarının sıklıkla yetersiz ve değişken biyoyararlanım göstermesidir. Ayrıca suda çözünmezlik problemleri birçok yeni ilacın ve biyolojik olarak  
15 yararlı başka bileşiğin gelişimini geciktirebilmekte veya tamamen engelleyebilmektedir. Suda çözünürlükteki güçlükler şu anda piyasada olan bazı ilaçların yeniden formülasyonunu da önleyebilmekte veya engelleyebilmektedir.

Hidrofobik terapötik maddelerin yağlar (triaçilgliseritler) içinde çözündürülmesi, suda çözünmez bileşikleri ağızdan ve parenteral tatbik için kabul edilebilir farmasötik bileşimler  
20 halinde formüle etmenin en yaygın ve elverişli yolunu temsil etmektedir. Triaçilgliserit bazlı formülasyonlar bazı suda çözünmez farmasötik etken bileşenlerin çözündürülmesi ve tatbikinde yararlı olmakla birlikte, bu bileşimler bir dizi önemli sınırlamaya ve dezavantaja tabidir.

Örneğin Amerika Birleşik Devletleri Patenti No. 4,388,307'de (a) doğal veya hidrojene  
25 bitkisel yağın noniyonik bir esteri, bir trigliserit ve bir polialkilen polyol, (b) bir doymuş yağ asidi trigliseridi ve (c) bir monogliserit veya digliserit içeren suda çözünmez monosiklik peptit (siklosporinler gibi) bazlı bileşimler açıklanmaktadır. Bu bileşimlerde etken bileşenin kan seviyesinin daha iyi olduğu veya değişkenliğin önlendiği söylenmektedir.

Bu sistemlerde emülsiyon parçacıkları suda çözünmez etken bileşeni bağırsak mukozası vasıtasıyla emilmek üzere serbest bırakmak için etken bileşeni sulu GIT (gastrointestinal kanal) ortamı içinden taşıyabilse de, triaçilgliserit taşıyıcının sindirilmesi gerekmektedir. Bu sindirimde triaçilgliserit ilk olarak safra tuzları tarafından emülsifiye edilir, ardından

5 lipaz hidrolizi (lipoliz) gerçekleşir. Lipoliz hızı ve derecesi çeşitli faktörlere bağlıdır ve yeterince kontrol altına alınması güçtür. Amerika Birleşik Devletleri Patenti No. 4,990,337 etken bileşeni eritmek için yeterli bir miktarda bir C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> yağ asidinin bir monogliseridi veya digliseridiyle bir karışım halinde siklosporin içeren bir farmasötik bileşime ilişkindir. Amerika Birleşik Devletleri Patenti No. 5,047,396'da a) kütle olarak 1 pay bir veya daha

10 fazla siklosporin, b) kütle olarak 8 ila 13 pay polietilen glikolle oluşturulan bir doymuş hidroksillenmiş yağ asidinin bir monoesteri veya bu monoesterlerin karışımı, c) kütle olarak 4 ila 10 pay intravenöz olarak uygulanabilen bir veya daha fazla tek veya çok değerlikli alkolden oluşan bir intravenöz farmasötik formülasyon açıklanmaktadır.

Bu formülasyonların bir dezavantajı, monosiklik peptitlerin yığılma ve faz ayrılması

15 eğilimi göstererek depoloma ve taşıma problemleri yaratması, GIT'te (gastrointestinal kanal) oluşan emülsiyonun parçacık büyüklüğünün artma eğilimi göstererek mukozadan taşınma hızını yavaşlatması, dolayısıyla etken bileşenin emilim hızının ve derecesinin azalmasıdır. Ayrıca, emülsiyonun parçacık büyüklüğündeki azalmanın, emilimi pH, enzim aktivitesi, safra bileşenleri ve besleyici içerikler gibi, her uygulamanın uygulama

20 zamanındaki spesifik gastrointestinal koşullara daha duyarlı ve bağımlı kıldığına inanılmaktadır. Triaçilgliserit içeren emülsiyonların başka bir önemli dezavantajı, etken bileşen emiliminin lipoliz hızı ve derecesine bağımlılığıdır.

Bu dezavantajları ortadan kaldırmak ve ilacın daha az değişken plazma seviyelerini elde etmek için, mikroemülsiyonların ön konsantratlarına dayanan ağızdan kullanıma yönelik

25 formülasyonlar geliştirildi ve bu ön konsantratlar daha az münferit değişkenlik gösterdi, ancak bu bileşimlerin üretilmesi güçtür. Üretilmesi güç ve aynı şekilde karmaşık olan başka bileşimler de önerildi. Bir formülasyon (bir mikroemülsiyon için bir ön konsantrat formunda) (NEORAL®) piyasaya, mide sıvılarına ulaşıldığında daha küçük parçacıklar olduğu iddası temelinde, etanol içindeki önceki yağlı siklosporin çözeltisine

30 (SANDIMMUN®) göre bir gelişme olarak piyasaya çıktı.

Önerilen diğer formülasyonların örnekleri aşağıdakilerdir:

NEORAL®'e ilişkin olan Amerika Birleşik Devletleri Patenti No. 5,342,625'te, alkanoller içermeyen, mikroemülsiyon için bir ön konsantrattan oluşan bir formülasyon vasıtasıyla etken bileşenin daha homojen bir emilimine imkân verdiği söylenen bir bileşim açıklanmaktadır.

- 5 Amerika Birleşik Devletleri Patenti No. 5,589,455'te etanolden ari olan ve (1) etken bileşen olarak siklosporin; (2) yardımcı yüzey aktif madde olarak molekül ağırlığı 200 ila 600 Dalton olan polietilen glikol; (3) bir yağ asidi ve bir birincil alkolün esterifikasyon ürünü, orta uzunlukta zincirli bir yağ asidinin trigliseridi ve bir yağ asidinin monogliseridini içeren bir karışım; ve (4) HLB değeri 10 ila 17 olan bir yüzey aktif madde  
10 içeren bir mikroemülsiyon açıklanmaktadır.

- Amerika Birleşik Devletleri Patenti No. 5,756,450'de siklosporin ile doymuş veya doymamış bir yağ asidinin suda çözünür bir monoesteri ve bir polyolün, özellikle bir sakaridin bir kombinasyonu açıklanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Patenti No. 5,639,724'te etken bileşen olarak bir siklosporin, bir yağ asidi trigliseridi, bir gliserol  
15 yağ asidi kısmi esteri veya tercihen propilen glikol veya sorbitol tam veya kısmi esteri ve HLB değeri en az 10 olan bir yüzey aktif madde içeren, etanol içermeyen farmasötik bileşimler açıklanmaktadır.

- Alman Patent Başvurusu DE-4418115'de bir bitkisel yağ ve oleik asit ve/veya linoleik asidin mono-, di- veya trigliseridi ve/veya polioksietillenmiş bitkisel yağ, propilen glikol  
20 ve etanolün transesterifikasyon ürünüyle oluşturulan en azından üçlü bir taşıyıcı açıklanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Patenti No. 6,258,808'de siklosporin, 1,2-propilen glikol, bir karma mono-, di- ve trigliserit ve bir hidrofilik yüzey aktif madde içeren bir bileşim açıklanmaktadır.

- Amerika Birleşik Devletleri Patenti No. 6,420,355'te ağızdan uygulama için bir emülsiyon  
25 ön konsantratu formunda ve siklosporin içeren bir farmasötik bileşim açıklanmaktadır. Farmasötik bileşim siklosporin için bir hidrofilik organik çözücü; bir karma mono-, di- ve trigliserit veya transesterifiye edilmiş vey polioksietillenmiş bir bitkisel yağ; ve bir polioksietilen-sorbitan-yağ asidi ester yüzey aktif maddesi içeren bir taşıyıcı ortama sahiptir.

- 30 Suda çözünmez etken bileşenler içeren farmasötik bileşimler Amerika Birleşik Devletleri Patent Başvurusu No. US2002120015, WO02/45696, WO00/37050, WO96/03113 ve WO00/03753'te de açıklanmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri Patent Başvurusu No. US2002/0107183A1’de (a) etken bileşen olarak siklosporin, (b) taşıyıcılar olarak bir alkilen polieter ve/veya bir alkilen poliester içeren, (b) bileşenin HLB’sinin en az 10 olduğu bir farmasötik bileşim açıklanmaktadır.

Bu buluş bir ilk düzenlemesinde noniyonik yüzey aktif madde nanoparçacıklarının

5 dispersiyonuna ilişkindir. Daha özel olarak, ama dışlayıcı olmamak koşuluyla, buluş karma noniyonik yüzey aktif madde nanoparçacıklarına ilişkindir. Buluş başka bir düzenlemede noniyonik yüzey aktif madde nanoparçacığının suda çözünmez etken farmasötik bileşenlerin çözündürülmesi için kullanımına ilişkindir.

Bu başvuruda, “suda çözünmez” etken farmasötik bileşen, suda çözünürlüğü, USP-26

10 NF21,2003’e göre “az miktarda” ve daha az çözünür bileşiğe karşılık gelecek şekilde, 20°C’de 30 mg/ml’den az olan bileşikleri belirtmektedir.

Suda çözünmez etken bileşenlerin formülasyonları normal olarak uygulama öncesinde su içinde seyreltilen konsantre ürünler olarak hazırlanır. Bu buluşta tercih edilen düzenleme

15 organik çözücü(ler) ve yardımcı çözücü(ler) içinde seyreltilmiş suda çözünmez bileşikler ve bir noniyonik yüzey aktif madde karışımı içeren bir formülasyondur. Bu buluşun başka bir yönüne göre suda çözünmez bir etken farmasötik bileşeni/bileşenleri çözündürmenin bir usulü sunulmakta olup, burada organik çözücü(ler), bir amfifilik yardımcı çözücü(ler) ve bir noniyonik yüzey aktif madde karışımıyla karıştırılarak, sulu ortam içinde seyreltikten sonra suda aktif farmasötik bileşenin içinde çözündürüldüğü yüzey aktif

20 madde nanoparçacıklarını temin eden bir formülasyon elde edilir.

Dolayısıyla bu buluş suda aktif bir farmasötik bileşen(ler)in tatbiki için aşağıdakileri içeren bir bileşim sunmaktadır:

i) suyla karışır çözücü(ler);

ii) amfifilik yardımcı çözücü(ler);

25 iii) noniyonik hidrofilik ve hidrofobik yüzey aktif maddelerin bir karışımını içeren yüzey aktif madde karışımı,

burada suyla karışır çözücü etanol ve/veya propilenglikol ve/veya polietilenglikolü içerir

ve amfifilik yardımcı çözücü(ler) dietilenglikol, monoetiler ve/veya 1,3-dimetilizosorbit

ve/veya N-metil-2-pirolidonu içerir ve noniyonik yüzey aktif maddeler karışımı bir veya

30 daha fazla polioksietilen glikollenmiş doğal veya hidrojene bitkisel yağ ve doğal bitkisel

yağ triaçilgliseritleri ve polialkilen glikollerin bir veya daha fazla transesterifikasyon ürününün bir karışımını içerir.

Buluş ayrıca bir ilaç tatbik sisteminin hazırlanması için aşağıdakileri içeren bir işlem sunmaktadır:

- 5 i) suda çözünmez bir ilaç ve bu suda çözünmez ilaç için suyla karışır bir organik çözücü ve bir amfifilik yardımcı çözücü içeren bir ilaç çözeltisi temin etmek;
- ii) bir noniyonik hidrofilik yüzey aktif madde ve bir noniyonik hidrofobik yüzey aktif maddeden oluşan bir yüzey aktif madde bileşimi temin etmek; ve
- iii) sözü edilen ilaç çözeltisi ile sözü edilen yüzey aktif madde sistemini birleştirerek bir
- 10 ilaç tatbik sistemi temin etmek,

burada suyla karışır organik çözücü dimetilformamid, etanol, gliserin, polipropilen glikol ve polietilen glikolden oluşan gruptan seçilir ve sözü edilen yüzey aktif maddeler karışımı bir veya daha fazla polioksietilen glikollenmiş doğal veya hidrojene bitkisel yağ ve doğal bitkisel yağ triaçilgliseritler ve polialkilen glikollerin bir veya daha fazla

- 15 transesterifikasyon ürününün bir karışımını içerir.

Bu buluşun tercih edilen bir düzenlemesinde tatbik sistemi triaçilgliseritlerden esas itibarıyla aridir.

Dolayısıyla buluş suda çözünmez etken farmasötik bileşen materyallerinin tatbiki için bir usul sunmakta olup, usul suda çözünmez bileşenin kabul edilebilir su afinitesine sahip

- 20 organik çözücü(ler) (örneğin etanol veya glikoller) ve bir amfifilik yardımcı çözücü(ler) (örneğin dietilenglikol etileter, DEGG) içinde eritilmesiyle suda çözünmez materyalin çözüldürülmesini içerir. Hidrofilik ve hidrofobik yüzey aktif maddeler gereklyse ısıtılır ve karıştırılarak homojen bir yüzey aktif madde karışımı oluşturulur, daha sonra bu homojen karışım suda çözünmez etken farmasötik bileşenin çözeltisiyle karıştırılarak, GIT'e
- 25 iletildiğinde kendiliğinden noniyonik yüzey aktif madde nanoparçacıklarının dispersiyonunu oluşturan bir formülasyon elde edilir.

Bu buluş suda çözünmez etken farmasötik bileşenlere veya bunların kombinasyonlarına uygulanabilir. Bileşikler sadece değil, ama tercihen bir immünosüpresif, bir fungusit ve bir virüsit bileşiğinden oluşan gruptan seçilir. İmmünosüpresif grup N-metillenmiş siklik

- 30 undekapeptitlerle temsil edilir ve makrolit laktonlar takrolimus veya sirolimusla temsil edilir. Fungisit grubu ketokonazol, itrakonazol, tiokonazol gibi triazololler arasından seçilir;

SDZ NIM 811 gibi immünoşüpresif olmayan sikloşporin analoguyla temsil edilen seçici anti-HIV-1 aktivitesine sahip antiviral grup ve stavudin, didanozin ve zidovudin gibi HIV inhibitörleri ve SDZ 033-243, SDZ -PSC-833 gibi immünoşüpresif olmayan N-metillenmiş undekapeptitler ve 11-metil-löşin CsA gibi MDR modifikatörleriyle temsil edilir.

5 A vitamini ve izotretinoin gibi sentetik türevleri de bu ilaç tatbik sistemi için uygundur.

Bu buluşun bileşimi bir çözelti oluşturmak için ilk olarak suda çözünmez etken bileşen etanol, propilenglikol veya polietilen glikol gibi bir inorganik çözücü ve DEGEE, dimetilizosorbit veya N-metil-2-pirolidon gibi bir amfifilik yardımcı çözücü içinde eritilerek hazırlanabilir.

10 Bu buluşta kullanılan suyla karışır organik çözücü etanol, propilen glikol ve çeşitli polietilen glikoller gibi alkoller ve dimetil izosorbit (DMI) veya N-metil 2 pirolidonu içerir.

Hidrofobik ve hidrofilik noniyonik yüzey aktif maddeler birbirleriyle karıştırılarak homojen bir karışım oluşturulur, karışım gerekiyse ısıtılabilir. Noniyonik yüzey aktif maddeler hidrofilik-lipofilik dengelerine (HLB) göre seçilir. HLB genelgeçer bir özellik değildir, çünkü sadece yüzey aktif madde molekülündeki polioksietilenin veya polylölin ağırlıkça yüzdesini esas alır, molekül ağırlığını, hidrofilik ve lipofilik kısımlarının kimyasal yapısını ve sonuncunun yapısal özelliklerini dikkate almaz. Kabataslak bir kılavuz olarak HLB değerleri kullanılarak, hidrofilik yüzey aktif maddeler HLB değeri 15 10'dan yüksek, özellikle 12 ila 17 olan bileşikler olarak kabul edilir. Benzer bir şekilde, hidrofobik bileşikler HLB değeri 10'un altında olan bileşiklerdir.

Hidrofobik noniyonik yüzey aktif madde yağda suda olduğundan daha çözünürdür (düşük bir HLB'ye sahiptir). Transesterifiye edilmiş etoksillenmiş bitkisel yağlar özellikle uygundur.

25 Transesterifiye edilmiş etoksillenmiş bitkisel yağların örnekleri yaklaşık 2'den düşük bir asit sayısına, 155 ila 175 aralığında bir sabunlaşma sayısına, 3 ila 4 aralığında bir HLB değerine ve 90 ila 110 aralığında bir iyot sayısına sahip mısır yağından veya yaklaşık 2 olan bir asit sayısına, 145 ila 175 aralığında bir sabunlaşma sayısına ve 60 ila 90 aralığında bir iyot sayısına ve 4 olan bir HLB'ye sahip çekirdek yağından elde edilir.

30 Hidrofilik noniyonik yüzey aktif madde suda yağda olduğundan daha çözünürdür (HLB'si 10'dan yüksektir). Örnekler doğal veya polietoksillenmiş Hint yağı ve etilen oksidin

reaksiyon ürünleridir. Etoksillenmiş Hint yağının etilen oksit içeriği molekül başına 25 ila 100 mol etilen oksit, tercihen molekül başına 35 ila 60 mol etilen oksit olabilir. Doğal veya polietoksillenmiş Hint yağı etilen oksitle yaklaşık 1:35 ila yaklaşık 1:60 molar oranında reaksiyona sokulur, isteğe bağlı olarak ürünlerden polietoksillenmiş bileşen uzaklaştırılır.

5 Sabunlaşma sayısı yaklaşık 50 ila 60, asit sayısı yaklaşık 1'den düşük, su içeriği yaklaşık %2'den az,  $n_D^{60}$  değeri yaklaşık 1.453 ila 1.457 ve HLB değeri yaklaşık 12 ila 16 olan polietoksillenmiş Hint yağları özellikle uygundur.

Molekül ağırlığı yaklaşık 1630, sabunlaşma sayısı yaklaşık 65 ila 70, asit sayısı yaklaşık 2, iyot sayısı yaklaşık 28 ila 32, HLB değeri 16 ve  $n_D^{25}$  değeri yaklaşık 1.471 olan  
10 polietoksillenmiş Hint yağları da uygundur.

Son olarak sabunlaşma numarası yaklaşık 40 ila 50, asit sayısı yaklaşık 1'in altında, iyot sayısı yaklaşık 1'in altında, su içeriği yaklaşık %4.5 ila %5.5,  $n_D^{25}$  değeri yaklaşık 1.453 ila 1.457 ve HLB değeri yaklaşık 15 ila 17 olan ürünler de kullanılabilir.

Bu buluşa göre tercih edilen noniyonik yüzey aktif madde karışımı bir veya daha fazla  
15 polietoksillenmiş Hint yağıyla kombine edilmiş bir veya daha fazla transesterifiye edilmiş etoksillenmiş bitkisel yağ içerir.

Bu buluşa uygun formülasyon, noniyonik yüzey aktif madde karışımı etken bileşenin suyla karışır organik çözücü/yardımcı çözücü içindeki çözeltisiyle iyice karıştırılarak hazırlanır.

Bu buluşun formülasyonunun sulu ortamlarla veya mide sıvılarıyla seyreltildiğinde  
20 Pharmacopea Forum - 2001, cilt 27 (4) sayfa 2724'te açıklanan usulle ölçüldüğünde tercihen 50 nm'den küçük noniyonik yüzey aktif madde nanoparçacıklarının dispersiyonunu oluşturduğu keşfettik.

Bu buluşun tercih edilen düzenlemelerinin bir avantajı, yüksek seviyelerde, suyla karışır çözücü/yardımcı çözücü içinde erimiş suda çözünmez etken farmasötik bileşen içeren  
25 formülasyonun noniyonik yüzey aktif madde nanoparçacıklarının termodinamik olarak stabil bir dispersiyonunu üretmek için suyla seyreltilebilmesidir. Bu nanoparçacıkların geniş bir sıcaklık aralığında geniş bir su sertliği aralığında ve geniş bir pH aralığında hiç faz ayrılması eğilimi olmadığını keşfettik.

Dolayısıyla suyla karışır bir çözücü ve bir amfilik yardımcı çözücü içinde erimiş suda  
30 çözünmez etken bileşenlerin, özellikle farmasötik bileşenlerin, hidrofilik ve hidrofobik

noniyonik yüzey aktif maddelerle birlikte kullanıldıklarında istenen tatbik sistemlerini oluşturabildiğini keşfettik.

Buluşun tercih edilen düzenlemelerinin avantajı, suda çözünmez bir etken farmasötik bileşenin sulu GIT ortamında çözünmesini ve noniyonik yüzey aktif nanoparçacıklarının bir dispersiyonu olarak taşınmasını mümkün kılmasıdır. Suda çözünmez bileşen sistemde 5 ağırlıkça %0.001 ila %15, tercihen %0.01 ila %10 aralığındaki bir miktarda bulunabilir.

Etken bileşenin etkinliğini arttırmak, yan etkileri ve/veya toksik etkileri azaltmak, etken bileşenin sistemik dolaşımında geçirdiği süreyi uzatmak için formülasyona başka 10 ekspiyenler veya katkı maddeleri ilave edilebilir. Formülasyona etken farmasötik bileşenin veya formülasyonun stabilitesini arttırmak için antioksidanlar gibi ek bileşenler de ilave edilebilir. Formülasyona renk vericiler, tat vericiler, tatlandırıcılar ve bunun gibi hastaların veya formülasyonların başka kullanıcılarının alırlığını ve uyumunu arttırmak için başka bileşenler de ilave edilebilir.

Bu buluşun formülasyonu öncelikle örneğin bir çözelti, yumuşak jelatin ve sert jelatin 15 kapsülü olarak farmasötik maddelerin ağızdan uygulamasına yöneliktir, ancak sistem topikal olarak uygulanan bileşimler için, örneğin bir krem, macun, losyon, jel ve benzer formda kullanılabilir.

### Örnekler

Bu buluş şimdi aşağıdaki örneklerle açıklanacaktır. Ancak bu örneklerin sadece açıklama 20 amacıyla verildiği ve buluşun örneklerle sınırlanmasının amaçlanmadığı takdir edilecektir. Örneklerde kullanılan sisteme dayanan formülasyon, bu alanda bilinen herhangi bir uygun usulle oluşturulabilir. Örneklerde sistemi oluşturmak ve su içinde oluşan parçacık büyüklüğünü ölçmek için formülasyon 1:50 formülasyon:su oranında suyla karıştırıldı. Parçacık büyüklüğü Pharmacopea Forum - 2001 cilt 27 (4) sayfa 2724'te açıklanan usulle 25 ölçüldü.

Çeşitli bileşenlerin suyla karıştırıldıklarında formülasyonun ortalama parçacık büyüklüğü üzerindeki etkisi Örnek 1 ve 2'de özetlenmektedir.

### Örnek 1

%10 tiokonazol oda sıcaklığında karıştırılarak etanol içinde eritilir ve Tablo 1'e uygun 30 farklı kombinasyonlarla karıştırılır. Tablodan görüldüğü gibi %10 etanol, %10 DEGEE, %31.9 Polietilen glikol oleat (PEG-Oleat) ve %38 polietoksillenmiş polietoksillenmiş Hint

yağı karışımı kullanıldığında en küçük Z ortalamasına sahip parçacıklar elde edildi. Polietoksillenmiş polietoksillenmiş Hint yağının kullanılmaması parçacık büyüklüğü 450 nm olan emülsiyonun oluşmasıyla sonuçlandı. DEGEE'nin kullanılmaması parçacık Z ortalamasında %10 artışla sonuçlandı( DEGEE, PEG Oleat, polietoksillenmiş Hint yağı

5 içeren tam formülasyonla karşılaştırıldığında).

Tablo 1

| <b>Triazol - Tiokonazol</b> |                  |                      |   |                   |
|-----------------------------|------------------|----------------------|---|-------------------|
| Numune ID                   | DEGEE (%ağ./ağ.) | PEG Oleat (%ağ./ağ.) | Polietoksillenmiş Hint yağı (% ağ./ağ.) | Z ortalaması (nm) |
| A                           | -----            | 35.0                 | 35.0                                    | 46                |
| B                           | 35.0             | -----                | 35.0                                    | ölçülebilir değil |
| C                           | 35.0             | 35.0                 | -----                                   | 450               |
| <b>D</b>                    | <b>10.0</b>      | <b>31.9</b>          | <b>38.0</b>                             | <b>41.5</b>       |

**Örnek 2**

%10 siklik N-metil undekapeptitler, yani CsA, CsC ve CsG etanol içinde çözüldürüldükten sonra Örnek 1'de kullanılan DEGEE, PEG Oleat ve Polietoksillenmiş Hint yağıyla karıştırıldı. Tablo 2'de gösterildiği gibi, formül tiokonazole benzer davranış gösterdi, formülasyon 37.5 nm parçacık Z ortalaması verdi. Parçacık büyüklüğü sonuçları üç siklik undekapeptidin hepsi için aynıydı. Parçacık büyüklüğü üzerindeki etkinin yanı sıra, DEGEE'nin varlığı formülasyonun teknolojik parametrelerini, özellikle yumuşak jelatin kapsül üretimi sırasında suya toleransını anlamlı bir şekilde geliştirdi.

15

Tablo 2

| <b>Siklik N-metillenmiş undekapeptitler</b> |                  |                      |   |                   |
|---|------------------|----------------------|---|-------------------|
| Numune ID                                   | DEGEE (%ağ./ağ.) | PEG Oleat (%ağ./ağ.) | Polietoksillenmiş Hint yağı (% ağ./ağ.) | Z ortalaması (nm) |
| F   | -----            | 40.0                 | 40.0                                    | 428               |
| G   | 40.0             | -----                | 40.0                                    | 183.1             |
| H   | 40.0             | 40.0                 | -----                                   | 918.9             |
| <b>I</b>                                    | <b>10.0</b>      | <b>31.9</b>          | <b>38.0</b>                             | <b>37.5</b>       |

**Örnek 3**

0.5% takrolimus API etanol içinde eritildi ve Tablo 3'e göre Örnek 1'de kullanılan DEGEE, PEG Oleat ve Polietoksillenmiş Hint yağıyla karıştırılarak 32 nm parçacık Z ortalaması elde edildi.

5

Tablo 3

| <b>Takrolimus</b> |                  |                      |   |                   |
|-------------------|------------------|----------------------|---|-------------------|
| Numune ID         | DEGEE (%ağ./ağ.) | PEG Oleat (%ağ./ağ.) | Polietoksillenmiş Hint yağı (% ağ./ağ.) | Z ortalaması (nm) |
| <b>J</b>          | <b>15.5</b>      | <b>31.9</b>          | <b>38.0</b>                             | <b>32.0</b>       |

**Örnek 4**

%0.1 sirolimus etanol içinde eritildi ve Tablo 4'e göre Örnek 1'de kullanılan DEGEE, PEG Oleat ve Polietoksillenmiş Hint yağıyla karıştırılarak 35 nm parçacık Z ortalaması elde edildi.

10

Tablo 4

| <b>Sirolimus</b> |                  |                      |   |                   |
|------------------|------------------|----------------------|---|-------------------|
| Numune ID        | DEGEE (%ağ./ağ.) | PEG Oleat (%ağ./ağ.) | Polietoksillenmiş Hint yağı (% ağ./ağ.) | Z ortalaması (nm) |
| <b>E</b>         | <b>15.0</b>      | <b>31.9</b>          | <b>38.0</b>                             | <b>35.0</b>       |