

ÖZET**YÜKSEK ÇÖZÜNÜRLÜĞE VE BİYİYARARLANIMA SAHİP
KURKUMİNOİD ORAL BİLEŞİMLERİ**

5

Mevcut buluş, bir kurkuminoid, en az bir emülsiyonlaştırıcı ve en az bir siklodekstrin içeren bir stabil oral bileşimle ilgili olup, burada kurkuminoidin çözünürlüğü ve biyoyararlanımı iyileştirilir.

İSTEMLER

1. Bir kurkuminoid, en az bir emülsiyonlaştırıcı ve en az bir siklodekstrin bileşiği içeren bir oral bileşim.
- 5
2. İstem 1'e uygun bir oral bileşim olup, burada kurkuminoid bisdemetoksikurkumin, desmetoksikurkumin, dimetilkurkumin, kurkumin ve bunların bir kombinasyonundan oluşan gruptan seçilir.
- 10
3. İstem 2'ye uygun bir oral bileşim olup, burada kurkuminoid kurkumindir.
4. 1'den 3'e kadar olan istemlerden herhangi birine uygun bir oral bileşim olup, burada siklodekstrin bileşiğinin emülsiyonlaştırıcıya oranı 1:1 ile 1:20 arasındadır.
- 15
5. İstem 4'e uygun bir oral bileşim olup, burada siklodekstrin bileşiğinin emülsiyonlaştırıcıya oranı 1:1 ile 1:15 arasındadır.
- 20
6. 1'den 5'e kadar olan istemlerden herhangi birine uygun bir oral bileşim olup, burada kurkuminin siklodekstrin bileşiğine oranı 0.3:1 ile 8:1 arasındadır.
7. İstem 6'ya uygun bir oral bileşim olup, burada kurkuminin siklodekstrin bileşiğine oranı 0.5:1 ile 8:1 arasındadır.
- 25

8. 1'den 7'ye kadar olan istemlerden herhangi birine uygun bir oral bileşim olup, burada emülsiyonlaştırıcı 10 ile 25 arasında bir hidrofilik-lipofilik denge (HLB) değerine sahiptir.
- 5 9. 1'den 8'e kadar olan istemlerden herhangi birine uygun bir oral bileşim olup, burada emülsiyonlaştırıcı polioksietilen türevleri, sorbitan esterler, polietilen glikol türevleri ve bunların bir kombinasyonundan oluşan gruptan seçilir.
- 10 10. 1'den 9'a kadar olan istemlerden herhangi birine uygun bir oral bileşim olup, burada emülsiyonlaştırıcı stearoil polioksil-32 gliseridler, lauroil polioksil-32 gliseridler veya polioksi-etilen sukroz diesterdimiristat, polioksi-etilen sukroz diesterdinniristat, polioksi-etilen sukroz diesterdipalmitat, polioksi-etilen sukroz diesterdioleat, 15 polisorbat 80, polisorbat 60, polisorbat 20, PEG-8 laurat, PEG 400 monolaurat, PEG 10 izooktilfenil eter, PEG 40 stearat, PEG 50 stearat, PEG 40 izooktilfenileter, sodyum stearoil-2-laktilat, sodyum stearoil laktilat ve bunların bir kombinasyonundan oluşan gruptan seçilir.
- 20 11. Önceki istemlerden herhangi birine uygun bir oral bileşim olup, burada emülsiyonlaştırıcı bir polioksilgliserid veya bir polisorbattır.
12. İstem 11'e uygun bir oral bileşim olup, burada polioksilgliserid stearoil polioksil-32 gliseridler, lauroil polioksil-32 gliseridler veya 25 polioksi-etilen sukroz diesterdimiristat, polioksi-etilen sukroz diesterdinniristat, polioksi-etilen sukroz diesterdipalmitat, polioksi-etilen sukroz diesterdioleat ve bunların bir kombinasyonundan oluşan gruptan seçilir.

13. İstem 12'ye uygun bir oral bileşim olup, burada polioksilgliserid stearoil polioksil-32 gliserid, lauroil polioksil-32 gliserid ve bunların bir kombinasyonundan oluşan gruptan seçilir.

5 **14.** Önceki istemlerden herhangi birine uygun bir oral bileşim olup, burada bileşim içerisinde emülsiyonlaştırıcı miktarı, bileşimin toplam ağırlığının %10'u ile 80'i arasındadır.

10 **15.** İstem 14'e uygun bir oral bileşim olup, burada bileşim içerisinde emülsiyonlaştırıcı miktarı, bileşimin toplam ağırlığının %10'u ile 60'ı arasındadır.

15 **16.** İstem 15'e uygun bir oral bileşim olup, burada bileşim içerisinde emülsiyonlaştırıcı miktarı, bileşimin toplam ağırlığının %10'u ile 50'si arasındadır.

20 **17.** Önceki istemlerden herhangi birine uygun bir oral bileşim olup, burada siklodekstrin bileşiği α -siklodekstrin, γ -siklodekstrin, β -siklodekstrin, 2-hidroksipropil- β -siklodekstrin, sülfobutileter β -siklodekstrin sodyum tuzu, rastgele metillenmiş β -siklodekstrin, dallanmış β -siklodekstrin, γ -siklodekstrin ve bunların türevlerinden oluşan gruptan seçilir.

25 **18.** İstem 17'ye uygun bir oral bileşim olup, burada siklodekstrin bileşiği β -siklodekstrin, 2-hidroksipropil- β -siklodekstrin, sülfobutileter β -siklodekstrin sodyum tuzu, rastgele metillenmiş β -siklodekstrin, ve dallanmış β -siklodekstrinden oluşan gruptan seçilir.

19. İstem 18'e uygun bir oral bileşim olup, burada siklodekstrin bileşiği β -siklodekstrindir.

20. 2'den 19'a kadar olan istemlerden herhangi birine uygun bir
5 oral bileşim olup, burada kurkumin miktarı 40 ile 800 mg arasındadır.

25588

TARİFNAME

YUKSEK ÇÖZÜNÜRLÜĞE VE BİYOYARARLANIMA SAHİP

5

KURKUMİNOİD ORAL BİLEŞİMLERİ

TEKNİK ALAN

Mevcut buluş, bir kurkuminoid, en az bir emülsiyonlaştırıcı ve en az
10 bir siklodekstrin bileşiği içeren bir bileşimle ilgilidir.

ARKA PLAN TEKNİĞİ

Binlerce yıldan beri, kurkuminin doğal kaynağı turmerikin ilaç
15 özellikleri taşıdığı bilinmektedir. Ayrıca diferuloilmetan olarak da
bilinen kurkumin (1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-
3,5-dion), Kurkuma longa (turmerik) ve diğer Kurkuma türleri rizomu
içerisinde bulunan ana doğal polifenoldür. Kurkuma longa,
Hindistan'da ve Asya ülkelerinde, sınırlayıcı olmamak kaydıyla
20 antioksidan, anti-enflamatuar, antimutajenik, antimikrobiyal, ve
antikanser özelliklerinden dolayı geleneksel anlamda bir şifalı bitki
olarak kullanılmaktadır. Kurkumin, esasen kurkuma longadan
ekstrakte edilmesine rağmen, ayrıca sentetik olarak da
üretilebilmektedir.

25

Kurkumin ayrıca tamamlayıcı ve fonksiyonel gıda olarak da yaygın
olarak kullanılmaktadır. Bir farmasötik ürün olarak tıbbi uygulamaları

için sürdürülen birçok klinik çalışma mevcuttur. Kurkumin, ayrıca, genel sağlıklı olma amaçları için içecekler ve gıda ürünleri içerisinde bir fonksiyonel gıda olarak da kullanılmaktadır.

- 5 Ancak, kurkuminin bir tıbbi ürün, tamamlayıcı ve fonksiyonel gıda/içecek olarak etkinliği, düşük çözünürlükten ve düşük geçirgenlikten dolayı kurkuminin düşük absorpsiyonunun neden olduğu düşük biyoyararlanımı (BA) yüzünden tamamen sınırlanmıştır. Bu yüzden, etkin kan konsantrasyonlarının elde edilmesi için, çok
- 10 yüksek oral dozların ve tekrarlanan dozlamaların kullanılması gerekir. Durum böyle olsa da, dozların çoğunluğu hiç bir zaman absorbe edilmez.

- Tekniğin durumunda kurkuminin çözünürlük ve biyoyararlanım
- 15 problemini çözmek için birçok çalışma yapılmış olup, bunlardan bazıları, kurkuminin piperin veya kurkuminfitozom formülasyonları gibi diğer ekstraktlarla kombinasyonlarını, ve lipozomlar ve emülsiyonlaştırıcı ajanlarla ve siklodekstrinler gibi diğer bileşiklerle kurkumin kompleksleri dahil, formülasyon teknolojilerinin
- 20 kullanımını içerir. Kurkuminoidlerin çözünürlüğünü arttırmak için siklodekstrinlerin kullanımı hakkında teknikte çok çalışma yapılmıştır. Önceki teknik özellikle de γ -siklodekstrin üzerine odaklanır. Purpura ve diğerleri, çalışmalarında (Analysis of different innovative formulations of kurkumin for improved relative oral bioavailability
- 25 in human subjects, 2016), kurkuminoidlerin en yüksek plazma konsantrasyonunu gösteren yeni γ -siklodekstrin ve kurkumin formülasyonunu açıklamaktadır. γ -siklodekstrin salya ve pankreatik

amilaz vasıtasıyla tamamen sindirildiği için, bunun α - ve β -siklodekstrinin yerine tercih edildiği de bu çalışmada açıklanmaktadır.

5 EP 2 249 852, kurkuminin suda çözünebilen ve stabil farmasötik bileşimlerinin temin edilmesi için γ -siklodekstrinin kullanımını açıklamaktadır. Bu başvurunun kurkumin formülasyonları, kurkuminin yüksek konsantrasyonunda bile, γ -siklodekstrin içeren bir alkalın sulu çözelti içerisinde çözünebilir. Ancak bu formülasyon esasen parenteral uygulama için geliştirilmiştir.

10

Oral tedaviler için, (EP 2 408 442), kurkumin, sitrik asit ve bir stabil bileşim temin etmek için yüksek viskoziteli bir emülsiyonlaştırıcı olarak polisorbit içeren bir oral farmasötik, nutrasötik veya fonksiyonel gıda bileşimini açıklamaktadır. Benzer şekilde, 15 kurkuminin çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını arttırmak için polisorbitin kullanımı da EP 2 934 185'den bilinmektedir.

Ancak, kurkuminin çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını iyileştiren, ayrıca stabil, kolay imal edilebilir olan ve pahalı olmayan bir oral 20 bileşime teknikte halen ihtiyaç duyulmaktadır.

BULUŞUN KISA TARİFİ

Mevcut buluş, önceki teknikteki problemleri çözen, kurkuminoidin bir 25 oral bileşimini temin eder.

Bir yönde, mevcut buluş, bir kurkuminoid, en az bir emülsiyonlaştırıcı ve en az bir siklodekstrin bileşiği içeren bir bileşimle ilgilidir.

Bir diğ er y onde, mevcut buluş, bir kurkuminoid, en az bir em ulsiyonlaştıracı ve en az bir siklodekstrin bileşiğı i eren bir nutras otik veya farmas otik oral bileşim temin eder.

- 5 Bir diğ er y onde, mevcut buluş, bir kurkuminoid, en az bir em ulsiyonlaştıracı ve en az bir siklodekstrin bileşiğı i eren bir oral bileşim temin eder.

- 10 Bir diğ er y onde, mevcut buluş, 10 ve 25 arasında bir hidrofilik-lipofilik denge (HLB=Hidrophilic Lipophilic Balance) değıerine sahip en az bir em ulsiyonlaştıracı ve en az bir siklodekstrin bileşiğı, tercihen  -siklodekstrin ile kurkuminoidin bir oral bileşimini temin eder.

- 15 Bir diğ er y onde, em ulsiyonlaştıracı, tercihen, polioksietilen t urevleri, sorbitan esterler, polietilen glikol t urevleri ve bunların bir kombinasyonundan oluş an gruptan se ilir. Polioksietilenler polioksilgliseridler,  rneğ in stearoil polioksil-32 gliseridler, lauroil polioksil-32 gliseridler veya polioksi-etilen sukroz diesterdimiristatlar, polioksi-etilen sukroz diesterdinniristatlar, polioksi-etilen sukroz diesterdipalmitatlar, polioksi-etilen sukroz diesterdioleatlar olabilir; 20 sorbitan esterler polisorbat 80, polisorbat 60, polisorbat 20 olabilir; polietilen glikol t urevleri PEG-8 laurat, PEG 400 monolaurat, PEG 10 izooktilfenil eter, PEG 40 stearat, PEG 50 stearat, PEG 40 izooktilfenil eter olabilir, ve diğ erleri sodyum stearoil-2-laktilat, 25 sodyum stearoil laktilat arasından se ilir.

Bir diğ er y onde, siklodekstrin bileşiğinin em ulsiyonlaştıracıya oranı 1:1 ile 1:20 arasında, ve tercihen 1:1 ile 1:15 arasındadır.

Bir diğ er y nde, kurkuminin siklodekstrin bileşiğ ine oranı 0.3:1 ile 8:1 arasında, tercihen 0.5:1 ile 8:1 arasındadır.

BULUŞUN DETAYLI TARİFİ

5

Mevcut buluş, bir kurkuminoid, en az bir em lsiyonlaştırıcı ve en az bir siklodekstrin bileşiğ i i eren bir bileşimle ilgilidir.

10 Kurkuminoid bisdemetoksikurkumin, desmetoksikurkumin, dimetilkurkumin, kurkumin ve bunların bir kombinasyonundan oluşan gruptan se ilir ve kurkuminoid tercihen kurkumindir.

15 Mevcut buluşa g re, bileşim, kurkumini 40 ile 800 mg arasında, tercihen 40 ile 500 mg arasında ve daha tercihen 100 ile 400 mg arasında, en  ok tercihen 200 ile 400 mg arasında bir miktarda i erir.

20 Mevcut buluşun siklodekstrin bileşikleri α -siklodekstrin, β -siklodekstrin, 2-hidroksipropil- β -siklodekstrin, s lfobutileter β -siklodekstrin sodyum tuzu, rastgele metillenmiş β -siklodekstrin, dallanmış β -siklodekstrin, γ -siklodekstrin ve bunların t revlerinden oluşan gruptan se ilir. Siklodekstrin tercihen β -siklodekstrin, 2-hidroksipropil- β -siklodekstrin, s lfobutileter β -siklodekstrin sodyum tuzu, rastgele metillenmiş β -siklodekstrin, ve dallanmış β -siklodekstrinden oluşan gruptan se ilir. Mevcut buluşun siklodekstrini 25 daha tercihen β -siklodekstrindir.

β -siklodekstrin i eren, mevcut buluşun bileşiminin, γ -siklodekstrin i eren,  nceki teknikte bulunan bileşimlere kıyasla daha iyi bir

çözünürlük temin ettiği şaşırtıcı şekilde bulunmuştur. İlaveten, tekniğin durumuna kıyasla çok daha düşük siklodekstrin miktarlarında daha yüksek çözünürlük seviyeleri temin eden mevcut buluş bulgularının tersine, önceki tekniğin formülasyonları, γ -siklodekstrin gibi siklodekstrin bileşiklerinin yüksek miktarları üzerine odaklanmıştır.

Mevcut buluşa göre, bileşim, en az bir siklodekstrin bileşiğini 25 ile 400 mg arasında, tercihen 30 ile 400 mg arasında, daha tercihen 30 ile 300 mg arasında bir miktarda içerir.

Mevcut buluşun emülsiyonlaştırıcısı 10 ve 25 arasında, tercihen 10 ve 21 arasında bir hidrofilik-lipofilik denge (HLB) değerine sahiptir.

Burada kullanıldığı şekliyle, HLB, hidrofilik-lipofilik denge (HLB=Hydrophilic Lipophilic Balance), yani emülsiyonlaştırıcının hidrofilik (su seven veya polar) ve lipofilik (sıvı yağ seven veya polar olmayan) gruplarının boyutunun ve kuvvetinin dengesi anlamına gelir. Hidrofilik-lipofilik denge (HLB) sisteminde, her emülsiyonlaştırıcıya, onun hidrofilik-lipofilik dengesi (HLB) olarak adlandırılan bir nümerik değer tahsis edilir. Emülsiyonlaştırıcıların hidrofilik-lipofilik dengesi (HLB), tüm güncel ICI emülsiyonlaştırıcı literatüründe gösterilir, ve herhangi bir emülsiyonlaştırıcı için çeşitli araçlar vasıtasıyla hesaplanabilir veya tahmin edebilir. Tüm emülsiyonlaştırıcılar, her iki hidrofilik ve lipofilik grubu kombine eden bir molekülden oluşurlar. Karakteri lipofilik olan bir emülsiyonlaştırıcıya bir düşük (9.0'ın altında) hidrofilik-lipofilik denge (HLB) sayısı tahsis edilir, ve karakteri hidrofilik olan bir

emülsiyonlaştırıcıya bir yüksek (10.0'ın üzerinde) hidrofilik-lipofilik denge (HLB) sayısı tahsis edilir. 9-11 aralığında olan sayılar, ara değerlerdir.

- 5 Mevcut buluşa göre, emülsiyonlaştırıcı, sınırlayıcı olmamak kaydıyla, PEG-7 Gliseril Kokoat, PEG-20 Badem Gliseridler, PEG 40 Sorbitan Heksaoleat, PEG 40 Sorbitan Perizostearat, PEG 10 Zeytin Gliseridler, PEG-8 kaprilik/kaprik gliseridler (Labrafac CM 10 – Gattefosse), Polioksietilen oleil eter (EMULGEN 408 - EMULGEN 430) sırasıyla HLB =10-16.2, PEG Sorbitat Heksa oleat, Polisorbat 65 PE(20) sorbitan tristearat, Polioksietilen lauril eter (G-3705), Polioksietilen lauril eter (EMULGEN 106 - EMULGEN 108 - EMULGEN 109P - EMULGEN 120 - EMULGEN 123P - EMULGEN 147 - EMULGEN 150), PEG 25 Hidrojenlenmiş Kastor Yağı, Polioksietilen monostearat (Myrj 45), PEG 7 Gliseril Kokoat (Sympatens-GMC/070), Gliseril Stearat (ve) PEG-100 Stearat Polisorbat 85, PEG-7 Olivat, PEG-20 sorbitan trioleat (Tween-85 Atlas/ICI), PEG-20 sorbitan tristearat (Tween 65 Atlas/ ICI), PEG-25 hidrojenlenmiş kastor yağı (Simulsol 1292 Seppic), PEG-25 hidrojenlenmiş kastor yağı (Cerex ELS 250 Auschem SpA), PEG-25 trioleat (Tagat TO Goldschmidt), Polisorbat 85, PEG 8 Stearat, PEG 400 Monooleat, PEG Sorbitan Tetraoleat, PEG 400 Monooleat Polioksietilen monooleat, PEG-8 Oleat, PEG 400 Monostearat, PEG 400 Monostearat Polioksietilen monostearat Polioksi- Etilen Sukroz diester (Dierukat, PEG 35 Badem Gliseridler, PEG 15 Gliseril İzostearat, Polioksietilen alkil fenol (Igepal Ca-630), PEG-35 kastor yağı (Cremophor EL /Cremophor EL-P BASF), Oksiran içeren Metil-oksiran polimeri (Pluronic L-64 BASF), Polioksietilen alkil eter

(EMULGEN 707 - EMULGEN MS-110- EMULGEN 709 - EMULGEN LS-110 - EMULGEN 1108 - EMULGEN LS-114 - EMULGEN 1118S-70 - EMULGEN 1135S-70 - EMULGEN 1150S-60), Poligliseril-3 Metilglukoz Distearat = 12 Olet-10 Olet-10 /

5 Polioksil 10 Oleil Eter NF /(PEG 10 Oleil Eter), PEG 8 İzooktilfenil Eter, PEG 10 Stearil Eter, PEG 35 Kastor Yağı, Polietilen glikol 400 monolaurat, Polioksietilen distirenlenmiş fenil eter (EMULGEN A-60 - EMULGEN A-90 - EMULGEN A-500), PEG 10 Setil Eter, PEG 40 Kastor Yağı, PEG-8 Laurat, Acconon C-50 (PEG-32 Hidrojenlenmiş

10 Palmiye Gliseridler /EP/NF Stearoil Makrogolgliseridler (EP) / Stearoil Polioksilgliseridler (NF) / Stearoil polioksil-32 gliseridler, PEG-35 hidrojenlenmiş kastor yağı (Cremophor RH40 BASF), PEG-40 hidrojenlenmiş kastor yağı (Cremophor RH40 BASF), PEG-1000 süksinat (tokofersolan, D- α - tokoferil/ TPGS - Eastman), Polioksil-40-

15 hidrojenlenmiş kastor yağı (Cremophor RH 40 BASF), Polioksietilen hidrojenlenmiş kastor yağı 40 (HCO-40 Nikkol), PEG 400 Monolaurat (Polioksietilen monolaurat), Polioksietilen sorbitan monooleat (Tween 80), Polioksietilen türevleri (EMULGEN B-66), PEG 10 İzooktilfenil Eter, Polioksietilen setil eter (EMULGEN 220),

20 Polisorbat 60 PE(20) sorbitan monostearat, PEG 12 Tridesil Eter, PEG 18 Tridesil Eter, PEG 40 Hidrojenlenmiş Kastor Yağı, Acconon C-44 (polioksietilen 32 laurik gliseridler /PEG-32 Laurik Gliseridler/ Lauroil Makrogolgliseridler (EP)/ Lauroil Polioksilgliseridler (NF) /Lauroil Polioksil-32 gliseridler, PEG-60 hidrojenlenmiş kastor yağı

25 (HCO-60 – Nikko), PEG-8 kaprilik/kaprik gliseridler (Labrasol - Gattefosse), Polisorbat 60 NF, Polioksietilen sorbitan monostearat, Polisorbat 60, PEG-60 Badem Gliseridler, PEG 20 Gliseril Stearat, PEG 20 Stearat, PEG-20 Metil Glukoz Seskuistearat, Polisorbat 80,

- PEG-20 sorbitan monooleat (Tween-80 Atlas/ICI), Polioksietilen sorbitan monooleat, Polisorbat 60 (PS 60), Polioksietilen sorbitan monolaurat (Tween 20), Polisorbat 80, PEG 20 Stearil Eter, PEG 20 Oleil Eter, Polisorbat 80 PE(20) sorbitan monooleat, PEG 20 Setil Eter, PEG (20) Heksadesil Eter, PEG 60 Hidrojenlenmiş Kastor Yağı, PEG 30 Stearat, PEG 75 Lanolin, Polisorbat 20, Polisorbat 20 NF, Polioksietilen lauril eter (Brij 35), Polisorbat 20, Eumulgin® L (PPG-1-PEG-9 Lauril Glikol Eter/ Glikoller, 1,2-, C12-16, etoksilenmiş propoksilenmiş), PEG 23 Lauril Eter, PEG-20 sorbitan monolaurat (Tween20 Atlas/ICI), Polioksi- Etilen Sukroz diester Dimiristat, PEG 40 Stearat, Polioksi- Etilen Sukroz diester Dinniristat, Polioksi- Etilen Sukroz diester Dipalmitat, PEG 50 Stearat, PEG 40 İzooktilfenil Eter, Polioksi- Etilen Sukroz diester Dioleat, Polioksietilen-polioksipropilen kopolimerleri (Pluronic F 127 – BASF), PEG 100 Stearat, Polioksietilen miristil eter (EMULGEN 4085), PEG-80 Sorbitan Laurat Linoleamid DEA, Stearamid MEA, Setearil Glukosid, Trietanolamin oleat, Sukroz monostearat, Olet-10 / Polioksil 10 Oleil Eter NF, Stearet-10, Setet-10, Kokamid MEA, İzostearet-20, Sukroz laurat, Sukroz stearat, Lauramid DEA, Stearik Asit, Setearet-20, Olet-20, Stearet-20, Stearet-21, Setearil Alkol, Setet-20, İzosetet-20, Setet-20, Sukroz palmitat, Lauret-23, Sodyum oleat 16.9, Potasyum oleat, Stearet-100, Sodyum stearoil-2-laktilat, Sodyum stearoil laktilat ve bunların bir kombinasyonundan oluşan gruptan seçilir.
- Emülsiyonlaştırıcı tercihen polioksietilen türevleri, sorbitan esterler, polietilen glikol türevleri ve bunların bir kombinasyonundan oluşan gruptan seçilir. Polioksietilenler polioksilgliseridler, örneğin stearoil polioksil-32 gliseridler, lauroil polioksil-32 gliseridler veya polioksi-

etilen sukroz diesterdimiristatlar, polioksi-etilen sukroz diesterdinniristatlar, polioksi-etilen sukroz diesterdipalmitatlar, polioksi-etilen sukroz diesterdioleatlar olabilir; sorbitan esterler polisorbat 80, polisorbat 60, polisorbat 20 olabilir; polietilen glikol

 5 türevleri PEG-8 laurat, PEG 400 monolaurat, PEG 10 izooktilfenil eter, PEG 40 stearat, PEG 50 stearat, PEG 40 izooktilfenil eter olabilir, ve diğerleri sodyum stearoil-2-laktilat, sodyum stearoil laktilat arasından seçilir. Emülsiyonlayıcı tercihen polioksilgliseridler veya polisorbatlardır; ve daha tercihen polioksilgliseridlerdir. Bu

 10 polioksilgliseridler, gliseridlerin polioksietilen glikollerle reaksiyona girmesi vasıtasıyla elde edilirler, ve bunun sonucunda, bunlar, yağ asitlerinin monogliseridleriyle, digliseridleriyle ve trigliseridleriyle birlikte, PEG'in monoesterlerinin ve diesterlerinin uzun ve orta zincirli yağ asitleriyle karışımlarını içerirler. Uzun hidrofobik zincirli yağ

 15 asitleriyle esterleştirilmiş, nispeten uzun zincirli hidrofilik PEG'in varlığından dolayı amfifilik özelliklerinden ötürü, polioksilgliseridler, PEG'in zincir uzunluğuna ve mevcut olan yağ asitlerinin özelliğine bağlı olarak farklı hidrofilik-lipofilik dengeye (HLB) sahip yüzey aktif ajanlardır. Bu yüzden, mevcut bileşim içerisinde kullanılan

 20 emülsiyonlaştırıcı tercihen stearoil polioksil-32 gliserid (Acconon C-50/ Gelucire 50/13) veya lauroil polioksil-32 gliseriddir (Acconon C-44/ Gelucire 44/14).

Bir siklodekstrin bileşiği ve bir sorbitan ester (polisorbat 80) gibi bir

 25 emülsiyonlaştırıcı içeren, mevcut buluşun bileşimiyle, sadece bir emülsiyonlaştırıcı veya sadece bir siklodekstrin bileşiği içeren piyasa ürünlerine kıyasla esasen daha yüksek çözünürlük seviyelerinin elde edilebilmesine rağmen, polioksietilen türevlerinin ve tercihen

polioksilgliseridlerin, bir siklodekstrinle kombine edildiklerinde, kurkuminin çözünürlüğü üzerinde daha güçlü bir etki gösterebilecekleri de şaşırtıcı şekilde keşfedilmiştir. Polioksilgliseridlerin (polioksietilen türevlerinin) ampifilik özelliği, yüksek hidrofilik-lipofilik denge (HLB) değerleriyle kombine edildiğinde, siklodekstrinlerin hidrofilik özelliğiyle birleşerek, yüksek çözünürlüğe ve biyoyararlanıma sahip bir kurkumin kompleksiyle bu sinerjistik bileşimle sonuçlanır.

- 10 Mevcut buluşa göre, bileşim, en az bir emülsiyonlaştırıcıyı, bileşimin toplam ağırlığına göre %10 ile 80 arasında, tercihen %10 ile 60 arasında ve daha tercihen %10 ile 50 arasında bir miktarda içerir.

Mevcut buluşa göre, siklodekstrin bileşiğinin emülsiyonlaştırıcıya oranı 1:1 ile 1:20, ve tercihen 1:1 ile 1:15 arasındadır. Emülsiyonlaştırıcının siklodekstrin bileşiğiyle kombinasyonu esasen kurkuminin iyileştirilmiş çözünürlüğünü temin ettiği için, bunların ağırlık oranı çok önemlidir. Doğru oran, bileşimin, kurkuminin ihtiyaç duyulan çözünürlüğüne ve biyoyararlanımına erişmesini sağlar.

20

Mevcut buluşun bileşiminin, kurkumin çözünürlüğünün daha önceden görülmeyen seviyelerine erişmek için, tekniğin durumuna kıyasla çok daha düşük siklodekstrin bileşiği ve emülsiyonlaştırıcı miktarlarının kullanılmasını sağladığı bulunmuştur. Örneklerde görüldüğü gibi, önceki tekniğin bileşimlerine kıyasla mevcut buluş vasıtasıyla 1 ila 10 kat daha yüksek bir çözünürlük elde edilir. Kurkuminin çözünürlüğündeki artış, ayrıca, kurkumin hayvanlar ve insanlar dahil

sübjelere oral olarak uygulandığında, kurkuminin kan konsantrasyonunu da arttıracaktır.

Mevcut buluşa göre, kurkuminin siklodekstrin bileşiğine oranı 0.3:1
5 ile 8:1 arasında, tercihen 0.5:1 ile 8:1 arasındadır.

Orneklerde görüldüğü gibi, sitrik asitli yüksek bir emülsiyonlaştırıcı içeriğine sahip Flexofytol® olarak piyasaya sürülen bileşimin çözünürlük seviyeleri 22,2 mg/ml'lik bir çözünürlük sağlamıştır.
10 Yüksek γ -siklodekstrin miktarları içeren Cavacurmin® olarak piyasaya sürülen bileşimin çözünürlük seviyeleri 21,5 mg/ml'lik bir çözünürlük sağlamıştır. Yüksek bir emülsiyonlaştırıcı miktarı içeren Novasol®/Solgar Tam Spektrumlu Kurkumin olarak piyasaya sürülen bileşimin çözünürlük seviyeleri 9,85 mg/ml'lik bir çözünürlük
15 sağlamıştır. Oysa ki, mevcut buluşun kurkumin bileşimlerinin beta-siklodekstrin ve Tween 80 ile 40,8 mg/ml'lik çözünürlük, beta-siklodekstrin ve Acconon C 50 ile 42,83 mg/ml ile 66,35mg/ml'lik çözünürlük, beta-siklodekstrin ve Acconon C 44 ile 42,65 mg/ml'lik çözünürlük sergilemeleri, 10 ile 25 arasında bir hidrofilik-lipofilik
20 denge (HBL) değerine sahip bir emülsiyonlaştırıcıyla bir siklodekstrin bileşiğinin karışımıyla oluşturulan kurkumin kompleksinin, tekniğin durumuna kıyasla, önemli ölçüde daha yüksek bir çözünürlük sağladığını gösterir.

25 Bileşim içerisinde siklodekstrin bileşiğinin daha düşük miktarlarından ve özellikle de emülsiyonlaştırıcının daha düşük miktarlarından dolayı, formülasyon içerisinde birim doz başına daha yüksek bir kurkumin miktarı kullanılabilir, bu çok önemlidir; çünkü dozajın

büyüklüğü bu şekilde azaltılabilir veya birim doz başına kurkumin miktarı, önceki tekniğe kıyasla arttırılabilir.

Bir emülsiyonlaştırıcının daha yüksek miktarlarının mevcut buluşun
 5 bileşimi içerisinde kullanılabilmesine rağmen, bu tür bir emülsiyonlaştırıcı alt kategorisinin; sorbitan esterlerin, ve polisorbata 80'in yüksek miktarlarının kullanımı özellikle tercih edilmez, çünkü polisorbata 80'in, özellikle de yüksek dozlarda, mukozal bariyerin fonksiyonunu azalttığı ve bağırsağın geçirgenliğini arttırdığı
 10 bulunmuştur. Bunun Kurkuminin istestinal mukozal bariyerden geçirgenliğini arttırmasına rağmen, bu ayrıca özellikle de uzun süreli kullanımda bizzat mukozal bariyere zarar verebilir.

Buna göre, mevcut buluş, kurkumin, β -siklodekstrin, ve polisorbata, 15 polioksilgliseridler ve bunların bir kombinasyonundan oluşan gruptan seçilen en az bir emülsiyonlaştırıcı içeren bir oral bileşim temin eder.

Buna göre, mevcut buluş, kurkumin, β -siklodekstrin, ve polisorbata, polioksilgliseridler ve bunların bir kombinasyonundan oluşan gruptan
 20 seçilen en az bir emülsiyonlaştırıcı içeren bir oral bileşim temin etmekte olup, burada kurkuminin β -siklodekstrine oranı 0.3:1 ile 8:1 arasında, tercihen 0.5:1 ile 8:1 arasındadır; ve/veya burada β -siklodekstrinin emülsiyonlaştırıcıya oranı 1:1 ile 1:20 arasında, ve tercihen 1:1 ile 1:15 arasındadır.

25

Bir diğer uygulamada, mevcut buluş, kurkuminoidin, en az bir emülsiyonlaştırıcının ve en az bir siklodekstrin bileşiğinin

karıştırılması basamağını içeren, oral bileşimin elde edilmesi için bir prosesi temin eder.

Mevcut buluşun amaçları için, “karıştırma” terimi, bir geleneksel
 5 kübik karıştırıcı, tambur, yüksek kesmeli karıştırıcı, akışkan yataklı kurutucu veya püskürtmeli kurutucu gibi bir makinenin kullanımı vasıtasıyla yapılabilen, bir kurkuminoid içeriğine sahip bir bileşiğin diğer iki bileşiğe; bir siklodekstrine ve bir emülsiyonlaştırıcıya, üçü birbirine homojen şekilde karıştırılana kadar ilave edilmesi anlamına
 10 gelir.

Buna göre, mevcut buluşun prosesi, beta-siklodekstrin veya emülsiyonlaştırıcı olabilen birinci eksipiyenla kurkuminin karıştırılması, ve ardından ikinci karıştırılmamış eksipiyenin
 15 karıştırılması adımını içerir; yani kurkumin ilk önce siklodekstrin bileşiğiyle karıştırılırsa, ardından birinci adımda elde edilen karışım, emülsiyonlaştırıcıyla karıştırılır.

Mevcut buluşun en çok tercih edilen emülsiyonlaştırıcısı, örneğin
 20 polisorbata 80, polisorbata 60, polisorbata 20, stearoil polioksil-32 gliseridler ve lauroil Polioksil-32 gliseridlerin hepsi hem nutrasötik, hem de farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyenlar olarak mevcut olup, mevcut buluşun bileşimlerinin ticarileştirilmesi/sicile kaydedilmesi için esneklik temin ederler. Aynı avantaj, hem
 25 nutrasötik, hem de farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyenlar olan çoğu siklodekstrinlerle de elde edilir. Bu yüzden, mevcut buluşun bileşimi, bir tıbbi ürün ve/veya tamamlayıcı(lar) ve/veya içecekler veya gıda ürünleri olarak kullanım için geliştirilir.

Bir diğ er uygulamada, mevcut buluş, bir nutras otik bileşim, farmas otik bileşim, i ecekler veya gıda  r nleri ( rneğ n nutras otik  ubuklar, kekler, kurabiyeler, dondurma, kahvaltılık gevrekler) olarak kullanım i in bir oral bileşimi temin eder.

5

Mevcut buluşun bileşimi g nde 1  la 6 kez uygulanabilir ve bunun, mevcut buluşun bileşimiyle elde edilebilen  st n     n rl kten ve biyoyararlanımdan dolayı, genellikle g nde 6 kezden daha fazla uygulanmasına gerek yoktur.

10

Mevcut buluşun bileşimleri kanser, kardiyovask ler hastalık, artr t,  veit,  lseratif proktit, Crohn hastalığı,  lseratif kolit,  ltihaplı bağırsak hastalığı, tropik pankreatit, peptik  lser, gastrik  lser, idiyopatik orbital enflamatu r ps dot m r, oral liken planus, gastrik enflamasyon, vitiligo, ps riyazis, akut koroner sendrom, ateroskleroz, diyabet, diyabetik nefropati, diyabetik mikroanjyopati, lupus nefritis, renal durumların, edinsel imm n yetmezlik sendromu,  -talasemi, safra kesesi dizkinezisi, Dejerine-Sottas hastalığı, kolesistit, kronik bakteriyel prostatit ve/veya orhepatik durumların,  rneğ n alkol zehirlenmesi tedavisi veya profilaksisi i in kullanılabilirler.

20

Mevcut buluşun bir diğ er uygulamasında, bileşim, ayrıca, bir taşıyıcı gibi, farmas otik olarak kabul edilebilir en az bir eksipiyan da i erir. Mevcut buluşun oral dozaj formları uygun seyrelticileri, bağılayıcıları, yağlayıcıları, dağıtma ajanlarını, s rfektanları, kaydırıcıları, tatlandırma ajanlarını, renklendirme ajanlarını ve kaplama ajanlarını farmas otik olarak kabul edilebilir eksipiyanlar olarak ve tercihen dağıtıcı, yağlayıcı ve bunların bir karışımını i erebilir.

25

Mevcut buluşun oral dozaj formları tablet, jel kapsül, pelet, granül, sert jelatin kapsül, toz ve likid formunda saşe, tablet içerisinde tablet, kapsül içerisinde tablet, toz veya kaplanmış tablet olabilir, tercihen tablet veya kapsüldür. Farmasötik bileşim ayrıca damla, pelet, granül, 5 çözelti, süspansiyon, şurup, toz formunda da olabilir.

Mevcut buluşun farmasötik olarak kabul edilebilir seyrelticileri magnezyum stearat, laktoz, mikrokristalin selüloz, nişasta, önceden jelatenize edilmiş nişasta, kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, kalsiyum 10 karbonat, sodyum nişasta glikolat, mannitol, sorbitol, ksilitol, sukroz, maltoz, fruktoz, dekstroz ve benzerleri veya bunların karışımları arasından seçilebilir.

Mevcut buluşun farmasötik olarak kabul edilebilir bağlayıcıları 15 nişastalar, doğal şekerler, mısır tatlandırıcılar, doğal ve sentetik sakızlar, selüloz türevleri, jelatin, polivinilpirrolidon, polietilen gllikol, vakslar, sodyum alginat, alkoller, su ve benzerleri veya bunların karışımları arasından seçilebilir.

20 Mevcut buluşun farmasötik olarak kabul edilebilir yağlayıcıları metalik stearatlar, metalik lauril sülfatlar, yağ asitleri, yağ asidi esterleri, yağ alkoller, parafinler, hidrojenlenmiş bitkisel yağlar, polietilen glikoller, borik asit, polivinilpirrolidon, sodyum benzoat, sodyum asetat, sodyum klorür, talk ve benzerleri veya bunların 25 karışımları arasından seçilebilir.

Mevcut buluşun farmasötik olarak kabul edilebilir kaydırıcıları silikon dioksit, magnezyum trisilikat, nişasta, talk, koloidal silikon dioksit,

silikon hidrojel ve benzerleri veya bunların karışımları arasından seçilebilir.

- 5 Mevcut buluşun farmasötik olarak kabul edilebilir dağıtma ajanları nişastalar, selüloz türevleri, polivinilpirrolidon, krospovidon, killer, iyon-değiştirme reçineleri, alginik asit, sodyum alginat ve benzerleri veya bunların karışımları arasından seçilebilir.

- 10 Başka türlü tanımlanmadığı sürece, burada kullanılan tüm teknik ve bilimsel terimler, genel beceriye sahip bir teknik uzman tarafından genellikle anlaşılan aynı anlama gelecektir. İlaveten, malzemeler, metotlar, ve örnekler sadece görsel amaçlıdır ve bunların sınırlandırıcı olması amaçlanmamaktadır.

- 15 Buluş şimdi özellikle de aşağıdaki görsel örneklerle tarif edilecektir; ancak mevcut buluşun kapsamı aşağıdaki örneksel uygulamalarla sınırlandırılmayacaktır.

ÖRNEKLER

- 20 Kurkuminin örnekler içerisindeki miktarı, saf kurkuminin gerçek miktarıdır. Spesifik bir kurkumin içeriği yüzdesine sahip kurkuma longa ekstraktı veya sentetik bir kurkumin kullanılırsa, miktar değişebilir.

- 25 Örnek 1

Bileşen	Miktar (g)
Kurkumin	2000
β -siklodekstrin	500
stearoil polioksil-32 gliserid (Acconon C-50)	2000

İmalat Prosesi

1. 2000 gram Kurkumin ve 500 gram beta-siklodekstrin tartılır ve 5 dakika boyunca 80 devir/dakika (rpm) ile bir kübik karıştırıcı kullanılarak karıştırılır.
- 5 2. 2000 gram Acconon C-50 tartılır ve Acconon C50 toz formunda olana kadar öğütülür.
3. Acconon C-50, adım 1'de karıştırılan toza ilave edilir ve 15 dakika boyunca 80 devir/dakika (rpm) ile kübik karıştırıcı içerisinde karıştırılır.
- 10 4. Karıştırılan toz bir 0.8-mm'lik elekten geçirilir.

Örnek 2

Bileşen	Miktar (g)
Kurkumin	2000
β -siklodekstrin	500
stearoil polioksil-32 gliserid (Acconon C-50)	1500

İmalat Prosesi

15

1. 2000 gram Kurkumin ve 500 gram beta-siklodekstrin tartılır ve 5 dakika boyunca 80 devir/dakika (rpm) ile bir kübik karıştırıcı kullanılarak karıştırılır.
2. 1500 gram Acconon C-50 tartılır ve Acconon C-50 toz formunda olana kadar öğütülür.
- 20 3. Acconon C-50, adım 1'de karıştırılan toza ilave edilir ve 15 dakika boyunca 80 devir/dakika (rpm) ile kübik karıştırıcı içerisinde karıştırılır.
4. Karıştırılan toz bir 0.8-mm'lik elekten geçirilir.

25

Örnek 3

Bileşen	Miktar (g)
Kurkumin	2000
β -siklodekstrin	500
lauroil polioksil-32 gliserid (Acconon C-44)	1500

İmalat Prosesi

- 5 1. 2000 gram Kurkumin ve 500 gram beta-siklodekstrin tartılır ve 5 dakika boyunca 80 devir/dakika (rpm) ile bir kübik karıştırıcı kullanılarak karıştırılır.
2. Karıştırılan toz bir 0.8-mm'lik elekten geçirilir.
3. 1500 gram Acconon C-44 tartılır ve kurkuminin karıştırılan tozuna ilave edilir ve birlikte öğütülür.
- 10 4. Adım 3'de öğütülen toz granüle edilir.

Örnek 4

Bileşen	Miktar (g)
Kurkumin	2000
β -siklodekstrin	500
Polisorbat 80 (Tween 80)	1500

İmalat Prosesi

1. 2000 gram Kurkumin ve 500 gram beta-siklodekstrin tartılır ve 5 dakika boyunca 80 devir/dakika (rpm) ile bir kübik karıştırıcı kullanılarak karıştırılır.
- 20 2. Karıştırılan toz, yüksek kesmeli bir karıştırıcı tankı içerisine yerleştirilir ve 1500 g Tween 80 yavaşça (damla damla) ilave edilir,

bu sırada Tween 80 bitene kadar 50 devir/dakika (rpm) ile karıştırılır ve ardından 20 dakika boyunca 300 devir/dakika (rpm) ile karıştırılır.

Kıyaslama Örnekleri

5

Kıyaslama Örneği 5

Bileşen	Miktar (g)
Kurkumin	2000
β -siklodekstrin	500

İmalat Prosesi

- 10 2000 mg Kurkumin ve 5000 mg beta-siklodekstrin tartılır ve 5 dakika boyunca bir kübik karıştırıcı içerisinde karıştırılır.

Kıyaslama Örneği 6

Bileşen	Miktar (g)
Kurkumin	2000
Polisorbat 80 (Tween 80)	1500

- 15 İmalat Prosesi

- 2000 mg Kurkumin, yüksek kesmeli bir karıştırıcı içerisine yerleştirilir ve 1500 mg Tween 80 yavaşça (damla damla) ilave edilir, bu sırada Tween 80 bitene kadar 50 devir/dakika (rpm) ile karıştırılır ve ardından 20 dakika boyunca 300 devir/dakika (rpm) ile karıştırılır.

Kıyaslama Örneği 7

Bileşen	Miktar (g)
Kurkumin	2000
stearoil polioksil-32 gliserid (Acconon C-50)	2000

İmalat Prosesi

1. 2000 mg Acconon C-50 tartılır ve ardından öğütülür ve sonra homojen bir toz elde edilene kadar elekten geçirilir.
- 5 2. Toz haline getirilen Acconon C-50 ve 2000 mg Kurkumin tartılır ve bir kübik karıştırıcı içerisinde 5 dakika boyunca karıştırılır.
3. Karıştırılan toz bir 0.8-mm'lik elekten geçirilir.

Kıyaslama Örneği 8

Bileşen	Miktar (g)
Kurkumin	2000
lauroil polioksil-32 gliserid (Acconon C-44)	1500

10

İmalat Prosesi

1. 2000 mg Kurkumin ve 1500 mg Acconon C-44 tartılır ve birlikte öğütülür.
- 15 2. Adım 1'de öğütülen toz granüle edilir.

ÇÖZÜNÜRLÜK TESTİ

Bileşim numunelerinin toz formunda hazırlanması (cavacurmin ve mevcut buluşun imalat örnekleri 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8)

20

Toz formunda bileşimler, formülasyon başına 200 mg kurkumin ayarlanarak 50 ml Corning tüpü içerisine tartıldı, sonra tozlar 10 ml Hank Dengelenmiş Tuz Çözeltisi (HBSS) içerisinde ultrasonik banyoya tabi tutularak 25⁰C'de çözüldüler. Çözeltiler, çözünmemiş kısımlarının çökmesi için beklemeye bırakıldılar. Bir mikropipet

25

kullanılarak numunelerin her birinin çözünen kısmından 10 µL, HPLC analizinde kullanılmak üzere alındı.

Tamamlanmış Solgar ve Flexofytol Ürün Numunelerinin 5 Hazırlanması

50 ml Corning tüpü içerisinde yaklaşık 200 mg kurkumin numunesi, 10 ml HBSS (pH 7.0) içerisinde ultrasonik banyoya tabi tutularak 25⁰C’de çözüldü (tampon miktarı, kapsül içerisindeki kurkumin
10 miktarına göre ayarlandı, bir örnek olarak: Solgar ürünü, kapsül başına 40 mg kurkumin içeriyordu, böylece 5 kapsül kullanılarak 200 mg’a ayarlandı, aynı kapsül miktarı Flexofytol için kullanıldı ve HBSS miktarı buna göre 10,5 ml’ye yükseltildi (kapsül başına 42 mg X 5= 210mg)). Kapsüllü çözeltiler, kapsülün tam içerikleri çözelti
15 içerisinde salınana kadar, ilk önce ultrasonik banyo içerisinde tutuldu ve ardından çözünmeyen kısmın çökmesi için 30 dakika boyunca bir kenara bırakıldı. Bir mikropipet kullanılarak tüpün üst kısmında çözünen kısımdan 10 µL, HPLC analizinde kullanılmak üzere alındı.

20 Kurkumin HPLC Test Çözeltilerinin Hazırlanması (tüm numuneler için)

Her ayrı kurkumin numunesinden 10 µL, HPLC vialleri içerisinde metanol ile 1000 µL’ye seyreltildi ve ultrasonik banyonun içerisinde
25 25⁰C’de 2 dakika boyunca tutuldu. Ardından, 20 µL numune alma hacmi, HPLC analizi için kullanıldı.

HPLC ANALİZİ

Kromatografik Sistem:

- 5 Ekipman: Yüksek Basıncılı Likid Kromatografi (HPLC); Shimadzu LC-2040 3D Nexera-i
Kolon: 250 mm* 4,6 mm; 5 µm C18 (Inertsil-ODS 3V)
Akış Hızı: 1.8 ml/dakika
Kolon Sıcaklığı: 35 °C
- 10 Otomatik Numune Alma Cihazı Sıcaklığı: 4 °C
Dalga boyu: 425 nm
Enjeksiyon Hacmi: 20 µl
Çevrim Süresi: 7 dakika
Seyreltici: Asetonitril
- 15 Mobil Faz: %5 Asetik asit:Asetonitril (45:55 saat/saat)
Tampon pH'ı: 2,5: 0.01 M H₃PO₄ + 0.01 M NaH₂PO₄.H₂O, eğer pH:
2,5 ± 0.2'ye ayarlamak gerekirse
Alıkoyma Süreleri:
bis-DMC ≈ 4.5 dakika
- 20 DMC ≈ 5.0 dakika
Kurkumin ≈ 5.6 dakika

SONUÇLAR

Kurkumin Çözünürlüğü (mg/mL)	
Örnek 1	66,35
Örnek 2	42,83
Örnek 3	42,65
Örnek 4	40,8
Kıyaslama Örneği 5	4,2
Kıyaslama Örneği 6	1,05
Kıyaslama Örneği 7	2,09
Kıyaslama Örneği 8	0,63
Flexofytol	22,2
Solgar Kurkumin Tam Spektrumu	9,85
Cavacurmin	21,5

Sonuçların Değerlendirilmesi

- Mevcut buluşun bileşiminin yüksek sinerjistik etkisi, bir emülsiyonlaştırıcının; Acconon C-50'nin (Örnek 7) Kurkuminle tekli bileşiminin 2,09 mg/ml çözünürlük sağladığı, bir emülsiyonlaştırıcının; Acconon C-44'ün (Örnek 8) Kurkuminle tekli bileşiminin 0,63 mg/ml çözünürlük sağladığı, ve bir emülsiyonlaştırıcının; Polisorbat 80'nin (Örnek 6) Kurkuminle tekli bileşiminin 1,05 mg/ml çözünürlük sağladığı, beta siklodekstrinin (Örnek 5) kurkuminle tekli bileşiminin 4,2 mg/ml çözünürlük sağladığı gerçeği vasıtasıyla gösterilmekte olup, buna karşın çözünürlük çalışması sonuçlarının gösterdiği gibi, hem siklodekstrinin, hem de emülsiyonlaştırıcının kurkuminle bir kombinasyonu, kullanılan emülsiyonlaştırıcıya bağlı olarak 40,8 mg/ml ile 66,35 mg/ml arasında çözünürlük sağlamıştır.

Bu yüzden, bir siklodekstrin bileşiğiyle ve tercihen 10'dan daha yüksek bir hidrofilik-lipofilik denge (HLB) değerine sahip bir emülsiyonlaştırıcıyla imal edilen kurkumin kompleksi büyük ölçüde

sinerjistik bir etki yaratırken, piyasaya sürülen ürünlere kıyasla, bir emülsiyonlaştırıcının ve bir siklodekstrinin, hatta bir β -siklodekstrinin daha az miktarı kullanılır. Bu etki, daha iyi bir kurkumin çözünürlüğüyle ve biyoyararlanımıyla sonuçlanır.

5

Örnek 9

<u>Kurkuminin Nutrasötik veya Farmasötik Kapsülü</u>	
Bileşenler	mg
Kurkumin (%95)*	200
Acconon C-50	200
Beta-Siklodekstrin	50
Koloidal silikon dioksit	4
Magnezyum stearat	8
Kapsül kabuğu olmadan ağırlık	462
Sert jelatin kapsül	100
Kapsül kabuğuyla birlikte toplam ağırlık	562
*190 mg saf kurkumin içeriğine eşittir	

İmalat Prosesi:

- 10 1. İmalat örneği 1'den nihai bileşim (4500 gram), 40 gram koloidal silikon dioksitle ve 80 gram magnezyum stearatla karıştırılır.
2. Elde edilen karışım, kapsül başına 462 mg olacak şekilde, sert jelatin kapsüller içerisine doldurulur.

15 Örnek 10

<u>Kurkumin İçeceği</u>	
Bileşenler	Gram
Kurkumin(%95)*	2000
Tween 80	1500
Beta-Siklodekstrin	500
Portakal içeceği konsantresi	600
Su	8000
Şişelenecek sıvının toplam ağırlığı	12600

İmalat Prosesi:

1. İmalat örneği 4'den nihai bileşimin (pre-miksin) 4000 gramı 8 litre suyla yaklaşık 60 °C'de 30 dakika için 800 devir/dakikayla (rpm) karıştırılır.
- 5 2. Kurkuminin çözünmüş kısmı, karışımın suda çözünebilir kısmını ayırmak için filtre edilir.
3. Adım 2'de elde edilen, suda çözünebilir kurkumin likid, 600 g likid portakal suyu konsantresiyle karıştırılır.
4. Adım 3'deki karışım, 200 ml'lik şişeler içerisine doldurulur ve
10 70°C ila 120°C'ye ısıyla sterilize edilir.

Örnek 11

<u>Kurkumin Çikolata Kalıbı (Gıda Örneği)</u>	
Bileşenler	gram
Kurkumin(%95)*	2000
Tween 80	1500
Beta-Siklodekstrin	500
Çikolata bazı	6000
Toplam Ağırlık	10000

İmalat Prosesi:

15

1. 6000 gram çikolata yaklaşık 38 ila 45°C'de bir gömlekli karıştırma tankı içerisinde eritilir.
2. İmalat örneği no:4'den bileşimin nihai karışımının 4000 gramı, karışım içerisindeki çikolataya ilave edilir ve en az 10 dakika boyunca
20 karıştırılır.
3. Adım 2'deki karışım, sıcaklık yaklaşık 32 ila 36°C'ye kademe kademe indirilirken karıştırılır.

4. Karışım, tüm kaviterler dolana kadar, 29-33°C’de bir kalıp içerisine dökülür.
5. Kalıp, karışımın kaviterler içerisine homojen dispersiyonunu arttırmak için, yaklaşık 80 saniye titreştirilir.
- 5 6. Kalıp 5 ila 8 dakika soğutulur.
7. Kalıp yaklaşık 20 dakika boyunca 8 ila 13°C’de bir buzdolabı içerisine yerleştirilir.
8. Kalıp, çikolataların kaviterler içerisine fırlatılması için, baş aşağı çevrilir.
- 10 9. Tamamlanan çikolatalar, kapanabilir bir torba içerisine yerleştirilir.

15

20

25