

ÖZET

TOPIKAL TERAPÖTİK FORMÜLASYONLAR

Mevcut buluş; akne, akne vulgaris, inflamatuvar lezyonların eşlik ettiği hafif ve orta şiddetli akne vulgaris, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının semptomatik ve/veya terapötik tedavisinde kullanılmak üzere, antibiyotik özellikteki uygun etken madde ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin monoterapi olarak tek başına kullanıldığı veya bu etken maddenin antibakteriyel özellikteki uygun aktif ajan/lar ile kombine tedavi olarak kullanıldığı farmasötik bileşim/ler ile ilgilidir.

10

15

20

İSTEMLER

1. Topikal kullanılmak üzere antibiyotik özellikteki uygun etken madde ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin monoterapi olarak tek başına kullanıldığı veya bu etken maddenin antibakteriyel özellikteki uygun aktif ajan/lar ile kombine tedavi olarak kullanıldığı farmasötik bileşim/lerin hazırlanması.
2. İstem 1'deki gibi farmasötik bileşim/ler olup özelliği; antibiyotik özellikteki uygun etken maddenin klindamisin, linkomisin, dapson, eritromisin, sülfasetamid, limesiklin, minosiklin, doksisisiklin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri arasından seçilmesidir
3. İstem 2'deki gibi farmasötik bileşim/ler olup özelliği; antibiyotik özellikteki uygun etken maddenin tercihen klindamisin fosfat olmasıdır.
4. İstem 1'deki gibi farmasötik bileşim/ler olup özelliği; kullanılan antibakteriyel özellikteki uygun aktif ajan/ların; benzoil peroksit, azelaik asit ve 8-hidroksikinolin arasından seçilmesidir.
5. İstem 4'teki gibi farmasötik bileşim/ler olup özelliği; antibakteriyel özellikteki aktif ajanın tercihen benzoil peroksit olmasıdır.
6. İstem 1'deki gibi farmasötik bileşim/ler olup özelliği; krem, jel, merhem, losyon, liniment (sıvı merhem), süspansiyon, emülsiyon (su/yağ, yağ/su), sıvı çözelti, yağlar, macun, köpük, solüsyon, pat, stik, sprej, sabun, şampuan, pudra, supozituar ve enema arasından seçilen bir veya daha fazla farmasötik dozaj formunu içermesidir.
7. İstem 6'daki gibi farmasötik bileşim/ler olup özelliği; farmasötik dozaj formunun tercihen jel olmasıdır.
8. Klindamisin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin benzoil peroksit ile kombinasyon halinde kullanıldığı farmasötik bileşimlerin topikal uygulamasına yönelik jel formülasyonu aşağıdakileri içermektedir;
 - yaklaşık %0.1-5 ağırlık/ağırlık oranında Klindamisin fosfat
 - yaklaşık %1-10 ağırlık/ağırlık oranında Benzoil peroksit
 - yaklaşık %0.01-15 ağırlık/ağırlık oranında bir veya daha fazla jel yapıcı ajan
 - yaklaşık %0.01-10 ağırlık/ağırlık oranında bir veya daha fazla en az bir emülgatör

- yaklaşık %0.01-5 ağırlık/ağırlık oranında bir veya daha fazla en az bir yüzey aktif madde/ stabilizör
 - yaklaşık %0.001-1 ağırlık/ağırlık oranında bir veya daha fazla en az bir bağlayıcı madde
- 5
- yaklaşık %0.001-3 ağırlık/ağırlık oranında bir veya daha fazla en az bir köpük önleyici ajan
 - kafi miktarda bir veya daha fazla pH ayarlayıcı ajan
 - kafi miktar bir veya daha fazla çözücü
9. Klindamisin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin benzoil peroksit ile kombinasyon halinde kullanıldığı farmasötik bileşimlerin topikal uygulamasına yönelik jel formülasyonu aşağıdakileri içermektedir;
- 10
- yaklaşık %0.1-5 ağırlık/ağırlık oranında Klindamisin fosfat
 - yaklaşık %1-10 ağırlık/ağırlık oranında Benzoil peroksit
 - yaklaşık %0.01-15 ağırlık/ağırlık oranında karbomer
- 15
- yaklaşık %0.01-10 ağırlık/ağırlık oranında poloksamer
 - yaklaşık %0.01-5 ağırlık/ağırlık oranında sodyum lauril sarkosinat
 - yaklaşık %0.001-1 ağırlık/ağırlık oranında disodyum EDTA
 - yaklaşık %0.001-3 ağırlık/ağırlık oranında simetikon
 - kafi miktarda sodyum hidroksit
- 20
- kafi miktar saf su ve yaklaşık %0.1-40 ağırlık/ağırlık oranında gliserol.
- 10.İstem 8’de belirtilen farmasötik bileşim/ler olup özelliği; jel yapıcı ajanın karbopol, karbomer, hidroksi propilmetilselüloz, metilselüloz, hidroksi etilselüloz, hidroksi propilselüloz, karboksi metilhidroksi etilselüloz, sodyum karboksi metilselüloz, metoksi polietilenglikol, polietilenglikol, benzil alkol, etil alkol, izopropil alkol,
- 25
- hyaluronik asit, karboksivinil polimerler, poliakrilat polimerleri, polietilen glikol ketostearil eter veya bunların karışımları arasından seçilmesidir.
- 11.İstem 10’da belirtilen farmasötik bileşim/ler olup özelliği; jel yapıcı ajanın tercihen karbomer olmasıdır.

- 12.İstem 8’de belirtilen farmasötik bileşim/ler olup özelliği; emülgatörün polietilen glikol stearat, polisorbitat, poligliseril oleat, polioksietilen lauril eter, etoksillenmiş lanolin, stearil alkol, setostearil alkol, makrogol setostearil, gliseril monostearat, setil alkol, polioksietilen lauril alkol, polioksi etilen sorbitan monostearat, polioksietilen stearat, sorbitan monostearat, propilen glikol stearat, alüminyum nişasta oktenilsuksinat, amonyum hidroksit, beyaz bir balmumu, sentetik bir balmumu, karbomer, setearil alkol, siklometikon, digliseritler, dimetikon, disodyum monooleamido sülfosüksinat, pentaeritritol, gliseritler, gliseril monooleat, gliseril stearat, lanolin, magnezyum hidrojene stearat, mineral yağ, monogliseridler, polietilen glikol, polietilen glikol distearat, polietilen glikol monosetil eter, polietilen glikol monostearat, polioksietilen glikol, polioksil setostearil eter, polioksil stearat, simetikon, sorbitan monolaurat, sorbitan monooleat, sorbitan monopalmitat, sorbitan palmitat, stearik asit, disodyum lauril sülfosüksinat, trietanolamin, sodyum lauril sülfat, polokzamer veya bunların karışımları arasından seçilmesidir.
- 13.İstem 12’de belirtilen farmasötik bileşim/ler olup özelliği; emülgatörün tercihen polokzamer olmasıdır.
- 14.İstem 8’de belirtilen farmasötik bileşim/ler olup özelliği; yüzey aktif maddenin polisorbitatlar, sodyumlauril sülfat, sodyumstearil fumarat, non-iyonik polioksietilen polioksipropilen ko-polimeri, hekzadesil trimetil amonyum bromür, alkil polietilen oksit, polokzamerler, oktil glukozid, yağ asitlerinin şeker esterleri ve gliseritleri, dodesil betain, dodesil dimetilamin oksit, polioksil stearat, sodyum stereat, polietilen glikoller, L-lösin, alkil benzen sülfonat, yağ asitleri, kuaterner amonyum bileşikleri, sodyum lauril sarkosinat veya bunların karışımları arasından seçilmesidir.
- 15.İstem 14’te belirtilen farmasötik bileşim/ler olup özelliği; yüzey aktif maddenin tercihen sodyum lauril sarkosinat olmasıdır.
- 16.İstem 8’de belirtilen farmasötik bileşim/ler olup özelliği; stabilizörün benzoik asit, edetik asit, salisilik asit, sorbik asit, sodyum dehidroasetat, tokoferol, butillenmiş hidroksianisol, butillenmiş hidroksitoluen, propilgallat, kastor yağı, oleil alkol, poloksamer ve poloksaminler (polioksietilen ve polioksipropilen blok kopolimeri), ksantan zımkı, sorbitan yağ asitlerinin etoksillenmiş esterleri, polisorbitat 80 veya Tween 80 gibi polisorbitatlar, etoksillenmiş mono- ve digliseritler, etoksillenmiş lipidler, etoksillenmiş yağ alkollerı veya yağ asitleri, diasetil fosfat, fosfatidil gliserol, doymuş

veya doymamış yağ asitleri, sodyum kolat, sodyum glikolat, sodyum taurokolat, paraoksibenzoik asit, etilen diamin tetraasetik asit (EDTA), dietilen triamin penta asetik asit, sodyum lauril sarkosinat veya bunların karışımları arasından seçilmesidir.

5 17.İstem 16’da belirtilen farmasötik bileşim/ler olup özelliği; stabilizörün tercihen sodyum lauril sarkosinat olmasıdır.

10 18.İstem 8’de belirtilen farmasötik bileşim/ler olup özelliği; bağlayıcı maddenin prejelatinize mısır nişastası, prejelatinize nişasta, hidroksi propil nişasta, jelatin, mikrokristalin selüloz, selüloz, zamklar, polivinil pirolidon, polimetakrilatlar, sodyum karboksi metil selüloz, nişasta, parafinler, stearik asit, zamklar, metil selüloz, etil selüloz, polietilenglikol, magnezyum alüminyum silikat, karboksi metil selüloz, hidroksi propil selüloz, hidroksi etil selüloz, propilen glikol, polioksietilen-polipropilen kopolimeri, polietilen ester, polietilen sorbitan ester, polietilen oksit, polisakkaritler, poloksamerler, aljinik asitler, kolajen, albumin, krospovidon, povidon, kopovidon, maltodekstrin, hipromelloz, disodyum EDTA veya bunların karışımları arasından
15 seçilmesidir.

19.İstem 18’de belirtilen farmasötik bileşim/ler olup özelliği; bağlayıcı maddenin tercihen disodyum EDTA olmasıdır.

20 20.İstem 8’de belirtilen farmasötik bileşim/ler olup özelliği; pH ayarlayıcı ajanın sitrik asit anhidrus, sodyum sitrat dihidrat, sodyum fosfat, sodyum dihidrojen fosfat, potasyum sitrat, fosforik asit, amonyum hidroksit, sitrik asit, diizopropanolamin, sodyum karbonat, sodyum silikat, disodyum ortofosfat, kalsiyum karbonat, magnezyum karbonat, magnezyum hidroksit, magnezyum alüminat, dietanol amin, sodyum aljinat, etilendiamin, meglümin, hidroklorik asit, laktik asit, sodyum sitrat, sodyum bikarbonat, sodyum hidroksit, sodyum klorür, dietanolamin, dietilamin, trietanolamin, trolamine,
25 trometamin, sodyum benzoat, sodyum hidrojen karbonat veya bunların karışımları arasından seçilmesidir.

21.İstem 20’de belirtilen farmasötik bileşim/ler olup özelliği; pH ayarlayıcı ajanın tercihen sodyum hidroksit olmasıdır.

30 22.İstem 8’de belirtilen farmasötik bileşim/ler olup özelliği; köpük önleyici ajanın simetikon, dimetilsiloksan, silikon yağı, monosodyum karbonat, susuz trimagnezyum disitrat veya bunların karışımları arasından seçilmesidir.

23.İstem 22’de belirtilen farmasötik bileşim/ler olup özelliği; köpük önleyici ajanın tercihen simetikon olmasıdır.

24.İstem 8’de belirtilen farmasötik bileşim/ler olup özelliği; çözücünün saf su, etil alkol, metil alkol, isopropil alkol, butil alkol gibi alkoller, aseton, diaseton, polioller, polietilerler, esterler, alkil ketonlar, metilen klorür, metil asetat, etil asetat, izopropil asetat, etilen glikol monoetil eter, dietilen glikol monobutil eter, dietilen glikol monoetil eter, gliserol veya bunların karışımları arasından seçilmesidir.

25.İstem 24’te belirtilen farmasötik bileşim/ler olup özelliği; çözücünün tercihen saf su ve gliserol olmasıdır.

26.Yukarıdaki istemlerden herhangi birine göre farmasötik bileşim/ler olup özelliği; akne, akne vulgaris, inflamatuvar lezyonların eşlik ettiği hafif ve orta şiddetli akne vulgaris, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının semptomatik ve/veya terapötik tedavisinde endike olmasıdır.

TARİFNAME

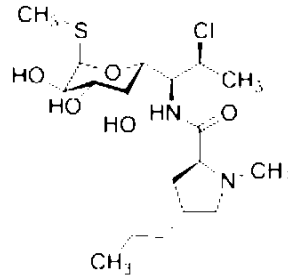
TOPIKAL TERAPÖTİK FORMÜLASYONLAR

BULUŞUN İLGİLİ OLDUĞU ALAN

Mevcut buluş; akne, akne vulgaris, inflamatuvar lezyonların eşlik ettiği hafif ve orta şiddetli akne vulgaris, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının semptomatik ve/veya terapötik tedavisinde kullanılmak üzere, antibiyotik özellikteki uygun etken madde ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin monoterapi olarak tek başına kullanıldığı veya bu etken maddenin antibakteriyel özellikteki uygun aktif ajan/lar ile kombine tedavi olarak kullanıldığı farmasötik bileşim/ler ile ilgilidir.

- 10 Mevcut buluş; antibiyotik özellikteki etken madde Klindamisin, metil-7-kloro-6,7,8-trideoksi-6-[[[(4R)-1-metil-4-propil-L-prolin]amino}]-1-tiyo-L-treo- α -D-galakto-oktopiranosid (Formül I) ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin monoterapi olarak tek başına kullanıldığı veya bu etken maddenin benzoil peroksit ile kombine tedavi olarak kullanıldığı farmasötik bileşim/ler ile ilgilidir.

- 15 Formül I:



Ayrıca buluş, Klindamisin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin monoterapi olarak tek başına kullanıldığı veya bu etken maddenin benzoil peroksit ile kombine tedavi olarak kullanıldığı farmasötik bileşimlerin topikal uygulama için uygun olan formülasyonlarını ve semptomatik ve/veya terapötik kullanımlarını da kapsamaktadır.

ÖNCEKİ TEKNİK (TEKNİĞİN BİLİNER DURUMU)

Akne saç köklerinin yağ ve ölü deri hücreleri ile gömülmesi sonucu oluşan bir cilt hastalığıdır. Akne lezyonları yavaş iyileşir ve bir lezyon iyileştiğinde diğeri ortaya çıkabilir. Akne genellikle fonksiyonel yağ bezlerinin en fazla sayıda olduğu yüz, boyun, göğüs, sırt ve omuzlarda görünür.

Akne aşağıdaki şekillerde olabilir:

1-Enflamatuvar olmayan lezyonlar:

- 5 Komodon (beyaz nokta ve siyah nokta): Kıl foliküllerinin açıklıkları, yağ salgıları, ölü deri hücreleri ve bazen bakterilerle tıkanabilir. Komodonlar cilt yüzeyine açılıyorsa koyu renkte göründükleri için siyah nokta olarak adlandırılır. Komodonlar kapalı olduğunda cilt yüzeyinden hafif kabariktır ve deri rengindedir, bunlar beyaz nokta olarak adlandırılır.

2-Enflamatuvar lezyonlar:

Papüller: Cilt üzerinde enfeksiyonu ve iltihaplanmayı gösteren küçük çıkıntılardır. Papüller kırmızı ve hassas olabilir.

Püstül (sivilce): Ucunda beyaz irin olan kırmızı ve hassas çıkıntılardır.

- 10 *Nodüller:* Cilt yüzeyinin altında oluşan, büyük, sert ve ağrılı topaklardır. Kıl köklerinde, derin dokuda salgıların birikmesi sonucu oluşur.

Kistler: Cilt yüzeyinin altında ağrılı, irin dolu topaklardır. Bu çıban tarzı lezyonlar yara izi bırakabilir.

Akne tedavisinde dört amaç vardır:

- 15 1-Sebum üretimini azaltmak
2-Hücre yenilenmesini hızlandırmak
3-Bakteriyel enfeksiyonla mücadele
4-Ciltteki inflamasyonun azaltılması

- 20 Klindamisin, aknedeki bakterilere karşı etkinliği olan bir antibiyotiktir. Akne tedavisinde topikal olarak kullanılan klindamisin'in duyarlı organizmalara karşı antibakteriyel etki gösterdiğine inanılmaktadır. Klindamisin lipaz üreten mikroorganizmaları da inhibe eder. Böylece akne de görülen enflamatuvar lezyonların olası nedenlerinden biri olarak kabul edilen sebumdaki serbest yağ asidi konsantrasyonunu düşürür.

- 25 Benzoil peroksit hafiften orta şiddete kadar akne olgularının tedavisinde kullanılır, komedonların azaltılmasında etkilidir. Hafif keratolitik etkisi de vardır. Benzoil peroksit antibakteriyel etki gösterir. Antibakteriyel etkisi özellikle yağlı folikül ve komedonlarda dominant mikroorganizma olarak bulunan *Propionibacterium acnes*'e karşı daha fazladır. Aşırı sebumun uzaklaştırılmasını sağlayan kurutucu, hafif deskuamasyon yapıcı ve keratolitik etki de gösterir.

EP2049068 no'lu patent dökümanında retinoid, antibiyotik ve/veya keratolitik özellikteki topikal antiakne formülasyonlardan bahsedilmektedir.

US6117843 no'lu patent dökümanında klindamisin ile benzoil peroksit içeren topikal jel formülasyonundan bahsedilmektedir.

5 BULUŞUN AÇIKLAMASI

Mevcut buluş; akne, akne vulgaris, inflamatuvar lezyonların eşlik ettiği hafif ve orta şiddetli akne vulgaris, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının semptomatik ve/veya terapötik tedavisinde kullanılmak üzere, antibiyotik özellikteki uygun etken madde ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin monoterapi olarak tek başına kullanıldığı veya bu etken maddenin antibakteriyel özellikteki uygun aktif ajan/lar ile kombine tedavi olarak kullanıldığı farmasötik bileşim/ler ile ilgilidir.

Mevcut buluşun bir diğer yönü; antibiyotik özellikteki uygun etken madde ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin monoterapi olarak tek başına kullanıldığı veya bu etken maddenin antibakteriyel özellikteki uygun aktif ajan/lar ile kombine tedavi olarak kullanıldığı farmasötik bileşim/lerin tedavisini içeren farmasötik bileşim/lerin hazırlanmasıyla ilgilidir.

Buluştaki kullanılan antibiyotik özellikteki uygun etken madde klindamisin, linkomisin, dapson, eritromisin, sülfasetamid, limesiklin, minosiklin, doksisisiklin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri arasından tercihen klindamisin fosfat olarak seçilir.

Buluştaki kullanılan antibakteriyel özellikteki uygun aktif ajan/lar; benzoil peroksit, azelaik asit ve 8-hidroksikinolin arasından tercihen benzoil peroksit olarak seçilir.

Buluştaki “farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri” terimi ile farmasötik olarak kabul edilebilir uygun tuzlar, esterler, solvatlar, hidratlar, kompleksler, polimorflar, enantiyomerler, önilaçlar, asit adisyon tuzları, analoglar, izomerler, rasematlar, amidler, enantiyomer tuzları, bazik tuzlar, konjugeler, tautomerler, anhidratlar, anhidritler, bazlar, asitler, eterler, kristal ve amorf formlar veya serbest formlarından bir veya daha fazlası ifade edilmektedir.

Topikal uygulama için hazırlanan farmasötik bileşimler krem, jel, merhem, losyon, liniment (sıvı merhem), süspansiyon, emülsiyon (su/yağ, yağ/su), sıvı çözelti, yağlar, macun, köpük, solüsyon, pat, stik, sprey, sabun, şampuan, pudra, supozituar ve enema gibi dozaj formlarında olabilir.

Jeller, küçük anorganik partiküllerin süspansiyonu veya sıvı ile şişmiş büyük makromoleküllerden oluşan yarı katı sistemlerdir. Ufak anorganik partiküller jel yapısı içinde üç boyutlu şebeke oluştururlar. Doğal ve sentetik polimerler olan büyük anorganik makromoleküller ise birbirlerinin zinciri ile temasta olarak jel yapısını oluşturur. Jeller de etkin maddelerin deriye uygulanması için, merhemler gibi taşıyıcı/sıvağ olarak kullanılabilirler. Jeller küçük katı madde veya çözünmeyen parçacıklarının sıvı ortamda dağılması ile oluşmuşlardır.

Jel oluşturmak üzere pek çok değişik madde kullanılır. Bunlar:

Jel yapıcı maddeler;

10 1-Proteinler: Kollajen, jelatin

2-Polisakkaritler: Aljinatlar, agar, Karragen, Kitozan, Glisirizin

3-Yarı sentetik polimerler: Sodyum karboksimetilselüloz (Na~CMC), Metil selüloz (MC), Hidroksipropilselüloz (HPC) ve Hidroksipropilmetilselüloz (HPMC)

15 4-Sentetik polimerler: Polivinil alkol (PVA), Poliakrilik asit kopolimerleri (CarbopoP Karbomer), Poliakrilamidler, Poloksamerler

Mevcut buluşta topikal uygulama için hazırlanan farmasötik jel formülasyonu; farmasötik olarak kabul edilebilir uygun etken maddeler yanında en az bir jel yapıcı ajan, en az bir emülgatör, en az bir yüzey aktif madde, en az bir stabilizör, en az bir bağlayıcı madde, en az bir pH ayarlayıcı ajan, en az bir köpük önleyici ajan ve çözücünün de dahil olduğu gruptan seçilen bir veya daha fazla yardımcı madde içerebilen bir bileşimi tanımlar.

25 Buluşta “jel yapıcı ajan” olarak karbopol, karbomer, hidroksi propilmetilselüloz, metilselüloz, hidroksi etilselüloz, hidroksi propilselüloz, karboksi metilhidroksi etilselüloz, sodyum karboksi metilselüloz, metoksi polietilenglikol, polietilenglikol, benzil alkol, etil alkol, izopropil alkol, hyaluronik asit, karboksivinil polimerler, poliakrilat polimerleri, polietilen glikol ketostearil eter veya bunların karışımları kullanılabilir. Buluşta tercihen karbomer kullanılmaktadır. Buluşta kullanılan jel yapıcı ajan miktarı %0.01-15 ağırlık/ağırlık, tercihen %0.1-8 ağırlık/ağırlık oranındadır.

30 Buluşta “emülgatör” terimi, birbiri içerisinde karışmayan iki sıvı faz arasında homojen dağılımı sağlayan maddeler olarak ifade edilmektedir. Emülgatör olarak polietilen glikol stearat, polisorbata, poligliseril oleat, polioksietilen lauril eter, etoksillenmiş lanolin, stearil alkol, setostearil alkol, makrogol setostearil, gliseril monostearat, setil alkol, polioksietilen

lauril alkol, polioksi etilen sorbitan monostearat, polioksietilen stearat, sorbitan monostearat, propilen glikol stearat, alüminyum nişasta oktenilsuksinat, amonyum hidroksit, beyaz bir balmumu, sentetik bir balmumu, karbomer, setearil alkol, siklometikon, digliseritler, dimetikon, disodyum monooleamido sülfosüksinat, pentaeritritol, gliseritler, gliseril monooleat, gliseril stearat, lanolin, magnezyum hidrojene stearat, mineral yağ, monogliseridler, polietilen glikol, polietilen glikol distearat, polietilen glikol monosetil eter, polietilen glikol monostearat, polioksietilen glikol, polioksil setostearil eter, polioksil stearat, simetikon, sorbitan monolaurat, sorbitan monooleat, sorbitan monopalmimat, sorbitan palmitat, stearik asit, disodyum lauril sülfosüksinat, trietanolamin, sodyum lauril sülfat, polokzamer veya bunların karışımları kullanılabilir. Buluşta tercihen polokzamer kullanılmaktadır. Buluşta kullanılan emülgatör miktarı %0.01-10 ağırlık/ağırlık, tercihen %0.1-5 ağırlık/ağırlık oranındadır.

Buluştaki “yüzey aktif madde” terimi suda veya sulu bir çözeltide çözündüğünde yüzey gerilimini etkileyen kimyasal bileşiği ifade etmektedir. Yüzey aktif madde olarak polisorbattlar, sodyumlauril sülfat, sodyumstearil fumarat, non-iyonik polioksietilen polioksipropilen ko-polimeri, hegzadesil trimetil amonyum bromür, alkil polietilen oksit, polokzamerler, oktil glukozid, yağ asitlerinin şeker esterleri ve gliseritleri, dodesil betain, dodesil dimetilamin oksit, polioksil stearat, sodyum stearat, polietilen glükoller, L-lösin, alkil benzen sülfonat, yağ asitleri, kuaterner amonyum bileşikleri, sodyum lauril sarkosinat veya bunların karışımları kullanılabilir. Buluşta tercihen sodyum lauril sarkosinat kullanılmaktadır. Buluşta kullanılan yüzey aktif madde miktarı %0.01-5 ağırlık/ağırlık, tercihen %0.1-3 ağırlık/ağırlık oranındadır.

Buluştaki “stabilizör” terimi; eklendiğinde kristallenmeyi ya da faz ayrımını önleyen maddeler olarak ifade edilmektedir. Stabilizör olarak benzoik asit, edetik asit, salisilik asit, sorbik asit, sodyum dehidroasetat, tokoferol, butillenmiş hidroksianisol, butillenmiş hidroksitoluen, propilgallat, kastor yağı, oleil alkol, poloksamer ve poloksaminler (polioksietilen ve polioksipropilen blok kopolimeri), ksantan zamkı, sorbitan yağ asitlerinin etoksillenmiş esterleri, polisorbitat 80 veya Tween 80 gibi polisorbattlar, etoksillenmiş mono- ve digliseritler, etoksillenmiş lipidler, etoksillenmiş yağ alkolleri veya yağ asitleri, diasetil fosfat, fosfatidil gliserol, doymuş veya doymamış yağ asitleri, sodyum kolat, sodyum glükolat, sodyum taurokolat, paraoksibenzoik asit, etilen diamin tetraasetik asit (EDTA), dietilen triamin penta asetik asit, sodyum lauril sarkosinat veya bunların karışımları kullanılabilir. Buluşta tercihen sodyum lauril sarkosinat kullanılmaktadır.

Buluşta kullanılan stabilizör miktarı %0.01-5 ağırlık/ağırlık, tercihen %0.1-3 ağırlık/ağırlık oranındadır.

Buluşta “bağlayıcı madde” olarak prejelatinize mısır nişastası, prejelatinize nişasta, hidroksi propil nişasta, jelatin, mikrokristalin selüloz, selüloz, zamklar, polivinil pirolidon, polimetakrilatlar, sodyum karboksi metil selüloz, nişasta, parafinler, stearik asit, zamklar, metil selüloz, etil selüloz, polietilenglikol, magnezyum alüminyum silikat, karboksi metilselüloz, hidroksi propilselüloz, hidroksi etilselüloz, propilen glikol, polioksietilen-polipropilen kopolimeri, polietilen ester, polietilen sorbitan ester, polietilen oksit, polisakkaritler, poloksamerler, aljinik asitler, kolajen, albumin, krospovidon, povidon, kopovidon, maltodekstrin, hipromelloz, disodyum EDTA veya bunların karışımları kullanılabilir. Buluşta tercihen disodyum EDTA kullanılmaktadır. Buluşta kullanılan bağlayıcı madde miktarı %0.001-1 ağırlık/ağırlık, tercihen %0.01-0.5 ağırlık/ağırlık oranındadır.

Buluşta “pH ayarlayıcı ajan” terimi, kompozisyonun asitlik ve bazlığını düzenleyen maddeler olarak ifade edilmektedir. pH ayarlayıcı ajan olarak; sitrik asit anhidrus, sodyum sitrat dihidrat, sodyum fosfat, sodyum dihidrojen fosfat, potasyum sitrat, fosforik asit, amonyum hidroksit, sitrik asit, diizopropanolamin, sodyum karbonat, sodyum silikat, disodyum ortofosfat, kalsiyum karbonat, magnezyum karbonat, magnezyum hidroksit, magnezyum alüminat, dietanol amin, sodyum aljinat, etilendiamin, meglümin, hidroklorik asit, laktik asit, sodyum sitrat, sodyum bikarbonat, sodyum hidroksit, sodyum klorür, dietanolamin, dietilamin, trietanolamin, trolamine, trometamin, sodyum benzoat, sodyum hidrojen karbonat veya bunların karışımları kullanılabilir. Buluşta tercihen sodyum hidroksit kullanılmaktadır.

Buluşta “köpük önleyici ajan” terimi ürün saklanırken köpürme reaksiyonunun başlamasını engelleyerek ürünü mevcut sistemde bulunan suya karşı stabilize eden maddeler olarak ifade edilmektedir. Köpük önleyici ajan olarak; simetikon, dimetilsiloksan, silikon yağı, monosodyum karbonat, susuz trimagnezyum disitrat veya bunların karışımları kullanılabilir. Buluşta tercihen simetikon kullanılmaktadır. Buluşta kullanılan köpük önleyici ajan %0.001-3 ağırlık/ağırlık, tercihen %0.01-1 ağırlık/ağırlık oranındadır.

Buluşta çözücü olarak saf su, etil alkol, metil alkol, isopropil alkol, butil alkol gibi alkoller, aseton, diaseton, polioller, polieterler, esterler, alkil ketonlar, metilen klorür, metil asetat, etil asetat, izopropil asetat, etilen glikol monoetil eter, dietilen glikol monobutil eter,

dietilen glikol monoetil eter, gliserol veya bunların karışımları kullanılabilir. Buluşta tercihen saf su ve gliserol kullanılmaktadır. Buluşta kullanılan çözücü miktarı (sadece gliserol için) %0.1-40 ağırlık/ağırlık, tercihen %1-25 ağırlık/ağırlık oranındadır.

Buluştta, Klindamisin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin benzoil peroksit ile kombinasyon halinde kullanıldığı farmasötik bileşimlerin topikal uygulamasına yönelik jel formülasyonu aşağıdakileri içermektedir;

- yaklaşık %0.1-5 ağırlık/ağırlık oranında Klindamisin fosfat

- yaklaşık %1-10 ağırlık/ağırlık oranında Benzoil peroksit

- yaklaşık %0.01-15 ağırlık/ağırlık oranında bir veya daha fazla jel yapıcı ajan

10 - yaklaşık %0.01-10 ağırlık/ağırlık oranında bir veya daha fazla en az bir emülgatör

- yaklaşık %0.01-5 ağırlık/ağırlık oranında bir veya daha fazla en az bir yüzey aktif madde/ stabilizör

- yaklaşık %0.001-1 ağırlık/ağırlık oranında bir veya daha fazla en az bir bağlayıcı madde

- yaklaşık %0.001-3 ağırlık/ağırlık oranında bir veya daha fazla en az bir köpük önleyici

15 ajan

- kafi miktarda bir veya daha fazla pH ayarlayıcı ajan

- kafi miktar bir veya daha fazla çözücü.

Buluş esas olarak, topikal kullanılmak üzere; antibiyotik özellikteki uygun etken madde Klindamisin fosfatın monoterapi olarak tek başına kullanıldığı veya bu etken maddenin

20 antibakteriyel özellikteki benzoil peroksit ile kombine tedavi olarak kullanıldığı farmasötik bileşim/le ile ilgilidir. Buluşun farmasötik bileşim/lerinin jel formunda olması temeldir.

Söz konusu farmasötik formülasyonların uygun pH'larda hazırlanmasıyla emilimin ve biyoyumumluluğun arttığı şaşırtıcı şekilde gözlenmiştir. Söz konusu jel formu ile stabil, raf ömrü uzun, yüksek sağlamlıklı, olumlu reolojik ve tiksotropik özellikli, kolay kullanımlı, 25 yardımcı maddelerle uyumlu, güvenilir ve etkinliği yüksek farmasötik bileşimler elde edilmiştir.

Aşağıdaki örnekler buluşu açıklamaktadır, fakat hiçbir suretle kısıtlamamaktadırlar.

Örnek 1:

Klindamisin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin benzoil peroksit ile kombinasyon halinde kullanıldığı farmasötik bileşimlerin topikal uygulamasına yönelik jel formülasyonu aşağıdakileri içermektedir;

- 5 - yaklaşık %0.1-5 ağırlık/ağırlık oranında Klindamisin fosfat
- yaklaşık %1-10 ağırlık/ağırlık oranında Benzoil peroksit
- yaklaşık %0.01-15 ağırlık/ağırlık oranında karbomer
- yaklaşık %0.01-10 ağırlık/ağırlık oranında poloksamer
- yaklaşık %0.01-5 ağırlık/ağırlık oranında sodyum lauril sarkosinat
- 10 - yaklaşık %0.001-1 ağırlık/ağırlık oranında disodyum EDTA
- yaklaşık %0.001-3 ağırlık/ağırlık oranında simetikon
- kafi miktarda sodyum hidroksit
- kafi miktar saf su ve yaklaşık %0.1-40 ağırlık/ağırlık oranında gliserol.

Örnek 2:

- 15 Klindamisin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin benzoil peroksit ile kombinasyon halinde kullanıldığı farmasötik bileşimlerin topikal uygulamasına yönelik jel formülasyonu aşağıdakileri içermektedir (mg/1 g jel);
- yaklaşık 1-30mg Klindamisin fosfat
- yaklaşık 1-100mg Benzoil peroksit
- 20 - yaklaşık 0.1-40mg karbomer
- yaklaşık 0.1-25mg poloksamer
- yaklaşık 0.1-20mg sodyum lauril sarkosinat
- yaklaşık 0.01-5mg disodyum EDTA
- yaklaşık 0.01-10mg simetikon
- 25 - kafi miktarda sodyum hidroksit
- kafi miktar saf su ve yaklaşık 50-300mg gliserol.

Üretim prosesi:

Saf su kazana aktarılır. Saf su karıştırılırken karbomer yavaş yavaş suya eklenir ve karıştırılır (Karışım 1).

5 Karışmakta olan saf su üzerine, NaOH granüller yavaş yavaş eklenir ve berrak bir çözelti elde edinceye kadar karıştırılır. Ardından karışım oda sıcaklığına soğutulur.

Dispersiyon, karışmaya devam ederken üzerine hazırlanan NaOH çözeltisi belirli bir pH değeri oluncaya dek eklenir, pH kontrol edilir. Jel oluşumu gözlemlendikten sonra bir süre karıştırılır (Jel 1).

10 Klindamisin fosfat, sodyum lauril sarkosinat, disodyum EDTA, saf su üzerine yavaş yavaş eklenir, çözelti elde edinceye kadar karıştırılır (Karışım 2).

Karışmakta olan saf suda belirli bir sıcaklıkta polokzamer ilave edilir ve bir süre karıştırılır. Karışım 2' ye ilave edilir.

Hazırlanan klindamisin fosfat çözeltisi, oluşturulan Jel 1'e yavaş yavaş eklenir ve bir süre karıştırılır.

15 Benzoil peroksit, simetikon, gliserol, saf su üzerine yavaş yavaş eklenir ve süspansiyon elde edinceye kadar homojenizatörde karıştırılır.

Hazırlanan benzoil peroksit süspansiyonu, jel 1'e yavaş yavaş eklenir ve bir süre karıştırılır.

20 pH kontrol edilir. Gerekirse, istenen pH değerine gelinceye dek sodyum hidroksit asit solüsyonu ilave edilir. Birim formüle göre hesaplanan toplam ağırlığa erişinceye kadar saf su ile tamamlama yapılır. Homojen bir jel elde edilinceye dek karıştırılır.