

ÖZET

TADI MASKELENMİŞ BİR ÇİNKO KATI BİLEŞİMİ

5

Mevcut buluş, a) çinko asetat, en az bir şelatlayıcı ajan ve en az bir seyreltici içeren selülozik türev ile kaplanmış granüller içeren intragranüler faz, ve b) selülozik türev, en az bir seyreltici, en az bir şelatlayıcı ajan ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren ekstragranüler faz içeren, acı tadı azaltılmış ve ağızda bıraktığı hissi iyileştirilmiş katı bir bileşim ile ilgilidir. Mevcut buluşun katı bileşimi, çinkonun buruk tadından koruyan ve efektif olarak çinkonun ağızdaki nahoş tadını kontrol eden uygun tat özelliklerine sahiptir. Ayrıca buluş, soğuk algınlığı ve grip tedavisinde gıda takviyesinde kullanılmak üzere bahsedilen bileşiminin hazırlanması için bir işlem ile ilgilidir.

15

İSTEMLER

1. a) Çinko asetat, en az bir şelatlayıcı ajan ve en az bir seyreltici içeren selülozik türev ile kaplanmış granüller içeren intragranüler faz, ve
5 b) selülozik türev, en az bir seyreltici, en az bir şelatlayıcı ajan ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren ekstragranüler faz içeren acı tadı azaltılmış ve ağızda bıraktığı hissi iyileştirilmiş katı bir bileşimdir.
2. İstem 1'e göre katı bir oral bileşim olup, bileşimin 12 mg ila 55 mg çinko asetat
10 içermesidir.
3. İstem 1'e göre katı bir oral bileşim olup, intragranüler şelatlayıcı ajanın ekstragranüler şelatlayıcı ajana oranının 3:1 ila 1:1 olmasıdır.
4. İstem 1'e göre katı bir oral bileşim olup, intragranüler seyrelticinin ekstragranüler seyrelticiye oranının 0.85:1 ila 1.1:1 olmasıdır.
15
5. İstem 1'e göre katı bir oral bileşim olup, şelatlayıcı ajanın sitrik asit, etilendiamintetraasetik asit (EDTA), fosfanatlar, edetik asit, fumarik asit, malik asit,
20 maltol ve pentetik asitten seçilmesidir.
6. İstem 5'e göre katı bir oral bileşim olup, şelatlayıcı ajanın sitrik asit olmasıdır.
7. İstem 1'e göre katı bir oral bileşim olup, selülozik türevin hidroksipropil metil
25 selüloz (HPMC), hidroksietil selüloz (HEC), metil selüloz (MC) ve hidroksipropil selülozdan (HPC) seçilmesidir.
8. İstem 7'ye göre katı bir bileşim olup, selülozik türevin hidroksipropil metil selüloz (HPMC) olmasıdır.
30
9. İstem 1'e göre katı bir bileşim olup, seyrelticinin laktoz, mannitol, ksilitol, dekstroz, sükroz, sorbitol, mikrokristalin selüloz, nişasta, prejelatinize nişasta, dekstratlar, dekstran, dekstrin, dekstroz, maltodekstrin, kalsiyum karbonat, dibazik kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, magnezyum karbonat, magnezyum oksit,
35 poloksamerler, polietilen oksit, hidroksipropil metil selüloz veya bunların karışımlarından seçilmesidir.

10. İstem 1 veya istem 10'a göre katı bir oral bileşim olup, seyrelticinin sorbitol olmasıdır.
- 5 11. Önceki istemlerden herhangi birine göre katı bir oral bileşim olup, bileşimin ayrıca vitaminler, mineraller, bitki ekstratları veya bunların karışımlarından seçilen başka bir etken madde içermesidir.
- 10 12. İstem 1' e göre katı bir oral bileşim olup, bileşimin bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddesinin tatlandırıcı, aroma verici ajan, kaydırıcılar ve glidantlardan seçilmesidir.
- 15 13. İstem 12' ye göre katı bir oral bileşim olup, burada tatlandırıcının aspartam, asesülfam potasyum, sakkarin, sakkarin sodyum, sodyum siklamat, stevia, steviyol glikozitleri, sukraloz, ksilitol veya bunların karışımlarından seçilmesidir.
- 20 14. İstem 12' ye göre katı bir oral bileşim olup, aroma vericinin nane, muz, vanilya, çilek, bal, portakal, kiraz, tarçın, karanfil veya bunların karışımlarından seçilmesidir.
- 25 15. İstem 12' ye göre katı bir oral bileşim olup, burada kaydırıcının magnezyum stearat, kalsiyum stearat, çinko stearat, sodyum stearil fumarat, sodyum lauril sülfat, talk, gliseril mono yağ asidi veya bunların karışımlarından seçilmesidir.
- 30 16. İstem 12'ye göre katı bir bileşim olup, glidantın koloidal silika, magnezyum trisilikat, toz selüloz, nişasta, talk veya bunların karışımlarından seçilmesidir.
- 35 17. Önceki istemlerden herhangi birine göre katı bir oral bileşim olup, burada katı oral bileşim tablettir.
18. Önceki istemlerden herhangi birine göre katı bir bileşim olup, tabletin yağ granülasyon ile hazırlanmasıdır.
19. Önceki istemlerden herhangi birine göre katı bir bileşim olup, bileşimin
- a) 12 mg ila 55 mg çinko asetat,
- b) yaklaşık %30 ila yaklaşık %80 bir veya daha fazla seyreltici,
- c) yaklaşık %0.5 ila yaklaşık %2.5 bir veya daha fazla şelatlayıcı ajan,

- d) yaklaşık %0,5 ila yaklaşık %5 bir veya daha fazla selüloz türevleri,
e) yaklaşık %1 ila yaklaşık %15 bir veya daha fazla tatlandırıcı,
f) yaklaşık %1 ila yaklaşık %8 bir veya daha fazla aroma verici ajan,
g) yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %5 bir veya daha fazla kaydırıcı, ve
h) yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %5 bir veya daha fazla glidant içermesidir.

5

10

15

20

25

30

TARİFNAME

TADI MASKELENMİŞ BİR ÇİNKO KATI BİLEŞİMİ

5 Buluşun Dahil Olduğu Teknik Alan

Mevcut buluş, a) çinko asetat, en az bir şelatlayıcı ajan ve en az bir seyreltici içeren selülozik türev ile kaplanmış granüller içeren intragranüler faz, ve b) selülozik türev, en az bir seyreltici, en az bir şelatlayıcı ajan ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren ekstragranüler faz içeren, acı tadı azaltılmış ve ağızda bıraktığı hissi iyileştirilmiş katı bir bileşim ile ilgilidir. Mevcut buluşun katı bileşimi, çinkonun buruk tadından koruyan ve efektif olarak çinkonun ağızdaki nahoş tadını kontrol eden uygun tat özelliklerine sahiptir. Ayrıca buluş, soğuk algınlığı ve grip tedavisinde gıda takviyesinde kullanılmak üzere bahsedilen bileşiminin hazırlanması için bir işlem ile ilgilidir.

Tekniğin Bilinen Durumu

Çinko, bitki ve hayvanlar aleminde demirden sonra en yaygın iz elementtir. İnsan vücudunda bulunan birçok metalloenzimin bileşenlerinden biridir. Hücresel metabolizmanın birçok alanında yer alır. Karbonhidratlar, yağlar, proteinler, nükleik asitler gibi majör metabolitlerin degradasyonu veya sentezinde, protein ve nükleik asit yapılarının stabilizasyonunda, taşıma işlemlerinde, immün fonksiyonlarında, yara iyileşmesinde, tat ve kokunun uygun hissinde ve hücre bölünmesi gibi genetik bilginin ifadesi için gereklidir. Çinko ayrıca kemiklerde bulunan enzimlerde bulunmaktadır. Osteoblastik aktivite, kemikteki enzimlerin üretimi ve kalsifikasyon için önemli olan kemikteki demerkasyon bölgesi, çinkonun zengin olduğu bir diğer yerdir. Hamilelik, çocukluk ve yetişkinlik dönemleri sırasında normal büyüme ve gelişim için de önemlidir.

30

Ek olarak, çinko bakteri ve virüslerin neden olduğu soğuk algınlığının kontrol edilmesi için de bilinmektedir. Çinko, soğuk algınlığı tedavisinde ve profilaksisinde kullanılan antiseptik özelliğe sahiptir. Soğuk algınlığına genel olarak insan rinovirüsü neden olmaktadır. Çinkonun nazal inflamasyonu baskılayarak ve rinoviral reseptör

bağlanmasını ve nazal mukozada rinoviral replikasyonu inhibe ederek soğuk algınlığı semptomlarının şiddetini ve/veya süresini azalttığı düşünülmektedir. Bu amaç ile çinko, granül, tablet, kapsül, süspansiyon, çözelti, pastil ve tablet formunda üretilmektedir. Tercihen, pastil ve tablet formları soğuk algınlığı için uygulanmaktadır.

5

Çinko, halojenürler, nitratlar ve sülfatlar gibi inorganik tuzlar ve asetatlar, sitratlar, glükonatlar içeren organik bileşikler ve çeşitli aminoasit ve vitaminler içeren çeşitli bileşiklerde hazırlanmaktadır. Bunlarla sınırlı olmamak üzere, asetat, klorür, sitrat, glükonat, laktat, oksit, karbonat, sülfat, L-askorbat, L-aspartat, biglisinat, lizinat, maleat, pikolinat, L-pidolat, L-metiyonin sülfat içermektedir. Bu bileşikler, nutrisyonel (beslenme) amaç için katı ve sıvı bileşiklerde formüle edilmektedir. Hidrat ve susuz formlarda olabilir.

10

Özellikle dihidrat formundaki çinko asetat, Avrupa Farmakopesinde (EP) açıklanan iyi bilinen bir kimyasal bileşiktir. Beyaz kristal bir toz, ve 1.1 ila 9 arasında değişen pH ortamlarında suda serbestçe çözünür. Aktif maddenin kimyasal yapısı element analizi ile kısaca karakterize edilmekte ve dihidrat yapısı termogravimetrik analiz ile doğrulanmaktadır. Ayrıca, çinko asetat dihidrat, higroskopik olmayan ve saklama sırasında çinko okside dönüşümü olası olmayan oldukça stabil bir bileşiktir.

20

George A. Eby, III tarafından yapılan “Zinc lozenges as cure for the common cold – A review and hypothesis” (Medical Hypotheses 74 (2010) 482–492) isimli çalışmasında, pozitif yüklü, iyonik çinkonun (iZn), ancak bağlı çinko değil, çok buruk ve antirinoviral olduğu, interferon-gama (IFN- γ)’yı 10 kat arttırdığı, hücrelerarası adezyon molekül-1(ICAM-1)’i inhibe ettiği ve mast cell granüllerinden vazoaktif içeriklerin salınmasını inhibe ettiği açıklanmıştır. Çözelti dengesi kimyası analitik teknikleri, fizyolojik pH 7.4’te %100 iZn salan çinko asetat (ZA), %72 iZn salan çinko glukonat (ZG) ve daha az salan ya da hiç salmayan diğer çinko bileşikleri ile denemeler arasında toplam pastil çinkonun %0 ila %100 arasında değişen pastil iZn fraksiyonu göstermiştir.

25

30

Çinko tuzları iyi terapötik değerlere sahip olsa da çinko bileşiklerinin en büyük dezavantajlarından biri, çinko bileşiği serbest bırakılır bırakılmaz hissedilen ve ağızda parçalanmaya devam eden karakteristik metalik acılığıdır. Çinko bileşiklerinin kullanımından sonra acı tat hissini tamamen maskelemek ya da azaltmak amacıyla

çeşitli formülasyonlar hazırlanmış ve denenmiştir. Aşağıda tartışıldığı gibi çinko aktifinin tekniğin bilinen durumunda bahsedilen dezavantajlarını aşmak için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur.

- 5 İlaçların en yaygın istenmeyen tadının acı tat olduğu oldukça iyi bilinmektedir. İstenmeyen tada sahip dozaj formları, oral ilaç preparasyonlarının hasta uyuncunda azalmaya neden olmaktadır. Dildeki tat tomurcukları ile çeşitli tatlar hissedilmektedir. Tat tomurcukları, 50 ila 100 tat hücresi içeren soğan şeklindeki yapılardır. Yiyeceklerden veya ağızdan alınan ilaçlardan gelen kimyasallar tükürük tarafından
- 10 çözülür ve tat gözeneklerinden girer. Tat reseptörleri olarak bilinen yüzey proteinleri veya iyon kanalları olarak adlandırılan gözenek benzeri proteinleri ile etkileşmektedirler. Bu etkileşimler, tat hücrelerinde, onları beyne nörotransmisyonu dönüşen kimyasal sinyaller göndermeleri için tetikleyen elektriksel değişikliklere neden olur. Tuzlu ve ekşi tepkiler iyon kanalı tipi tepkilerdir, tatlı ve acı ise yüzey protein
- 15 tepkileridir. Tat maskeleyici, özellikle yüksek dozda, kötü tada sahip ilaçlar söz konusu olduğunda, oral dozaj formlarının formülasyonunda önemli bir husustur. Katı dozaj formlarında tat maskeleyici, uygun polimer kullanılarak bunların midede çözünür bir polimerik kaplama ile kaplanması (tabletler, pelletler, haplar veya iri granüller durumunda) veya mikro kaplanması (ince granüller, tozlar veya mikrokapsüller) ile
- 20 gerçekleştirilebilir.

US 5095035, tat stabilitesini sağlamak için tat maskeleyici miktarlarda anetol ve güçlü çinko şelatlayıcıların tat maskeleyici miktarlarını hariç tutmayı açıklar.

- 25 US 5059416, bir hidrokolloid malzeme içeren birinci hidrofilik kaplama ve yağlar, mumlar ve bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen ikinci bir hidrofobik kaplama ile kaplanmış çinko çekirdek malzemesinden oluşan çinko bileşiği uygulama teknolojisinin hazırlanmasına yönelik bir işleme ilişkindir. Bu uygulama sistemi, çinko bileşiklerinin karakteristik acı tadının maskelenmesini hem de ürün formülasyonunun
- 30 yüksek sıcaklıklarında stabil azaltılmış pürüzlülüğünü sağlar.

US 5002970, çinkonun ve sonrasında bıraktığı tadı ortadan kaldırmak veya azaltmak için iyonize olabilen çinko bileşiklerinin anetol ile maskelenmesini açıklar.

US 4758439 çinkonun sonrasında ağızda bıraktığı hoş olmayan ve istenmeyen tadını azaltmak için glisin ve bazı diğer amino asitler ile çinko bileşiğinin formülasyonunu açıklamaktadır.

- 5 US 4684528, bir sert draje çinko bileşiği ve söz konusu amino asidin çinkoya molar oranı yaklaşık 2 ila 20 olan bir amino asit içeren yavaş salimli draje bileşimlerini açıklar ve bileşimlerin maskelenmesi için amino asitler kullanılır.

- 10 US 5409905, bir insanın ağız boşluğu içinde Zn^{2+} iyonlarının sürekli salımı için, farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ile kombinasyon halinde yüksek oranda iyonlaşabilir bir çinko bileşiği içeren bir bileşimi açıklar; burada söz konusu bileşim, tat maskeleyici miktarlarda anetol ve tat maskeleyici miktarlarda güçlü çinko şelatlayıcı ajanları hariç tutar.

- 15 Yukarıda bahsedildiği gibi, çinkonun ağızda kalan acı tadı nötralize etmek veya maskelemek için tatlandırıcılar ve diğer bileşiklerle kombinasyon dahil çeşitli ortamlara yerleştirilerek çinkonun tekniğin bilinen durumunda bahsedilen dezavantajının üstesinden gelmek için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Bununla birlikte, şu anda bilinen tekniklerin ve bileşimlerin hiçbirisi, çinkonun ağızda bıraktığı tatta istenen
20 azalmayı sunmuyor gibi görünmektedir.

- Bu nedenle, sadece çinkonun buruk tadını önlemekle kalmayıp, aynı zamanda ağızda çinkonun hoş olmayan tadını da etkili bir şekilde kontrol eden, yani tadı stabil olan, uygun bir tat özelliğine sahip gelişmiş bir çinko dozaj formunun elde edilmesi ihtiyacı
25 devam etmektedir.

- Mevcut buluşun buluşçuları, şaşırtıcı bir şekilde, mevcut buluşun çinko içeren alternatif katı kompozisyonunun, sadece önceki tekniğin dezavantajlarını gidermekle kalmayıp, aynı zamanda geliştirilmiş ağız hissine sahip bir kompozisyon sağladığını da
30 bulmuşlardır.

Buluşçular, şelatlayıcı ajan ve en az bir seyreltici ile birlikte çinko asetatın selüloz türevleri ile kapsüllenmesinin/granülasyonunun uygun tat özelliği ve hasta uyuncu sağladığını bulmuşlardır.

Mevcut buluşun mucitleri ayrıca, bazı eksipiyaların seçiminin ve adı geçen eksipiyaların spesifik düzenlenmesinin sadece uygun tat özelliğine sahip olmaya yardımcı olmakla kalmayıp, aynı zamanda ağızdaki çinkonun hoş olmayan tadını da kontrol ettiğini gözlemlemiştir.

Buluşun Amacı

Mevcut buluşun ana amacı, acı tadı azaltılmış ve ağızda bıraktığı hissi iyileştirilmiş çinko asetatın katı bir bileşimini sağlamaktır.

Mevcut buluşun bir diğer amacı, çinkonun buruk tadından koruyan ve çinkonun ağızdaki nahoş tadını efektif olarak kontrol eden çinko asetatın katı bir bileşimi sağlamaktır.

Mevcut buluşun yine bir başka amacı, çinko asetatın tadı stabil olan katı bir bileşimini sağlamaktır.

Mevcut buluşun bir diğer amacı, çinko asetatın tadı stabil olan katı bir bileşimini tablet formunda sağlamaktır.

Mevcut buluşun bir diğer amacı, tekniğin bilinen durumunda yer alan problemlerin aşıldığı çinko asetatın tadı stabil olan tablet bileşimini sağlamaktır.

Mevcut buluşun bir diğer amacı ise, çinko asetatın tadı stabil olan katı bileşiminin hazırlanması için ticari ölçeklendirilebilir, uygun maliyetli, çevre dostu ve dayanıklı işlem sağlamaktır.

Buluşun Açıklanması

Mevcut buluş bir açıdan, a) çinko asetat, en az bir şelatlayıcı ajan ve en az bir seyreltici içeren selülozik türev ile kaplanmış granüller içeren intragranüler faz, ve b) selülozik türev, en az bir seyreltici, en az bir şelatlayıcı ajan ve en az bir farmasötik olarak kabul

edilebilir yardımcı madde içeren ekstragranüler faz içeren, acı tadı azaltılmış ve ağızda bıraktığı hissi iyileştirilmiş katı bir bileşim sağlamaktadır.

5 Mevcut buluş diğer bir açıdan, 12 mg ila 55 mg miktarında çinko asetat içeren katı bir bileşim sağlamaktadır.

Mevcut buluş, diğer bir açıdan selüloz türevleri ile granüle/enkapsüle edilmiş çinko asetat içeren katı bir bileşimi sağlamaktadır.

10 Mevcut buluş diğer bir açıdan, selülozik türevler, şelatlayıcı ajan ve seyreltici hem intragranüler hem de ekstragranüler bileşimde olduğu çinko asetat içeren katı bileşimi sağlamaktadır.

Mevcut buluş diğer bir açıdan:

15 a) 12 mg ila 55 mg çinko asetat,
b) yaklaşık %30 ila yaklaşık %80 bir veya daha fazla seyreltici,
c) yaklaşık %0,5 ila yaklaşık %2.5 bir veya daha fazla şelatlayıcı ajan,
d) yaklaşık %0,5 ila yaklaşık %5 bir veya daha fazla selüloz türevleri,
e) yaklaşık %1 ila yaklaşık %15 bir veya daha fazla tatlandırıcı,
20 f) yaklaşık %1 ila yaklaşık %8 bir veya daha fazla aroma verici ajan,
g) yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %5 bir veya daha fazla kaydırıcı, ve
h) yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %5 bir veya daha fazla glidant içeren katı bir bileşim sağlamaktadır.

25 Mevcut buluş diğer bir açıdan:

a) 12 mg ila 55 mg çinko asetat,
b) yaklaşık %30 ila yaklaşık %80 sorbitol,
c) yaklaşık %0,5 ila yaklaşık %2.5 sitrik asit,
d) yaklaşık %0,5 ila yaklaşık %5 hidroksipropil metilselüloz,
30 e) yaklaşık %1 ila yaklaşık %15 ksilitol, sodyum sakkarin, sodyum siklamat, steviyol glikozitler,
f) yaklaşık %1 ila yaklaşık %8 nane aroması,
g) yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %5 magnezyum stearat, ve
h) yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %5 silikon dioksit içeren katı bir bileşim sağlamaktadır.

Yine bir başka açıdan, mevcut buluş, intragranüler şelatlayıcı ajanın ekstragranüler şelatlayıcı ajana oranının 3:1 ila 1:1, intragranüler seyrelticiin ekstragranüler seyrelticiye oranının 0.85:1 ila 1.1:1 ve çinko asetatın tatlandırıcıya oranının 0.0375:1 ila 0.05:1 olduğu katı bir çinko asetat bileşimi sağlamaktadır.

Diğer bir açıdan mevcut buluşta, tatlandırıcının partikül boyutu 100 µm' e eşit veya daha küçüktür.

10 Mevcut buluş diğer bir açıdan, tablet formunda yaş granülasyon ile hazırlanan katı bir bileşimi sağlamaktadır.

Mevcut buluş diğer bir açıdan, bahsedilen katı bileşimin soğuk algınlığı ve grip tedavisinde gıda takviyesi olarak kullanımını açıklamaktadır.

15

Mevcut buluşun bir veya birden fazla uygulamasının detayları aşağıda yer alan açıklamada ortaya konulmaktadır. Buluşun diğer özellikleri, amacı ve avantajları bu açıklamadan anlaşılabacaktır.

20 **Buluşun Detaylı Açıklanması**

Mevcut buluş burada daha spesifik olarak açıklanacaktır.

Burada kullanılan % terimi, aksi belirtilmedikçe ağırlıkça yüzde anlamına gelmektedir.

25 "Yaklaşık" terimi, belirtilen değerin yüzde 10'luk bir farkını gösterebilir. Burada kullanıldığı şekliyle sayısal aralıklar, özellikle belirtilsin ya da edilmesin, bu aralık dahilinde yer alan her sayı ve sayı alt kümesini ifade etmektedir. Ayrıca, bu sayısal aralıklar, bu aralıktaki herhangi bir sayıya veya sayıların alt kümesine yönelik istem için destek sağladığı şeklinde yorumlanmalıdır.

30 Mevcut buluşta kullanılan "çinko" terimi, bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, bunlarla sınırlı olmamak üzere, asetat, klorür, sitrat, glükonat, laktat, oksit, karbonat, sülfat, L-askorbat, L-aspartat, bisglisinat, lizinat, maleat, pikolinat, L-pidolat, L-metiyonin sülfat içermektedir. Tercihen, çinko asetatdır. Hidrat ya da susuz formda olabilir.

12 mg ila 55 mg miktarında çinko asetat içeren katı bir oral bileşimdir.

- 5 “Yaş granülasyon” terimi, bir granülasyon sıvısı kullanılarak kuru bir primer toz partikül karışımını ıslatarak yaş granüller elde edilmesi için işlem anlamına gelmektedir. Bahsedilen sıvı, kurutma ile uzaklaşabilen ve toksik olmayan bir çözücü içermektedir.

Granülasyon çözeltisi, su, etanol ve izopropanol ve metilen klorürü tek başına ya da kombinasyon halinde içerebilir. Tercihen sudur.

10

Şaşırtıcı bir şekilde, mevcut buluşun katı bir bileşiminin, aşağıda bahsedildiği gibi çinko asetat granülleri selülozik türevler ile kaplandığında ve spesifik yardımcı maddeler ile karıştırıldığında önceki tekniğe ait problemlerin üstesinden geldiği bulunmuştur.

- 15 Genel uygulamada, mevcut buluş, a) çinko asetat, en az bir şelatlayıcı ajan ve en az bir seyreltici içeren selülozik türev ile kaplanmış granüller içeren intragranüler faz, ve b) selülozik türev, en az bir seyreltici, en az bir şelatlayıcı ajan ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren ekstragranüler faz içeren, acı tadı azaltılmış ve ağızda bıraktığı hissi iyileştirilmiş katı bir bileşim sağlamaktadır.

20

Mevcut buluşun bir uygulamasında, çinko asetat intragranüler bileşimde 12 mg ila 55 mg miktarında bulunmaktadır.

Bir diğer uygulamada, çinko, selüloz türevleri ile granüle/enkapsüle edilir.

25

Mevcut buluşun bir diğer uygulamasında hem intragranüler faz hem de ekstragranüler fazda selülozik türev, şelatlayıcı ajan ve seyreltici bulunmaktadır.

Bir diğer uygulamada, intragranüler şelatlayıcı ajanının ekstragranüler şelatlayıcı ajana oranı 3:1 ila 1:1, tercihen ise 3:1 ila 2:1'dir.

30

Bir diğer uygulamada, intragranüler seyreltici ekstragranüler seyrelticiye oranı 0:85:1 ila 1:1:1'dir ve çinkonun tatlandırıcıya oranı 0.0375:1 ila 0.05:1'dir.

Bir diğ er uygulamada, mevcut buluş selülozik türevlerin, şelatlayıcı ajan ve seyreltici in hem intragranüler hem de ekstragranüler bileşimde olduğu katı bir çinko asetat bileşimi sağlamaktadır.

- 5 Bir diğ er uygulamada, mevcut buluş,
- a) 12 mg ila 55 mg çinko asetat,
 - b) yaklaşık %30 ila yaklaşık %80 bir veya daha fazla seyreltici,
 - c) yaklaşık %0,5 ila yaklaşık % 2.5 bir veya daha fazla şelatlayıcı ajan,
 - d) yaklaşık %0,5 ila yaklaşık %5 bir veya daha fazla selüloz türevleri,
 - 10 e) yaklaşık %1 ila yaklaşık %15 bir veya daha fazla tatlandırıcı,
 - f) yaklaşık %1 ila yaklaşık %8 bir veya daha fazla aroma verici ajan,
 - g) yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %5 bir veya daha fazla kaydırıcı, ve
 - h) yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %5 bir veya daha fazla glidant içeren katı bir bileşim sağlamaktadır.

15

Mevcut buluşun bir diğ er uygulamasında, tatlandırıcı ın partikül boyutu 100  m'e eşit veya küçüktür. Mevcut buluşun buluş uları, şaşırtıcı bir şekilde, 100  m'e eşit veya daha küçük partikül boyutuna sahip tatlandırıcı kullanımının sadece dil üzerinde kalan p r zl l  k hissinden korumakla kalmayıp ayrıca tablet baskı için toz akışını da

20 iyileştirdiğini bulmuşlardır.

şelatlayıcı ajan, bunlarla sınırlı olmamak üzere, sitrik asit, etilendiamintetraasetik asit (EDTA), fosfanatlar, edetik asit, fumarik asit, malik asit, maltol, pentetik asit içerir. Tercihen şelatlayıcı ajan sitrik asittir.

25

Selüloz türevi, bunlarla sınırlı olmamak üzere, hidroksipropil metil selüloz (HPMC), hidroksietil selüloz (HEC), metil selüloz (MC) ve hidroksipropil selüloz (HPC) içerir. Tercihen selüloz türevi hidroksipropil metil selülozdur (HPMC).

- 30 Uygulamalarda, bir katı oral bileşim, ayrıca vitaminler, bitki ekstratları veya bunların karışımlarından seçilen diğ er aktif bileşikleri içermektedir.

Vitaminler, Vitamin A, Vitamin B, vitamin C, Vitamin D, Vitamin E, Vitamin H, Vitamin K veya bunların türevlerinden seçilebilir.

Mineraller, bunlarla sınırlı olmamak üzere, kalsiyum, bakır, demir, magnezyum, selenyum, sodyum veya bunların karışımlarından seçilebilir.

5 Bitki ekstratları, bunlarla sınırlı olmamak üzere, Pelargonium sidoides, ıhlamur, yaban mersini ekstratı, zencefil ekstratı veya bunların karışımlarından seçilebilir.

Diğer uygulamada, mevcut buluşun katı bileşimi ayrıca bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermektedir. Mevcut buluşta kullanılan yardımcı maddeler iyi bilinmekle birlikte tekniğinde uzman kişilerce geleneksel olarak kullanılan yardımcı maddelerdir. 10 Nutrasötik bileşimin seçilen dozaj formuna bağlı olarak tekniğinde uzman kişiler farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddelerin seçimini yapabilecektir. Farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddeler seyreltici, tatlandırıcı, aroma verici ajan, kaydırıcı, glidanttan seçilebilir.

15 Seyreltici, bunlarla sınırlı olmamak üzere, laktoz, mannitol, ksilitol, dekstroz, sükroz, sorbitol, mikrokristalin selüloz, nişasta, prejelatinize nişasta, dekstratlar, dekstran, dekstrin, dekstroz, maltodekstrin, kalsiyum karbonat, dibazik kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, poloksamerler, polietilen oksit, hidroksipropil metil selüloz veya bunların karışımlarını içerir. Tercihen seyreltici 20 sorbitoldür.

Seyrelticinin miktarı, katı oral bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça tercihen yaklaşık %30'dan yaklaşık %80'e kadar, daha tercihen yaklaşık %55'den yaklaşık %75'e kadardır.

25 Tatlandırıcı, bunlarla sınırlı olmamak üzere, aspartam, asesülfam potasyum, sakkarin, sakkarin sodyum, sodyum siklamat, stevia, steviyol glikozitleri, sukraloz, ksilitol veya bunların karışımlarını içerir.

30 Tatlandırıcı miktarı, katı oral bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça tercihen yaklaşık %1'den yaklaşık %15'e kadar, daha tercihen %10'dan %15'e kadardır.

Aroma verici ajan, bunlarla sınırlı olmamak üzere, nane, muz, vanilya, çilek, bal, portakal, kiraz, tarçın, karanfil veya bunların karışımlarını içerir.

5 Aroma verici ajan miktarı, katı oral bileşimin ağırlığına göre ağırlıkça tercihen yaklaşık %1'den yaklaşık %8'e kadar, daha tercihen yaklaşık %2'den yaklaşık %5'e kadardır.

10 Kaydırıcı, bunlarla sınırlı olmamak üzere, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, çinko stearat, stearik asit, hidrojene bitkisel yağ, hidrojene hint yağı, gliseril palmitostearat, gliseril behenat, polietilen glikoller, mısır nişasta, sodyum stearil fumarat, sodyum benzoat, mineral yağ, talk, zamklar, DL-lösin, sodyum lauril sülfat, magnezyum lauril sülfat, makrogol, gliseril mono yağ asidi veya bunların karışımlarını içerir.

15 Bir veya daha fazla kaydırıcının miktarı, katı oral bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça tercihen yaklaşık %0.1'den yaklaşık %5'e kadar, daha tercihen yaklaşık %0.2'den %3'e kadardır.

Glidant, bunlarla sınırlı olmamak üzere, koloidal silika, magnezyum trisilikat, toz selüloz, nişasta, talk veya bunların karışımlarını içerir.

20 Glidant miktarı, katı oral bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça tercihen yaklaşık %0,1'den yaklaşık %5'e kadar, daha tercihen yaklaşık %0,5'den yaklaşık %3'e kadardır.

25 Mevcut buluşun katı oral bileşimi, oral yol ile kullanılmak için tasarlanmıştır ve tablet formundadır.

Mevcut buluşa göre katı oral bileşim, soğuk algınlığı ve grip tedavisinde gıda takviyesi olarak kullanılabilir.

30 Ayrıca, mevcut buluşun katı oral bileşimi endüstride yaygın olarak kullanılan ekipman ve tekniklerin kullanılması ile ticari ölçekte üretim için uygundur.

Aşağıdaki örnekler buluşun kapsamını sınırlayıcı nitelikte olmayıp, mevcut buluşun kapsamını göstermeyi amaçlamaktadır.

Örnekler:

Örnek 1: Kuru karışım ile hazırlanan çinko asetat içeren katı bir bileşim

Tablo-1

No	İçindekiler	mg / tb
1.	Çinko asetat dihidrat	25.18
2.	Vitamin C	20.00
3.	Bitki ekstratları	103.0
4.	Hidroksipropil metil selüloz	12.00
5.	Silikon dioksit	30.00
6.	Sorbitol	932.8
7.	Sodyum sakkarin	0.60
8.	Sodyum siklamat	0.60
9.	Steviyol glikozit	0.80
10.	Nane aroması	30.00
11.	Sitrik asit	30.00
12.	Magnezyum stearat	15.00
Tablet Ağırlığı		1200.0

Hazırlanması için işlem:

1. Çinko asetat dihidrat, hidroksipropil metil selüloz, silikon dioksit ve sorbitol uygun bir elekten elendi ve uygun bir tamburlu karıştırıcıda karıştırıldı.
2. Vitamin C, bitki ekstratları, sodyum sakkarin, sodyum siklamat, steviyol glikozit, nane aroması, sitrik asit uygun bir elekten elendi ve basamak 1'de elde edilen karışım ile karıştırıldı.
3. Magnezyum stearat karışıma eklendi ve karıştırıldı.
4. Basamak 3' te elde edilen karışım tablet şeklinde basıldı.

Gözlem: Çinkonun acı tadı, burukluğu ve pürüzlülüğü yeterince maskelenmemiştir.

Örnek 2: Kuru karışım ile hazırlanan çinko asetat içeren katı bir bileşim

Tablo-2

No	İçindekiler	mg / tb
1.	Çinko asetat dihidrat	25.18
2.	Vitamin C	20.00
3.	Bitki ekstratları	61.50
4.	Hidroksipropil metil selüloz	12.00
5.	Silikon dioksit	30.00
6.	Sorbitol	823.9
7.	Ksilitol	150.0
8.	Sodyum sakkarin	0.60
9.	Sodyum siklamat	0.60
10.	Steviol glikozit	0.80
11.	Nane aroması	30.00
12.	Sitrik asit	30.00
13.	Magnezyum stearat	15.00
Tablet Ağırlığı		1200.0

Hazırlanması için işlem:

1. Çinko asetat, hidroksipropil metil selüloz, silikon dioksit ve sorbitol uygun bir elekten elendi ve uygun bir tamburlu karıştırıcıda karıştırıldı.
2. Vitamin C, bitki ekstratları, ksilitol, sodyum sakkarin, sodyum siklamat, steviol glikozit, nane aroması, sitrik asit uygun bir meshten geçirilerek elendi ve basamak-1' de elde edilen karışım ile karıştırıldı.
3. Daha sonra magnezyum stearat karışıma eklendi ve karıştırıldı.
4. Basamak 3'te elde edilen karışım tablet şeklinde basıldı.

Gözlem: Örnek-1' de kullanılan yardımcı maddelere ek olarak, tadı maskelemek için ksilitol eklenmiştir, ancak tadında herhangi bir gelişme olmamıştır, yani çinkonun acı tadı, burukluğu ve pütürlülüğü yeterince maskelenmemiştir.

Örnek 3-9: Yaş granülasyon ile hazırlanan çinko asetat içeren katı bir

Tablo-3

Örnek No.	3	4	5	6	7
İçindekiler					
Intragranüler faz					
Çinko asetat dihidrat	25.18	25.18	25.18	25.18	25.18
Sorbitol	400.00	400.00	400.00	400.00	400.00
Sitrik asit	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
Ksilitol	-	-	-	-	150.00
Granülasyon çözeltisi					
Hidroksipropil metil selüloz	3,35	3,35	3,35	3,35	3,50
Su	40.00	40.00	40.00	40.00	67.30
TOPLAM	443.53	443.53	443.53	443.53	593.50
Ekstragranüler faz					
Vitamin C	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
Bitki ekstratları	103.00	103.00	103.00	103.00	103.00
Hidroksipropil metil selüloz	-	8,65	8,65	8,65	8,65
Silikon dioksit	-	-	30.00	30.00	30.00
Sorbitol	371.47	362.82	332.82	532.82	240.10
Maltitol	200.00	200.00	200.00	-	-
Ksilitol	-	-	-	-	150.00
Sodyum sakkarin	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60
Sodyum siklamat	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60
Steviyol glikozit	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80
Nane aroması	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
Sitrik asit	15.00	15.00	15.00	15.00	7,50
Magnezyum stearat	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
Tablet ağırlığı	1200.00	1200.00	1200.00	1200.00	1200.00

Örnek 3'ün hazırlanması için bir işlem:

1. Ekstragranüler faz için çinko asetat dihidrat ve sitrik asit uygun bir meshte öğütüldü.
2. Çinko asetat dihidrat, sorbitol ve sitrik asit uygun bir mesh aralığından elendi ve uygun tamburlu bir karıştırıcıda karıştırıldı.
3. Hidroksipropil metil selüloz granülasyon çözeltisi için suda çözündürüldü.
4. Basamak 2' de elde edilen karışım, basamak-3' de elde edilen granülasyon çözeltisi ile granüle edildi, uygun bir mesh aralığından elendi ve kurutuldu.
5. Kurutulmuş granüller uygun bir mesh aralığından elendi ve Vitamin C, bitki ekstratları, sorbitol, maltitol, sodyum sakkarin, sodyum siklamat, steviyol glikozit, nane aroması, sitrik asit ile karıştırıldı.
6. Magnezyum stearat uygun bir mesh aralığından elendi ve basamak-5' de elde edilen karışım ile karıştırıldı.
7. Final karışım tablet şeklinde basıldı.

Örnek 4'ün hazırlanması için işlem:

Ek olarak, katı oral bileşimin toplam ağırlığına oranı %1 miktarında olacak şekilde ekstragranüler faza hidroksipropil metil selüloz eklenmesinin dışında katı oral bileşim, örnek 3 ile benzer şekilde hazırlanmıştır.

Örnek 5'in hazırlanması için işlem:

Ek olarak, ekstragranüler faza silikon dioksit eklenmesi dışında katı oral bileşim, örnek 4 ile benzer şekilde hazırlanmıştır.

Örnek 6'nın hazırlanması için işlem:

Maltitol kullanılmaması dışında katı oral bileşim, örnek 5 ile benzer şekilde hazırlanmıştır.

Örnek 7'nin hazırlanması için işlem:

Ek olarak hem intragranüler faz ve hem de ekstragranüler faza ksilitol eklenmesi dışında katı oral bileşim, örnek 6 ile benzer şekilde hazırlanmıştır.

Örnek 8'in hazırlanması için işlem:

Sadece ekstragranüler faza ksilitol eklenmesi dışında katı oral bileşim, örnek 7 ile benzer şekilde hazırlanmıştır.

5 Örnek 9'un hazırlanması için işlem:

Ekstragranüler fazdaki ksilitol miktarının artırılması ve ekstragranüler fazdaki sitrik asit miktarının azaltılması dışında katı oral bileşim, örnek 8 ile benzer şekilde hazırlanmıştır.

- 10 Yukarıdaki örneklere göre hazırlanan katı oral bileşimler, sağlıklı gönüllülerde, tat ve pürüzlülük açısından denenmiştir ve sonuçlar burada aşağıda tablo-4'te tablolanmıştır. Buna ek olarak, tabletlerin basılabilirliği de kontrol edilmiş, tablo-4'te tablolanmıştır.

Tablo-4

Örnek No.	Tat	Pürüzlülük	Tablet basılabilirliği
3	+	+	+++
4	+	+	+
5	+	+	+++
6	+	+	+++
7	+	+++	+
8	+++	+++	+++
9	+++	+++	+

Tat için = + acı tadı ve +++ iyi/iyileştirilmiş tat anlamına gelmektedir; Pürüzlülük = + pürüzlülük ve +++ pürüzsüzlük anlamına gelmektedir; Basılabilirlik = + kötü basılabilirlik ve +++ iyi basılabilirlik anlamına gelmektedir.

Yukarıda tablo-4'ten, örnek-8'deki çinko asetat içeren selülozik türev kaplı granüllerin, diğer örneklere kıyasla tat, pürüzlülük ve tablet sıkıştırılabilirliği açısından en iyi sonuçları sağladığı açıktır.