

K I V O N A T

Lizin tartalmú rágótabletták

**NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA**

A jelen találmány egy rágható tablettára vonatkozik, amely megnövelt elfogadhatósággal (compliance) rendelkezik emberek, különösen gyermekek és/vagy fiatalok esetében, és amely legalább egy vitamint, adott esetben legalább egy ásványi anyagot, lizint vagy egy gyógyszerészetileg elfogadható sóját, legalább egy, a lizin visszataszító ízét elfedni képes édesítőszert, adott esetben egy ízesítőszert és egy gyógyszerészetileg vagy dietikailag elfogadható hordozót tartalmaz.

Lizin tartalmú rágótabletták

A találmány területe

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A jelen találmány egy olyan tablettára vonatkozik, amely megnövelt elfogadhatósággal (compliance) rendelkezik emberek, különösen gyermekek és/vagy fiatalok esetében, és amely legalább egy vitamint, adott esetben legalább egy ásványi anyagot és lizint vagy egy gyógyszerészetiileg elfogadható sóját tartalmazza.

A találmány háttere

Ismert, hogy a lizin, mint egy esszenciális aminosav az étvágyat növeli és a D₃-vitaminnal együtt a kalcium abszorpcióját javítja. A lizinnel, mint táplálkozás-kiegészítővel foglalkozó irodalmi helyeket az alábbi referenciákkal illusztrálhatjuk: Albanese A.A és mtsai (NY State J. Med. 55, 3453-3456, 1955) a csecsemő táplálásában a lizin-kiegészítést ismertetik. Graham G. G. és mtsai (Am. J. Clin. Nutr. 22(11), 1459-1468, 1969) a lizinben gazdagított búzaliszt hatását ismertetik csecsemőkben végzett értékeléssel. Civitelli R. és mtsai (Nutrition 8(6), 400-405, 1992) az (L)-lizin és a kalcium metabolizmusát ismertetik emberben. Fürst P. (Nutrition 9(1), 71-72, 1993) az (L)-lizin táplálkozás-kiegészítőként történő felhasználását ajánlja az osteoporózis megelőzésében és kezelésében. Flodin N. W. (J. Am. Coll. Nutr. 16(1), 7-21, 1997) a lizin metabolikus szerepét, farmakológiáját és toxikológiáját foglalja össze.

A fentiek szerint az embereket, különösen gyermekeket és/vagy fiatalokat szükséges lizin kiegészítéssel ellátni. Azon-

ban a gyermekek nehezen fogják bevenni a hatékony mennyiségű lizint tartalmazó rágótablettákat a lizin visszataszító íze miatt. A jelen találmány célja, hogy egy olyan lizin-tartalmú rágótablettát bocsásson rendelkezésre, amely gyermekek és/vagy fiatalok számára jól elfogadható.

A találmány összefoglalása

A jelen találmány egy tablettát bocsát rendelkezésre, amely megnövelt komplianciávak rendelkezik emberekben és az alábbi összetevőket tartalmazza:

- (a) legalább egy vitamint,
- (b) adott esetben legalább egy ásványi anyagot,
- (c) lizint vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját,
- (d) legalább egy édesítőszert és adott esetben legalább egy ízesítőszert, amelyek képesek arra, hogy a lizin visszataszító ízét elfedjék,
- (e) és egy gyógyszerészetileg vagy dietetikailag elfogadható hordozót.

A jelen találmány egy másik szempontja szerint emberek fiziológiai állapotának javítására szolgáló eljárást bocsát rendelkezésre, amely eljárás magában foglalja a jelen találmány szerinti tablettá hatékony mennyiségének beadását.

Továbbá a találmány a jelen találmány szerinti tablettá előállítására szolgáló eljárásra vonatkozik, amely eljárás magában foglalja a különböző (a)-(e) összetevők elegyítését és közvetlen összenyomással történő tablettázását.

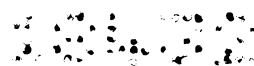
A találmány részletes leírása

A találmány tablettákra vonatkozik, amelyek elszopogathatóak vagy rághatóak gyermekek és/vagy fiatalok által, amelyben a lizin által okozott visszataszító íz el van fedve. Közelebbről a találmány tablettákat bocsát rendelkezésre orális úton történő felhasználáshoz, szopogató- vagy rágótablettaként, amely hatóanyagként lizint, egy vagy több vitamint és adott esetben egy vagy több ásványi anyagot tartalmaz. A lizin előnyösen egy gyógyszerészetileg elfogadható só, különösen (L)-lizin-monohidroklorid formájában van jelen. Legelőnyösebben a tabletták 10-100 mg, különösen kb. 50 mg (L)-lizin-monohidrokloridot tartalmaz dózisegységenként.

Előnyösen az (a) komponens legalább egy vitamint tartalmaz, amely az alábbi csoportból kerül kiválasztásra: retinol ekvivalensek, mint pl. β -karotin vagy A-vitamin, B-vitamin mint pl. B1-vitamin, B2-vitamin, B6-vitamin vagy B12-vitamin, C-vitamin, D-vitamin mint pl. D3-vitamin, E-vitamin, folsav, H-vitamin és PP-vitamin.

A fent és az alábbiakban megadott összetevők mennyiségének tartománya az említett összetevők megadott mennyiségére vonatkozik és magában foglalja a megfelelő stabilitási túldozírozást.

Legelőnyösebben az (a) összetevő vitaminok elegye, amely alapvetően 0,4-0,8 mg, különösen 0,5-0,7 mg β -karotint; 500-1500 IU, különösen kb. 700-1100 IU A-vitamin-palmitátot; 0,3-1,0 mg, különösen kb. 0,4-0,6 mg B1-vitamin-nitrátot; 0,3-1,0 mg, különösen kb. 0,5-0,7 mg B2-vitamint; 0,3-1,0 mg, különösen kb. 0,5-0,7 mg B6-vitamin-hidrokloridot; 0,4-1,0 μ g, különösen kb. 0,5-



0,9 µg B12-vitamint; 15-40 mg, különösen kb. 20-30 mg C-vitamint; 100-300 IU, különösen kb. 125-200 IU D3-vitamint; 3,0-9,5 mg, különösen kb. 4,0-6,5 mg E-vitamint-acetátot; 20-80 µg, különösen kb. 40-70 µg folsavat; 10-25 µg, különösen kb. 14-21 µg H-vitamint és 4-10 mg, különösen kb. 5-8 mg PP-vitamint tartalmaz dózisegységenként.

Előnyösen a (b) komponens legalább egy, az alábbi csoportból kiválasztott ásványi anyagot tartalmaz: mangánt, mint pl. mangán(II)-glukonát, rezet, mint pl. réz(II)-karbonát, kalciumot, mint pl. vízmentes dikalcium-foszfát, vasat, mint pl. vas(II)-fumarát, cinket, mint pl. cink-oxid és magnéziumot, mint pl. magnézium-oxid.

Legelőnyösebben a (b) összetevő egy elegy, amely alapvetően 0,2-0,8 mg, különösen 0,4-0,6 mg réz(II)-karbonátot, 150-300 mg, különösen kb. 200-250 mg vízmentes dikalcium-foszfátot; 8-20 mg, különösen 11-14 mg vas(II)-fumarátot; 4-9 mg, különösen kb. 6-7 mg cink-oxidot és 12-28 mg, különösen kb. 18-21 mg magnézium-oxidot tartalmaz dózisegységenként.

Előnyösen a (d) összetevő legalább egy az alábbi csoportból kiválasztott édesítőszert tartalmaz: kalcium-szacharinát, ammónium-ciklamát, ammónium-glicirizinát, Aspartam (N-L- α -aszpartil-L-fenilalanin-1-metil-észter), glukóz és glucitok, mint pl. inozit, mannit, szorbit vagy dulcit és legalább egy ízesítőszer, amely természetes citrom- vagy narancs-íz és Prosweet®, amely a kereskedelemben beszerezhető természetes ízesítő.

Legelőnyösebben a (d) összetevő alapvetően 0,1-10,0 mg, különösen 4,0-8,0 mg Aspartamot; 100,0-400,0 mg, különösen 200,0-



350,0 mg glukózt; 200-800 mg, különösen 300-700 mg szorbitot; 5,0-50,0 mg, különösen 10,0-30,0 mg természetes narancs ízt és 1,0-10,0 mg, különösen 2,0-6,0 mg Prosweet®-t tartalmaz dózisegységenként.

Előnyösen az (e) összetevő legalább egy hordozóanyagot tartalmaz, amelyet a hígítószer, kötőanyagok, tapadásfokozó szerek, töltőszerek, tartósítószer, színezőanyagok és más gyógyszer- vagy élelmiszergyártásban alkalmazott segédanyagok közül választunk ki.

Az alkalmas hordozóanyagok vagy hígítószer között kiemelendők a savasító vagy lúgosító szerek, mint pl. citromsav, karbamid vagy glicin; töltőszerek, mint pl. mannit, szorbit; tapadást elősegítő anyagok lassu kioldódási sebességgel, mint pl. alkil-cellulózok, például metil-cellulóz, etil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz vagy karboxi-metil-cellulóz vagy a metakrilsav és akrilsav kopolimerjei; kötőanyagok, mint pl. szilikon-dioxid, polivinilpirrolidon, arabmézga, guar gumi, adragant gumi, karaya gumi, lubrikánsok, mint pl. magnézium-sztearát, inert hígítószer, mint pl. laktóz, zselatin, keményítő, mono- vagy diglicerid zsírsavak, ehető zsírok, nátrium-alumínium-szilikát, hidrogénezett növényi olaj, kalcium-karbonát, magnézium-foszfát vagy kalcium-szulfát; sovány tejpor, nátrium-kazeinát.

Alkalmas színezőanyagok között különösen fontos a Turmeric por (E100), Carmine por (E120), béta-karotin és Sunset Yellow (E110), Beetroot Red (E162), Erythrosine Red (E127) vagy ezen színezőanyagok kombinációi.

Legelőnyösebb egy olyan tabletta, amely rágható vagy szopogatható fokozott komplianciával gyermekek és/vagy fiatalok esetében, előnyösen 4-16 éves, különösen 6-14 éves korban, amely az alábbi összetevőket tartalmazza:

- (a) vitaminok elegyét, amely alapvetően 0,4-0,8 mg β -karotinból, 500-1500 IU A-vitamin-palmitátból, 0,3-1,0 mg B1-vitamin-nitrátból, 0,3-1,0 mg B2-vitaminből, 0,3-1,0 mg B6-vitamin-hidrokloridból, 0,4-1,0 μ g B12-vitaminből, 15-40 mg C-vitaminből, 100-300 IU D3-vitaminből, 3,0-9,5 mg E-vitamin-acetátból, 20-80 μ g folsavból, 10-25 μ g H-vitaminből és 4-10 mg PP-vitaminből áll dózisegységenként;
- (b) ásványi anyagok elegyét, amely alapvetően 0,2-0,8 mg foszfátból, 8,0-20 mg vas(II)-fumarátból, 4-9 mg cink-oxidból és 12-28 mg magnézium-oxidból áll dózisegységenként;
- (c) 10-100 mg (L)-lizin-monohidrokloridot dózisegységenként;
- (d) édesítőszeres és ízesítőanyagok elegyét, amely alapvetően 1,0-10,0 mg Aspartamból, 5,0-50 mg glukózszirupból, 200-800 mg szorbitból, 5,0-50,0 mg természetes narancs ízből és 1,0-10,0 mg Prosweet®-ből áll dózisegységenként,
- (e) egy gyógyszerészeti vagy dietetikailag elfogadható hordozót,

ahol a teljes dózisegység tömege 500-2000 mg.

A jelen találmány egy további szempontja szerint az ember fiziológiás állapotát javító, különösen a gyermekek és/vagy fiatalok fejlődését és növekedését javító eljárást bocsát rendelkezésre, legelőnyösebben 4-16 éves korban, amely magában foglalja az alábbi összetevőket tartalmazó tablettá hatékony mennyiségben történő orális beadását az említett személynek:

- (a) legalább egy vitamin,
- (b) adott esetben legalább egy ásványi anyag
- (c) lizin vagy egy gyógyszerészetileg elfogadható sója,
- (d) legalább egy édesítőszer és adott esetben legalább egy ízesítőszer, amelyek a lizin visszataszító ízének elfedésére képesek,
- (e) és egy gyógyszerészetileg vagy dietetikailag elfogadható hordozóanyag.

A találmány a találmány szerinti tablettá előállítására szolgáló eljárásra is vonatkozik, amely magába foglalja az (a), (b) és (c) hatóanyagoknak a (d) ízfedőanyaggal és egy vagy több (e) hordozóanyaggal, mint pl. hígítószer, kötőanyagok, tapadást fokozó szerek, pufferoló anyagok, töltőanyagok és/vagy lubrikánsok, történő összekeverését vagy összekapcsolását egy olyan gyógyszerforma előállítására, amely szopogatásra vagy rágásra alkalmas, mint pl. tabletták vagy szopogató tabletták. Ezt a terméket a gyógyszertechnológiában ismert eljárások szerint kapjuk meg.

Az alábbi példák csupán a találmány illusztrálására szolgálnak anélkül, hogy korlátoznák annak oltalmi körét.

1. példa

Szopogató tabletták

Összetevő	Funkció	Megadott mennyiség/tabletta [mg]
Hatóanyagok (a) + (c)		
(L)-lizin-monohidroklorid	esszenciális aminosav	50,00
Betatab, 10% (E160a)	vitamin	5,14 (0,514 β -karotin)
A-vitamin-palmitát (500000 IU/g)	vitamin	1,43 (715 IU)
B1-vitamin-nitrát (tiamin-mononitrát-rokoát 33,3%)	vitamin	1,50 (0,50 B1-vit-nitrát)
B2-vitamin (riboflavin-rokoát 33,3%)		1,65 (0,55 B2-vit)
B6-vitamin-hidroklorid (piridoxin-hidroklorid-rokoát 33,3%)	vitamin	1,65 (0,55 B6-vit-hidroklorid)
B12 vitamin (cianokobalamin 0,1%)	vitamin	0,60 ($0,60 \times 10^{-3}$ B12-vit)
C-vitamin (aszkorbinsav 90%)	vitamin	24,44 (22,0 C-vit)
D3-vitamin (kolekalciferol 100000 IU/g)	vitamin	1,50 (150 IU D3-vit)
E-vitamin-acetát (50% d,l- α -tokoferol-acetát)	vitamin	10,43 (5,215 E-vit-acetát)
Folsav	vitamin	0,05
Biotin	vitamin	1,50 10^{-3} ($15,0 \times 10^{-3}$ H-vit)
PP-vitamin	vitamin	18,0 (6,0 PP-vit)

Ásványi anyagok (b)		
Réz-karbonát	ásványi anyag	0,52
Vízmentes dikalcium-foszfát	ásványi anyag	220,64
Vas(II)-fumarát (bevont 60%)	ásványi anyag	12,68
Cink-oxid (bevont 50%)	ásványi anyag	6,25
Magnézium-oxid, nehéz	ásványi anyag	19,89
Ízfedő (d)		
Aszpartam por	édesítőszer	6,00
Természetes narancsíz	ízesítőszer	22,00
Dextróz	édesítőszer	275,00
Prosweet®	ízesítőszer	4,00
Szorbit	édesítő-szer/hordozóanyag	597,44
Hordozóanyag (e)		
Citromsav	savanyító	50,00
Szilikon-dioxid, kolloidális	kötőanyag	14,00
Magnézium-sztearát	lubrikáns	12,00
Hidrogénezett növényi olaj	hígítószer	25,00

Amikor az (a), (b), (c) és (d) összetevők elegyét tökéletesen homogenizáltuk, hozzáadjuk az (e) hordozóanyagokat. A kapott port szkrínéljük, majd közvetlen összenyomással 16,0 mm átmérőjű, 6,5-7,5 mm vastagságú, 1400 mg átlagtömegű és nem több mint 200 N keménységű tablettákká tablettázzuk.

Ezek a tabletták jó geometriai stabilitást mutatnak. Megduzzadnak egy expandált formává, gyakorlatilag a kiindulási tablettákkal azonos formává. Ezek folyamatosan és teljesen felszabadítják a hatóanyagokat, amikor a szájban a nyállal érintkezésbe kerülnek.

2. példa

A találmány szerinti tabletták elfogadhatóságának (compliance) meghatározása

Az elfogadhatóságot 144 egészséges gyermek (6-14 éves kor) határoztuk meg, akik az 1. példának megfelelő tablettát kaptak, amely 50 mg (L)-lizin-hidrokloridot tartalmazott. Mindegyik gyermek elrágta ezt a tablettát, amíg az teljesen elfogyott. Ezt követően a gyermekeket megkérdeztük a termék ízéről. Ugyanezt a tesztet különböző, a piacon megtalálható multivitamin készítményekkel, amelyek nem tartalmazzak lizint (A és B készítmény) megismételtük.

Az alábbi eredményeket kaptuk:

	<u>1. példa (%)</u>	<u>A kész. (%)</u>	<u>B kész. (%)</u>
<u>Viselkedés megfigyelése:</u>			
tabletta nyugodt rágása,			
jó ízűnek tűnik	52	63	36
<u>Íz tetszősége:</u>			
nagyon jó ízű	33	45	18
jó ízű	28	23	26
<u>Tabletta édessége:</u>			
elegendően édes, pont jó	70	76	68

Tabletta savanyúsága:

túl savanyú	29	18	39
nem túl savanyú	71	82	61

Szájíz rágás után:

jó	76	80	58
nem nagyon jó	24	20	42

Érdeklődés ismételt alkalmazásra:

nagy érdeklődés	20	32	11
meglehetősen	49	35	35

Ezek az eredmények egyértelműen megmutatják, hogy a jelen találmány szerinti tabletták a magas (L)-lizin tartalom ellenére az A készítménnyel azonos elfogadhatósági tartományba esnek, de a B készítménynél sokkal nagyobb elfogadhatóságot mutatnak.

Szabadalmi igénypontok

1. Emberekben megnövelt komplianciával rendelkező tabletta, amely az alábbi összetevőket tartalmazza:

- (a) legalább egy vitamint,
- (b) legalább egy ásványi anyagot a mangán(II)-glükonát, réz(II)-karbonát, kalcium-foszfát, vas(II)-fumarát, cink-oxid és magnézium-oxid közül kiválasztva,
- (c) lizint vagy egy gyógyszerészetileg elfogadható sóját,
- (d) legalább egy édesítőszert és adott esetben egy ízesítőszert, amelyek képesek a lizin visszataszító ízét elfedni,
- (e) és egy gyógyszerészetileg vagy dietetikailag elfogadható hordozót,

ahol az említett tabletta az (a)-(e) komponensek összekeverésével és közvetlen összenyomásával kapható meg.

2. Az 1. igénypont szerinti tabletta, amelyben az (a) összetevő legalább egy vitamint tartalmaz az alábbiak közül: β -karotin, A-vitamin-palmitát, B1-vitamin-nitrát, B2-vitamin, B6-vitamin-hidroklorid, B12-vitamin, C-vitamin, D3-vitamin, E-vitamin-acetát, folsav, H-vitamin és PP-vitamin.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti tabletta, amelyben az (a) összetevő egy keverék, amely lényegében 0,4-0,8 mg β -karotinból, 500-1500 IU A-vitamin-palmitátból, 0,3-1,0 mg B1-vitamin-nitrátból, 0,3-1,0 mg B2-vitaminből, 0,3-1,0 mg B6-vitamin-hidrokloridból, 0,4-1,0 μ g B12-vitaminből, 15-40 mg C-vitaminből, 100-300 IU D3-vitaminből, 3,0-9,5 mg E-vitamin-

acetátból, 20-80 µg folsavból, 10-25 µg H-vitaminból és 4-10 mg PP-vitaminból áll dózisegységenként.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti tabletta, amelyben a (b) összetevő egy keverék, amely lényegében 0,2-0-8 mg réz(II)-karbonátból, 150-300 mg vízmentes dikalcium-foszfátból, 8,0-20 mg vas(II)fumarátból, 4-9 mg cink-oxidból és 12-28 mg magnézium-oxidból áll dózisegységenként.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti tabletta, amelyben a (c) összetevő (L)-lizin-monohidrokloridot tartalmaz.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti tabletta, amelyben a (c) összetevő lényegében 10-100 mg (L)-lizin-monohidrokloridból áll dózisegységenként.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti tabletta, amelyben a (d) összetevő legalább egy, az alábbi csoportból kiválasztott édesítőszert: kalcium-szacharinát, ammónium-ciklamát, ammónium-glicirizinát, Aspartame® (N-L-α-aszpartil-L-fenilalanin-1-metil-észter), glukóz és glucitok, mint pl. inozit, mannit, szorbit vagy dulcit és legalább egy ízesítőszert tartalmaz, amely természetes citrom- vagy narancs-íz vagy Prosweet®.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti tabletta, amelyben a (d) összetevő lényegében 0,1-10,0 mg Aspartame®-ből, 5,0-50 mg glukózsirupból, 200-800 mg szorbitból, 5,0-50,0 mg természetes narancsíz-ből és 1,0-10,0 mg Prosweet®-ből áll dózisegységenként.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti tabletta, amelyben az (e) összetevő legalább egy hordozó, mely az alábbiak közül kerül kiválasztásra: hígítószer, kötőanyagok, tapadásfoko-

zó szerek, pufferoló szerek, töltőszerek, lubrikánsok és színezőanyagok.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti tabletta, amely rágható vagy szopogatható megnövelt elfogadhatósággal gyermekek és/vagy fiatalok esetében, amely az alábbi összetevőket tartalmazza:

- (a) vitaminok elegyét, amely lényegében 0,4-0,8 mg β -karotinból, 500-1500 IU A-vitamin-palmitátból, 0,3-1,0 mg B1-vitamin-nitrátból, 0,3-1,0 mg B2-vitaminből, 0,3-1,0 mg B6-vitamin-hidrokloridból, 0,4-1,0 μ g B12-vitaminből, 15-40 mg C-vitaminből, 100-300 IU D3-vitaminből, 3,0-9,5 mg E-vitamin-acetátból, 20-80 μ g folsavból, 10-25 μ g H-vitaminből és 4-10 mg PP-vitaminből áll dózisegységenként;
- (b) ásványi anyagok elegyét, amely lényegében 0,2-0,8 mg réz(II)-karbonátból, 150-300 mg vízmentes dikalcium-foszfátból, 8,0-20 mg vas(II)-fumarátból, 4-9 mg cink-oxidból és 12-28 mg magnézium-oxidból áll dózisegységenként;
- (c) 10-100 mg (L)-lizin-monohidrokloridot dózisegységenként;
- (d) édesítőszerek és ízesítőanyagok elegyét, amely lényegében 1,0-10,0 mg Aspartame®-ből, 5,0-50 mg glukózszirupból, 200-800 mg szorbitból, 5,0-50,0 mg természetes narancsízből és 1,0-10,0 mg Prosweet®-ből áll dózisegységenként;

(e) egy gyógyszerészetileg vagy dietetikailag elfogadható hordozót,

ahol a teljes dózisegység tömege 500-2000 mg.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti tabletta alkalmazása táplálkozás-kiegészítő előállítására emberek fiziológiai állapotának javítására.

12. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti tabletta alkalmazása táplálkozás-kiegészítő előállítására gyerekek és/vagy fiatalok fejlődésének és növekedésének elősegítésére.

A meghatalmazott:

Dr. Láng Tivadar

Dr. Láng Tivadar

szabadalmi ügyvivő

S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.

Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

Reji
2005. MÁJ 12