

**ÖZET****BURUN SPREYİ FORMÜLASYONU**

- 5 Mevcut buluş, çörek otu yağı içeren burun spreyi olarak kullanılan bir formülasyon ile ilgilidir. Buluş, özellikle burun mukozasının nemlendirilmesi ve burun tıkanıklığının açılması için burun mukozasına uygulanması amaçlanan, koruyucu bir bariyer sağlayan ve mukozal tahrişi, enflamasyonu, ödemi ve allerjik riniti azaltan, çörek otu yağı içeren, doğal içerikli ve steril olmayan bir formülasyon ile ilgilidir.

**İSTEMLER**

- 5 1. Kuru hava veya grip ve soğuk algınlığından kaynaklanan burun kuruluğu ve burun tıkanıklığının ve alerjik rinit semptomlarının tedavisinde kullanım için çörek otu yağı içeren bir burun spreyi formülasyonu **olup, özelliği**; saf su, çörekotu yağı, tuz (NaCl), ksilitol, okaliptüs yağı, nane yağı, emülgatör, mikrobiyal koruyucu içermesidir.
- 10 2. İstem 1'e uygun burun spreyi formülasyonu **olup, özelliği**; ağırlıkça tüm formülasyonda
- 15 (a) yaklaşık %0.01 ila %99.9 aralığında saf su  
(b) yaklaşık %0.01 ila %99.9 aralığında çörekotu yağı  
(c) yaklaşık %0.01 ila %20 aralığında tuz (NaCl)  
(d) yaklaşık %0.01 ila %15 aralığında ksilitol  
(e) yaklaşık %0 ila %5 aralığında emülgatör  
(f) yaklaşık %0.01 ila %1 aralığında okaliptüs yağı  
(g) yaklaşık %0.01 ila %1 aralığında nane yağı  
(h) yaklaşık %0 ila %6 aralığında mikrobiyal koruyucu
- 20 içermesidir.
- 25 3. İstem 1'e uygun burun spreyi formülasyonu **olup, özelliği**; bahsedilen emülgatörün ksantam gam ve/veya biberiye ekstresi ve/veya ebegümeci ekstresi ve/veya limon çekirdeği ekstresi olmasıdır.
- 30 4. İstem 1'e uygun burun spreyi formülasyonu **olup, özelliği**; bahsedilen mikrobiyal koruyucunun tercihen greyfurt çekirdeği ekstresi olmasıdır.
5. İstem 1'e uygun burun spreyi formülasyonu **olup, özelliği**; burun mukozasına püskürtme ya da damlatma yoluyla uygulanmasıdır.

**TARİFNAME****BURUN SPREYİ FORMÜLASYONU****5 Teknik Alan**

Mevcut buluş, çörek otu yağı içeren burun spreyi olarak kullanılan bir formülasyon ile ilgilidir.

10 Mevcut buluş, özellikle burun mukozasının nemlendirilmesi ve burun tıkanıklığının açılması için burun mukozasına uygulanması amaçlanan, koruyucu bir bariyer sağlayan ve mukozal tahrişi, enflamasyonu, ödemi ve allerjik riniti azaltan, çörek otu yağı içeren, doğal içerikli ve steril olmayan bir formülasyon ile ilgilidir.

**Tekniğin Bilinen Durumu**

15

İnsanların büyük bölümü burundan soluk alıp vermeyi tercih eder. Burundan nefes alıp verme, kulak yolunun havalandırılması, koku ve tat duyularının alınması, havanın nemlendirilmesi ve ısıtılmasını sağlaması açısından önem arz eder. Burun mukozası ve burun konkalari, burundan alınan havanın nemlendirilmesinde, ısıtılmasında ve süzölüp 20 temizlenmesinde önemli bir rol oynarlar. Burun, böylece boğazımız ve akciğerlerimiz için daha sağlıklı olan bir hava üretip, onların işlevlerini yerine getirmelerine ve vücuda oksijen sağlamaya yardımcı olur. Tıkalı bir burun tüm bu işlevlerden kısmi olarak yoksun bir vücut anlamına gelir.

25 Burun tıkanıklığı, burun ve bitişik dokuların ve kan damarlarının aşırı sıvı ile şişmesiyle ortaya çıkan, burun geçişlerinin tıkanmasıdır. Burun tıkanıklığı ile bir burun akıntısı görülebilir veya görülmeyebilir. Bu problem, burun dokularını tahriş eden veya enflamasyona neden olan herhangi bir durumdan kaynaklanabilir. Enfeksiyon, soğuk hava, allerjenler, klima ve havalandırma sistemleri bu soruna yol açan başlıca etmenlerdir.

30

Kulak, burun, boğaz rahatsızlıklarında ve mevsim geçişlerinde ortaya çıkan burun tıkanıklığı, insanların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir sorundur. Rahat nefes alamamak

Kulak, burun, boğaz rahatsızlıklarında ve mevsim geçişlerinde ortaya çıkan burun tıkanıklığı, insanların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir sorundur. Rahat nefes alamamak burun ve geniz akıntısına, baş ağrısına, horlamaya, sabah bitkinliğine, kronik yorgunluğa ve gün içinde performans düşüklüğüne sebep olabilir. Problem, ayrıca işitme ve konuşmayı engelleyebileceği gibi tat ve koku alma bozukluğuna ve sık tekrarlanan boğaz enfeksiyonlarına yol açabilir.

Burun tıkanıklığı durumunda, sorunu çözmek için başvurulmuş ilk yöntem burun spreyi kullanmaktır. Piyasada mevcut olan burun sprelerinin pek çoğu burundaki kan damarlarını büzüştürerek, buradaki hacmi azaltmak yoluyla işlev görür. Bu şekilde kan akımı yavaşladığında ödeme neden olan kan hücreleri söz konusu bölgeye ulaşmaz ve ödem hafifler. Kısa süreli kullanılması gereken, bahsedilen burun spreleri, uzun süreli kullanımda şişme-inme döngüsünü bozmak, bağımlılık yapmak, burun dokusunda hasara ve kronik burun tıkanıklığına yol açmak gibi ciddi yan etkilere sahiptirler. Ayrıca, kullanım esnasında burun mukozasında batma, yanma ve kuruluk hissi gibi daha hafif yan etkilere de neden olurlar. Mukozal yapının hasar görmesiyle birlikte, mukozanın filtreleme, temizleme işlem bütünlüğü bozulabilir. Bu tip burun sprelerinin, hipertansiyon, glokom gibi sistemik hastalıkları olan hastalarda kullanımı da sınırlıdır. Ayrıca uzun vadeli kullanımında kıkırdak doku etkilenebilir, septumlarda hasarlanma görülebilir.

20

Burun tıkanıklarının tedavisi için piyasada bulunan burun sprelerinde sıklıkla oksimetazolin ve ksimetazolin etken maddeleri ayrı ayrı olarak veya kombinasyon halinde kullanılmaktadır. US2006222718 numaralı A.B.D. patent başvurusu bu iki etken maddenin bir kombinasyonundan hazırlanan, burun tıkanıklığını gidermeye yönelik bir sulu çözelti karışımı ile ilgilidir. Bu başvuru, formülasyonda bir çinko tuzu ve tampon tuzu kullanılarak etken maddelerin stabilitesini geliştirmeyi ve bozunmaya bağlı olarak ortaya çıkan istenmeyen maddelerden kaynaklı yan etkileri azaltmayı amaçlamaktadır.

US6599883B1 numaralı A.B.D. patenti üst solunum yolu enfeksiyonları ve otitlerin tedavisinde ksilitol içeren burun sprelerinin kullanımı ile ilgilidir. Ksilitol, *S. Mutans* ve *Streptococcus pneumonia* gibi bazı bakterilerin büyümesini ve asit salgılamasını inhibe ederek ve/veya azaltarak istenen etkiyi gösterir. Aynı başvuru sahibine ait US 2014/0228304

A1 numaralı A.B.D. patent başvurusu ise ksilitolün anti-mukozal bileşimlerle kombinasyon halinde kullanılması ile ilgilidir. Bu kombinasyonlarda ksilitolün, anti-mukozal bileşimlerin neden olduğu kuruluk gibi yan etkilerin hafifletilmesini sağladığı belirtilmektedir.

Literatürde ileri yaştaki yetişkinlerde nazal semptomların giderilmesi için çörek otu yağı ve izotonik sodyum klorür çözeltisinin nazal uygulamasının etkileri karşılaştırılmıştır (Çağatay Oysu vd. (2014), Topical Nigella Sativa for nasal symptoms in elderly. *Auris Nasus Larynx*, 41 269-272). Bu çalışmada soğuk ve kuru hava koşullarının burun mukozasında kuruluğa ve bunun yanı sıra yanma, kaşınma, burun tıkanıklığı gibi sorunlara yol açtığı, bu semptomların nemin düşük olduğu klimalı ortamlarda ve özellikle uçakla yapılan uzun seyahatlerde ortaya çıktığından bahsedilmiştir. Bu olumsuz koşullardan ileri yaştaki insanların daha fazla etkilendiği belirtilmiştir. Bu semptomların giderilmesi için ilk başvuru olan tedavi izotonik sodyum klorür çözeltisinin nazal uygulamasıdır. Buna alternatif olarak, solunan havadaki ozon ve azot oksitleri nötralize eden ve doku hasarını ve enflamasyonu önleyen tokoferol içeren susam yağının kullanımı da iyi bilinmektedir. Susam yağı kadar tokoferol içeren çörek otu yağının da oral kullanımda alerjik rinit ve astım semptomlarında anlamlı derecede azalma sağladığına işaret eden çalışmalar mevcut olsa da, çörek otu yağının topikal kullanımına yönelik çalışmaların bulunmadığı belirtilmektedir. Çalışmada, geriatric hastalarda izotonik sodyum klorür çözeltisi ve çörek otu yağı, ayrı ayrı, nazal yolla 2 hafta süresince uygulanmıştır. Bu uygulama periyotlarının arasında 3 haftalık bir arınma süresi bulunmaktadır. Burunda kuruluğu, yanmayı, tıkanmayı, kaşınmayı ve kabuklanmayı içeren subjektif semptomlar bir görsel analog skalasında değerlendirilmiş ve mukosiliyer fonksiyon sakarin testiyle değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda burunda yanma ve kaşınma semptomları için çörek otu yağı ve izotonik tuzlu su çözeltisinin nazal kullanımı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca bu tedavi periyotlarının hiç birinde mukosiliyer kleransta bir değişim gözlenmemiştir. Buna karşın, geriatric grupta burunda kuruluk, tıkanıklık, kabuklanma semptomlarının çörek otu yağı kullanan hastalarda, izotonik tuzlu su çözeltisi kullanan hastalara kıyasla anlamlı ölçüde iyileştiği bulunmuştur.

Literatürde yer alan diğer bir çalışma alerjik rinit tedavisinde çörek otu yağının topikal olarak kullanılması ile ilgilidir (Abdulghani Mohamed Alsamarai vd. (2014) Evaluation of Topical Black Seed Oil in the Treatment of Allergic Rhinitis. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents*

*in Medicinal Chemistry, 13, 75-82*). Alerjik rinit herhangi bir yaşta görülebilen, ancak genellikle çocukluk ve ergenlik çağında başlayan kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Çalışmada bu hastalığın tedavisi için bir yöntem bulunmadığı ve ilaçların çoğunun semptomatik rahatlama sağladığı belirtilmiştir. Ayrıca bu ilaçlar yan etki gösterebilmekte ve yoksunluk

5 semptomlarına yol açabilmektedir. Bu çalışmanın amacı alerjik rinit tedavisinde nazal yolla kullanım için çörek otu ekstresinin terapötik etkinliğinin değerlendirilmesidir. Çalışmaya alerjik rinitten muzdarip 68 hasta kabul edilmiştir. Bu hastalardan 19'u hafif semptomlara, 28'i orta şiddette semptomlara ve 21'i şiddetli semptomlara sahiptir. Her bir grup aktif ve kontrol alt gruplara bölünmüştür. Hasta semptomlarının alerjik olduğuna emin olmak için

10 deri testi uygulanmış, negatif sonuçlu hastalar çalışmadan dışlanmıştır. 6 Hafta boyunca aktif gruptaki hastalar çörek otu yağının ve kontrol grubundaki hastalar normal yemeklik yağın burun damlası olarak kullanılmasıyla tedavi edilmiştir. 6 Haftalık tedavi süresinden sonra hafif semptomlara sahip aktif gruptaki hastaların % 100'ünde semptomlar tamamen düzelmiş, orta şiddette semptomlara sahip aktif gruptaki hastaların % 68,7'sinde semptomlar

15 tamamen düzelmiş ve % 25'inde semptomlar iyileşmiş, şiddetli semptomlara sahip aktif gruptaki hastaların % 58,3'ünde semptomlar tamamen düzelmiş ve % 25'inde iyileşmiştir. Aktif gruptaki hastaların toplamının % 92,1'inde semptomlar tamamen düzelmiş veya iyileşme gözlenmiştir, oysaki bu değer kontrol grubunda % 30,1'de kalmıştır. Topikal kullanımla, 6 haftalık tedavi süresinin sonunda aktif grupta alerjene maruz kalma toleransı

20 iyileşerek % 55,5 olmuştur. Aynı zamanda tespit edilen kontrol grubundaki % 20'lik değerle karşılaştırıldığında bu veri istatistiksel olarak anlamlıdır ( $P=0,006$ ). Sonuç olarak bu çalışmada çörek otu yağının alerjik rinit tedavisinde etkili olduğu, bu yağın topikal uygulamasının oral uygulamaya göre daha etkili olduğu ve daha az yan etkiye yol açtığı bulunmuştur.

25 Tekniğin bilinen durumunda karşılaşılan ve yukarıda açıklanan olumsuzlukların ve eksikliklerin üstesinden gelinebilmesi için yeni formülasyonların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Mevcut başvuru tekniğin bilinen durumunda karşılaşılan problemlerin çözümünü

30 hedeflemektedir. Bu başvuruda elde edilen formülasyon üst solunum yollarını temizleyerek kulak, burun, boğaza zararlı olabilecek mikroorganizma, alerjen ve tahriş edici maddelerin uzaklaştırılmasını sağlar. Ayrıca içerdiği esansiyel yağların nemlendirici özelliğinden dolayı

kuru hava, grip, soğuk algınlığı ve alerjiden kaynaklanan burun tıkanıklıklarında, burun kuruluklarında ve tahrişlerinde burnu nemlendirir ve rahatlatır.

## 5 Buluşun Amacı

Mevcut buluşun amacı burun tıkanıklığının, burun kuruluklarının ve tahrişinin önlenmesi ve/veya tedavi edilmesine yönelik intranazal uygulaması olan bir formülasyonun sağlanmasıdır.

10

Mevcut buluşun bir diğer amacı alerjik rinit semptomlarının giderilmesine yönelik intranazal uygulaması olan bir formülasyonun sağlanmasıdır.

15 Buluşun bir diğer amacı farmakolojik, immünolojik veya metabolik etkiler yaratmadan, koruyucu bir bariyer sağlayan ve mukozal tahrişi, enflamasyonu ve ödemi azaltan bir formülasyonun sağlanmasıdır.

20 Mevcut buluşun bir diğer amacı, formülasyon içinde koruyucu ve katkı maddesine yer vermeden, doğal içerikli bir karışım hazırlayarak, insan sağlığını olumsuz etkileyen yan etkileri en aza indirmek, ayrıca uzun süreli kullanıma uygun, alışkanlık yapmayan bir formülasyon elde etmektir.

## Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

25 Mevcut buluş, yukarıda bahsedilen olumsuzlukları gideren ve gereksinimleri karşılayan burun tıkanıklığının giderilmesi ve mukozanın nemlendirilmesi için bir burun spreyi ile ilgilidir.

30 Kuru veya tıkalı burun solunum fonksiyonlarını yeterince yerine getiremez. Bu durumda burun mukoza sıvısı, kulak, burun ve boğaza mikropları taşıyabilir. Mevcut buluşun formülasyonu uygulandığında sinüsleri ve burun yollarını temizleyip açacağından kulak, burun, boğaza zararlı olabilecek mikroorganizma, alerjen ve tahriş edici maddelerin burundan atılmasını sağlar. İçerisinde bulunan esansiyel yağlar sayesinde doğal nemlendirici

olacağından, klimalar, havalandırma sistemleri veya hava koşullarının neden olduğu kuru havaya bağlı olarak ortaya çıkan veya grip, soğuk algınlığı ve alerjiden kaynaklanan burun kuruluklarında ve tahrişlerinde burnu nemlemlendirir ve rahatlatır. İçeriğindeki çörek otu yağının terapötik etkisiyle alerjik rinit semptomlarının giderilmesine yardımcı olur.

5

Buluş konusu formülasyon saf su, çörekotu yağı, tuz (NaCl), ksilitol, ksantam gam, okaliptüs yağı, nane yağı ve greyfurt çekirdeği ekstresinin bir karışımından meydana gelmektedir. Formülasyonda kullanılan etken maddelerden okaliptüs ve nane yağları güçlü dekonjestan etkileri nedeniyle burun tıkanıklığını açmaya ve alerjik semptomları azaltmaya yönelik formülasyonlarda sıkça kullanılmaktadırlar. Ksilitol özellikle ani-mukozal bileşimlerde yer alan etken maddelerin neden olduğu kuruluğu önlemek için bileşimlere eklenmektedir. Formülasyonda yer alan bir diğer etken madde olan çörekotu yağı antienflamatuar, antioksidan, antihistaminik, antimikrobiyal ve analjezik etkileri dolayısıyla solunum yolu hastalıklarının tedavisinde terapötik bir potansiyele sahiptir. Çörek otu yağının terapötik etkisi, solunan havadaki ozon ve azot oksitleri nötralize eden ve doku hasarını ve enflamasyonu önleyen tokoferol ve bunun yanı sıra serbest radikalleri nötralize eden dört çeşit etken maddeden (timokinon, karvakrol, tanetol ve 4-terpinol) ileri gelmektedir. Çörekotu yağı içerdiği maddeler sayesinde sinüslerin ve solunum yollarının enflamasyonunu inhibe edebilir, mikrobiyal enfeksiyonları önleyebilir ve sonuç olarak burun tıkanıklığı, baş, boyun ve kulak ağrısı gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarının klinik semptomlarını ve bunun yanı sıra alerjik rinit semptomlarını hafifletebilir.

15

20

Formülasyonun içinde yer alan bileşenler, bileşenlerin fonksiyonları ve yüzde miktarları aşağıdaki tabloda verilmiştir:

25

| Bileşen                 | Fonksiyonu     | Miktar (%) |
|-------------------------|----------------|------------|
| Saf su                  | Yardımcı madde | 0.1-99.9   |
| Çörekotu yağı           | Etken madde    | 0.1-99.9   |
| Tuz (NaCl)              | Yardımcı madde | 0.01-20.0  |
| Ksilitol                | Etken madde    | 0.01-15.0  |
| Emülgatör (Ksantam gam) | Kıvam artırıcı | 0-5        |
| Okaliptüs yağı          | Etken madde    | 0.001-1.0  |

|                                          |                              |           |
|------------------------------------------|------------------------------|-----------|
| Nane yağı                                | Etken madde                  | 0.001-1.0 |
| Koruyucu<br>(Greyfurtçekirdeği ekstresi) | Doğal mikrobiyal<br>koruyucu | 0-6       |

Formülasyonda yer alan maddeler ticari olarak temin edilebilmektedir.

- 5 Formülasyonun hazırlanması için maddeler belirtilen miktarları sağlamak için tartılır ve oda sıcaklığında karıştırılır. Elde edilen karışım sıkıca kapatılan koyu renkli şişelerde oda sıcaklığının altında (25 °C) saklanır.

- Burun spreyi her bir burun mukozasına 1-2 defa olmak üzere püskürtme veya damlatma yoluyla, gün içinde istenilen sıklıkta uygulanabilir.
- 10

**KAYNAKLAR**

- Çağatay Oysu vd. Topical Nigella Sativa for nasal symptoms in elderly. *Auris Nasus Larynx*. 2014;41:269-272.
- 5 • Abdulghani Mohamed Alsamarai vd. Evaluation of Topical Black Seed Oil in the Treatment of Allergic Rhinitis. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*. 2014;13:75-82
- El-Mezayen R, vd. Antiinflammatory effect of thymoquinone in a Mouse model of allergic lung inflammation. *Int. Immunopharmacol*. 2006;6:1135-1142.
- 10 • Hanafy MS, Hatem ME. Studies on the antimicrobial activity of Nigella sativa seed (black cumin). *J Ethnopharmacol*. Eylül 1991;34(2-3):257-8.
- Salem ML. Immunomodulatory and immunotherapeutic properties of the Nigella sativa L seed. *Int Immunopharmacol*. 2005;5:1749-1770
- Kalus U, vd. Effect of Nigella sativa (black seed) on subjective feeling in patients with allergic diseases. *Phytother Res*. Aralık 2003;17(10):1209-14.
- 15 • Nikakhlagh S, vd. Herbal treatment of allergic rhinitis: the use of Nigella sativa. *Am J Otolaryngol*. Eylül-Ekim 2011;32(5):402-7
- Mukhtar Ikhsan, vd. Nigella sativa as an anti-inflammatory agent in asthma. *BMC Res Notes*. 2018; 11: 744