

ÖZET

SEMİFLORLANMIŞ ALKANLARI İÇEREN O/W EMÜLSİYONLARI

- 5 Buluş, bir semiflorlanmış alkan içeren fiziksel olarak kararlı emülsiyonlar formunda sıvı bileşimler sağlar. Semi florlanmış alkan, aktif bir farmasötik madde de içerebilen dağılmış fazda bulunur. Tercih edilen aktif bileşenlerden biri propofoldur. Bileşimler isteğe bağlı olarak ısı ile sterilize edilebilir ve
- 10 farmasötik veya kozmetik ürün uygulamaları için kullanılabilir ve topikal, damar içi veya başka yollarla uygulanabilir.

İSTEMLER

1.

5 (a) Aşağıdaki formüle göre semiflorlanmış bir alkan içeren bir dağılmış faz

RFRH;

(b) bir sulu sürekli faz ve

10 (c) en az bir yüzey aktif madde

içeren fiziksel olarak kararlı bir O/W emülsiyonu formunda bir sıvı bileşim **olup, özelliği;**

burada:

15

RF'nin 4 ila 12 karbon atomuna sahip doğrusal, perflorlanmış bir hidrokarbon segmenti olması,

RH'nin 4 ila 8 karbon atomuna sahip doğrusal bir alkil grubu olması, burada perforlanmış bileşiklerin dağılmış fazda

20 bulunmaması ve burada dağılmış fazın ortalama damlacık boyutunun yaklaşık 1 µm'nin altında olmasıdır.

2. İstem 1'e göre bileşim **olup, özelliği;** semiflorlanmış alkanın F4H5, F4H6, F4H8, F6H6 ve F6H8 arasından seçilmesidir.

25

3. Önceki istemlerden herhangi birine göre bileşim **olup, özelliği;** ayrıca steril olması ve/veya ısı ile sterilize edilebilir olması ile **karakterize edilir.**

30 4. Önceki istemlerden herhangi birine göre noniyonik bir yüzey aktif madde içeren bileşim **olup, özelliği;** ayrıca sulu sürekli fazın bir tuz veya iyonik bileşik içermesi ile **karakterize edilir.**

5. İyonik bir yüzey aktif madde içeren istem 1 ila 3'ün bileşimi olup, özelliği; ayrıca sulu sürekli fazın fizyolojik olarak kabul edilebilir, noniyonik ozmotik bir ajan içermesi ile karakterize edilir.

5

6. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşim olup, özelliği; sürekli sulu fazın tamponlar ve amino asitlerden seçilen bir bileşik içermesidir.

10 7. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşim olup, özelliği; dağılmış fazın aktif bir farmasötik madde içermesidir.

8. İstem 7'ye göre bir bileşim olup, özelliği; aktif farmasötik maddenin propofol olmasıdır.

15

9. İstem 8'e göre bir bileşim olup, özelliği; dağılmış fazdaki propofol konsantrasyonunun ağırlıkça en az yaklaşık %10 olmasıdır.

20 10. Anestezinin başlatılması ve/veya korunması veya sedasyon için kullanılmak üzere istem 8 veya 9'dan birine göre bileşim olup, özelliği; kullanımın bileşimin ihtiyacı olan bir hastaya parenteral yoldan verilmesini içermesidir.

25 11. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşim olup, özelliği; dağılmış fazın emülsiyonun ağırlıkça en az %50'sini temsil etmesidir.

30 12. Bir ilaç olarak kullanılmaya yönelik, istem 1 ila 11'in bileşimi.

13. İstem 12'e göre bir ilaç olarak kullanılmak üzere bir bileşim olup, özelliği; bileşimin dermal, mukozal, bukkal ya da dil altı uygulaması için uyarlanmış olmasıdır.

35

14. Bir organ naklinin korunması ve/veya depolanması ve/veya taşınması için bir ortam olarak istem 1 ila 8'in bir bileşiminin kullanılması.

TARİFNAME

SEMİFLORLANMIŞ ALKANLARI İÇEREN O/W EMÜLSİYONLARI

5 Önceki Teknik

Farmasötik emülsiyonların dermatoloji alanında önemli bir rolü vardır ve pek çok topikal ilaç için cilde iyi gelen taşıyıcılar sağlamaktadırlar. Bazen, emülsiyonlar ayrıca oral ve parenteral
10 ilaçlar için özellikle de propofol (örneğin Disoprivan® veya Diprivan® olarak pazarlanan) ve etomidat (Etomidat® Lipuro olarak pazarlanan) gibi suda çözünürlüğü çok zayıf aktif bileşenlerin damar içi uygulanması için kullanılır.

15 Propofol (2,6-diizopropilfenol, MW 178,27) güçlü damar içi anestetiktir. Anestezinin hem başlatılması hem de korunması için rutin olarak kullanılır. Ayrıca yoğun bakımda hastaların sedasyonunda veya cerrahi ve tanısal prosedürler için lokal veya bölgesel anestezinin hazırlanmasında kullanılabilir. Etkisinin
20 hızı başlaması ve nispeten ılımlı yan etkileri ile karakterizedir.

Fiziksel olarak, propofol yaklaşık 19°C'de eriyen, oldukça lipofilik bir bileşiktir. Oda sıcaklığında bir yağ görünümüne
25 sahiptir. Suda veya sulu tamponlarda çözünürlüğü göz ardı edilebilir, bu da propofolü özellikle damar içi uygulama için ancak aynı zamanda diğer yollar için de formüle edilmesi oldukça zorlayıcı bir bileşik yapar. Molekülün tek iyonize olabilen grubu hidroksil grubu olup, bu da 11'lik pKa'sından dolayı suda
30 çözünür bir tuz oluşturmak için uygun değildir. Propofol için oktanol/su dağılım katsayısı pH 6-8,5'de 6761:1'dir.

Propofol, İngiliz ilaç firması ICI (şimdi AstraZeneca) tarafından çok iyi tolere edilemeyen bir yardımcı madde olan
35 çözündürücü Cremophor® EL'yi önemli miktarlarda ihtiva eden

öz nd r lm ş bir damar içi formülasyon olarak geliştirilmiştir. Piyasaya girişten kısa bir süre sonra, birçok anafilaktik reaksiyon raporu formülasyonun geri çekilmesine yol açmıştır. Birkaç yıl sonra AstraZeneca bugün hala kullanılan Diprivan® markalı yeni bir propofol formülasyonunu piyasaya sürmüştür. Bu  r n dağılmış faz olarak dağıtılmış faz olarak %1 propofol ve %10 soya fasulyesi yağı ve emülsiyonlaştırıcı olarak %1,2 saflaştırılmış yumurta lesitini içeren bir O/W emülsiyonudur. Eş fazlı sulu faz %2,25 gliserol ve az miktarda EDTA ve sodyum hidroksit içerir. Son yıllarda jenerik emülsiyon formülasyonları da bir dizi ülkede mevcut hale gelmiştir.

Propofol genel anestezinin başlatılması ve korunması, mekanik ventilasyon uygulanan yetişkinler için sedasyon ve prosedür sedasyonu için endikedir. Halen deneysel olan diğer klinik kullanımlar status epileptikusun yönetimi, baş ağrısının tedavisi, özellikle migren baş ağrısı, anksiyete yönetimi ve akut beyin hasarında n rokorumayı içerir. Bu kullanımlar genellikle,  rneğin WO 00/54588 A1'de öğretildiği gibi sadece alt -hipnotik propofol dozlarını gerektirir.

Anestezi de kullanılan diğer bileşiklerle karşılaştırıldığında, propofolun dikkate değer bir güvenlik profili vardır. Yan etkileri genellikle hafiftir ve kolayca yönetilir. Tek bir propofol dozunun hipnotik etkisi, genellikle dakikalar içinde tükenir. Hızlı başlangıç ve iyileşme, amnestik etkileri ile birlikte bileşiği sedasyon ve anestezi için çok popüler hale getirmiştir. Benzer ajanların aksine, bulantıya neden olmaz.

Tipik yan etkiler arasında, başlangıç dozlarını takiben azaltılmış bir kan basıncı ve geçici apne vardır. Hafif miyoklonik hareketler sık görülür. Propofol emülsiyonunun bir başka sık karşılaşılan problemi ise enjeksiyon veya infüzyon alanında lokal ağrı üretmesidir, bu nedenle bazı hastalar lidokain gibi lokal bir anestetik ile önceden tedavi edilir.

Emülsiyonun sulu fazında çözünmüş propofolun küçük fraksiyonunun bu acıdan sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Nadir fakat daha ciddi olanları distoni, hiperlipidemi, pankreatit ve propofol infüzyon sendromudur. Bu potansiyel olarak ölümcül metabolik düzensizlik kateşolaminler ve/veya kortikosteroidler ile kombinasyon halinde uzun süreli yüksek doz propofol infüzyonu sonrasında kritik hastalarda ortaya çıkmıştır.

Daha yakın zamanlarda diğer damar içi propofol formülasyonları klinik olarak test edilmiş veya piyasaya sürülmüştür. Örneğin sadece %5 soya fasulyesi yağı ve %0,6 lesitin (Ampofol®) içeren %1'lik propofol emülsiyonu çalışılmıştır. Bu formülasyonun daha düşük bir hiperlipidemi ve pankreatit riski ile ilişkili olması muhtemeldir. Aynı zamanda enjeksiyon bölgesinde ağrı Diprivan®'dan daha belirgin bulunmuştur.

Propofol-Lipuro® ve IDD-D® propofol gibi diğer emülsiyon formülasyonları emülsiyonun yağ bileşeninde uzun zincirli trigliseritlerin (LCT) yerini almak üzere daha yüksek bir orta zincir trigliserit (MCT) fraksiyonuna dayanır. MCT'lerin hem yetişkinler hem de pediatrik hastalar tarafından LCT'lere göre daha iyi tolere edildiği varsayılmaktadır. Bununla birlikte, bunlar ayrıca asetoasetat, beta-hidroksibutirat ve oktanoatlar gibi toksik bileşikler de salabilirler.

Bununla birlikte propofol emülsiyonlarının kullanımında hala bir miktar hiperlipidemi ve pankreatit riski vardır. Bu emülsiyonların nispeten düşük ilaç yükü kendine özgü risk profillerine sahip olan önemli miktarda trigliserit ve emülsiyonlaştıracının (yani fosfolipitlerin) verilmesini gerektirir.

Parenteral propofol emülsiyonlarının bir başka dezavantajı sulu bir ortamda trigliserit yağı ve emülsiyonlaştıracılar olarak fosfolipit içeriklerinden dolayı kirlenmeden sonra önemli

mikrobiyal büyümeye yatkın olmalarıdır. Bu nedenle Diprivan®'ın mevcut formülasyonu ürün, flakon başına tek hastada kullanımla sınırlı olsa bile bir antimikrobiyal madde olarak (di)sodyum edetat içerir.

5

Enjekte edilebilir formülasyonlar için diğer mikrobiyal koruyucular prensip olarak temin edilebilirse de, bunlar daha düşük bir tolere edilebilirlik ve özellikle hipersensitivite reaksiyonlarını başlatma riski ile ilişkilendirilir. WO 00/24376, belgesinde benzil alkol tek başına (ağırlıkça %0,0175-0,9) ve sodyum edat (ağırlıkça %0,005) ve sodyum benzoat (ağırlıkça %0,07) ile birlikte bir yağ-içinde stabilize mikrobik için kullanılır propofol, çözücü olarak bitkisel yağ ve emülsiyonlaştırıcı olarak yumurta fosfatidleri içeren bir içeren su içinde yağ emülsiyonunu mikrobiyal olarak stabilize etmek için kullanılır.

WO 2007/052288 belgesi trigliserit yağları (%5-20 ağırlık/hacim), ağırlıkça %1,2 saflaştırılmış soya veya yumurta fosfolipidi gibi doğal fosfatidler, laurik ve kaprik asidin monogliseril esterlerinin (ağırlıkça %0,025-0,05) yanı sıra tonisiteyi değiştirici ajan olarak ağırlıkça %2,25 gliserol, koruyucu sistem olarak disodyum edetat (ağırlıkça %0,0025-0,001) ve/veya kaprik asit (ağırlıkça %0,025-0,05) içeren su içinde yağ emülsiyonu formunda bir propofol formülasyonunu tarif eder. Bu sistem en az 24 saat boyunca her bir Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa ve Candida albicans'ın büyümesinde 10 kattan fazla bir artış göstermemektedir.

Alternatif olarak, propofol için önerilmiş olan emülsiyon dışı formülasyonlar arasında ilaç maddesinin bir siklodekstrin yardımıyla çözündürülmüş halde mevcut olduğu sulu çözeltiler bulunur. Siklodekstrinler konuk molekülleri ile inklüzyon kompleksleri oluşturabilen suda çözünebilir siklik oligosakkaritlerdir. Özellikle hidroksipropil- β -siklodekstrin

ve sülfobütileter- β -siklodekstrin içeren propofol çözeltileri sırasıyla incelenmiştir. Bununla birlikte, bu formülasyonların farmakokinetiğinin propofol emülsiyonları ile karşılaştırılabilir olup olmadığı belirlenmemiştir. Ayrıca yüksek dozlarda siklodekstrinler genellikle hemolitik etkiler ve renal toksisite ile bağlantılıdır.

Bu nedenle, propofol gibi suda çok az çözünen bileşiklerin geliştirilmiş formülasyonlarına ihtiyaç vardır. Ayrıca farmasötik emülsiyonların formülasyonunda iyileştirmelere ihtiyaç vardır. Örneğin daha yüksek bir ilaç yüküne ve/veya daha iyi bir güvenlik profiline sahip olan emülsiyonlara ihtiyaç vardır.

ABD patent no. 6,113,919 belgesi bir sulu sürekli faz ve bir yağlı dağılmış fazı içeren su içinde yağ emülsiyonlarını tarif eder, burada dağılmış faz, biri yağlı çözücü veya taşıyıcı olan ve dağılmış fazın kütlesini oluşturan, ikincisi dağılmış fazın ağırlık/hacimce %10'una varan bir miktarda florlu bir yardımcı yüzey aktif maddesi olan en az iki florlanmış sıvı içerir. Florlanmış yardımcı yüzey aktif madde florlanmış yağlı taşıyıcıdan farklıdır. Yağlı taşıyıcı, dağılmış faza göre ağırlık/hacimce yaklaşık %90'luk miktarda kullanılan perflorlanmış bir sıvı, özellikle perflorooktil bromürdür.

Bununla birlikte, özellikle yüksek miktarlarda birleştirildikleri veya yağ fazının taşıyıcısı veya çözücüsü olarak kullanıldığı takdirde, perflorlanmış bileşikler emülsiyonlarda oldukça problemlidir. Örneğin yoğunlukları son derece yüksektir öyle ki kontrol edilmesi güç olan dağılmış fazın sedimentasyonu yoluyla her zaman bir fiziksel faz ayrımı riski vardır. Genellikle, bir perflorokarbon bazlı bir emülsiyonu stabilize etmek için büyük miktarlarda yüzey aktif madde gereklidir. Bu emülsiyonlar tipik olarak pompalama, dağıtım, santrifüjleme vb. ile ilişkili mekanik strese duyarlıdır. Ayrıca

perflorlanmış bileşikler son derece lipofobik ve hidrofobiktir ve bu nedenle en azından daha orta derecede lipofiliklik ve/veya hidrophiliklik gerektiren birçok aktif bileşen için çözücü olarak çok uygun değildir.

5

Bu nedenle mevcut buluşun bir amacı bilinen bileşimlerin bir veya daha fazla dezavantajını ortadan kaldıran gelişmiş bileşimler sağlamaktır. Özellikle, buluşun bir amacı yüksek bir ilaç içeriği ve/veya yüksek bir mikrobiyal stabilite sergileyen propofol bileşimleri sağlamaktır. Bir başka amaç hiperlipidemi veya pankreatit riski ile ilişkili olmayan propofol bileşimlerinin sağlanmasıdır. Buluşun diğer amaçları, örnekler ve patent talepleri dahil olmak üzere aşağıdaki buluşun tarifine dayanarak açıklığa kavuşacaktır.

15

Buluşun Özeti

Buluş aşağıdakileri içeren, sıvı formda, fiziksel olarak kararlı bir O/W emülsiyonu formunda yeni bir bileşim sağlar: (a) RFRH formülüne göre bir semiflorlanmış alkan içeren bir dağılmış faz; (b) bir sulu sürekli faz ve (c) en az bir yüzey aktif madde; burada RF 4 ila 12 karbon atomuna sahip doğrusal perflorlanmış bir hidrokarbon segmentidir ve RH 4 ila 8 karbon atomuna sahip doğrusal bir alkil grubudur ve burada perforlanmış bileşikler dağılmış fazda yoktur. Bileşik ayrıca ortalama damlacık boyutunun yaklaşık 1 µm'nin altında olmasıyla karakterize edilir.

20

25

30

35

Tercih edilen düzenlemelerden birinde bileşimin dağınık fazı propofol gibi zayıf bir suda çözünür aktif farmasötik ajan içerir. Tercihen, propofol emülsiyonu yüksek bir ilaç yükü sergiler yani dağınık fazdaki propofol konsantrasyonu ağırlıkça en az yaklaşık %10'dur. Tercihen, propofol bileşimi sterilidir. Semiflorlanmış alkanların yüksek antimikrobiyal stabilitesi nedeniyle bileşim koruyucu içermeyebilir. Aynı zamanda, tercihen

trigliserit yağlardan içermez ve bu nedenle hiperlipidemi ve pankreatit riskiyle ilişkili değildir.

5 Başka bir yönüyle buluş, dağılmış fazın emülsiyonun ağırlıkça en az yaklaşık %50'sini temsil etmesinden dolayı yüksek oranda konsantre bir sıvı O/W emülsiyonu sağlar. Bu tür yüksek konsantrasyonlu versiyonlar, kullanımdan önce spesifik sulu sıvılar ile seyreltilebilen ön konsantrasyonlar olarak kullanılmaya özellikle uygundur. Ayrıca yüksek miktarlarda suda
10 çözünmeyen ilaç maddelerini veya diğer hidrofobik aktif maddeleri barındırmak için yararlıdırlar. Bu tür emülsiyonlar aynı zamanda topikal (örneğin dermal) uygulama için de kullanılabilir.

15 Buluşun diğer yönleri semiflorlanmış alkanları içeren bu gibi O/W emülsiyonlarının kullanımına ilişkindir. Örneğin bunlar farmasötik olarak, örneğin terapötik veya tanısal preparatlar olarak kullanılabilir. Bu nedenle bunlar topikal, oral veya parenteral olarak uygulanabilir. Özellikle propofol içeren
20 emülsiyonlar genel anestezi ve/veya sedasyon için kullanılabilir ve damar içi enjeksiyon veya infüzyon yoluyla uygulanabilir. N-oktanoil dopamin gibi organ veya doku transplantasyonlarının korunması için yararlı bir aktif maddeyi içeren emülsiyonlar, bir organ veya doku nakli donörüne, bir organ veya doku nakli
25 alıcısına ve/veya depolama veya taşıma için bir organ veya doku naklinin yıkanması veya daldırılması için uygulanabilir.

Ayrıca buluşun bileşimleri kozmetik preparatlar veya veterinerlik ilaçları olarak kullanılabilir.

30

Şekillerin Kısa Açıklaması

Şekil 1, buluşa göre olan çeşitli propofol içeren bileşimleri ve buluşa uygun olmayan bir propofol emülsiyonunu içeren hemolitik

aktivite için bir testin sonuçlarını göstermektedir (ST174).
Ayrıntılar örnek 14'de tartışılmıştır.

Şekil 2, örnek 14'de daha ayrıntılı olarak tarif edildiği gibi,
insan serumu mevcudiyetinde hemolitik aktivite için bir testin

5 sonuçlarını göstermektedir.

Şekil 3, buluşa göre bir propofol emülsiyonunun sedasyon
etkinliğini, örnek 15'de tarif edildiği gibi bir sıçan modelinde
saptanan bir geleneksel propofol ürünüyle karşılaştırmalı olarak
göstermektedir.

10 Şekil 4, buluşa göre bir propofol emülsiyonunun damar içi bolus
uygulamasından sonra farelerde propofol plazma profillerini,
örnek 16'da tarif edildiği gibi geleneksel bir propofol ürünüyle
karşılaştırmalı olarak göstermektedir.

15 **Buluşun Ayrıntılı Açıklaması**

Buluş aşağıdakileri içeren, sıvı formda, fiziksel olarak kararlı
bir O/W emülsiyonu formunda yeni bir bileşim sağlar: (a) RFRH
formülüne göre bir semiflorlanmış alkan içeren bir dağılmış faz;

20 (b) bir sulu sürekli faz ve (c) en az bir yüzey aktif madde;
burada RF 4 ila 12 karbon atomuna sahip doğrusal perflorlanmış
bir hidrokarbon segmentidir ve RH 4 ila 8 karbon atomuna sahip
doğrusal bir alkil grubudur ve burada perforlanmış bileşikler
dağılmış fazda yoktur. Bileşik ayrıca ortalama damlacık
25 boyutunun yaklaşık 1 µm'nin altında olmasıyla karakterize
edilir.

Burada kullanıldığı haliyle bir emülsiyon kesintisiz (veya dış
veya eş fazlı) bir sıvı faz içinde bir dağılmış (veya iç, veya
emülsiyonlaştırılmış veya süreksiz) sıvı fazı içeren bir sıvı
30 sistemidir. İki sıvı faz karışmaz. Bir O/W emülsiyonunda (aynı
zamanda su-içinde-yağ emülsiyonu olarak da bilinir) herhangi bir
spesifik tanım ile bir "yağ" olması gerekmeyen, suyla karışmaz
bir organik sıvı faz esas olarak suyun kendisinden meydana
gelebilen veya gelmeyen suyla karışabilir bir sürekli faz içinde
35 dağıtılır.

Semiflorlanmış alkanlar, hidrojen atomlarının bir kısmı flor ile değiştirilmiş olan doğrusal veya dallı alkanlardır. Bu buluşta kullanılan semiflorlanmış alkanlar (SFA'lar) bir florlu olmayan hidrokarbon segmenti ve bir perflorlanmış hidrokarbon segmentinden oluşur. Mevcut buluşta kullanılan SFA'lar genel formül $F(CF_2)_n(CH_2)_mH'$ 'a göre bir perflorlanmış hidrokarbon segmentine bağlanan florlanmamış bir hidrokarbon segmentine sahiptir.

10

Burada kullanılan bir diğer adlandırma yukarıda bahsedilen, RFRH olarak iki segmente sahip SFA'ları ifade eder, sırasıyla burada R_F bir perflorlanmış hidrokarbon segmentini belirtir, R_H florlanmamış bir segmenti belirtir. Alternatif olarak bileşikler F_nH_m olarak ifade edilir, burada F bir perfluorlanmış hidrokarbon segmenti, H florlanmamış bir segment anlamına gelir ve n ve m ilgili segmentin karbon atomlarının sayısıdır. Örneğin F_3H_3 perfloropropilpropan için kullanılır. Ayrıca bu tür adlandırma genellikle doğrusal segmentlere sahip bileşikler için kullanılır. Bu nedenle aksi belirtilmedikçe F_3H_3 'ün 2-perfloropropilpropan, 1-perfloroizopropilpropan veya 2-perfloroizopropilpropan yerine 1-perfloropropilpropan anlamına geldiği varsayılmalıdır.

25 Genel formül $F(CF_2)_n(CH_2)_mH'$ 'ye göre semiflorlanmış alkanlar 3 ila 20 karbon atomu arasında değişen, örneğin n ve m'nin bağımsız olarak 3 ila 20 arasından seçildiği segment boyutlarına sahip olabilirler. Mevcut buluş bağlamında yararlı olan SFA'lar ayrıca EP-A 965 334, EP-A 965329 ve EP-A 2110126 belgelerinde
30 açıklanmaktadır.

Mevcut buluşta semiflorlanmış RFRH formülüne göre bir bileşiktir, bunun R_F ve R_H segmentleri doğrusaldır, perflorlanmış segment doğrusaldır ve 4 ila 12 karbon atomu içerir ve
35 florlanmamış segment doğrusaldır ve 4 ila 8 karbon atomu içerir.

Tercih edilen SFA'lar özellikle F4H5, F4H6, F4H8, F6H4, F6H6 ve F6H8 bileşiklerini içerir. Halen buluşu gerçekleştirmek için en çok tercih edilenler F4H5, F4H6, F4H8, F6H6 ve F6H8'dir.

- 5 İsteğe bağlı olarak emülsiyonun dağılmış fazı birden fazla SFA içerebilir. Örneğin belirli bir aktif madde için belirli bir yoğunluk, viskozite veya çözündürme kapasitesi gibi belirli bir hedef özelliğin elde edilmesi için SFA'ları kombine etmek yararlı olabilir. SFA'ların bir karışımı kullanıldığında,
- 10 karışımın en azından F4H5, F4H6, F6H4, F6H6 ve F6H8 ve özellikle F4H5, F4H6, F6H6 ve F6H8'den birini içermesi tercih edilir. Bir başka düzenlemede karışım F4H5, F4H6, F6H4, F6H6 ve F6H8'den seçilmiş en az iki üye ve özellikle F4H5, F6H6 ve F6H8'den seçilen en az iki üye içerir. Perflorlanmış bileşikler mevcut
- 15 değildir.

- Sıvı SFA'lar kimyasal ve fizyolojik olarak inert, renksiz ve stabildir. Bunların tipik yoğunlukları 1,1 ila 1,7 g/cm³ arasında değişir ve yüzey gerilimi 19 mN/m kadar düşük olabilir. RFRH
- 20 türüne ait SFA'lar suda çözünmezler fakat aynı zamanda biraz amfifiliktirler ve artan florlanmamış segment büyüklüğü ile orantılı olarak artan lipofilikliğe sahiptirler. Yine, mevcut buluşun uygulanması için en az 1,2 g/cm³'lük bir yoğunluğa sahip olan bir SFA seçilmelidir.

25

- RFRH türünün sıvı SFA'ları bir retinanın açılması ve tekrar uygulanması için, camsı cisim ikamesi olarak uzun süreli tamponad için (H. Meinert vd., European Journal of Ophthalmology, cilt 10(3), sayfa 189-197, 2000) ve vitreo-
- 30 retinal cerrahi sonrası artık silikon yağı için yıkama çözeltileri olarak ticari olarak kullanılmaktadır. Deneysel olarak aynı zamanda kan ikameleri olarak da kullanılmışlardır (H. Meinert vd., Biomaterials, Artificial Cells, and Immobilization Biotechnology, cilt 21(5), sayfa 583-95, 1993).
- 35 Bu uygulamalar SFA'ları fizyolojik olarak iyi tolere edilen

bileşikler olarak belirlemiştir. Öte yandan SFA'lar bugün itibariyle onaylanmış ilaç ürünlerinde yardımcı madde olarak kullanılmamıştır.

- 5 Emülsiyonun dağılmış fazı bir veya daha fazla organik seyreltici (örneğin trigliserit yağları), ozmotik stabilizatörler, renklendirici ajanlar, antioksidanlar (örneğin a-tokoferol) veya istenen ürünün kullanımı göz önüne alınarak, eğer varsa, potansiyel olarak yararlı bir şekilde faydalı olan başka bir
- 10 bileşik veya dahil edilen aktif madde gibi diğer bileşenleri içerebilir. Öte yandan dağılmış faz perflorooktil bromür veya perfluorodekalin gibi perflorlanmış bir bileşik içermez.

- Bileşim ayrıca bir yüzey aktif madde içerir. Semiflorlanmış
- 15 alkanlar bir dereceye kadar amfifiliklik gösterirken, buluşun bileşimi bir semiflorlanmış alkan dışında bir yüzey aktif maddenin varlığını gerektirir. Yüzey aktif madde emülsiyonu fiziksel olarak stabilize edebilecek bir miktarda seçilir ve dahil edilir. Yüzey aktif maddenin dağılmış sıvı damlacıklarının
- 20 ve sürekli fazın ara yüzeyinde ve isteğe bağlı olarak sürekli fazın kendi içinde mevcut olduğuna inanılmaktadır.

- Tercihen yüzey aktif madde amaçlanan amaç ve uygulama yolu göz önüne alındığında fizyolojik olarak kabul edilebilir. Tercih
- 25 edilen düzenlemelerden birinde, 8 veya daha yüksek bir HLB-değeri sergileyen en az bir yüzey aktif madde katılır. Bir başka düzenlemede katılan yüzey aktif madde yaklaşık 12 veya daha yüksek veya yaklaşık 14 veya daha yüksek bir HLB-değeri sergiler. Burada kullanıldığı haliyle HLB değeri bir yüzey aktif madde
- 30 gibi bir amfifilik molekülün hidrofilik veya lipofilik olduğu dereceyi açıklamak için yaygın olarak kullanılan hidrofilik-lipofilik dengeyi ifade etmektedir. HLB değeri başlangıçta W. Griffin (Classification of Surface-Active Agents by 'HLB'; Journal of the Society of Cosmetic Chemists 1, 311,

1949) tarafından önerildiği gibi molekülün farklı bölgelerinin nispi büyüklüğüne göre hesaplanabilir.

5 Yüzey aktif madde iyonik veya noniyonik olabilir. Özel bir düzenlemede bileşim tercihen fosfolipit sınıfından seçilen bir iyonik yüzey aktif madde içerir. Fosfolipitler, bir tarafta kolin veya etanolamin gibi küçük bir bazik kalıntıya (genellikle pozitif bir yük veren) ve diğer tarafta gliserol veya sfingosine bağlanan bir fosfat grubundan (bir negatif yüke veren) oluşan
10 yüzey aktif maddelerdir. Gliserol kalıntısı fosfolipit moleküllerinin çoğunun lipofilik kısmını temsil eden iki yağ asidi kalıntısı ile esterleştirilir.

Tercih edilen fosfolipitler arasında tipik olarak yüksek
15 miktarlarda fosfatidilkolin içeren yumurtalardan veya soya fasulyelerinden elde edilen lesitin gibi doğal, hidratlanmış ve/veya saflaştırılmış lesitinler bulunmaktadır. Ayrıca doğal kaynaklarda bulunan veya hidrasyon ile üretilen karışık yağ asidi kalıntılarına sahip olan doğal, saflaştırılmış, sentetik
20 veya yarı sentetik fosfatidilkolinler veya dimiristoil fosfatidilkolin, dipalmitoil fosfatidilkolin ve distearoil fosfatidilkolin örneğinde olduğu gibi spesifik yağ asidi bileşimleri tercih edilir. Ayrıca akciğerler gibi hayvan organlarından ekstrakte edilen fosfolipid, örneğin Curosurf®
25 ürününde olduğu gibi domuzlardan elde edilen pulmoner fosfolipitler kullanılabilir. Özellikle tercih edilen yüzey aktif maddeler saflaştırılmış ve isteğe bağlı olarak yumurta veya soya fasulyesinden ekstrakte edilen hidratlanmış lesitinlerdir.

30

Alternatif bir tercih edilen düzenlemede yüzey aktif madde fizyolojik olarak kabul edilebilir noniyonik yüzey aktif maddeler sınıfından seçilir. Bu gibi yüzey aktif maddeler için örnekler özellikle şunları içerir:

35

- makrogol-15-hidroksistearat (ör. Solutol® HS 15), makrogol gliserol risinoleat-35 (ör. Cremophor® EL), makrogol gliserol hidroksistearat-40 (ör. Cremophor® RH 40), makrogol-1000-gliserol monolaurat, makrogol-1000-gliserol monostearat ve makrogol-1000-gliserol monooleat gibi pegilatlanmış gliseritler;
- makrogol stearat 400, polioksil 40 stearat ve polioksil 60 stearat gibi pegilatlanmış yağ asitleri;
- makrogol laurileter, polioksil 20 setostearileter ve polioksil 10 oleileter gibi pegilatlanmış yağ alkolleri;
- polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 60 ve polisorbat 80 gibi pegilatlanmış sorbitan yağ asidi esterleri (ör. Tween® 20/40/60/80) ve
- poloksietil 124, poloksamer 188, poloksamer 237, poloksamer 338 ve poloksamer 407 gibi polioksietilen ve polioksipropilenin triblok kopolimerleri. Yukarıdakilerden polisorbatlar özellikle tercih edilir.

- 20 Buluşun bileşimi içine birden fazla yüzey aktif maddenin dahil edilmesi de mümkündür. Örneğin bir lesitin gibi bir iyonik yüzey aktif madde ve bir polisorbat veya poloksamer gibi bir noniyonik yüzey aktif maddenin kombinasyonu sürekli fazın önemli miktarlarda tuz veya başka elektrolitler içermesi durumunda emülsiyonun stabilize edilmesi için yararlı olabilir.

- Bir başka düzenlemede noniyonik bir yüzey aktif madde, emülsiyonun sürekli fazında sodyum klorür veya başka bir tuz içeren bir bileşimde tek bir yüzey aktif madde olarak seçilir.
- 30 Bir başka düzenlemede tek yüzey aktif madde olarak bir lesitin veya fosfatidilkolin gibi bir iyonik yüzey aktif madde seçilir ve emülsiyonun sürekli fazı esas olarak sodyum klorür gibi tuzlar içermez. Bu durumda bir ozmotik ajan gerekli olduğunda, bu ajan tercihen şekerler (ör. glikoz) veya şeker alkolleri (mannitol

veya sorbitol gibi) gibi noniyonik, fizyolojik olarak kabul edilebilir ozmotik maddelerden seçilir.

Buluş sahipleri tarafından dağılmış fazın bileşenleri, sürekli
5 faz ve yüzey aktif maddenin seçimi ile ilgili olarak yukarıda verilen kılavuza dayanarak, emülsiyon sistemlerinin, fiziksel olarak stabil olan yaygın emülsiyon sistemleri ile hazırlanabileceği keşfedilmiştir. Bu bağlamda fiziksel olarak stabil, emülsiyonun damlacık boyutu dağılımındaki ve özellikle
10 de birleşmeye karşı büyük değişikliklere karşı stabil olduğu anlamına gelir. Tercihen fiziksel stabilite, örneğin emülsiyonun pastörize edildiği ve hatta sterilize edildiği sıcaklıklarda ısıtma altında bile önemli ölçüde partikül büyüklüğü artışına karşı direnci içerir. Önceki tekniğin öğretilerinin aksine buluş
15 sahipleri tuzların varlığında bile ısıyla sterilize edilebilen semiflorlanmış alkanları içeren O/W-emülsiyonlarını bulmuşlardır. Burada kullanıldığı haliyle önemli ölçüde partikül büyüklüğü büyümesi, emülsiyonun ortalama damlacık büyüklüğünün bir başlangıç değerinden bu değer yaklaşık %150'sinden daha
20 fazlasına kadar büyümesi olarak anlaşılmaktadır.

Buluşun bileşiminin ortalama damlacık büyüklüğü, lazer kırınımı veya dinamik ışık saçılımı ile ölçüldüğü üzere z-ortalama damlacık boyutu olarak anlaşılır. Bu, yaklaşık 1 µm'den daha
25 azdır, fakat spesifik ürün uygulamasına bağlı olarak bileşimin damar içi enjeksiyon veya infüzyon için kullanılması durumunda tercih edildiği üzere yaklaşık 500 nm'den daha az olacak şekilde de seçilebilir. Diğer düzenlemelere göre ortalama damlacık boyutu sırasıyla yaklaşık 400 nm'ye veya yaklaşık 300 nm'ye veya
30 yaklaşık 150 nm ile yaklaşık 400 nm'ye kadardır.

Bu türde ortalama damlacık boyutlarını sergileyen semiflorlanmış alkanlara dayalı emülsiyonlar, uyarlanmış veya uyarlanmamış bilinen genel tekniklerle hazırlanabilir. Örneğin emülsiyonun
35 bileşenleri yüksek saflıkta homojenizasyon, yüksek basınçlı

homojenizasyon, ultrasonik homojenizasyon, statik karıştırma ve benzerleri ile birleştirilebilir ve emülsifiye edilebilir. İlk olarak O/W-emülsiyonunun sırasıyla dağılmış ve sürekli fazlarını teşkil edecek olan hidrofilik ve lipofilik çözeltilerinin ayrı olarak hazırlanması tavsiye edilir. Yüzey aktif madde(ler) ve isteğe bağlı olarak başka herhangi bir hidrofilik katkı maddesi su veya sulu tampon gibi sürekli faz için uygun bir araç içinde çözünebilir. Benzer şekilde dağılmış faz için bileşenler yani seçilen semiflorlanmış alkan(lar) ayrıca lipofilik veya hidroforik bir ilaç maddesi gibi herhangi bir isteğe bağlı başka bileşik ile birlikte bir çözelti olarak sağlanabilir. Ardından iki çözelti istenen damlacık boyutu dağılımı elde edilene kadar karıştırılabilir ve homojenleştirilebilir. İsteğe bağlı olarak karışım homojenizasyon sırasında soğutulur.

15

Emülsiyon viallere veya herhangi bir başka uygun kaba doldurulabilir. Steril bir emülsiyon gerektiğinde, emülsiyon aseptik işlemle steril bileşenlerden hazırlanabilir. Alternatif olarak emülsiyon, örneğin yaklaşık 0,2 µm'lik bir gözenek boyutuna sahip olan uygun bir filtreden süzülerek sterilize edilebilir. Tercih edilen düzenlemelerden birinde emülsiyon, örneğin bir pastörizasyon işleminin uygulanmasıyla ve daha tercihen 121 °C'de otoklavlama ile ısı ile sterilize edilir. Mevcut buluşun özel avantajlarından biri sadece oda sıcaklığında değil aynı zamanda otoklavlama sırasında olduğu gibi yüksek sıcaklıklarda da fiziksel olarak stabil olan emülsiyonlar sağlamasıdır. Aslında tercih edilen düzenlemelerden birine göre buluşun bileşimi sterildir veya ısıyla sterilize edilebilir.

30 Sterilite belirli ürün uygulamaları özellikle parenteral veya oftalmik uygulamaya yönelik ürünler bağlamında önemli bir gereksinim olsa da, ürünün kullanım sırasında mikrobiyal saflığını kaybetmemesini sağlamak da büyük önem taşıyabilir. Örneğin ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ve Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) içeriğin o anda parenteral kullanımı için steril

bir kabın açılmasından sonra 24 saat içinde herhangi bir mikrobiyal büyümenin 10 kattan daha az olmasını gerektirir. Beklenmedik bir şekilde buluş sahipleri tarafından, buluş tarafından sağlanan emülsiyonların, örneğin trigliserit yağları içeren geleneksel emülsiyonlar gibi mikrobiyal gelişmeyi desteklemedikleri bulunmuştur. Mikrobiyal büyümeye direnç emülsiyonlaştırıcı olarak bir lesitin (mikrobiyal büyümeyi de destekleme eğilimi olan) kullanıldığı durumlarda bile daha belirgindir. Buna göre tercih edilen düzenlemelerden birinde buluşun bileşimi esas olarak herhangi bir koruyucu içermez. Bir başka düzenlemede bileşim az miktarda koruyucu içerir, fakat koruyucu bir semiflorlanmış alkanın yokluğunda mikrobiyal büyümeyi önlemeyecek bir seviyede bulunur.

Bileşimdeki dağılmış fazın içeriği amaçlanan ürün kullanımına bağlı olacaktır. Örneğin ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %80 arasında değişebilir. Semiflorlanmış alkanların mükemmel fizyolojik tolere edilebilirliği ve buluşun emülsiyonları ile elde edilen yüksek fiziksel stabilite şaşırtıcı derecede yüksek miktarlarda özellikle ağırlıkça %50 ve daha fazlasına veya hatta ağırlıkça %60'dan daha fazlasına örneğin ağırlıkça yaklaşık %60 ila yaklaşık %80 arasında dağılmış faza sahip bileşimlerin hazırlanmasına ve kullanılmasına izin verir. Bu tür yüksek konsantrasyonlu emülsiyonlar, kullanımdan önce spesifik sulu sıvılar ile seyreltilebilen ön konsantrasyonlar olarak kullanılmaya özellikle uygundur. Ayrıca yüksek miktarlarda suda çözünmeyen ilaç maddelerini veya diğer hidrofobik aktif maddeleri barındırmak için yararlıdırlar. Bu tür emülsiyonlar aynı zamanda topikal (örneğin dermal) uygulama için de kullanılabilir.

Mevcut buluş bir insan veya veterinerlik ilacı olarak özellikle faydalıdır. Semiflorlanmış bir alkan bazlı emülsiyonun dağınık fazı suda çok az çözünen veya hidrofobik veya lipofilik aktif farmasötik maddeler için oldukça uygun bir taşıyıcıdır. Tercih

edilen düzenlemelerden birinde bileşim dağılmış fazda çözünmüş halde en az bir aktif madde içerir.

- Burada kullanıldığı haliyle bir aktif farmasötik madde bir insan veya hayvan hastalığının veya durumunun tanısı, önlenmesi, yönetimi ve/veya terapisinde faydalı bir bileşik veya bileşiklerin bir karışımıdır. Aktif madde; aktif madde, aktif bileşik, ilaç maddesi ve benzerleri olarak da ifade edilebilir.
- 10 Yine, bileşim içine dahil edilen aktif madde tercihen suda çözünürdür. Özellikle sudaki çözünürlüğü tercihen yaklaşık 1 mg/mL'den fazla değildir. Tercih edilen diğer düzenlemelerde suda çözünürlük sırasıyla yaklaşık 0,1 mg/mL'den veya yaklaşık 10 µg/mL'den fazla değildir. Buluş, bu tür aktif maddelerin verilmesinde özellikle yararlıdır çünkü nispeten küçük hacimlerde etkili dozların uygulanmasına izin verir ki bu da kısmen sudaki çözünürlüğü zayıf pek çok ilaç maddesi için semiflorlanmış alkanların şaşırtıcı bir şekilde yüksek çözünme kapasitesine ve aynı zamanda çok miktarda dağılmış faz içeren bileşimlerin formülasyonuna izin veren emülsiyonların yüksek fiziksel stabilitesinin yararlı bir etkisine bağlıdır.

- Spesifik bir düzenlemede bileşim propofol ve etomidat gibi aday bileşikleri içeren genel anestetik ajan sınıfından seçilen sudaki çözünürlüğü zayıf bir aktif madde içerir. Özellikleri ve kullanımları yukarıda tarif edilmiş olan 2,6-diizopropilfenol olarak da bilinen propofol özellikle tercih edilir.

- Mucitler şaşırtıcı bir şekilde semiflorlanmış alkanların, propofolun çözündürülmesinde dikkate değer bir kabiliyete sahip olduklarını keşfettiler. Gerçekte propofol F4H5, F4H6 ve F6H8 gibi oldukça tercih edilen bazı semiflorlanmış alkanlar ile geniş bir sıcaklık aralığında tamamen karışabilir, diğerlerinde ise çok yüksek çözünürlük sergiler. Daha önce semiflorlanmış alkanların belirli lipofilik bileşikler için yararlı çözücüler

olabileceği öne sürülmekle birlikte, bu olağanüstü çözündürme kapasitesi propofol için önceden tahmin edilememiştir. Semiflorlanmış alkanlarda propofolun yüksek çözünürlüğü sayesinde, şimdi yüksek bir yitiğe (veya propofol konsantrasyonu) sahip enjekte edilebilir propofol formülasyonlarının sağlanması ve böylece sadece düşük bir uygulama hacminin gerekli olması mümkündür. Bu, daha düşük bir uygulama hacmi doğal olarak ekspiyanların (emülsiyonlaştırıcılar gibi) daha düşük bir alımı anlamına geldiğinden, geliştirilmiş bir tolere edilebilirliği de beraberinde getirecektir. Ek olarak bu bileşimler trigliserit yağları içermezler ve dolayısıyla hiperlipidemi ve pankreatit riski dahil olmak üzere trigliseritlerle ilişkili dezavantajları sergilemezler.

15

Buluşa göre olan propofol emülsiyonlarını formüle etmek için tercih edilen semiflorlanmış alkanlar özellikle F4H5, F4H6, F6H4, F6H6 ve F6H8 bileşiklerini içerir. Halen en çok tercih edilenler F4H5, F4H6 ve F6H8'dir. İsteğe bağlı olarak bileşim birden fazla SFA içerebilir. Örneğin belirli bir yoğunluk veya viskozite gibi belirli bir hedef özelliğin elde edilmesi için SFA'ları kombine etmek yararlı olabilir. SFA'ların bir karışımı kullanıldığında, karışımın en azından F4H5, F4H6, F6H4, F6H6 ve F6H8 ve özellikle F4H5, F4H6 ve F6H8'den birini içermesi tercih edilir. Bir başka düzenlemede karışım F4H5, F4H6, F6H4, F6H6 ve F6H8'den seçilmiş en az iki üye ve özellikle F4H5, F4H6 ve F6H8'den seçilen en az iki üye içerir.

25

Güvenli ve uygun dozlama ve uygulama için buluşun bileşiminin ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %50 arasında bir yitiliği (yani propofol konsantrasyonu) olmalıdır. Başka düzenlemelerde mukavemet yaklaşık %1 veya daha yüksek, örneğin en az yaklaşık ağırlıkça %2, ağırlıkça %5, ağırlıkça %10 veya ağırlıkça %20'dir. Dağılmış fazdaki propofol konsantrasyonu ağırlıkça %1 ila %99'a kadar bir aralıkta değişebilir. Spesifik düzeneklerde

35

dağılmış faz semiflorlanmış alkan(lar)da çözünen sırasıyla yaklaşık ağırlıkça %10, ağırlıkça %20, ağırlıkça %30, ağırlıkça %40, ağırlıkça %50 gibi ağırlıkça yaklaşık %10-50 propofol içerir.

5

Emülsiyonlaştırıcı tercihen parenteral kullanım için kanıtlanmış güvenliği olan bir bileşiktir. Bazı düzenlemelerde emülsiyonlaştırıcı genel olarak buluşa göre olan semiflorlanmış alkan bazlı emülsiyonlar bağlamında yukarıda tarif edildiği gibi 10 seçilir. Diğer spesifik düzenlemelerde emülsiyonlaştırıcı lesitinler, fosfatidilkolinler, polisorbitatlar ve poloksamerlerden seçilir. Yüzey aktif madde miktarı emülsiyondaki dağılmış fazın miktarı dikkate alınarak seçilir. Dağılmış fazın ağırlığına göre örneğin ağırlıkça yaklaşık %0,5 15 ila ağırlıkça yaklaşık %100 arasında değişebilir. Başka düzenlemelerde yüzey aktif madde dağılmış faza göre sırasıyla ağırlıkça yaklaşık %2 ila yaklaşık %50 veya ağırlıkça yaklaşık %2 ila yaklaşık %20 arasında değişen bir miktarda bulunur veya ağırlıkça yaklaşık %4 ila yaklaşık %10 arasındadır. Birden fazla 20 yüzey aktif madde kullanıldığında yüzdeler toplam yüzey aktif madde miktarına ilişkindir.

Propofol emülsiyonları özellikle, tercihen suya dayanan sürekli fazda başka ekspiyanlar içerebilir. Örneğin bileşimin ozmotik 25 basıncının sırasıyla yaklaşık 200 ila yaklaşık 500 mOsmol/kg aralığı veya daha tercihen yaklaşık 250 ila yaklaşık 400 mOsmol/kg aralığı veya yaklaşık 280 ila yaklaşık 350 mOsmol/kg aralığı gibi fizyolojik olarak kabul edilebilir aralıkta olmasını sağlamak için bir ekspiyan veya ekspiyan karışımının 30 dahil edilmesi tercih edilir. Osmolalite sodyum klorür, glikoz gibi şekerler, mannitol veya sorbitol gibi şeker alkoller ve benzerleri gibi fizyolojik olarak kabul edilebilir yaygın olarak kullanılan ekspiyanlarla ayarlanabilir. Bu amaçla sodyum klorür veya başka tuzların kullanılması durumunda yüzey aktif madde 35 veya birden fazla yüzey aktif madde kullanıldığında, yüzey aktif

maddelerin en az biri noniyonik yüzey aktif maddelerin sınıfından seçilmelidir.

5 Tercih edilen başka bir düzenlemede, propofol bileşiminin pH'ını fizyolojik olarak kabul edilebilir bir aralık içinde tutmak için bir veya daha fazla ekşiyan dahil edilir. Özellikle bileşimin pH'ı pH 4 ila pH 9 arasında veya daha tercihen pH 6 ila pH 7,5 gibi pH 5 ila pH 8 arasında ayarlanabilir. Ayarlamak ve isteğe bağlı olarak pH değerini tamponlamak için fizyolojik olarak 10 kabul edilebilir asitler, bazlar, tuzlar ve bunların kombinasyonları kullanılabilir. pH değerinin düşürülmesi için veya bir tampon sisteminin asidik bileşenleri olarak uygun katkı maddeleri özellikle sülfürik asit ve hidroklorik asit gibi güçlü mineral asitlerdir. Ayrıca asidik tuzların yanı sıra orta 15 kuvvette inorganik ve organik asitler de kullanılabilir, örneğin fosforik asit, sitrik asit, tartarik asit, süksinik asit, fumarik asit, metionin, sodyum veya potasyum ile asidik hidrojen fosfatları, laktik asit, glukuronik asit vb. Bununla birlikte sülfürik asit ve hidroklorik asit en çok tercih edilenlerdir. pH 20 değerinin yükseltilmesi için veya tampon sistemi için temel bileşen olarak özellikle sodyum hidroksit gibi mineral bazlar veya özellikle magnezyum hidroksit ve kalsiyum hidroksit, amonyum hidroksit gibi diğer alkali ve toprak alkali hidroksitler ve oksitler ve amonyum asetat gibi bazik amonyum 25 tuzları ve bunların yanı sıra lisin gibi bazik amino asitler, sodyum veya magnezyum karbonat, sodyum hidrojen karbonat gibi karbonatlar, sodyum sitrat gibi sitratlar ve benzerleri uygundur. Ayrıca sürekli fazın hazırlanması için kolayca temin edilebilen tamponlanmış, izotonik sulu çözeltiler baz olarak 30 kullanılabilir.

Buluşa göre olan propofol emülsiyonları aynı şekilde ve geleneksel propofol bileşimleriyle aynı amaçlarla yani genel anestezinin başlatılması ve korunması için veya sedasyon için

kullanılabilir. Bileşimler tercihen steril formda sağlanır ve damar içi olarak enjekte edilir veya infüze edilir.

5 Başka bir düzenlemede buluşun bileşimi dağılmış fazın yüksek bir içeriğine örneğin sırasıyla ağırlıkça yaklaşık %40 veya daha fazla veya ağırlıkça yaklaşık %50 veya daha fazla veya tercihen en az ağırlıkça yaklaşık %60 veya ağırlıkça yaklaşık %60'dan ağırlıkça yaklaşık %80'den azına sahip ve HTK (histidin-triptofan-ketoglutarat) çözeltisi veya UW (Wisconsin Üniversitesi) çözeltisi gibi sulu bir organ koruma çözeltisi ile seyreltilmek üzere bir ön konsantre olarak kullanılmak üzere uyarlanan bir emülsiyon olarak sağlanır. Semiflorlanmış alkanlar bu bileşikleri organ veya doku korunması için oldukça çekici hale getiren, oksijeni çözme ve taşımada yüksek bir kapasite sergiler. Semiflorlanmış alkanlar kendi başına geleneksel sulu organ koruma çözeltileriyle karışmazken, bu buluş tarafından sağlanan emülsiyonlar fiziksel olarak yüksek ölçüde stabildir ve bu tür çözeltiler ile uyumludur. Semiflorlanmış alkanların yararlı etkilerini geleneksel organ koruma çözeltilerinin yararları ile birleştirmek üzere bunlarla kullanımdan önce kolayca ve uygun bir şekilde seyreltilebilirler. Kuşkusuz, organ veya doku korumaya yönelik konsantre bir emülsiyon içine aktif bir farmasötik maddenin dahil edilmesi de mümkündür.

25 Bu tür bir bileşim tercihen sterildir ve parenteral uygulama için uygundur. Özellikle seyreltildikten sonra, iskemik hasarın ön tedavisi için veya önlenmesi için bir transplant donörüne sistemik veya lokal olarak uygulanabilir veya soğuk koruma zedelenmesini en aza indirmek için allogreftleri yıkamak ve korumak için in vitro olarak kullanılabilir.

Diğer aktif bileşenler ve ürün uygulamaları da düşünülmektedir. Örneğin bileşim cildin veya mukozanın bir hastalığının veya durumunun önlenmesi veya tedavisi için yararlı olan ve topikal, 35 örneğin dermal veya mukozal (bukkal ve dilaltı dahil olmak üzere)

uygulama için uyarlanmış, sudaki çözünürlüğü zayıf bir aktif madde içerebilir. Özel bir aktif farmasötik maddenin dahil edilmesine rağmen, bileşimin cilde göre mükemmel bir tolere edilebilirlik ve iyi bir yayılma davranışı sergilediği
5 bulunduğundan, kozmetik amaçlar için kullanılabilir.

Buluş buradan itibaren aşağıdaki örneklerle açıklanacaktır.

Örnekler

10

Örnek 1

10 g Propofol, 10 g F6H8 içerisinde çözünmüştür. Bu karışım su içinde 979,2 g sulu dekstroz çözeltisi (ağırlıkça %5) içindeki bir 800 mg S75 (soya fasulyesi lesitini, Lipoid AG) çözeltisine
15 ilave edilmiş ve 2000 rpm'de 1 saat karıştırılmıştır. Emülsiyon daha sonra 1 saat süreyle sürekli işlemde 1100 bar basınçta bir Avestin C3 aparatı kullanılarak yüksek basınçlı homojenleştirme işlemi ile hazırlanmıştır. Sodyum hidroksit çözeltisi eklenerek pH değeri pH 7,3-7,5'e ayarlanmıştır. Son emülsiyon viallere
20 doldurulmuş, azot ile kaplandıktan sonra kapatılmıştır. Ardından şişeler 10 dakika 121 °C'de sterilize edilmiştir.

Ortalama damlacık boyutu 212 nm olmuştur. Şaşırtıcı bir şekilde 23 °C'deki ilk 6 aylık depolama sırasında, ortalama damlacık
25 büyüklüğü önemli bir artış göstermemiştir. Bu partiden 20 vial Ph. Eur. 6'ya göre test edilmiş ve steril olduğu bulunmuştur.

Örnek 2

0,1 g Propofol, 0,1 g F6H8 içerisinde çözünmüştür. Bu karışım su içinde 9,784 g sulu dekstroz çözeltisi (ağırlıkça %5) içindeki bir 16 mg S75 çözeltisine ilave edilmiş ve 2000 rpm'de 1 saat karıştırılmıştır. Emülsiyon %100 genlikte (Hilcher sonifiye edici, 1/4 inç uç), buz soğutması altında 240 s (1s nabız, 1s kopma) ön emülsiyonun ultrasonikasyonu ile oluşturulmuştur.
35 Sodyum hidroksit çözeltisi eklenerek pH değeri pH 7,3-7,5'e

ayarlanmıştır. Son emülsiyon viallere doldurulmuş, azot ile kaplandıktan sonra kapatılmıştır. Ardından şişeler 10 dakika 121 °C'de sterilize edilmiştir.

5

Örnek 3

Temelde örnek 2'deki ile aynı şekilde, sterilize edilmiş bir emülsiyon 0,1 g propofol, 0,5 g F6H8 ve 9,72 g dekstroz çözeltisi (ağırlıkça %5) içindeki 80 mg S75 çözeltisinden hazırlanmıştır.

10

Örnek 4

Esas olarak örnek 2'deki ile aynı şekilde, sterilize edilmiş bir emülsiyon 0,2 g propofol, 0,2 g F6H8 ve bir HEPES (10 mmol/L) içeren 9,568 g dekstroz çözeltisi (ağırlıkça %5) içindeki 32 mg S75 çözeltisinden hazırlanmıştır.

15

Örnek 5

Temelde örnek 2'deki ile aynı şekilde, sterilize edilmiş bir emülsiyon 1 g propofol, 1 g F6H8 ve 7,84 g dekstroz çözeltisi (ağırlıkça %5) içinde 160 mg S75 çözeltisinden hazırlanmıştır.

20

Örnek 6

Temelde örnek 2'deki ile aynı şekilde, sterilize edilmiş bir emülsiyon 0,1 g propofol, 0,3 g F6H8 ve 9,784 g dekstroz çözeltisi (ağırlıkça %5) içindeki 16 mg S75 çözeltisinden hazırlanmıştır.

25

Örnek 7

Temelde örnek 2'deki ile aynı şekilde, sterilize edilmiş bir emülsiyon 0,1 g propofol, 0,8 g F6H8, 0,2 g zeytinyağı (Sigma-Aldrich) ve 9,792 g dekstroz çözeltisi (ağırlıkça %5) içindeki 8 mg S75 çözeltisinden hazırlanmıştır.

30

Örnek 8

Temelde örnek 2'deki ile aynı şekilde, sterilize edilmiş bir emülsiyon 0,1 g propofol, 0,1 g F6H8 ve 9,784 g dekstroz çözeltisi (ağırlıkça %5) içindeki 8 mg S75 ve 8 mg sodyum oleatın çözeltisinden hazırlanmıştır.

5

Örnek 9

Temelde örnek 2'deki ile aynı şekilde, sterilize edilmiş bir emülsiyon 0,2 g propofol, 0,2 g F6H8 ve 9,568 g dekstroz çözeltisi (ağırlıkça %5) içinde 32 mg S75 ve 8 mg sodyum oleation çözeltisinden hazırlanmıştır.

10

Örnek 10

Temelde örnek 2'deki ile aynı şekilde, sterilize edilmiş bir emülsiyon 0,1 g propofol, 0,067 g F6H8, 0,033 g F4H5 ve 9,784 g dekstroz çözeltisi (ağırlıkça %5) içindeki 16 mg EPCS (Lipoid AG) çözeltisinden hazırlanmıştır.

15

Örnek 11

İlave olarak 3 mg Patent Mavisi V'nin kullanılmış olması dışında esas olarak Örnek 1'deki ile aynı şekilde steril mavi bir emülsiyon hazırlanmıştır.

20

Örnek 12

Temelde örnek 2'deki ile aynı şekilde, sterilize edilmiş bir emülsiyon 0,1 g propofol, 0,01 g α -tokoferol, 0,1 g F6H8 ve 9,792 g dekstroz çözeltisi (ağırlıkça %5) içindeki 8 mg S75 çözeltisinden hazırlanmıştır.

25

Örnek 13

USP 32 <51>'inkine benzer bir antimikrobiyal koruyucu etkinlik testi yapılmıştır. Örnek 1, 3 ve 4'e göre hazırlanan örnek şişeleri, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* ve *Aspergillus niger* ile inoküle edilmiş ve yaklaşık olarak 22,5 °C'de inkübe edilmiştir.

30

Ticari olarak elde edilen Disoprivan® örnekleri karşılaştırmacı olarak test edilmiştir. Sonuçlar, Tablo 1 ila 4'de sunulmuştur.

5 Şaşırtıcı bir şekilde semiflorlanmış alkanlar içeren emülsiyonlar durumunda 24 ve 48 saat boyunca koloni oluşturan birimlerin (cfu) konsantrasyonunda herhangi bir artış gözlenmemiş ancak önemli bir azalma gözlenmiştir. Açıktır ki buluşa göre olan emülsiyonlar mikrobiyal büyümeyi desteklememekte bunun yerine etkili bir miktarda bir antimikrobiyal koruyucu madde eklenmiş gibi inhibe etmektedir. 10 Aksine Disoprivan® örnekleri *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans* için cfu/mL'de belirgin bir artış göstermiştir.

15 Tablo 1

Örnek 1'in emülsiyonu	cfu/mL			log adımlarında değişim	
Organizma	0 sa	24 sa	48 sa	24 sa	48 sa
E. coli (ATCC 8739)	880	<100	<100	≤-0,9	≤-0,9
P. aeruginosa (ATCC 9027)	910	<100	<100	≤-0,9	≤-0,9
S. aureus (ATCC 6538)	940	<100	<100	≤-0,9	≤-0,9
C. albicans (ATCC 10231)	950	<100	<100	≤-0,9	≤-0,9
A. niger (ATCC 16404)	760	100	100	-0,9	-0,9

Tablo 2

Disoprivan®	cfu/mL			log adımlarında değişim	
Organizma	0 sa	24 sa	48 sa	24 sa	48 sa
E. coli (ATCC 8739)	880	1 000 000	>1 000 000	+3,0	≥3,0
P. aeruginosa (ATCC 9027)	910	<100	200	≤-0,9	-0,75
S. aureus (ATCC 6538)	940	85 000	>1 000 000	+2	≥3,0
C. albicans (ATCC 10231)	950	14 000	210 000	+1,2	+2,4
A. niger (ATCC 16404)	760	2 000	700	+0,4	±0,0

Tablo 3

Örnek 3'ün emülsiyonu	cfu/mL			log adımlarında değişim	
Organizma	0 sa	24 sa	48 sa	24 sa	48 sa
E. coli (ATCC 8739)	3 000	<100	<100	≤-1,4	≤-1,4
P. aeruginosa (ATCC 9027)	2 700	<100	<100	≤-1,4	≤-1,4
S. aureus (ATCC 6538)	2 500	<100	<100	≤-1,3	≤-1,3
C. albicans (ATCC 10231)	2 500	<100	<100	≤-1,3	≤-1,3
A. niger (ATCC 16404)	2 500	2 600	1 950	±0,0	-0,1

Tablo 4

Örnek 4'ün emülsiyonu	cfu/mL			log adımlarında değişim	
Organizma	0 sa	24 sa	48 sa	24 sa	48 sa
E. coli (ATCC 8739)	1 400	<100	<100	≤-1,1	≤-1,1
P. aeruginosa (ATCC 9027)	1 400	<100	<100	≤-1,1	≤-1,1
S. aureus (ATCC 6538)	1 300	<100	<100	≤-1,1	≤-1,1
C. albicans (ATCC 10231)	1 400	<100	<100	≤-1,1	≤-1,1
A. niger (ATCC 16404)	1 600	<100	<100	≤-1,2	≤-1,2

5

Buluşun emülsiyonlarında gözlenen mikrobiyal büyümenin gözlenen inhibisyonunun, semiflorlanmış alkanların veya propofolun bir etkisi olup olmadığını belirlemek için test, propofol içermeyen ancak daha yüksek bir konsantrasyonda sadece F6H8 (ağırlıkça %40) ve dekstroz çözeltisinde S75 içeren bir plasebo emülsiyonu ile tekrarlanmıştır. Ayrıca F6H8 ve F4H5'in saf çözeltileri test edilmiştir. Sonuçlar tablo 5 ila 7'de verilmiştir ve bu propofol içermeyen emülsiyonun aynı zamanda *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* konsantrasyonunu azaltabildiğini göstermektedir. *Aspergillus niger* durumunda cfu konsantrasyonunda bir başlangıç düşüşü elde edilmiş ancak 48 saat sonra başlangıç seviyesine geri dönmüştür. Sadece *Candida albicans* konsantrasyonları, muhtemelen lesitin mevcudiyeti nedeniyle, büyük ölçüde artmıştır.

20

Tablo 5

F6H8 plabebo emülsiyonu	cfu/mL			log adımlarında değişim	
Organizma	0 sa	24 sa	48 sa	24 sa	48 sa
E. coli (ATCC 8739)	1 400	600	300	-0,3	-0,6
P. aeruginosa (ATCC 9027)	1 400	<100	<100	≤-1,1	≤-1,1
S. aureus (ATCC 6538)	1 300	300	100	-0,6	-1,1
C. albicans (ATCC 10231)	1 400	2 100	<1 000 000	+0,1	≥2,8
A. niger (ATCC 16404)	1 400	400	1 400	-0,5	±0,0

Tablo 6

F6H8 (saf)	cfu/mL				log adımlarında değişim		
Organizma	0 sa	24 sa	48 sa	6 gün	24 sa	48 sa	6 gün
E. coli (ATCC 8739)	1 600	<100	<100	n.d.	≤-1,2	≤-1,2	n.d.
P. aeruginosa (ATCC 9027)	1 600	<100	<100	n.d.	≤-1,2	≤-1,2	n.d.
S. aureus (ATCC 6538)	2 900	<100	<100	n.d.	≤-1,4	≤-1,4	n.d.
C. albicans (ATCC 10231)	1 500	<100	<100	n.d.	≤-1,2	≤-1,1	n.d.
A. niger (ATCC 16404)	1 500	<100	<100	<100	≤-1,2	≤-1,2	≤-1,2

5

Tablo 7

F4H5 (saf)	cfu/mL				Log adımlarında değişim		
Organizma	0 sa	24 sa	48 sa	6 gün	24 sa	48 sa	6 gün
E. coli (ATCC 8739)	1 600	<100	<100	n.d.	≤-1,2	≤-1,2	n.d.
P. aeruginosa (ATCC 9027)	1 600	<100	<100	n.d.	≤-1,2	≤-1,2	n.d.
S. aureus (ATCC 6538)	2 900	<100	<100	n.d.	≤-1,4	≤-1,4	n.d.
C. albicans (ATCC 10231)	1 500	<100	<100	n.d.	≤-1,2	≤-1,1	n.d.
A. niger (ATCC 16404)	3 000	<100	<100	<100	≤-1,4	≤-1,2	≤-1,2

10 Örnek 14

Emülsiyonlar insan serumunun varlığında ve yokluğunda esas olarak örnek 2'de olduğu gibi hazırlanmış, insan eritrositleri

üzerindeki hemolitik etkileri açısından test edilmiştir. Emülsiyonların sürekli fazı sulu glikoz çözeltisinden (ağırlıkça %5) meydana gelmiştir. Emülsiyonların diğer bileşenleri Tablo 8'de gösterilmektedir. Kısaca, fosfat-tamponlu tuzlu su çözeltisi içindeki bir insan eritrosit süspansiyonunun sıvı bölüntüleri test numunelerinin sıvı bölüntüleri ve mikrotitre plakalarındaki karşılaştırıcılarla karıştırılmış ve daha sonra 256'lık bir seyreltme faktörüne kadar bir seyreltme serisi elde etmek için adım adım daha fazla seyreltilmiştir. Pozitif bir kontrol olarak tampon ile eritrosit süspansiyonunun bir analog seyreltme serisi hazırlanmıştır, burada eritrositler bir yüzey aktif madde çözeltisi kullanılarak daha sonra tamamen lize edilmiştir. Her seyreltme için hemoglobinin optik yoğunluğunun spektrofotometri ile ölçülmesiyle hemoliz derecesi ölçülmüştür.

Sonuç olarak serumun yokluğunda sadece semiflorlanmış alkanlar (ST174) olmaksızın propofoldan hazırlanan emülsiyonun konsantrasyona bağlı hemolizlere neden olduğu bulunmuştur. Diğer tüm emülsiyon bileşimleri konsantrasyondan bağımsız olarak bir hemoliz göstermemiştir ya da sadece ihmal edilebilir bir hemoliz göstermiştir (bakınız şekil 1).

Serumun varlığında semiflorlanmış alkanlar (ST174) olmaksızın propofol emülsiyonu yine önemli, konsantrasyona bağlı hemolize neden olurken, semiflorlanmış alkanları içeren iki test edilen emülsiyondan (ST245, ST311) hiç biri hemoliz göstermemiştir. Aynı zamanda Disoprivan® da bu kez test edilmiş ve orta derecede hemoliz göstermiştir (şekil 2'ye bakınız).

Tablo 8

Parti kodu	Propofol	F6H8	S75 ¹	Ortalama damlacık boyutu	
				t=0	t=84 gün
ST174	ağırlıkça %1	-	ağırlıkça %8	138 nm	141 nm

Parti kodu	Propofol	F6H8	S75 ¹	Ortalama damlacık boyutu	
				t=0	t=84 gün
ST129	ağırlıkça %1	ağırlıkça %1	ağırlıkça %8	135 nm	209 nm
ST246	ağırlıkça %1	ağırlıkça %2	ağırlıkça %8	165 nm	232 nm
ST163	ağırlıkça %1	ağırlıkça %3	ağırlıkça %8	188 nm	247 nm
ST309	ağırlıkça %1	ağırlıkça %4	ağırlıkça %8	164 nm	197 nm
ST311	-	ağırlıkça %5	ağırlıkça %8	182 nm	253 nm
ST245	ağırlıkça %1	ağırlıkça %5	ağırlıkça %8	167 nm	170 nm
ST307	ağırlıkça %1	ağırlıkça %6	ağırlıkça %8	167 nm	182 nm
ST310	ağırlıkça %1	ağırlıkça %9	ağırlıkça %8	182 nm	187 nm
¹ S75 yüzdesi dağılmış fazın ağırlığı ile ilgili, diğer tüm yüzdelere toplam emülsiyon ile ilgilidir.					

Bu sonuçlar buluşa göre temin edilen semiflorlanmış alkanlara dayanan propofol emülsiyonlarının mükemmel bir tolere edilebilirlik profiline karşılık gelmesi gereken mükemmel kan uyumu sergilediğini göstermektedir. Bu, propofolün eritrositlerle zayıf uyumluluk göstermesine ve önemli hemolize yol açmasına rağmen gerçekleşmiştir. Görünüşe göre buluşun bileşimlerinde semiflorlanmış alkan içeriği hemolize karşı koruma sağlar.

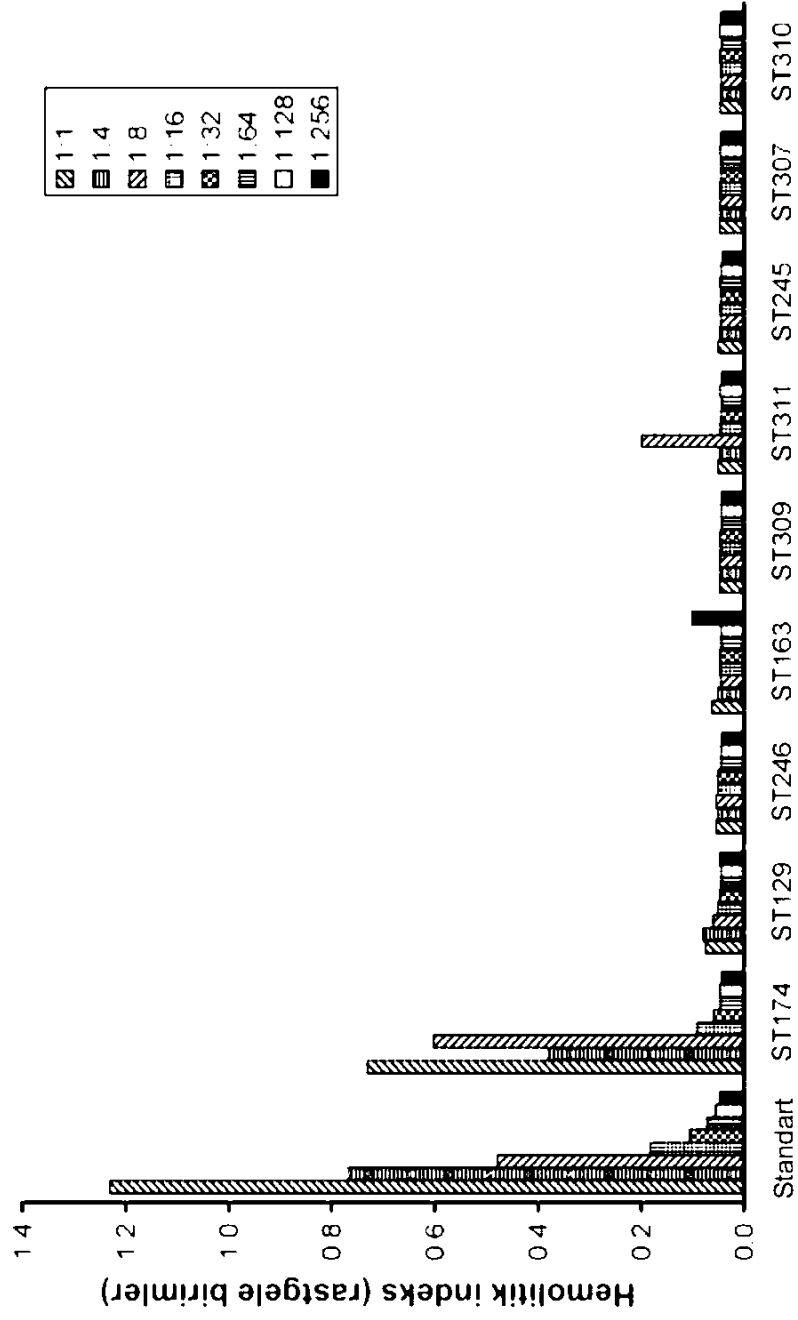
Örnek 15

Ağırlıkça %1'lik bir yitiliğe (parti kodu ST245, bakınız tablo 8) sahip F6H8'li bir propofol emülsiyonunun sedasyon etkinliği bir sıçan sedasyon modelindeki Disoprivan® ile karşılaştırılmıştır. Kısaca her bir formülasyonun kg vücut ağırlığı başına 10 mg propofole karşılık gelen bir dozunun iv enjeksiyonundan sonra, meydana gelme zamanı ile birlikte aşağıdaki parametreler gözlemlenmiş ve kaydedilmiştir: Doğrultma refleksinin kaybı (ta), ayak parmağı sıkışmasına (yani ağrı) tepkide kayıp (tb), uyarma fazının başlangıcı (tex), doğrultma refleksinin yeniden kazanılması (trr).

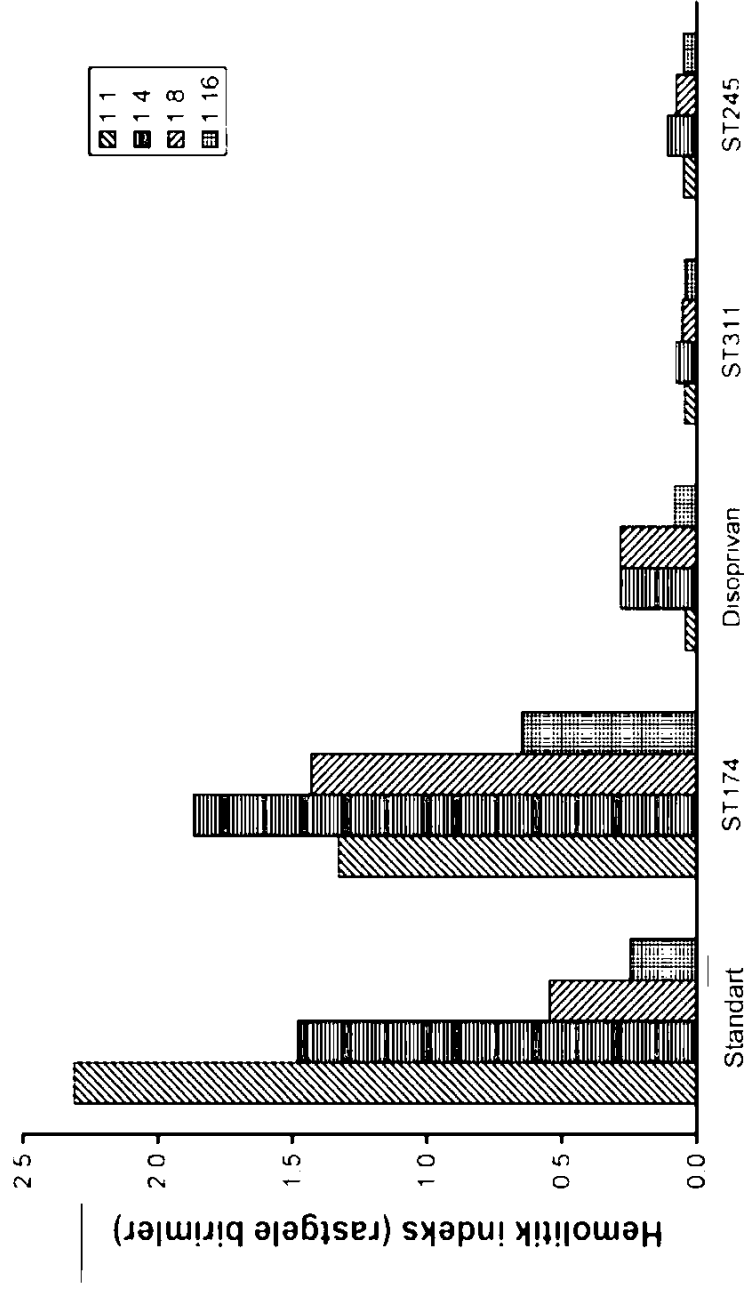
Sonuç olarak aynı etkiler enjeksiyondan sonra benzer zamanlarda meydana gelmiştir ve uyarma fazının başlangıcına ve doğrultma refleksinin yeniden kazanılmasına ilişkin olarak Disoprivan® ve test emülsiyonu arasındaki bazı küçük farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (bakınız şekil 3).

Örnek 16

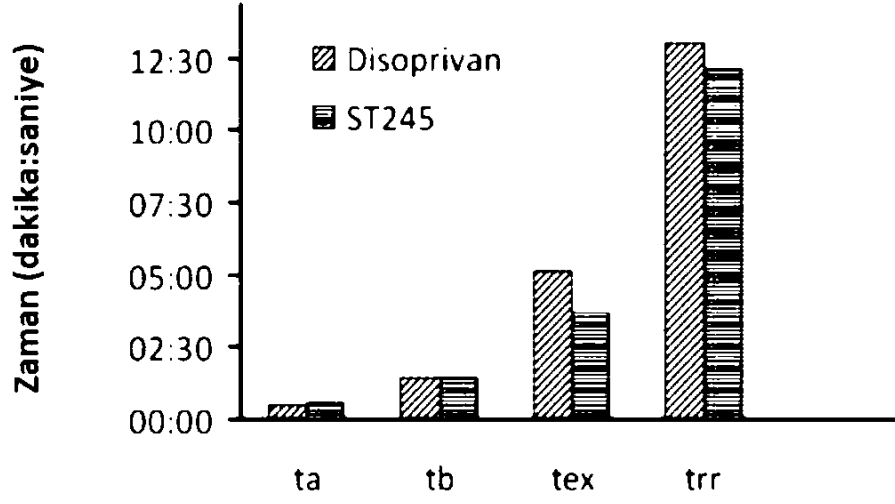
Wistar sıçanlarında ağırlıkça %1'lik propofol yitiliğine sahip olan F6H8'i içeren bir propofol emülsiyonunun damar içi enjeksiyonundan sonraki farmakokinetikler (parti kodu ST129, bakınız tablo 8), Disoprivan®'ın farmakokinetikleri ile karşılaştırılmıştır. Şekil 4'de gösterildiği gibi plazma konsantrasyon profilleri her iki formülasyon için azami plazma konsantrasyonlarına göre bazı küçük farklılıklarla beraber oldukça benzer olmuştur, bu da test emülsiyonunun doz adaptasyonları gerektirmeden Disoprivan® ile benzer bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir.



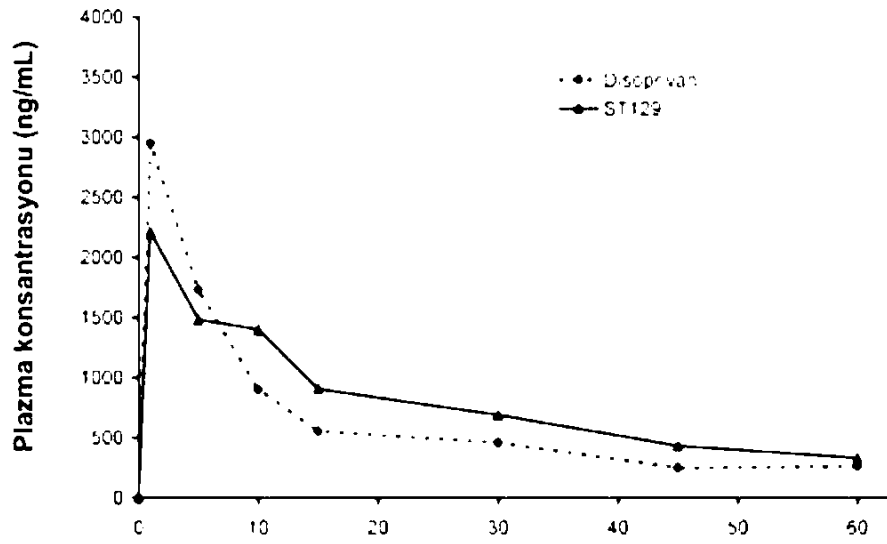
ŞEKİL 1



ŞEKİL 2



ŞEKİL 3



ŞEKİL 4