

Tarifname

OTOİMMUN HASTALIKLARDA İLERLEMİYİ DURDURMAK, HASTALIK SEMPTOMLARINI BASKILAYIP İYİLEŞME SÜRECİNİ TEŞVİK EDİCİ BİR KOMPOZİSYON

5

Teknik Alan

Buluş, otoimmün hastalıklarda ilerlemeyi durdurmak, hastalık semptomlarını baskılayıp iyileşme sürecini teşvik amaçlı oluşturulmuş bir kompozisyon ile ilgilidir.

10

Buluş özellikle, üretimi ucuz, ulaşımı kolay maddelerdir. İşlev prensipleri olan son derece sinerjik oldukları gibi sadece otoimmün tahribatı önlemekle kalmayıp eş zamanlı ciddi bir sinir sistemi ve kas yenilenmesi tetiklemektedirler. Bu eş zamanlı ve çift yönlü iyileşme hâlihazırda bulunan ve tekil amaçlara hizmet eden kompozisyonlara göre daha etkilidir. Tamamı bitkisel ve aminoasitlerden oluşan bu kompozisyonun en büyük artısı yan etkisiz ve uzun süreler tolerans geliştirilmeden kullanılabilir oluşudur.

15

Tekniğin Bilinen Durumu

20

Günümüzde Otoimmün hepatit, sebebi bilinmeyen, süregen, karaciğer hücre iltihabı ile karakterize otoimmün karaciğer hastalığıdır. Herhangi bir yaşta görülebilir ve hastalık uzun yıllar sessiz seyredebilir. Seyri sırasında karaciğer yetersizliği, siroz ve ölüm görülebilir. Otoimmün hepatit ülkemizde kronik karaciğer hastalığının seyrek görülen sebeplerinden biridir ve kronik karaciğer hastalıklarının yaklaşık olarak %1.5'undan sorumludur. Kadınlarda daha sık rastlanan bu hastalığın üç tipi olmasına rağmen, hastaların % 80'ini tip 1 otoimmün hepatit oluşturur. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi alan hastalarda sonuçlar oldukça iyidir. Karaciğer sirozuna ilerleyen hastalarda ise tek tedavi seçeneği karaciğer naklidir. Vücudun bağışıklık sisteminin virüsler, bakteriler ve diğer patojenler yerine karaciğer dokusunu hedeflemesi, kendi karaciğer dokusuna karşı toleransının kaybolması temel mekanizmadır (Otoimmünite). Otoimmüniteyi tetikleyen faktörler; Virusler: Kızamık, kızamıkçık, akut hepatit A , hepatit B ve Ebstein Barr virüsleri ile geçirilmiş viral enfeksiyonlar otoimmün hepatit için tetikleyicidir.

30

Genetik anormallikler: Genetik predispozisyon mutlaka gereklidir. Hastalığın, genetik olarak yatkın kişilerde spontan olarak mı başladığı yoksa çevresel faktörlerin tetiklemesi ile mi ortaya çıktığı tartışma konusudur. Kullanılan ilaçlar: Metil dopa, diklofenac (antiromatizmal ve ağrı kesici bir ilaç), minosiklin ve nitrofunantoin (daha 5 çol barsak ve idrar yolları enfeksiyonlarında kullanılan bir antiseptik), atorvastatin (kolesterol seviyesini düşürmek amacıyla kullanılan bir ilaç) gibi bazı ilaçlar hastalığı tetikleyebilir.

Otoimmün hepatitin tipleri;

Tip 1 otoimmün hepatit: Otoimmün hepatitlerin % 80-85'i ni oluşturur. Serumda 10 antinükleer antikolar (ANA) ve düz kas antikoları (SMA-smooth muscle anticor) bulunması ile karakterizedir. Hastaların %70'i kadındır. Hastalık her yaşta ortaya çıkabileceği gibi sıklıkla 40 yaş öncesinde ortaya çıkar. Hastaların %40'ında başka bir otoimmün hastalık (otoimmün tiroidit, sinovit, ülseratif kolit gibi) eşlik ederken organa özel (organ spesifik) otoantikora rastlanma ihtimali düşüktür. 15 İmmünsupresif tedaviye (bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlarla yapılan tedavi) cevabı genellikle iyidir. Tip 1 otoimmün hepatitli hastalarda HLA A1, HLA B8 ve HLA DR3/DR4 doku guruplarının bulunma sıklığı artmıştır. HLA DR3 pozitif hastalar, HLA DR4 pozitif olanlara göre daha genç (başlangıç yaşı < 30), hastalık aktivitesi daha fazla ve 20 tedaviye cevapları daha azdır. Ayrıca tedaviden sonra nüks etme ve karaciğer transplantasyonuna ihtiyaç gösterme oranları daha yüksektir.

Tip 2 otoimmün hepatit: Anti LKM-1 (liver kidney mikrosomal-1) ve ALC-1 (liver cytosol-1) otoantikolarının varlığı ile karakterizedir. Bu tip otoimmün hepatitli 25 hastaların çoğunluğu çocuktur (2-14 yaş arası). Tip 2 otoimmün hepatit, otoimmün hepatitlerin en ciddi formudur. Otoimmün hastalıkların (vitiligo, insüline bağımlı diabetes mellitus, otoimmün tiroidit) ve organ spesifik otoantikoların pozitif bulunma olasılığı yüksektir.

Tip 3 otoimmün hepatit: Tip 3, serumda anti-SLA (soluble liver antigen'e karşı oluşan 30 antikor) ve anti-LP (karaciğer pankreas antijenlerine karşı gelişen antikor) bulunması ile karakterizedir. Genellikle (%90) genç ve kadın hastalarda görülür.

Otoimmün hepatitle birlikte görülebilecek hastalıklar; Pernisiyöz anemi, hemolitik anemi, Trombositopenik purpura, Ülseratif kolit, Otoimmün tiroidit, Tip 1 diyabet, romatoid artritir.

5 Otoimmün hepatit tedavisinde amaç vücudun otoimmün yanıtını engellemek ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktır. Bu amaçla kullanılan ilaçlar aşağıda görülmektedir;

10 Kortikosteroidler (Prednisone): Kortikosteroidler bağışıklık sistemini baskılamak amacıyla kullanılır. Başlangıç tedavisi olarak 20-60 mg/gün dozunda tek başına (monoterapi) kullanılabilir. Bulgular düzeldiğinde ilacın hastalığı kontrol eden en düşük dozuna inilmelidir. Kortikosteroidler aynı zamanda 50mg/gün azatiopurin ile birlikte kombine edilerek kullanılabilir. İdame tedavisi olarak düşük dozda kortizon tek başına veya azatiopurin ile birlikte kullanılabilir. Steroid tedavisi ile hastalığın iyileşme oranı % 65 ler civarındadır.

15 Yan etkileri; kilo artışı, diyabet (şeker hastalığı), kemik yoğunluğunda azalma, saç ve deride incelme, yüksek kan basıncı, anksiyete ve konfüzyon, glokom (göz içi basınçta artış, göz tansiyonu), katarakt.

Tedavide kullanılan;

20 Azatiopurin: Kortizon ile beraber kullanılıncaya kortizon dozunun düşük tutulmasını ve böylece kortizona bağlı yan etkilerin azalmasını sağlar. Başlangıç tedavisi olarak steroidlerle birlikte 50-100 mg/gün dozunda kullanılabilir.

Yan etkileri;

- Enfeksiyon direncinde azalma, kemik iliğinde baskılanma
- Mide bulantısı, deri döküntüleri, ateş
- Karaciğer hasarı ve pankreas iltihabı

25 Siklosporin: Başlangıç ve idame tedavilerinde yanıt alınamıyorsa alternatif bir ajan olarak tek başına düşünülebilir. Yan etkileri ve devamlı serum düzeyi takibi gerektirmesi nedeniyle tercih edilen bir seçenek değildir.

Karaciğer nakli: İmmünesupresif tedaviye yanıtız ve son dönem karaciğer yetmezliğinde olan hastalarda geriye kalan tek seçenektir. Nakil sonrası 5 yıllık sağ kalım oranı % 90 dır.

5 Mevcut tekniğe ait ua26839 no'lu "a process for prediction of hypertensive disease course in conditions of its combination with 2-nd type of sugar diabetes" başlıklı patent dokümanında buluş, tip II Diabet ilaç kombinasyonuna yönelik hipertensif hastalık tahmin prosesi ile ilgilidir. Bu buluş, uygulama öncesi kan serumunun biyomedikal incelemesini içeren teknik bir sonuç ve; Kardiyovasküler sistemin yeniden modellenmesinin bir patogenesisinin prognostik kriterine ait bir tespit ve bir dönüşüm
10 içermektedir.

WO05/097773 no'lu "1,1¹-(1,2-ethynediyl)bis-benzene derivatives as ptp 1-b inhibitors" başlıklı patent dokümanında buluş, karboksilik asit ve insülin direnci ya da hiperglisemi, tip I ve/veya tip II, glukoz tolerans düzensizliğinde, insülin direncinde, hiperlipidemia, hipertrigliseridemia, hiperckolesterolemia, polisistik ovarı sendromuna
15 (PCOS) bağlı metabolik rahatsızlıklar için uygulamasında kullanımı ile ilgilidir.

Diğer yandan WO04/009544 no'lu "2-cyano-4-fluoropyrrolidine derivative or salt thereof" başlıklı buluş, dipeptilpeptidas IV ve insüline bağlı diyabet (tip I diyabet) inhibisyonunda iyi bir etkiye sahip bir bileşim oluşturulması ile ilgilidir. Özellikle,
20 insülin bağımsız diyabetlerde (tip II diyabet), insüline dirençli rahatsızlıklar ve obezitede yukarıdaki etkiyi elde etmek üzere bir bileşim ile ilgilidir.

Bunun yanında, CA2343850 no'lu, "synergistic effect of a sulfonyleurea and/or non-sulfonyleurea K⁺ ATP Channel blocker, and a phosphodiesterase" başlıklı buluş,
25 insüline bağlı diyabetler, insülin direnci, sendrom X, diyabetik nöropati, diyabetik nefropati, diyabetik retinopati, diyabetik kardiyomiyopati, polisistik ovarı sendoru, katarakt, hiperglisemia, veya glukoz tolerans bozukluğuna yönelik uygulama metodu ile ilgilidir.

30 Sonuç olarak tip 2 diyabet hastalığının tedavisine yönelik bir kompozisyona olan gereksinimin varlığı ve mevcut çözümlerin yetersizliği ilgili teknik alanda bir geliştirme yapmayı zorunlu kılmıştır.

Buluşun Amacı

Tekniğin bilinen durumuna ait dezavantajları ortadan kaldırmak üzere buluşun bir amacı, otoimmün hastalıklarda ilerlemeyi durdurmasıdır.

5 Buluşun bir diğer amacı, hastalık semptomlarını baskılayıp iyileşme sürecini teşvik etmesidir.

10 Buluşun bir diğer amacı, honokiol otoimmün hastalıklarla benzer prensiple yayılan lenfoma nın ve çoklu ilaç dirençli kanserlere karşı, harpagoside osteoartrit ve artrit gibi otoimmün temelli durumlara karşı kullanılmasıdır.

Buluşun bir diğer amacı, bileşenler üretimi ucuz, ulaşımı kolay maddeler olmasıdır.

15 Buluşun bir diğer amacı, işlev prensipleri olan son derece sinerjik oldukları gibi sadece otoimmün tahribatı önlemekle kalmayıp eş zamanlı ciddi bir sinir sistemi ve kas yenilenmesi tetiklemesidir.

20 Buluşun bir diğer amacı, eş zamanlı ve çift yönlü iyileşim hâlihazırda bulunan ve tekil amaçlara hizmet eden formülasyonlara göre daha etkili olmasıdır.

Buluşun bir diğer amacı, güçlü iltihap önleyici ve iNos ve COX-2 baskılayıcı özellik içermesidir.

25 Buluşun bir diğer amacı, otoimmün hastalığın gelişmesini baskılar ve halihazırda başlamış otoimmün hastalığı kökünden indirgemesidir.

Buluşun bir diğer amacı, hem bağışıklık baskılayıcı özelliğe sahip testosteron ve kortizonun üretimini tetiklediği gibi testosteron salınımının tetiklediği igf-1 sinir ve kas dokusu yenilenmesine ciddi hız kazandırmasıdır.

30 Buluşun bir diğer amacı, kontrolsüz bağışıklık hücresi bölümünü baskılamasıdır.

Yukarıdaki avantajları elde etmek üzere buluş, otoimmün hastalıklarda ilerlemeyi durdurmak, hastalık semptomlarını baskılayıp iyileşme sürecini teşvik etmeye

yönelik, harpagoside, Asetilkarnitin, Akteosit, Honokiol, Metilprotodioksin, eurycoma Longifolia içeren gruptan seçilen bileşenlerin; birey ya da kombinasyonlar halinde birleşiminden elde edilen bir kompozisyonudur.

- 5 Buluşun yapısal ve karakteristik özellikleri ve tüm avantajları aşağıda verilen detaylı açıklama sayesinde daha net olarak anlaşılacaktır ve bu nedenle değerlendirmenin de bu detaylı açıklama göz önüne alınarak yapılması gerekmektedir.

10 **Buluşun Detaylı Açıklaması**

Buluş, otoimmün hastalıklarda ilerlemeyi durdurmak, hastalık semptomlarını baskılayıp iyileşme sürecini teşvik amaçlı oluşturulmuş bir kompozisyonudur. Söz konusu kompozisyonda kullanılan bileşenlerden honokiol otoimmün hastalıklarla benzer prensiple yayılan lenfomanın ve çoklu ilaç dirençli kanserlere karşı, harpagoside osteoartrit ve artrit gibi otoimmün temelli durumlara karşı kullanılmaktadır.

Yine bu buluştaki bileşenler üretimi ucuz, ulaşımı kolay maddelerdir. İşlev prensipleri olan son derece sinerjik oldukları gibi sadece otoimmün tahribatı önlemekle kalmayıp eş zamanlı ciddi bir sinir sistemi ve kas yenilenmesi tetiklemektedirler. Bu eş zamanlı ve çift yönlü iyileşim hâlihazırda bulunan ve tekil amaçlara hizmet eden formülasyonlara göre daha etkilidir. Tamamı bitkisel ve aminoasitlerden oluşan bu formülasyonun en büyük artısı yan etkisiz ve uzun süreler tolerans geliştirilmeden kullanılabilir oluşudur.

25 Otoimmün hastalıkları tedaviye yönelik bu formülasyon harpagoside, asetilkarnitin, honokiol, Eurycoma longifolia konsantre ekstraktı (Endonezya kökenli) metilprotodioksin ve akteosit ihtiva etmektedir. Harpagoside Harpagophytum procumbens bitkisinin etken maddelerinden olup güçlü iltihap önleyici ve iNos ve COX-2 baskılayıcı özelliğe sahiptir. Bu iki enzimin otoimmün hastalıklarda ciddi ilerletici etkisi vardır. Harpagoside akteosit asetilkarnitin ve honokiol İNOS ve COX-2 ve PGE2 gibi pro-enflamatuar etkiye sahip enzimleri etkili bir şekilde baskılamak ve bunların üretimini mesajcı RNA modülasyonu ile indirgerken metilprotodioksin Core 2 GlcNAc-T inhibisyonu ile otoimmün hastalığın gelişmesini baskılar ve halihazırda

başlamış otoimmün hastalığı kökünden indirger.Honokiol ve asetilkarnitin ciddi etkiye sahip nörotropik bileşenlerdir.Myelin kılıflarını korur ve sinir yenilenmesi ve sinir hücresi inşasını misline katlarlar.Eurycoma longifolia bitkisinin konstantre ekstraktı (20:1 ila 100:1 arası) hem bağışıklık baskılayıcı özelliğe sahip testosteron ve kortizonun üretimini tetiklediği gibi testosteron salınımının tetiklediği igf-1 sinir ve kas dokusu yenilenmesine ciddi hız kazandırır.

Buluş konusu kompozisyonda alternatif olarak honokiol gibi Magnolia Officialinis ten elde edilen Magnolol adlı bileşen,cAMP uyarımıyla Schwann hücrelerinde yenileyici etkisi kanıtlanmış forskolin ya da Clary Sage ekstraktı eklenebilir.cAMP artırıcı bileşenler ve etken maddeler aynı zamanda kontrolsüz bağışıklık hücresi bölümünü baskılar.

Söz konusu formulasyon, yukarıdaki bileşenlerin aşağıdaki ağırlıkça oranlarda karışımından elde edilmektedir;

- % 10-20 oranında harpagoside, 50 mg,
- % 5-20 oranında Asetilkarnitin 100 mg,
- % 10-15 oranında Akteosit 50 mg,
- % 10-25 oranında Honokiol 50 mg,
- % 5-10 oranında Metilprotodioksin 50 mg,
- % 30-40 oranında eurycoma Longifolia ekstraktinden 100:1 oranında 200 mg.

Yukarıdaki içeriğe ek olarak 50 mg Magnolol ve 20 mg forskolin ya da Clary Sage ekstraktı eklenebilir.

Yukarıda verilen bileşenler verilen ağırlıkça oran aralıklarında ve yukarıdaki gruptan seçilen bileşenlerin; birey ya da kombinasyonlar halinde birleşimlerinden elde edilmektedir.

İSTEMLER

1. Buluş, otoimmün hastalıklarda ilerlemeyi durdurmak, hastalık semptomlarını baskılayıp iyileşme sürecini teşvik etmeye yönelik, harpagoside, Asetilkarnitin, Akteosit, Honokiol, Metilprotodioksin, eurycoma Longifolia içeren gruptan seçilen bileşenlerin; birey ya da kombinasyonlar halinde birleşiminden elde edilen bir kompozisyondur.
2. İstem 1'e uygun bir kompozisyon olup, özelliği, % 10-20 oranında harpagoside içermesidir.
3. İstem 1 ve 2'ye uygun bir kompozisyon olup, özelliği, 50 mg. harpagoside içermesidir.
4. İstem 1'e uygun bir kompozisyon olup, özelliği, % 5-20 oranında Asetilkarnitin içermesidir.
5. İstem 1 ve 4'e uygun bir kompozisyon olup, özelliği, 100 mg. Asetilkarnitin içermesidir.
6. İstem 1'e uygun bir kompozisyon olup, özelliği, % 10-15 oranında Akteosit içermesidir.
7. İstem 1 ve 6'ya uygun bir kompozisyon olup, özelliği, 50 mg. Akteosit içermesidir.
8. İstem 1'e uygun bir kompozisyon olup, özelliği, % 10-25 oranında Honokiol içermesidir.
9. İstem 1 ve 8'e uygun bir kompozisyon olup, özelliği, 50 mg. Honokiol içermesidir.
10. İstem 1'e uygun bir kompozisyon olup, özelliği, % 5-10 oranında Metilprotodioksin içermesidir.
11. İstem 1 ve 10'a uygun bir kompozisyon olup, özelliği, 50 mg. Honokiol içermesidir.
12. İstem 1'e uygun bir kompozisyon olup, özelliği, % 30-40 oranında eurycoma Longifolia ekstraktı içermesidir.
13. İstem 1 ve 12'ye uygun bir kompozisyon olup, özelliği, 100:1 oranında 200 mg. eurycoma Longifolia ekstraktı içermesidir.
14. Yukarıdaki istemlere uygun bir kompozisyon olup, 50 mg Magnolol ve 20 mg forskolin ya da Clary Sage ekstraktı içermesidir.

15.Buluş, istem 1 ila 14'te bahsedilen ve otoimmün hastalıklarda ilerlemeyi durdurmak, hastalık semptomlarını baskılayıp iyileşme sürecini teşvik etmeye yönelik kullanılan kompozisyonunun üretimidir.

ÖZET**OTOİMMUN HASTALIKLARDA İLERLEMİYİ DURDURMAK, HASTALIK SEMPTOMLARINI BASKILAYIP İYİLEŞME SÜRECİNİ TEŞVİK EDİCİ BİR KOMPOZİSYON**

5

Buluş, otoimmün hastalıklarda ilerlemeyi durdurmak, hastalık semptomlarını baskılayıp iyileşme sürecini teşvik etmeye yönelik, harpagoside, Asetilkarnitin, Akteosit, Honokiol, Metilprotodioksin, eurycoma Longifolia içeren gruptan seçilen bileşenlerin; birey ya da kombinasyonlar halinde birleşiminden elde edilen bir kompozisyon ile ilgilidir.

10

Şekil yoktur.

15