

ÖZET**KEMOTERAPİ ÖNCESİNDE VEYA BAŞLAMASIYLA BİRLİKTE PARENTERAL
BALIK YAĞI/DHA +EPA UYGULAMASI**

- 5 Buluş, eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokozahekzaenoik asit (DHA) omega-3 yağ asitlerinin bir kombinasyonunu içeren bir bileşim ile ilgilidir. Bu bileşim, bir kanser hastasında kemoterapinin veya ışın tedavisinin etkinliğinin artırılması ve/veya kemoterapi veya ışın tedavisinin neden olduğu yan etkilerin önlenmesi veya azaltılması amacıyla kullanılabilir, burada bileşim hastaya bir kemoterapi veya ışın tedavisi
- 10 döngüsü başlamadan önce uygulanmalıdır.

İSTEMLER

1. Bir kanser hastasında kemoterapinin veya ışın tedavisinin etkinliğinin artırılmasında ve/veya kemoterapinin veya ışın tedavisinin neden olduğu yan etkilerin önlenmesinde veya azaltılmasında kullanıma yönelik eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokozahekzaenoik asit (DHA) omega-3 yağ asitlerinin bir kombinasyonunu içeren bir bileşim olup, burada bileşim hastaya bir kemoterapi veya der ışın tedavisi döngüsü başlamadan 48 ila 24 saat önce parenteral olarak uygulanır, burada bileşim 1,0 g/100 mL ila 7,0 g/100 mL EPA ve 1,0 g/100 mL ila 7,0 g/100 mL DHA içerir.
2. İstem 1'e göre kullanıma yönelik bileşim olup, burada yan etkiler gastrointestinal yan etkiler, hematolojik yan etkiler, karaciğer ağırlığının azalması, nörotoksik yan etkiler, kalbi etkileyen yan etkiler, iltihaplı yan etkiler, ağırlık kaybı, immün savunma çalışmasının kısıtlanması, iltihapların azaltılması veya bunların bir kombinasyonundan meydana gelen gruptan seçilir.
3. Yukarıdaki istemlerden birine göre kullanıma yönelik bileşim olup, burada kanser hastalığı solid tümörler ve solid olmayan tümörlerden meydana gelen gruptan seçilir, burada solid tümörler tercihen kolorektal kanser, meme kanseri, pankreas kanseri, karaciğer kanseri, akciğer kanseri ve mide kanserinden meydana gelen gruptan seçilir.
4. Yukarıdaki istemlerden birine göre kullanıma yönelik bileşim olup, burada kemoterapi tercihen 5-floroürasil, gemsitabin, doksorubisin, paklitaksel, mitomisin, siklofosamid, epirubisin, arabinosilsitosin, tamoksifen, irinotekan, oksaliplatin, folinik asit, sisplatin, taksan, vinka alkaloid, epipodofilotoksin, sentetik alkaloid, sitarabin, nitrozoüre, dakarbazin, fludarabin, ifosamid, mitomisin C, tamoksifen veya bunların bir kombinasyonundan meydana gelen gruptan seçilen bir kemoterapötik içerir.
5. Yukarıdaki istemlerden birine göre kullanıma yönelik bileşim olup, burada kemoterapi 5-floroürasil içerir, burada kemoterapi tercihen FOLFOX veya FOLFIRI'dir.

6. Yukarıdaki istemlerden birine göre kullanıma yönelik bileşim olup, burada ışın tedavisi teleterapi ve brakiterapiden meydana gelen gruptan seçilir.
- 5 7. Yukarıdaki istemlerden birine göre kullanıma yönelik bileşim olup, burada bileşim orta zincirli yağ asitleri ve demir veya bunların bir kombinasyonundan meydana gelen gruptan seçilen tercih edilen başka katkı maddeleri içerir.
- 10 8. Yukarıdaki istemlerden birine göre kullanıma yönelik bileşim olup, burada bileşim 1,0 g/100 mL ila 4,0 g/100 mL EPA ve 1,0 g/100 mL ila 4,0 g/100 mL DHA içerir.
- 15 9. Yukarıdaki istemlerden birine göre kullanıma yönelik bileşim olup, burada bileşim ilave olarak kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü başlamadan önce 24 ve 1 saat arasında da uygulanır, burada bileşim tercihen bir kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü başlamadan 3 saat önce uygulanır.
- 20 10. Yukarıdaki istemlerden birine göre kullanıma yönelik bileşim olup, burada bileşimin uygulanması tekrarlanır, burada bileşim tercihen 2 ila 5 kez uygulanır.
- 25 11. Yukarıdaki istemlerden birine göre kullanıma yönelik bileşim olup, burada bileşim kemoterapi veya ışın tedavisinin her döngüsünden önce uygulanır.
- 30 12. Yukarıdaki istemlerden birine göre kullanıma yönelik bileşim olup, burada her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 5 mg ila 250 mg EPA, burada her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde tercihen 20 mg ila 80 mg EPA, burada her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde en çok tercihen 40 mg ila 60 mg EPA uygulanır ve burada her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 5 mg ila 250 mg DHA, burada her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde tercihen 20 mg ila 80 mg DHA, burada her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde en çok tercihen 40 mg ila 60 mg DHA uygulanır.

TARİFNAME
KEMOTERAPİ ÖNCESİNDE VEYA BAŞLAMASIYLA BİRLİKTE PARENTERAL
BALIK YAĞI/DHA +EPA UYGULAMASI

5 **Buluşun sahası**

Mevcut buluş, bir kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü başlamadan önce kanser hastalarına uygulamaya yönelik omega-3 yağ asitleri içeren bir bileşimin kullanımı ile ilgilidir. Bileşimin verilmesi ile terapinin etkinliği artırılmaktadır. Terapinin yan etkileri, 10 terapi verilerek önlenmekte veya hafifletilmektedir.

Buluşun altyapısı

Kanser hastalıkları, tüm dünyada en sık karşılaşılan ölüm nedenlerinden biridir. 15 Kadınlarda en sık karşılaşılan kanser hastalıkları meme kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanserdir. Erkekler özellikle prostat kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanser hastalıklarına yakalanmaktadır (Jemal et al. 2009; CA Cancer J Clin; 59(4): 225-49). Tüm kanser hastalıklarının ortak özelliği hücrenin meydana gelen değişiklikler nedeniyle kontrolsüz bir şekilde büyümesidir.

20 Kanser hastalığı, tümörün türü ve yeri ile hastalığın evresine bağlı olarak tümörün ameliyatla alınması, kemoterapi, ışın tedavisi, immünoterapi veya monoklonal antikolarla tedaviyi de içeren hedefe yönelik başka terapi biçimleriyle tedavi edilir. Kemoterapi ve ışın tedavisi esas olarak tek terapi olarak uygulanabilir. Ancak hastalığın evresine bağlı olarak sıklıkla birden fazla terapi biçimi bir arada uygulanmaktadır.

25 Örneğin genellikle önce tümör ameliyatla alınmakta ve ardından vücutta kalan kanser hücrelerini öldürmek amacı ile kemoterapi uygulanmaktadır. Örneğin daha sonra tümörün ameliyatla alınmasını kolaylaştırması için tümörün küçülmesi amacı ile önce ışın tedavisi uygulanabilir. Rektum, serviks, akciğer, meme, yemek borusu ve baş-boyun tümörlerinin tedavisinde kemoterapi ve ışın tedavisi birlikte ("radyokemoterapi") 30 uygulanır.

Kanserli hastaların terapi olanaklarının iyileşmesine rağmen hastalık pek çok vakada etiyolojik olarak iyileştirilememektedir. Terapi bazı durumlarda yalnızca hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilmektedir (Jemal et al. 2009; CA Cancer J Clin; 59(4): 225-49).

Kanser hastalıkları tedavisinde kullanılan kemoterapötikler ve sıklıkla uygulanan ışın 35 tedavisi, hastalarda yan etkilere neden olmaktadır (Ladewski et al. 2003; J Clin Oncol.

21(20):3859-66). Bunun sebebi, kemoterapötiklerin ve ışın tedavisinin etkisinin kanserli hücrelerle sınırlı olmamasıdır. Sağlıklı hücreler de zarar görmektedir. Başta mukoza hücreleri gibi yoğun bölünme etkinliği gösteren hücreler etkilenmektedir. Örneğin stomatit, mukozit, kusma ve ishal görülmektedir. Diğer yan etkileri kan yapıcı organları etkiler, sinir hücreleri de etkilenebilir.

Bir kanser tedavisi ile birlikte ortaya çıkan güçlü yan etkiler, hastayı zorlar ve kemoterapinin veya ışın tedavisinin hangi kapsamda veya hangi dozda uygulanabileceği konusunda belirleyicidir.

10

WO98/09621, EPA ve DHA da dahil olmak üzere farklı yağ asitlerinin sitotoksik etkilerini ve bunların kanser tedavisinde kemoterapi nedeniyle ortaya çıkan yan etkileri hafifletici etkisini tarif etmektedir. Ancak WO98/09621 somut dozaj şemasına ve özellikle de yağ asitlerinin uygulanması gereken zamana yönelik somut bir bilgi vermemektedir.

15

Operasyon sonrası kemoterapiye ek olarak operasyondan bir hafta öncesi ile operasyondan 2 hafta sonrası arasındaki sürede kanser hastalarının EPA ile takviye edilmesinin hastaların toplam sağkalımı üzerinde olumlu etkileri olabilir (Nutrition Volume 17, Number 6, 2001, S. 478-479). Ancak böyle bir dozaj şemasının uzun vadeli olarak planlanması gerekir ve ardından kısa süreli ve/veya spontane bir müdahaleye izin vermemektedir.

20

Sonuç olarak kanser tedavilerinde yan etkilerin ortaya çıkmasının önlenmesine veya bunların zayıflatılmasına yönelik bileşimler ve yöntemlere duyulan ihtiyaç devam etmektedir. Bunlar sayesinde hastaların tedaviye toleransı, tedavinin etkinliği ve hastalar tarafından kabul edilmesi iyileştirilebilir. Ayrıca kemoterapinin veya ışın tedavisinin etkinliğini artırmaya yönelik bileşimlere ve yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Etkinliğin artırılması, tedavi amacı ile uygulanacak dozların azaltılmasına ve böylece tedaviden kaynaklanan yan etkilerin azaltılmasına olanak sağlar.

25

30

Buluşun kısa açıklaması

Buluş, omega-3 yağ asitleri içeren bir bileşim ile ilgilidir. Bu bileşim, bir kanser hastasında kemoterapinin veya ışın tedavisinin etkinliğinin artırılması ve/veya

35

kemoterapi veya ışın tedavisinin neden olduğu yan etkilerin önlenmesi veya azaltılması amacıyla kullanılabilir, burada bileşim hastaya bir kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü başlamadan önce uygulanmalıdır.

5 **Sekiller**

Şekil 1: Bir kemoterapi döngüsü başlamadan önce EPA ve DHA (Omegaven®) içeren bir bileşim uygulamaya yönelik uygulama şemasıdır. Şekil, örnek olarak kolorektal kanser bulunan bir hastada 5-FU bazlı bir adjuvan kemoterapi döngüsü başlamadan ("3. gün") iki gün ("1. gün") ve bir gün ("2. gün") önce konsekütif intravenöz Omegaven® uygulamasını göstermektedir. Uygulanan kemoterapi şeması, FOLFOX şeması olarak adlandırılan şemadır. FOLFOX folinik asit, floroürasil ve oksaliptatin ilaçlarından meydana gelen bir kombinasyon tedavisidir. FOLFOX, kolon kanseri tedavisinde en sık kullanılan terapi şemasıdır. Kemoterapi ilaçlarının dozaj bilgileri, hastanın vücut yüzeyi alanına göre mg/m² cinsinden verilir. Omegaven®, hastanın vücut ağırlığı başına günde 2 mL/kg dozuyla verilir. Günler ve uygulanan bileşim ve ilaçlar şematik olarak gösterilmektedir ve kutucukların genişliği uygulama süresine karşılık gelmemektedir.

Şekil 2: Bir kemoterapi döngüsü başlamadan önce EPA ve DHA (Omegaven®) içeren bir bileşim uygulamaya yönelik uygulama şemasıdır, burada döngü başlangıcından 3 saat önce de uygulama yapılır. Şekil, örnek olarak kolorektal kanser bulunan bir hastada FOLFOX şemasına göre 5-FU bazlı bir adjuvan kemoterapi döngüsünün başladığı günde ("3. gün"), iki gün ("1. gün") ve bir gün ("2. gün") önce konsekütif intravenöz Omegaven® uygulamasını göstermektedir. Kemoterapi döngüsünün başladığı gün uygulama, döngü başlangıcından 3 saat ("-3h") önce yapılır ve en geç döngü başlangıcına bir saat kala ("-1 h") sona erer. Kemoterapi ilaçlarının dozaj bilgileri, hastanın vücut yüzeyi alanına göre mg/m² cinsinden verilir. Omegaven®, hastanın vücut ağırlığı başına günde 2 mL/kg dozuyla verilir. Günler ve uygulanan bileşim ve ilaçlar şematik olarak gösterilmektedir ve kutucukların genişliği uygulama süresine karşılık gelmemektedir.

Şekil 3: 12 döngü içeren bir kemoterapinin her döngüsü başlamadan önce EPA ve DHA (Omegaven®) içeren bir bileşim uygulamaya yönelik uygulama şemasıdır. Şekil, örnek olarak kolorektal kanser bulunan bir hastada FOLFOX şemasına göre 12 döngü

içeren 5-FU bazlı bir adjuvan kemoterapinin her döngüsünden iki gün ve bir gün önce konsektif intravenöz Omegaven® uygulamasını göstermektedir. Uygulama her döngü başlamadan önce yapılır. Bir kemoterapi döngüsü iki gündür. Döngünün arkasından bir sonraki kemoterapi döngüsüne kadar bir süre hastaya hiçbir kemoterapötik verilmeyerek tedaviye birkaç gün ara verilir. Bunun ardından ikinci kemoterapi döngüsü gelir. Omegaven® ikinci döngüden önce, tedaviye ara verilen sürede uygulanır. Omegaven® uygulama şeması 3. ila 11. (gösterilmeyen) döngüler için aynı şekilde gerçekleştirilir. Sonuç olarak Omegaven® kemoterapinin ilgili döngüsü başlamadan iki ve bir gün önce uygulanır. Uygulamanın döngü başlangıcından önce olması ve uygulamanın ilgili döngüden önceki döngü içinde olmaması kaydıyla prensip olarak uygulama şemasında farklılıklar olabilir. Kemoterapinin on ikinci (son) döngüsünden önceki uygulama yukarıda 1. ila 11. döngü için tarif edildiği gibi gerçekleştirilir. Günler ve uygulanan bileşim ve ilaçlar şematik olarak gösterilmektedir ve kutucukların genişliği uygulama süresine karşılık gelmemektedir.

15

Şekil 4: DHA ve EPA'nın ekspozür sonrası HT-29 hücrelerinin sağkalımı üzerindeki etkisidir. Şekil, 20 µM ila 100 µM DHA (A) veya EPA (B) ile iki günlük bir ön tedavinin ardından 0 Gy (beyaz sütun), 2 Gy (açık gri sütun), 4 Gy (orta gri sütun) veya 6 Gy (siyah sütun) ile ekspozür sonrası HT-29 hücrelerinin sağkalımını göstermektedir. Değerler, ortalama değerler (%) ± tedavi edilmeyen kontrollere (grup başına 6) göre standart sapma olarak belirtilmiştir. 0 Gy ile karşılaştırıldığında *P < 0,05; tedavi edilmeyen kontrolle karşılaştırıldığında § P < 0,05.

20

Buluşun detaylı açıklaması

25

Buluş ekli istemlerle tanımlanmaktadır.

Tanımlar:

30

Uygulama terimi, enteral ve parenteral uygulamayı içerir.

Enteral uygulama, örneğin oral yolla alma veya translanazal, gastral veya jejunal sondalar ile bağırsak üzerinden uygulamayı tanımlar.

35

Parenteral uygulama, mevcut buluşa göre bağırsak atlanarak uygulama anlamına

gelir. Buna örneğin intravenöz enjeksiyon veya infüzyon ve intraarteriyel enjeksiyon veya infüzyon dahildir. **Intraarteriyel** bir atardamara yapılan uygulama ve **intravenöz** bir toplardamara yapılan uygulama anlamına gelir. Enjeksiyon, şırınga ile uygulamayı içerir. Normalde bu bolus şeklinde olur. Şırınga pompaları ile sürekli enjeksiyon da mümkündür. Infüzyon, bileşimin örneğin bir periferik veya santral venöz kateter üzerinden sürekli damarda uygulanmasını tanımlar. **Transdermal** uygulama (cilt üzerinden uygulama) da dahildir.

Kemoterapi, kanser hastalıklarının ilaçla tedavisi anlamına gelir. Kemoterapi, **kemoterapötikler** denen kanser hastalıklarının tedavisine yönelik bir veya daha fazla ilaç içerebilir. Aynı zamanda veya farklı zamanlarda uygulanan ilaçların bir kombinasyonu uygulanabilir. Kanser hastalıklarının ilaçla tedavisine yönelik kullanılan kemoterapötiklerin bazıları ağır otoimmün hastalıklar gibi başka hastalıkların tedavisine yönelik olarak da kullanılır.

15

FOLFOX, kolorektal kanserin kemoterapisine yönelik olarak kullanılan ve oksaliptatin, folinik asit (lökovorin) ve floroürasil (5-FU) ilaçlarını içeren bir kemoterapi şemasıdır.

FOLFIRI de yine kolorektal kanserin kemoterapisine yönelik olarak kullanılan ve folinik asit (lökovorin), floroürasil (5-FU) ve irinotekan ilaçlarını içeren bir kemoterapi şemasıdır.

Işın tedavisi, gama ışını, röntgen ışını ve elektronlar gibi iyonizan ışın uygulamasını içerir. Kanser hastalarının tedavisine yönelik olarak nötronların, protonların ve ağır iyonların uygulanması da buna dahildir. Bir ışın tedavisi, örneğin teleterapi veya brakiterapi biçiminde gerçekleştirilebilir. "Bir ekspozür uygulama" veya "ekspozürün uygulanması" mevcut buluşa göre "radyoterapi uygulama" ifadesiyle aynı anlamda kullanılabilir.

Mevcut buluşa göre **döngü**, bir hastaya bir ekspozür, bir kemoterapötik, birden fazla kemoterapötik veya bunların bir kombinasyonunun uygulandığı süre anlamına gelir. Bir seferde ekspozür, bir kemoterapötik, birden fazla kemoterapötik veya bunların bir kombinasyonunun uygulanması halinde döngü, bir seferde uygulamanın başlangıcından bir seferde uygulamanın bitişine kadar olan süreyi kapsar.

Bir ekspozür, bir kemoterapötik, birden fazla kemoterapötik veya bir kombinasyon birbirini takip eden günlerde uygulanırsa bu durumda döngü, birinci uygulamanın başlangıcından son uygulamanın bitişine kadar olan süreyi kapsar. Ekspozür, bir kemoterapötik, kemoterapötikler veya bunların bir kombinasyonu aynı zamanda veya farklı zamanlarda uygulanabilir ve münferit olarak veya kombinasyon halinde tekrarlanabilir. Hastanın bir ekspozür, bir kemoterapötik, kemoterapötikler veya bunların bir kombinasyonunu takip eden gün ne ekspozür ne de kemoterapötik veya birden fazla kemoterapötik alması halinde döngü son uygulama bittiğinde biter.

10

Döngünün ardından tedaviye bir süre ara verilir. Bunun özelliği tedaviye ara verilen sürede hastaya ekspozür ve kemoterapi uygulanmamasıdır.

Tedaviye verilen arayı bir veya daha fazla döngü takip edebilir. Sonuç olarak kemoterapi veya ışın tedavisi bir veya daha fazla döngü içerebilir.

15

Bir kemoterapinin veya ışın tedavisinin **ilk döngüsünün başlangıcı**, bir hastanın belirli bir kemoterapi veya belirli bir ışın tedavisi görmeye başladığı zaman olabilir, başka bir deyişle hastaya ilk kez bir ekspozür, bir kemoterapötik, birden fazla kemoterapötik veya bunların bir kombinasyonunun uygulanmaya başladığı zaman olabilir. **Bir döngünün başlangıcı**, bir ekspozür, bir kemoterapötik, birden fazla kemoterapötik veya bunların bir kombinasyonunun uygulanmaya başladığı zamandır. Ekspozür, bir kemoterapötik ve birden fazla kemoterapötik grubu arasından birden fazla elemanın uygulanması halinde döngü, uygulanan birinci elemanın uygulanmasıyla başlar ve uygulanan sonuncu elemanın uygulanmasıyla biter.

20

25

Mevcut buluşa göre **solid tümörler**, kan yapıcı organlardan türemeyen tümörleri kapsar. Solid tümörler, katı ve her şeyden önce sınırlı bir yerde bulunan tümörlerdir. Bu terim, tümörün metastaz denen başka organlara yayılmasını da kapsar. Solid tümörler benign veya malign olabilir. Bir hastada malign solid tümör ortaya çıkıyorsa bu hasta kanserlidir. Tüm solid tümör türleri buna dahildir. Tercih edilen solid tümörler kolorektal kanser, meme kanseri, pankreas kanseri, karaciğer kanseri, akciğer kanseri ve mide kanseridir. Son derece tercih edileni kolorektal kanserdir.

30

Mevcut buluşa göre **solid olmayan tümörler** terimi, kan yapıcı organlardaki kanser

35

türlerini kapsar. Bu terim metastaz denen başka organlara yayılmaları da kapsar. Solid olmayan tümörler arasında akut miyeloid lösemi (AML, akut lenfatik olmayan lösemi (ANLL) olarak da adlandırılır), kronik miyeloid lösemi (CML), akut lenfatik lösemi (ALL), kronik lenfatik lösemi (CLL) de dahil lösemiler ve Hodgkin lenfoma ve Hodgkin olmayan lenfoma da dahil lenfoma bulunur.

Kolorektal kanser, kolon ve/veya rektum karsinomlarını kapsar. Kolorektal kanserin metastaz denen başka organlara yayılmaları da buna dahildir.

10 Mevcut buluşa göre **etkinliğin artırılması**, bir kemoterapinin veya ışın tedavisinin etkinliğinin yükseltilmesi anlamına gelir. Aynı dozajda artırılmış etkinlikle kemoterapi veya ışın tedavisi tümör üzerinde daha büyük bir etki yapar. Bu da tümör büyümesi, tümör hacmi veya tümör hücresi metastazı gibi parametrelerin veya bunların kombinasyonlarının olumlu etkilenmesine yol açabilir. Bir kemoterapinin veya ışın tedavisinin etkinliğinin artırılması örneğin tümör hacminin büyük ölçüde azalmasına yol açabilir. Etkinliğin artırılması aynı şekilde tümör hacminin uzun süre sabit kalmasına veya tümörün etkinliğin artırılmadığı durumdakine göre daha düşük hızla veya daha az büyümesine yol açabilir. Bir kemoterapinin veya ışın tedavisinin etkinliğinin yükseltilmesi, terapi dozajının daha düşük tutulmasına rağmen tümör üzerindeki etkinin 15 etkinlik artırılmasa daha yüksek bir dozajın tümör üzerinde sahip olacağı etkinin aynısı olmasına yol açabilir. Etkinliğin yükselmesinin sebebi, hücrelerin kemoterapi duyarlılığının yükselmesi olabilir.

Kemoterapi duyarlılığı terimi, tıpta kanser hücrelerinin büyümeyi önleyici sitostatiklere karşı hassasiyetini tanımlar. Kanser hücrelerinin kemoterapi duyarlılığı genellikle kemoterapinin başarısında belirleyici rol oynayan etmenlerden biridir.

Mevcut buluşa göre **Yan etkilerin önlenmesi**, genellikle tedaviden kaynaklanan bir veya daha fazla yan etkinin ortaya çıkmasının engellenmesi anlamına gelir. **Yan etkilerin azaltılması**, yan etkilerin zayıflatılması, başka bir deyişle yan etkinin daha az belirginlikle ortaya çıkması veya daha kısa süreyle ortaya çıkması anlamına gelir. Uzman kişi, bir tedaviden kaynaklanabilecek yan etkileri ve bunların ne şekilde belirginlik gösterebileceğini bilir.

Yan etkiler, bir ilacın veya tedavi biçiminin istenen asıl etkisinin yanında ortaya çıkan etkilerdir. Yan etkiler, ters ilaç reaksiyonları olarak da adlandırılır.

- 5 Kanser hastalarının tedavisine yönelik kemoterapinin yan etkileri arasında şunlar bulunur: gastrointestinal yan etkiler (örneğin ağız kuruluğu, ağız iltihabı, mide-bağırsak kanalında mukozada iltihaplı değişiklikler (mukozit), ishal), hematolojik yan etkiler (örneğin anemi, trombopeni, nötropeni, lökopeni, mielosüpresyon, vücudun kendi immün savunmasında bozukluğu, kan pıhtılaşması bozukluğu), karaciğer ağırlığının azalması, nörotoksik yan etkiler (örneğin sinirlerin hasar görmesi, dokunma hassasiyeti veya duyarlılık bozukluğu), kalbi etkileyen yan etkiler örneğin miyokard rahatsızlıkları (kardiyomiyopati), iltihap yapıcı yan etkiler, ağırlık kaybı, immün savunma çalışmasının kısıtlanması, saç kaybı, yorgunluk, bulantı, kusma veya bunların bir kombinasyonu.
- 10
- 15 Işın tedavisinde gözlenen yan etkiler arasında şunlar bulunur: Yorgunluk; iştahsızlık, bitkinlik, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, ağız ve gırtlak mukozası hasarı, sindirim sistemi mukozası hasarı, mesane hasarı.

- Omega-3 yağ asitleri**, çoklu doymamış yağ asitleridir, burada yağ asidinin son çift bağı
- 20 Omega-3 konumunda, başka bir deyişle karboksil ucundan bakıldığında sondan üçüncü C-C bağındadır. Buluşa göre bileşimin içerdiği **omega-3 yağ asitleri** bitkisel veya hayvansal menşeli olabilir, yağ asitleri örneğin su yosunlarından veya balıktan elde edilebilir. **Uzun zincirli** ve **çok uzun zincirli** omega-3 yağ asitleri tercih edilir. Özellikle tercih edilen **omega-3 yağ asitleri**, eikozapentaenoik asit (EPA) ve
- 25 dokozahekzaenoik asit (DHA) veya bunların bir kombinasyonudur.

- Uzun zincirli omega-3 yağ asitleri** 12-17 karbon atomlu zincir uzunluklarına sahiptir. **Çok uzun zincirli omega-3 yağ asitleri** (very long chain fatty acids, VLCFA) 18-26 karbon atomlu zincir uzunluklarına sahiptir. VLCFA'lara örnek olarak linoleik asit,
- 30 eikozapentaenoik asit ve dokozahekzaenoik asit verilebilir.

Eikozapentaenoik asit (EPA) veya (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eikoza-5,8,11,14,17-pentaenoik asit, omega-3 yağ asitleri sınıfından kimyasal formülü $C_{20}H_{30}O_2$ olan çoklu doymamış bir yağ asididir.

Dokozahekzaenoik asit (DHA) veya (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-dokoza-4,7,10,13,16,19-hekzaenoik asit, omega-3 yağ asitleri sınıfından kimyasal formülü $C_{22}H_{32}O_2$ olan çoklu doymamış bir yağ asididir.

5

Balık yağı, balıktan elde edilmiş, omega-3 yağ asitleri içeren yağ anlamına gelir. Balık yağı, örneğin açık deniz balıkları gibi deniz balıklarından elde edilir. **Yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı** olarak insanda parenteral uygulamaya yönelik uygun balık yağı adlandırılır.

10

Orta zincirli trigliseritler (medium chain trigliserites, MCT), orta uzunlukta (6 ila 12 C atomu uzunluğunda) yağ asidi radikalleri içeren trigliseritlerdir. MCT'ye örnek olarak kapron asidi (C6), kaprilik asit (C8), kaprik asit (C10) ve laurik asit (C12) veya bunların bir kombinasyonu verilebilir.

15

Mevcut buluşa göre **demir**, parenteral uygulamaya uygun bir demir tuzu anlamına gelir. Ayrıca karbonhidrat bir kabuğa sahip polimer bir demir(III)-oksit-hidroksit çekirdekten meydana gelen yüksek moleküler demir bileşikleri dahildir. Örnek olarak demir sitrat, demir dekstran, demir sülfat, demir karboksimaltoz, demir(II)-klorür, demir hidrojenaspartat, demir(II)-iyodid, demir oksit, demir(III)-fosfat, demir(III)-sodyum-glukonat kompleksi, demir-sakkaroz kompleksi ve demir sakkarat kompleksi.

20

Konsekütif uygulama, birbirini takip eden iki veya daha fazla günde uygulama anlamına gelir. Konsekütif uygulama örneğin birbirini takip eden 2, 3 veya 4 günde gerçekleşebilir. Birbirini takip eden iki uygulama arasında 24 saat, 24 saatten daha fazla veya daha az olabilir. Birbirini takip eden iki uygulama arasında örneğin 5 ila 42 saat, 10 ila 38 saat veya 12 ila 36 saat olmak üzere 0 ila 48 saat olabilir. Örneğin uygulama bir gün sabah, ertesi günde öğlen veya akşam gerçekleşebilir. Birbirini takip eden iki uygulama arasında en fazla tercihen 24 saat, özellikle tercihen 22 ila 26 saat olmak üzere 20 ila 28 saat olabilir. Aynı şekilde uygulama bir gün akşam ve ertesi gün sabah veya öğlen gerçekleşebilir. Birbirini takip eden birden fazla günde konsekütif uygulama yapılması, aynı gün birden fazla uygulama yapılamayacağı anlamına gelmez. Bileşim günde bir kez, iki kez, üç kez, dört kez veya beş kez uygulanabilir.

30

35 Mevcut buluş, omega-3 yağ asitleri içeren bir bileşimin bir kanser hastasında

kemoterapinin veya ışın tedavisinin etkinliğini artırmaya yönelik olarak kullanılabileceği bilgisini esas alır. Bileşim aynı zamanda bir kanser hastasında kemoterapi veya ışın tedavisinin neden olduğu yan etkileri önlemeye veya azaltmaya yönelik olarak da kullanılabilir.

5

Bileşim en azından EPA ve DHA omega-3 yağ asitlerini içerir. Bileşim başka omega-3 yağ asitleri de içerebilir. Aynı zamanda uzun zincirli veya çok uzun zincirli omega-3 yağ asitleri içeren bir bileşim tercih edilir. Bileşim bir veya daha fazla farklı **omega-3 yağ asitleri** içerebilir. "Omega-3 yağ asitleri" çoğul olarak anıldığında aksi belirtilmediği sürece bir veya daha fazla omega-3 yağ asidi içerebilir. "Omega-3 yağ asitleri" tekil olarak anıldığında aksi belirtilmediği sürece bir veya daha fazla omega-3 yağ asidi içerebilir.

10

Bileşim MCT'ler, demir veya bunların bir kombinasyonu gibi başka tercih edilen katkı maddeleri içerebilir.

15

Bileşim bir emülsiyon olabilir.

Bileşim parenteral olarak ve en tercihen intravenöz olarak uygulanır.

20

Buluşçular şaşırtıcı bir şekilde terapinin bir döngüsü öncesinde EPA ve DHA gibi omega-3 yağ asitleri içeren bir bileşimin uygulanması halinde kemoterapi veya ışın tedavisinin etkinliğinin arttığını bulmuştur. Aynı zamanda terapi döngüsü sırasında veya döngü bittikten sonra ilave uygulama yapılması da mümkündür. Kemoterapi veya ışın tedavisinin etkinliği özellikle de bileşimin parenteral uygulanması halinde artmaktadır. Etkinlikteki artış, kanser hücrelerinde ortaya çıkmaktadır.

25

Buluşçular aynı zamanda bileşimin terapi döngüsü başlamadan önce uygulanmasının şaşırtıcı bir şekilde kemoterapi veya ışın tedavisinin neden olduğu yan etkilerin önlenmesine veya azaltılmasına yol açtığını bulmuştur. Buluşa göre bileşimin parenteral uygulanması halinde kemoterapi veya ışın tedavisinin neden olduğu yan etkiler özellikle etkin bir şekilde önlenmekte veya azaltılmaktadır.

30

Buluşa esas teşkil eden mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak muhtemelen omega-3 yağ asitlerinin bir kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü başlamadan önce

35

örneğin intravenöz olmak üzere özellikle de parenteral uygulanması sayesinde bunların hücre zarı bünyesinde daha iyi barındırılmasından dolayıdır. Bu durumda döngü başlangıcında sağlıklı hücrelerin hücre zarlarında önceden tercihen EPA ve/veya DHA olmak üzere omega-3 yağ asitleri bulunmakta ve bunlar burada kemoterapötiklerin veya ekspozürün toksisitesine karşı etki yaparak bunların yan etkilerini önleyebilmekte veya azaltabilmektedir. Kemoterapötiklerin veya ışın tedavisinin tümör hücrelerindeki etkisinin zayıflaması gözlenmemektedir. Bileşimin koruyucu etkisi sağlıklı hücrelerde ortaya çıkmaktadır.

10 Buluşçular, bileşimin bir kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü öncesinde uygulanması sayesinde EPA ve/veya DHA gibi omega-3 yağ asitlerinin avantaj sağlayacak şekilde önceden vücutta bulunduğunu ve hücre zarları içine yerleştiğini bulmuştur.

15 Parenteral uygulama sayesinde avantaj sağlayacak şekilde EPA ve/veya DHA gibi omega-3 yağ asitleri yüksek dozda uygulanabilmektedir. İntravenöz uygulama sayesinde omega-3 yağ asitleri hızlı bir şekilde hücre zarı içine yerleşebilmekte, intestinal emilimle kayıplar ortaya çıkmamaktadır. Bu nedenle buluşa göre bileşim, düşük miktarlarda dahi yan etkilerin önlenmesi veya azaltılması ve kemoterapi veya ışın tedavisinin etkinliğinin artırılmasına yönelik etkisini hızlı bir şekilde göstermektedir.

20 Buluşa göre bileşim bir kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsünden ancak 48 saat ila 24 saat önce uygulanır. Hatta örneğin bileşimin döngü başlangıcından ancak üç saat önce uygulanması halinde dahi hızlı ve doğrudan temin sayesinde bileşimin etkisinin tam olması sağlanır. Birkaç hafta boyunca uzun süreli bir takviye gerekmez. Ancak birbirini takip eden iki veya daha fazla konsekütif olarak verilmesi DHA ve EPA gibi omega-3 yağ asitlerinin hücre zarına yerleşmesini artırabilmektedir. Bileşim, döngü başlangıcından önce vermeye ilave olarak döngü sırasında ve/veya sonrasında da uygulanabilmektedir.

30 Buluşa gören bileşimin uygulanması halinde EPA ve DHA gibi omega-3 yağ asitleri, önceki teknikten bilinen, kemoterapi veya ışın tedavisi başlarken veya başladıktan sonra uygulanan bileşimlerin aksine avantaj sağlayacak şekilde kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü öncesinde mevcut olmaktadır.

35 Buluş, EPA ve/veya DHA gibi omega-3 yağ asitleri içeren ve bir kanser hastasında kemoterapi veya ışın tedavisinin etkinliğini artırmaya ve/veya kemoterapi veya ışın

tedavisinin neden olduğu yan etkileri önlemeye veya azaltmaya yönelik olarak kullanılan bir bileşim ile ilgilidir.

5 Buluşa göre bileşim hastaya bir kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü başlamadan önce uygulanır.

Bileşim, döngü başlamadan önce uygulamaya ilave olarak döngü sırasında veya döngüden sonra da uygulanabilir.

10 Uygulama sürekli veya intermitan gerçekleştirilebilir.

Uygulama parenteral gerçekleştirilebilir. Parenteral uygulama tercihen intravenöz olarak gerçekleştirilir. İntravenöz uygulama sürekli infüzyon veya bolus uygulaması şeklinde gerçekleştirilebilir.

15

Bileşim, intravenöz uygulama her bir kg vücut ağırlığı başına saatte 0,05 mL ila 5,0 mL olacak veya bunu aşmayacak şekilde uygulanabilir. İntravenöz uygulama örneğin her bir kg vücut ağırlığı başına saatte 0,1 mL ila 5,0 mL, 0,5 mL ila 5,0 mL, 1,0 mL ila 5,0 mL, 1,5 mL ila 5,0 mL, 2,0 mL ila 5,0 mL, 2,5 mL ila 5,0 mL, 3,0 mL ila 5,0 mL, 3,5 mL
20 ila 5,0 mL, 4,0 mL ila 5,0 mL veya 4,5 mL ila 5,0 mL olabilir veya bunu aşmaz. İntravenöz uygulama her bir kg vücut ağırlığı başına saatte 5,0 mL ila 0,05 mL, 4,5 mL ila 0,05 mL, 4,0 mL ila 0,05 mL, 3,5 mL ila 0,05 mL, 3,0 mL ila 0,05 mL, 2,5 mL ila 0,05 mL, 2,0 mL ila 0,05 mL, 1,5 mL ila 0,05 mL, 1,0 mL ila 0,05 mL veya 0,5 mL ila 0,05 mL olabilir veya bunu aşmaz.

25

İntravenöz uygulama tercihen uygulama her bir kg vücut ağırlığı başına saatte 0,5 mL ila 3,5 mL, daha tercihen 1,0 mL ila 3,0 mL, 1,5 mL ila 2,5 mL, en çok tercihen her bir kg vücut ağırlığı başına saatte 2,0 mL olacak veya bunu aşmayacak şekilde gerçekleştirilir. Aynı şekilde her bir kg vücut ağırlığı başına saatte 0,3 ila 0,5 mL olan
30 veya bunu aşmayan bir intravenöz uygulama tercih edilir.

Buluşa göre bileşim hastaya kemoterapi veya ışın tedavisinin birinci döngüsü başlamadan önce uygulanabilir. Tercih edilen bir düzenlemede buluşa göre bileşim, kemoterapi veya ışın tedavisinin bir döngüsü başlamadan önce olmak üzere birden

fazla döngüden önce uygulanır. Bileşimin her döngüden önce uygulanması özellikle tercih edilir.

5 Buluşa göre bileşimin kemoterapinin veya ışın tedavisinin etkinliğinin artırılmaya ve/veya kemoterapinin veya ışın tedavisinin neden olduğu yan etkileri önlemeye veya azaltmaya yönelik kullanımı prensip olarak belirli yan etkilerle sınırlı değildir.

10 Buluşa göre bileşim, kemoterapinin veya ışın tedavisinin etkinliğini artırmaya ve/veya kemoterapinin veya ışın tedavisinin neden olduğu yan etkileri önlemeye veya azaltmaya yönelik kullanılır, burada yan etkiler tercihen gastrointestinal yan etkiler, hematolojik yan etkiler, karaciğer ağırlığının azalması, nörotoksik yan etkiler, kalbi etkileyen yan etkiler, iltihap yapıcı yan etkiler, ağırlık kaybı, immün savunma çalışmasının kısıtlanması, iltihapların azaltılması veya bunların bir kombinasyonundan meydana gelen gruptan seçilir.

15 Buluşa göre bileşim son derece tercihen kolorektal kanser kemoterapisinde veya ışın tedavisinde ortaya çıkan yan etkilerin önlenmesine veya azaltılmasına yönelik kullanılır.

20 Bir kanser hastasında kemoterapinin veya ışın tedavisinin etkinliğinin artırılmasında ve/veya kemoterapinin veya ışın tedavisinin neden olduğu yan etkilerin önlenmesinde veya azaltılmasında kullanıma yönelik buluşa göre bileşim prensip olarak belirli kanser hastalıklarıyla sınırlı değildir.

25 Bileşim, solid veya solid olmayan tümör hastalıklarında uygulanabilir.

Tercih edilen solid tümörler kolorektal kanser, meme kanseri, pankreas kanseri, karaciğer kanseri, akciğer kanseri ve mide kanserinden meydana gelen gruptan seçilir. Bir kolorektal kanser hastasında kullanıma yönelik bileşim son derece tercih edilir.

30 Buluşa göre bileşim, kemoterapinin her biçiminde uygulanabilir.

35 Kemoterapide 5-floroürasil, gemitabin, doksorubisin, paklitaksel, mitomisin, siklofosamid, epirubisin, arabinosilsitosin, tamoksifen, irinotekan, oksaliplatin, folinik asit, sisplatin, taksan, vinka alkaloidi, epipodofilotoksin, sentetik alkaloid, sitarabin, nitrozoüre, dakarbazin, fludarabin, ifosfamid, mitomisin C, tamoksifen veya bunların bir

kombinasyonundan meydana gelen gruptan seçilen bir kemoterapötik kullanılabilir. Kemoterapi, yukarıda belirtilenlerden farklı ve/veya başka kemoterapötikler de içerebilir.

- 5 Bileşim özellikle de hastanın kemoterapi veya ışın tedavisi yanında başka ilaçlar ve/veya enteral veya parenteral besinler alması halinde kullanılabilir.

- 10 Buluşa göre bileşim tercihen 5-floroürasil (5-FU) içeren bir kemoterapide kemoterapinin veya ışın tedavisinin etkinliğinin artırılmasında ve/veya kemoterapinin veya ışın tedavisinin neden olduğu yan etkilerin önlenmesinde veya azaltılmasında kullanıma yönelik uygulanır, burada kemoterapi tercihen FOLFOX veya FOLFIRI'dir.

Işın tedavisi, teleterapi ve brakiterapiden meydana gelen gruptan seçilebilir.

- 15 Buluşa göre bileşim, hastanın kemoterapi ve ışın tedavisi görmesi halinde de kullanılabilir. Kemoterapi ve ışın tedavisi döngüsünün aynı zamanda başlamaması durumunda buluşa göre bileşim tercihen iki döngüden daha önce başlayandan önce uygulanmalıdır.

- 20 Buluşa göre bileşim 0,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL EPA içerebilir. Bileşim 1 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL EPA, 1,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL EPA, 2 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL EPA, 2,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL EPA, 3 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL EPA, 3,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL EPA, 4 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL EPA, 4,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL EPA, 5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL EPA, 5,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL EPA, 6 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL EPA, 6,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL EPA, 7 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL EPA, 7,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL EPA, 8 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL EPA, 8,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL EPA, 9 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL EPA veya 9,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL EPA içerebilir.

- 30 Bileşim 0,5 g/100 mL ila 9,5 g/100 mL EPA, 0,5 g/100 mL ila 9 g/100 mL EPA, 0,5 g/100 mL ila 8,5 g/100 mL EPA, 0,5 g/100 mL ila 8 g/100 mL EPA, 0,5 g/100 mL ila 7,5 g/100 mL EPA, 0,5 g/100 mL ila 7 g/100 mL EPA, 0,5 g/100 mL ila 6,5 g/100 mL EPA, 0,5 g/100 mL ila 6 g/100 mL EPA, 0,5 g/100 mL ila 5,5 g/100 mL EPA, 0,5 g/100 mL ila 5 g/100 mL EPA, 0,5 g/100 mL ila 4,5 g/100 mL EPA, 0,5 g/100 mL ila 4 g/100 mL EPA, 0,5 g/100 mL ila 3,5 g/100 mL EPA, 0,5 g/100 mL ila 3 g/100 mL EPA, 0,5 g/100

mL ila 2,5 g/100 mL EPA, 0,5 g/100 mL ila 2 g/100 mL EPA, 0,5 g/100 mL ila 1,5 g/100 mL EPA veya 0,5 g/100 mL ila 1,0 g/100 mL EPA içerebilir.

Bileşim tercihen 1,0 g/100 mL ila 7,0 g/100 mL EPA içerir. 1,0 g/100 mL ila 4,0 g/100 mL EPA içeren bir bileşim son derece tercih edilir.

Bileşim 0,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL DHA içerebilir. Bileşim 1 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL DHA, 1,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL DHA, 2g/100 mL ila 10,0 g/100 mL DHA, 2,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL DHA, 3 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL DHA, 3,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL DHA, 4 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL DHA, 4,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL DHA, 5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL DHA, 5,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL DHA, 6 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL DHA, 6,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL DHA, 7 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL DHA, 7,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL DHA, 8 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL DHA, 8,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL DHA, 9 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL DHA veya 9,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL DHA içerebilir.

Bileşim 0,5 g/100 mL ila 9,5 g/100 mL DHA, 0,5 g/100 mL ila 9 g/100 mL DHA, 0,5 g/100 mL ila 8,5 g/100 mL DHA, 0,5 g/100 mL ila 8 g/100 mL DHA, 0,5 g/100 mL ila 7,5 g/100 mL DHA, 0,5 g/100 mL ila 7 g/100 mL DHA, 0,5 g/100 mL ila 6,5 g/100 mL DHA, 0,5 g/100 mL ila 6 g/100 mL DHA, 0,5 g/100 mL ila 5,5 g/100 mL DHA, 0,5 g/100 mL ila 5 g/100 mL DHA, 0,5 g/100 mL ila 4,5 g/100 mL DHA, 0,5 g/100 mL ila 4 g/100 mL DHA, 0,5 g/100 mL ila 3,5 g/100 mL DHA, 0,5 g/100 mL ila 3 g/100 mL DHA, 0,5 g/100 mL ila 2,5 g/100 mL DHA, 0,5 g/100 mL ila 2 g/100 mL DHA, 0,5 g/100 mL ila 1,5 g/100 mL DHA veya 0,5 g/100 mL ila 1,0 g/100 mL DHA içerebilir.

Bileşim tercihen 1,0 g/100 mL ila 7,0 g/100 mL DHA içerir. 1,0 g/100 mL ila 4,0 g/100 mL DHA içeren bir bileşim son derece tercih edilir.

Buluşa göre bileşim 5 g/100 mL ila 50 g/100 mL yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı içerebilir. Bileşim 10 g/100 mL ila 50 g/100 mL yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 15 g/100 mL ila 50 g/100 mL yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 20 g/100 mL ila 50 g/100 mL yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 25 g/100 mL ila 50 g/100 mL yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 30 g/100 mL ila 50 g/100 mL yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 35 g/100 mL ila 50 g/100 mL yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 40 g/100 mL ila 50 g/100 mL yüksek düzeyde saflaştırılmış

balık yağı veya 45 g/100 mL ila 50 g/100 mL yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı içerebilir. Bileşim 5 g/100 mL ila 45 g/100 mL yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 5 g/100 mL ila 40 g/100 mL yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 5 g/100 mL ila 35 g/100 mL yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 5 g/100 mL ila 30 g/100 mL yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 5 g/100 mL ila 25 g/100 mL yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 5 g/100 mL ila 20 g/100 mL yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 5 g/100 mL ila 15 g/100 mL yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı veya 5 g/100 mL ila 10 g/100 mL yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı içerebilir. 10 g/100 mL ila 40 g/100 mL yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, örneğin 15 g/100 mL ila 35 g/100 mL yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı içeren bir bileşim tercih edilir.

Bileşim EPA, DHA veya bunların bir kombinasyonunu içerebilir.

Buluşa göre bileşim olarak Omegaven® (Fresenius Kabi) kullanılması tercih edilir.

15

Bileşim Omega-3 yağ asitleri yanında başka katkı maddeleri de içerebilir. Buluşa göre bileşim, tercih edilen şekilde orta zincirli yağ asitleri (MCT) veya demir veya bunların bir kombinasyonu arasından seçilen başka katkı maddeleri içerir. Buluşçular şaşırtıcı bir şekilde bileşime MCT ve/veya demir katılmasının buluşa göre bileşimin içerdiği omega-3 yağ asitleri ile bileşimin etkinliğini daha da artıran sinerjik bir etki sağladığını bulmuştur.

20

Buluşa göre bileşim 5 g/100 mL ila 50 g/100 mL MCT içerebilir.

25

Bileşim 10 g/100 mL - 50 g/100 mL MCT, 15 g/100 mL - 50 g/100 mL MCT, 20 g/100 mL - 50 g/100 mL MCT, 25 g/100 mL - 50 g/100 mL MCT, 30 g/100 mL - 50 g/100 mL MCT, 35 g/100 mL - 50 g/100 mL MCT, 40 g/100 mL - 50 g/100 mL MCT veya 45 g/100 mL - 50 g/100 mL MCT içerebilir. Bileşim 5 g/100 mL - 45 g/100 mL MCT, 5 g/100 mL - 40 g/100 mL MCT, 5 g/100 mL - 35 g/100 mL MCT, 5 g/100 mL - 30 g/100 mL MCT, 5 g/100 mL - 25 g/100 mL MCT, 5 g/100 mL - 20 g/100 mL MCT, 5 g/100 mL - 15 g/100 mL MCT veya 5 g/100 mL - 10 g/100 mL MCT içerebilir. 10 g/100 mL - 40 g/100 mL MCT, örneğin 15 g/100 mL - 35 g/100 mL MCT içeren bir bileşim tercih edilir.

30

35

Buluşa göre bileşim 0,1 mg/100 mL - 0,5 mg/100 mL demir içerebilir. Bileşim 0,15 mg/100 mL - 0,5 mg/100 mL demir, 0,2 mg/100 mL - 0,5 mg/100 mL demir, 0,25

- mg/100 mL - 0,5 mg/100 mL demir, 0,3 mg/100 mL - 0,5 mg/100 mL demir, 0,35 mg/100 mL - 0,5 mg/100 mL demir, 0,4 mg/100 mL - 0,5 mg/100 mL demir veya 0,45 mg/100 mL - 0,5 mg/100 mL demir içerebilir. Bileşim 0,1 mg/100 mL - 0,45 mg/100 mL demir, 0,1 mg/100 mL - 0,4 mg/100 mL demir, 0,1 mg/100 mL - 0,35 mg/100 mL demir, 5 0,1 mg/100 mL - 0,3mg/100 mL demir, 0,1 mg/100 mL - 0,25 mg/100 mL demir, 0,1 mg/100 mL - 0,2 mg/100 mL demir, 0,1 mg/100 mL - 0,15 mg/100 mL demir içerebilir. 0,15 mg/100 mL - 0,45 mg/100 mL demir, örneğin 0,2 mg/100 mL - 0,4 mg/100 mL demir içeren bir bileşik tercih edilir.
- 10 Bileşim bir kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü başlamadan önce uygulanır. Bileşim bir kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü başlamadan son derece tercihen 48 ila 24 saat önce uygulanır, tercihen döngü başlamadan önce 72 ila 24 saat önce olmak üzere bileşim döngü başlamadan önce 96 saat ila 24 saat önce uygulanır.
- 15 Bir kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsünden önce yukarıda tarif edilen uygulamaya ilave olarak bileşim, döngü başlamadan önce 24 ve 1 saat arasında da uygulanabilir. Burada döngü başlamadan önce 10 ve 2 saat arasında uygulanması avantaj sağlar, döngü başlamadan 3 saat önce uygulanması son derece tercih edilir.
- 20 Buluşa göre bileşim temel olarak bir kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü başlamadan önce bir kez veya birden fazla kez uygulanabilir. Birden fazla kez uygulanması halinde bileşim örneğin iki kez, üç kez, dört kez veya beş kez uygulanabilir. Bileşim konsekütif olarak uygulanabilir.
- 25 Genellikle bir kemoterapi veya ışın tedavisi birden fazla döngü içerir. Burada bileşim bir döngü başlamadan önce veya döngü başlamadan önce olmak üzere birden fazla döngü öncesinde uygulanabilir. Bileşim her döngüden önce uygulanabilir.
- Bileşim konsekütif olarak birbirini takip eden günlerde uygulanabilir, burada bileşim 30 tercihen birbirini takip eden üç günde uygulanır.
- Bileşim tercihen intravenöz olmak üzere parenteral olarak uygulanabilir.
- Bileşim ile birlikte her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 5 mg ila 250 mg, örneğin 35 10 mg ila 250 mg EPA uygulanabilir. Her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde

tercihen 25 mg ila 250 mg EPA, 50 mg ila 250 mg EPA, 75 mg ila 250 mg EPA, 100 mg ila 250 mg EPA, 125 mg ila 250 mg EPA, 150 mg ila 250 mg EPA, 175 mg ila 250 mg EPA, 200 mg ila 250 mg EPA, 225 mg ila 250 mg EPA uygulanabilir. Her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 5 mg ila 10 mg EPA, 5 mg ila 25 mg EPA, 5 mg ila 50 mg EPA, 5 mg ila 75 mg EPA, 5 mg ila 100 mg EPA, 5 mg ila 125 mg EPA, 5 mg ila 150 mg EPA, 5 mg ila 175 mg EPA, 5 mg ila 200 mg EPA veya 5 mg ila 225 mg EPA uygulanabilir.

Bileşimle birlikte her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 5 mg ila 100 mg EPA, örneğin 15 mg ila 85 mg EPA, 20 mg ila 80 mg EPA, 25 mg ila 75 mg EPA, 30 mg ila 70 mg EPA, 35 mg ila 65 mg EPA veya 40 mg ila 60 mg EPA uygulanması tercih edilir. Her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 45 mg ila 55 mg EPA, 45 mg EPA, 46 mg EPA, 47 mg EPA, 48 mg EPA, 49 mg EPA, 50 mg EPA, 51 mg EPA, 52 mg EPA, 53 mg EPA, 54 mg EPA veya 55 mg EPA uygulanması son derece tercih edilir.

15

Bileşimle birlikte her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 5 mg ila 250 mg, örneğin 10 mg ila 250 mg DHA uygulanabilir. Her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde tercihen 25 mg ila 250 mg DHA, 50 mg ila 250 mg DHA, 75 mg ila 250 mg DHA, 100 mg ila 250 mg DHA, 125 mg ila 250 mg DHA, 150 mg ila 250 mg DHA, 175 mg ila 250 mg DHA, 200 mg ila 250 mg DHA, 225 mg ila 250 mg DHA uygulanabilir. Her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 5 mg ila 10 mg DHA, 5 mg ila 25 mg DHA, 5 mg ila 50 mg DHA, 5 mg ila 75 mg DHA, 5 mg ila 100 mg DHA, 5 mg ila 125 mg DHA, 5 mg ila 150 mg DHA, 5 mg ila 175 mg DHA, 5 mg ila 200 mg DHA veya 5 mg ila 225 mg DHA uygulanabilir.

25

Bileşimle birlikte her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 5 mg ila 100 mg DHA, örneğin 15 mg ila 85 mg DHA, 20 mg ila 80 mg DHA, 25 mg ila 75 mg DHA, 30 mg ila 70 mg DHA, 35 mg ila 65 mg DHA veya 40 mg ila 60 mg DHA uygulanması tercih edilir. Her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 45 mg ila 55 mg DHA, 45 mg DHA, 46 mg DHA, 47 mg DHA, 48 mg DHA, 49 mg DHA, 50 mg DHA, 51 mg DHA, 52 mg DHA, 53 mg DHA, 54 mg DHA veya 55 mg DHA uygulanması son derece tercih edilir.

30

Bileşimle birlikte her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 0,025 g ila 1,25 g balık yağı uygulanabilir. Her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde örneğin 0,05 g ila 1,25 g balık yağı, 0,075 g ila 1,25 g balık yağı, 0,1 g ila 1,25 g balık yağı, 0,2 g ila 1,25 g

35

balık yağı, 0,3 g ila 1,25 g balık yağı, 0,4 g ila 1,25 g balık yağı, 0, 5 g ila 1,25 g balık yağı, 0,6 g ila 1,25 g balık yağı, 0,7 g ila 1,25 g balık yağı, 0,8 g ila 1,25 g balık yağı, 0,9 g ila 1,25 g balık yağı veya 1,0 g ila 1,25 g balık yağı uygulanabilir. Her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 1,0 g ila 0,025 g balık yağı, 1,0 g ila 0,025 g balık yağı, 0,9 g ila 0,025 g balık yağı, 0,8 g ila 0,025 g balık yağı, 0,7 g ila 0,025 g balık yağı, 0,6 g ila 0,025 g balık yağı, 0,5 g ila 0,025 g balık yağı, 0,4 g ila 0,025 g balık yağı, 0,3 g ila 0,025 g balık yağı, 0,3 g ila 0,025 g balık yağı, 0,2 g ila 0,025 g balık yağı, 0,1 g ila 0,025 g balık yağı, 0,075 g ila 0,025 g balık yağı veya 0,05 g ila 0,025 g balık yağı uygulanabilir.

10

Her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 0,1 g ila 0,7 g balık yağı, 0,15 g ila 0,65 g balık yağı, 0,2 g ila 0,6 g balık yağı, 0,25 g ila 0,55 g balık yağı uygulanması tercih edilir. Her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 0,3 g ila 0,5 g balık yağı uygulanması son derece tercih edilir. Her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 0,2 g balık yağı uygulanması da yine tercih edilir. Balık yağı yüksek düzeyde saflaştırılmış olabilir.

15

Buluşa göre bileşim olarak Omegaven® (Fresenius Kabi) uygulanması en fazla tercih edilir. Omegaven® her bir kg vücut ağırlığı başına günde 0,25 mL ila 12,5 mL dozda uygulanabilir. Her bir kg vücut ağırlığı başına günde örneğin 0,5 mL ila 12,5 mL, 1,0 mL ila 12,5 mL, 1,5 mL ila 12,5 mL, 2,0 mL ila 12,5 mL, 2,5 mL ila 12,5 mL, 3,0 mL ila 12,5 mL, 3,5 mL ila 12,5 mL, 4,0 mL ila 12,5 mL, 4,5 mL ila 12,5 mL, 5,0 mL ila 12,5 mL, 5,5 mL ila 12,5 mL, 6,0 mL ila 12,5 mL, 7,0 mL ila 12,5, 8,0 mL ila 12,5 mL, 9,0 mL ila 12,5 mL, 10,0 mL ila 12,5 mL mL, 11,0 mL ila 12,5 mL, 11,5 mL ila 12,5 mL veya 12,0 mL ila 12,5 mL Omegaven® uygulanabilir. Her bir kg vücut ağırlığı başına günde 12,0 mL ila 0,25 mL, 11,5 mL ila 0,25 mL, 11,0 mL ila 0,25 mL, 10,0 mL ila 0,25 mL, 9,0 mL ila 0,25 mL, 8,0 mL ila 0,25 mL, 7,0 mL ila 0,25 mL, 6,0 mL ila 0,25 mL, 5,5 mL ila 0,25 mL, 4,0 mL ila 0,25 mL, 3,5 mL ila 0,25 mL, 3,0 mL ila 0,25 mL, 2,5 mL ila 0,25 mL, 2,0 mL ila 0,25 mL, 1,5 mL ila 0,25 mL, 1,0 mL ila 0,25 mL, 0,75 mL ila 0,25 mL veya 0,5 mL ila 0,25 mL Omegaven® uygulanabilir.

20

25

30

Her bir kg vücut ağırlığı başına günde 1,0 mL ila 7,0 mL, 1,5 mL ila 6,5 mL, 2,0 mL ila 6,0 mL veya 2,5 mL ila 5,5 mL Omegaven® uygulanması tercih edilir. Her bir kg vücut ağırlığı başına günde 3,0 mL ila 5,0 mL Omegaven® uygulanması son derece tercih

edilir. Her bir kg vücut ağırlığı başına günde 2,0 mL Omegaven® uygulanması da yine tercih edilir.

Bileşimle birlikte her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 0,07 g ila 0,7 g MCT uygulanabilir. Her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 0,1 g ila 0,7 g MCT, 0,2 g ila 0,7 g MCT, 0,25 g ila 0,7 g MCT, 0,3 g ila 0,7 g MCT, 0,35 g ila 0,7 g MCT, 0,4 g ila 0,7 g MCT, 0,45 g ila 0,7 g MCT, 0,5 g ila 0,7 g MCT, 0,55 g ila 0,7 g MCT, 0,6 g ila 0,7 g MCT veya 0,65 g ila 0,7 g MCT uygulanabilir. Bileşimle birlikte her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 0,65 g ila 0,07 g MCT, 0,6 g ila 0,07 g MCT, 0,55 g ila 0,07 g MCT, 0,5 g ila 0,07 g MCT, 0,45 g ila 0,07 g MCT, 0,4 g ila 0,07 g MCT, 0,35 g ila 0,07 g MCT, 0,3 g ila 0,07 g MCT, 0,25 g ila 0,07 g MCT, 0,2 g ila 0,07 g MCT, 0,15 g ila 0,07 g MCT veya 0,1 g ila 0,07 g MCT uygulanabilir.

Her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 0,1 g ila 0,5 g MCT, 0,2 g ila 0,6 g MCT, 0,3 g ila 0,5 g MCT veya 0,35 g ila 0,45 g MCT uygulanması tercih edilir.

Bileşimle birlikte günde 1 mg ila 11 mg demir uygulanabilir. Günde 1 mg -10 mg demir, 1 mg -9 mg demir, 1 mg -8 mg demir, 1 mg -7 mg demir, 1 mg -6 mg demir, 1 mg - 5 mg demir, 1 mg - 4 mg demir, 1 mg - 3 mg demir, 1 mg - 2 mg demir uygulanabilir. Günde 2 mg - 11 mg demir, 3 mg - 11 mg demir, 4 mg - 11 mg demir, 5 mg - 11 mg demir, 6 mg - 11 mg demir, 7 mg - 11 mg demir, 8 mg - 11 mg demir, 9 mg - 11 mg demir veya 10 mg - 11 mg demir uygulanabilir. Günde 3 mg -9 mg demir uygulanması tercih edilir.

100 mL hacme sahip, omega-3 yağ asitleri içeren bir bileşim temin edilir. Bileşim bir veya daha fazla farklı omega-3 yağ asitleri içerebilir. Bileşim, tercihen EPA, DHA, uzun zincirli ve çok uzun zincirli omega-3 yağ asitleri veya bunların bir kombinasyonundan meydana gelen gruptan seçilen omega-3 yağ asitleri içerir. 100 mL hacme sahip, 0,5 g ila 10 g EPA ve/veya 0,5 g ila 10 g DHA içeren bir bileşim özellikle tercih edilir. Bileşim örneğin 5 g/100 mL ila 50 g/100 mL balık yağı içerebilir. Temin edilen bileşim ayrıca MCT'ler ve/veya demir içerebilir. Bileşim 5 g/100 mL ila 50 g/100 mL MCT ve/veya 0,1 mg/100 mL - 0,5 mg/100 mL demir içerebilir.

100 mL hacme sahip, temin edilen, buluşa göre bileşim 0,5 g ila 10,0 g EPA içerebilir. Bileşim 1 g ila 10,0 g EPA, 1,5 g ila 10,0 g EPA, 2 g ila 10,0 g EPA, 2,5 g ila 10,0 g

EPA, 3 g ila 10,0 g EPA, 3,5 g ila 10,0 g EPA, 4 g ila 10,0 g EPA, 4,5 g ila 10,0 g EPA, 5 g ila 10,0 g EPA, 5,5 g ila 10,0 g EPA, 6 g ila 10,0 g EPA, 6,5 g ila 10,0 g EPA, 7 g ila 10,0 g EPA, 7,5 g ila 10,0 g EPA, 8 g ila 10,0 g EPA, 8,5 g ila 10,0 g EPA, 9 g ila 10,0 g EPA veya 9,5 g ila 10,0 g EPA içerebilir.

5

Bileşim 0,5 g ila 9,5 g EPA, 0,5 g ila 9 g EPA, 0,5 g ila 8,5 g EPA, 0,5 g ila 8 g EPA, 0,5 g ila 7,5 g EPA, 0,5 g ila 7 g EPA, 0,5 g ila 6,5 g EPA, 0,5 g ila 6 g EPA, 0,5 g ila 5,5 g EPA, 0,5 g ila 5 g EPA, 0,5 g ila 4,5 g EPA, 0,5 g ila 4 g EPA, 0,5 g ila 3,5 g EPA, 0,5 g ila 3 g EPA, 0,5 g ila 2,5 g EPA, 0,5 g ila 2 g EPA, 0,5 g ila 1,5 g EPA veya 0,5 g ila 1,0 g EPA içerebilir.

10

Bileşim tercihen 1,0 g ila 7,0 g EPA içerir. 1,0 g ila 4,0 g EPA içeren bir bileşim son derece tercih edilir.

15

100 mL hacme sahip, temin edilen, buluşa göre bileşim 0,5 g ila 10,0 g DHA içerebilir. Bileşim 1 g ila 10,0 g DHA, 1,5 g ila 10,0 g DHA, 2 g ila 10,0 g DHA, 2,5 g ila 10,0 g DHA, 3 g ila 10,0 g DHA, 3,5 g ila 10,0 g DHA, 4 g ila 10,0 g DHA, 4,5 g ila 10,0 g DHA, 5 g ila 10,0 g DHA, 5,5 g ila 10,0 g DHA, 6 g ila 10,0 g DHA, 6,5 g ila 10,0 g DHA, 7 g ila 10,0 g DHA, 7,5 g ila 10,0 g DHA, 8 g ila 10,0 g DHA, 8,5 g ila 10,0 g DHA, 9 g ila 10,0 g DHA veya 9,5 g ila 10,0 g DHA içerebilir.

20

100 mL hacme sahip, temin edilen, buluşa göre bileşim 0,5 g ila 9,5 g DHA, 0,5 g ila 9 g DHA, 0,5 g ila 8,5 g DHA, 0,5 g ila 8 g DHA, 0,5 g ila 7,5 g DHA, 0,5 g ila 7 g DHA, 0,5 g ila 6,5 g DHA, 0,5 g ila 6 g DHA, 0,5 g ila 5,5 g DHA, 0,5 g ila 5 g DHA, 0,5 g ila 4,5 g DHA, 0,5 g ila 4 g DHA, 0,5 g ila 3,5 g DHA, 0,5 g ila 3 g DHA, 0,5 g ila 2,5 g DHA, 0,5 g ila 2 g DHA, 0,5 g ila 1,5 g DHA veya 0,5 g ila 1,0 g DHA içerebilir.

25

Bileşim tercihen 1,0 g ila 7,0 g DHA içerir. 1,0 g ila 4,0 g DHA içeren bir bileşim son derece tercih edilir.

30

100 mL hacme sahip, temin edilen, buluşa göre bileşim 5 g - 50 g yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı içerebilir. Bileşim, 10 g - 50 g yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 15 g - 50 g yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 20 g - 50 g yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 25 g - 50 g yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 30 g - 50 g yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 35 g - 50 g yüksek düzeyde

35

5 saflaştırılmış balık yağı, 40 g - 50 g yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı veya 45 g - 50 g yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı içerebilir. Bileşim 5 g - 45 g yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 5 g - 40 g yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 5 g - 35 g yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 5 g - 30 g yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 5 g - 25 g yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 5 g - 20 g yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, 5 g - 15 g yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı veya 5 g - 10 g yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı içerebilir. 10 g - 40 g yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı, örneğin 15 g - 35 g yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı içeren bir bileşim tercih edilir.

10

Bileşim EPA, DHA veya bunların bir kombinasyonunu içerebilir.

15 100 mL hacme sahip, temin edilen, buluşa göre bileşim 5 g ila 50 g MCT içerebilir. Bileşim 10 g ila 50 g MCT, 15 g ila 50 g MCT, 20 g ila 50 g MCT, 25 g ila 50 g MCT, 30 g ila 50 g MCT, 35 g ila 50 g MCT, 40 g ila 50 g MCT veya 45 g ila 50 g MCT içerebilir. Bileşim 5 g ila 10 g MCT, 5 g ila 15 g MCT, 5 g ila 20 g MCT, 5 g ila 25 g MCT, 5 g ila 30 g MCT, 5 g ila 35 g MCT, 5 g ila 40 g MCT veya 5 g ila 45 g MCT içerebilir. Örneğin 15 g ila 35 g olmak üzere 10 g ila 40 g MCT içeren bir bileşim tercih edilir.

20 100 mL hacme sahip, temin edilen, buluşa göre bileşim 0,1 mg - 0,5 mg demir içerebilir. Bileşim 0,15 mg - 0,5 mg demir, 0,2 mg - 0,5 mg demir, 0,25 mg - 0,5 mg demir, 0,3 mg - 0,5 mg demir, 0,35 mg - 0,5 mg demir, 0,4 mg - 0,5 mg demir veya 0,45 mg - 0,5 mg demir içerebilir. Bileşim 0,1 mg - 0,45 mg demir, 0,1 mg - 0,4 mg demir, 0,1 mg - 0,35 mg demir, 0,1 mg - 0,3mg demir, 0,1 mg - 0,25 mg demir, 0,1 mg - 0,2 mg demir, 0,1 mg - 0,15 mg demir içerebilir. Örneğin 0,2 mg - 0,4 mg demir olmak üzere 0,15 mg - 0,45 mg demir içeren bir bileşim tercih edilir.

30 Yukarıda açıklanan, 100 mL hacme sahip çözeltiden farkı 100 mL hacme sahip bileşim için açıklanan bir içerik maddenin sadece yarısını içermesi olan 50 mL hacme sahip bir bileşim açıklanmaktadır.

Buluşa göre bileşimin uygulanmasına yönelik bir yöntem temin edilmektedir.

35 Kemoterapinin veya ışın tedavisinin etkinliğinin artırılması ve/veya kemoterapinin veya ışın tedavisinin neden olduğu yan etkilerin önlenmesi veya azaltılması amacı ile

eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokozahekzaenoik asit (DHA) veya bunların bir kombinasyonu arasından seçilen omega-3 yağ asitleri içeren bir bileşimin bir kanser hastasına uygulanmasına yönelik aşağıdaki adımları içeren bir yöntem temin edilmektedir: (a) bir kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü öncesinde bileşimin hastaya uygulanması; (b) hastanın en az bir kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü ile tedavi edilmesi.

Kemoterapinin veya ışın tedavisinin etkinliğinin artırılması ve/veya kemoterapinin veya ışın tedavisinin neden olduğu yan etkilerin önlenmesi veya azaltılması amacı ile eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokozahekzaenoik asit (DHA) veya bunların bir kombinasyonu arasından seçilen omega-3 yağ asitleri içeren bir bileşimin bir kanser hastasına uygulanmasına yönelik aşağıdaki adımları içeren yöntem temin edilmektedir: (a) bir kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü öncesinde bileşimin hastaya uygulanması, burada bileşim bir kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü başlamadan 96 saat ila 24 saat önce uygulanır, burada tercihen bileşim bir kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü başlamadan 72 ila 24 saat önce uygulanır, burada son derece tercihen bileşim bir kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü başlamadan 48 ila 24 saat önce uygulanır; (b) hastanın en az bir kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü ile tedavi edilmesi.

(a) adımıdaki uygulama bir kez veya birden fazla kez gerçekleştirilebilir, örneğin iki kez, üç kez, dört kez veya beş kez. Hasta (b) adımıda örneğin mit 1, 2, 3,4 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 veya 15 kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsüyle tedavi edilebilir.

Yöntem ayrıca şu adımı da içerebilir: (a)' Bileşim ilave olarak kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü başlamadan önce 24 ve 1 saat arasında da uygulanır, burada bileşim tercihen bir kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü başlamadan 3 saat önce uygulanır. (a)' adımıdaki uygulama bir kez veya birden fazla kez gerçekleştirilebilir, örneğin iki kez, üç kez, dört kez veya beş kez.

Yöntem her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 5 mg ila 250 mg EPA, burada her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde tercihen 20 mg ila 80 mg EPA, burada her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde en fazla tercihen 40 mg ila 60 mg EPA uygulanacak ve/veya her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde 5 mg ila 250 mg DHA, burada her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde tercihen 20 mg ila 80 mg

DHA, burada her bir kilogram vücut ağırlığı başına günde en fazla tercihen 40 mg ila 60 mg DHA uygulanacak şekilde gerçekleştirilebilir.

- 5 Yöntemin (a) ve/veya (a)' adımları tekrarlanabilir, burada tercihen bileşim birbirini takip eden birden fazla günde konsekütif olarak uygulanır, burada daha tercihen bileşim birbirini takip eden üç günde uygulanır.

Bileşim, tercihen intravenöz olmak üzere parenteral olarak uygulanır.

- 10 Yöntem ilave olarak şu adımı da içerebilir: (c) Bileşim ilave olarak bir kemoterapi veya ışın tedavisi döngüsü sırasında veya sonrasında uygulanır.

- 15 Yöntem kemoterapinin veya ışın tedavisinin neden olduğu yan etkileri önlemeye veya azaltmaya yönelik olarak kullanılabilir, burada yan etkiler tercihen gastrointestinal yan etkiler, hematolojik yan etkiler, karaciğer ağırlığının azalması, nörotoksik yan etkiler, kalbi etkileyen yan etkiler, iltihaplı yan etkiler, ağırlık kaybı, immün savunma çalışmasının kısıtlanması, iltihapların azaltılması veya bunların bir kombinasyonundan meydana gelen gruptan seçilir.

- 20 Yöntem kanser hastalıklarının tedavisine yönelik olarak kullanılabilir, burada kanser hastalığı solid tümörler ve solid olmayan tümörlerden meydana gelen gruptan meydana gelen gruptan seçilir, burada solid tümörler tercihen kolorektal kanser, meme kanseri, pankreas kanseri, karaciğer kanseri, akciğer kanseri ve mide kanserinden meydana gelen gruptan seçilir.

25

- Yöntem, kemoterapi gören hastalarda kullanılabilir, burada kemoterapi tercihen 5-floroürasil, gemesitabin, doksorubisin, paklitaksel, mitomisin, siklofosamid, epirubisin, arabinosilsitosin, tamoksifen, irinotekan, oksaliptatin, folinik asit, sisplatin, taksan, vinka alkaloid, epipodofilotoksin, sentetik alkaloid, sitarabin, nitrozoüre, dakarbazin, 30 fludarabin, ifosfamid, mitomisin C, tamoksifen veya bunların bir kombinasyonundan meydana gelen gruptan seçilen bir kemoterapötik içerir.

Kemoterapinin 5-floroürasil içerdiği yöntem özellikle tercih edilir, burada kemoterapinin FOLFOX veya FOLFIRI olduğu yöntem son derece tercih edilir.

Yöntem, ışın tedavisi gören hastalarda kullanılabilir, burada ışın tedavisi tercihen teleterapi ve brakiterapiden meydana gelen gruptan seçilir.

- 5 Yöntem aracılığı ile uygulanan bileşim, orta zincirli yağ asitleri ve demir veya bunların bir kombinasyonundan meydana gelen gruptan seçilen tercih edilen başka katkı maddeleri içerebilir.

- 10 Yöntem aracılığı ile uygulanan bileşim, tercihen 0,7 g/100 mL ila 3,5 g/100 mL EPA ve/veya 0,7 g/100 mL ila 3,5 g/100 mL DHA olmak üzere 0,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL EPA ve/veya 0,5 g/100 mL ila 10,0 g/100 mL DHA içerebilir. Son derece tercihen bileşim, 1 g/100 mL ila 3,1 g/100 mL EPA ve/veya DHA içerir.

Yukarıda belirtilen değerler ve aralıklar tek başlarına ve kombinasyon halinde dahildir.

- 15 Özellikle tam sayılı tüm ara değerler olmak üzere bir aralıktaki her değer tek başına dahildir.

Örnekler

- 20 **Örnek 1:** Eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokozahekzaenoik asit (DHA) içeren bileşimin üretimidir.

a) Aşağıdaki bileşenleri (aksi belirtilmediği sürece verilen bilgilere 100 mL esastır) içeren bir bileşim üretilmiştir:

25

Eikozapentaenoik asit (EPA) 0,5 g - 5 g veya 2,5 g

b) Aşağıdaki bileşenleri (aksi belirtilmediği sürece verilen bilgilere 100 mL esastır) içeren bir bileşim üretilmiştir:

Dokozahekzaenoik asit (DHA) 0,5 g - 5 g veya 2,5 g

30

c) Aşağıdaki bileşenleri (aksi belirtilmediği sürece verilen bilgilere 100 mL esastır) içeren bir bileşim üretilmiştir:

Eikozapentaenoik asit (EPA)	0,5 g - 5 g veya 2,5 g
Dokozahekzaenoik asit (DHA)	0,5 g - 5 g veya 2,5 g

d) Aşağıdaki bileşenleri (aksi belirtilmediği sürece verilen bilgilere 100 mL esastır) içeren bir bileşim üretilmiştir:

Yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı	5g - 50 g veya 25 g
--	---------------------

5

Yardımcı madde olarak sodyum oleat, sodyum hidroksit ve enjeksiyona uygun su (*aqua ad injectionem*) kullanılır.

Örnek 2: Eikozapentaenoik asit (EPA) ve/veya dokozahekzaenoik asit (DHA) içeren katkılı (MCT, demir) bileşimin üretimidir.

10

a) Aşağıdaki bileşenleri (aksi belirtilmediği sürece verilen bilgilere 100 mL esastır) içeren bir bileşim üretilmiştir:

Eikozapentaenoik asit (EPA)	0,5 g - 5 g veya 2,5 g
MCT	5 g - 50 g veya 25 g

15

b) Aşağıdaki bileşenleri (aksi belirtilmediği sürece verilen bilgilere 100 mL esastır) içeren bir bileşim üretilmiştir:

Dokozahekzaenoik asit (DHA)	0,5 g - 5 g veya 2,5 g
MCT	5 g - 50 g veya 25 g

c) Aşağıdaki bileşenleri (aksi belirtilmediği sürece verilen bilgilere 100 mL esastır) içeren bir bileşim üretilmiştir:

20

Eikozapentaenoik asit (EPA)	0,5 g - 5 g veya 2,5 g
Dokozahekzaenoik asit (DHA)	0,5 g - 5 g veya 2,5 g
MCT	5 g - 50 g veya 25 g

d) Aşağıdaki bileşenleri (aksi belirtilmediği sürece verilen bilgilere 100 mL esastır) içeren bir bileşim üretilmiştir:

Eikozapentaenoik asit (EPA)	0,5 g - 5 g veya 2,5 g
Demir	0,1 mg - 5 mg veya 2,5 mg

5 **e)** Aşağıdaki bileşenleri (aksi belirtilmediği sürece verilen bilgilere 100 mL esastır) içeren bir bileşim üretilmiştir:

Dokozahekzaenoik asit (DHA)	0,5 g - 5 g veya 2,5 g
Demir	0,1 mg - 5 mg veya 2,5 mg

10 **f)** Aşağıdaki bileşenleri (aksi belirtilmediği sürece verilen bilgilere 100 mL esastır) içeren bir bileşim üretilmiştir:

Eikozapentaenoik asit (EPA)	0,5 g - 5 g veya 2,5 g
Dokozahekzaenoik asit (DHA)	0,5 g - 5 g veya 2,5 g
Demir	0,1 mg - 5 mg veya 2,5 mg

15 **g)** Aşağıdaki bileşenleri (aksi belirtilmediği sürece verilen bilgilere 100 mL esastır) içeren bir bileşim üretilmiştir:

Eikozapentaenoik asit (EPA)	0,5 g - 5 g veya 2,5 g
MCT	5 g - 50 g veya 25 g
Demir	0,1 mg - 5 mg veya 2,5 mg

h) Aşağıdaki bileşenleri (aksi belirtilmediği sürece verilen bilgilere 100 mL esastır) içeren bir bileşim üretilmiştir:

Dokozahekzaenoik asit (DHA)	0,5 g - 5 g veya 2,5 g
MCT	5 g - 50 g veya 25 g
Demir	0,1 mg - 5 mg veya 2,5 mg

i) Aşağıdaki bileşenleri (aksi belirtilmediği sürece verilen bilgilere 100 mL esastır) içeren bir bileşim üretilmiştir:

Eikozapentaenoik asit (EPA)	0,5 g - 5 g veya 2,5 g
Dokozahekzaenoik asit (DHA)	0,5 g - 5 g veya 2,5 g
MCT	5 g - 50 g veya 25 g
Demir	0,1 mg - 5 mg veya 2,5 mg

5

j) Aşağıdaki bileşenleri (aksi belirtilmediği sürece verilen bilgilere 100 mL esastır) içeren bir bileşim üretilmiştir:

Yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı	5g - 50 g veya 25 g
MCT	5 g - 50 g veya 25 g

10 k) Aşağıdaki bileşenleri (aksi belirtilmediği sürece verilen bilgilere 100 mL esastır) içeren bir bileşim üretilmiştir:

Yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı	5g - 50 g veya 25 g
Demir	0,1 mg - 5 mg veya 2,5 mg

15 l) Aşağıdaki bileşenleri (aksi belirtilmediği sürece verilen bilgilere 100 mL esastır) içeren bir bileşim üretilmiştir:

Yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı	5g - 50 g veya 25 g
MCT	5 g - 50 g veya 25 g
Demir	0,1 mg - 5 mg veya 2,5 mg

Örnek 3: Omegaven® üretimidir.

20 Aşağıdaki bileşenleri (aksi belirtilmediği sürece verilen bilgilere 100 mL esastır) içeren bir emülsiyon (Omegaven®) üretilmiştir:

Aşağıdakileri içeren yüksek düzeyde saflaştırılmış balık yağı:	10,0g
Eikozapentaenoik asit (EPA)	1,25g - 2,82g
Dokozahekzaenoik asit (DHA)	1,44g - 3,09g
Miristik asit	0,1g - 0,6g
Palmitik asit	0,25g - 1,0g
Palmitoleik asit	0,3g - 0,9g
Stearik asit	0,05g - 0,2g
Oleik asit	0,6g - 1,3g
Linoleik asit	0,1g - 0,7g
Linoleik asit	≤ 0,2g
Oktadekatetraenoik asit	0,05g - 0,65g
Eikozaenoik asit	0,05g - 0,3g
Araşidonik asit	0,1g - 0,4g
Dokozaenoik asit	≤ 0,15g
Dokozapentaenoik asit	0,15g - 0,45g
d1- α - tokoferol	0,015g - 0,0296g
Gliserol	2,5g
Saflaştırılmış yumurta fosfatidleri	1,2g
Toplam enerji	470kJ/100 mL; 112 kcal/100 mL
pH değeri	7,5 - 8,5
Titrasyon asitliği	< 1 mmol HCl/L
Ozmolarite	308 - 367 mosm/kg

Yardımcı madde olarak sodyum oleat, sodyum hidroksit ve enjeksiyona uygun su (*aqua ad injectionem*) kullanılır.

5 **Örnek 4:** EPA ve DHA içeren bir bileşimin intravenöz uygulanmasıdır.

Kolorektal kanser bulunan bir hastada 5-FU bazlı adjuvan kemoterapi döngüsü başlamadan iki gün ve bir gün önce konsekütif intravenöz Omegaven® uygulaması gerçekleşmektedir. Hastada uygulanan kemoterapi şeması FOLFOX şemasıdır.

5 Hastanın vücut ağırlığı başına günde 2 mL/kg dozda Omegaven® verilmektedir (ayrıca bakınız şekil 1 ve 3).

İntravenöz Omegaven® uygulaması 12 döngü içeren bir kemoterapinin döngüleri başlamadan önce gerçekleştirilir. Omegaven® 12 döngünün her birinden önce uygulanır. Her döngünün arkasından sonraki kemoterapi döngüsü başlayana kadar bir süre hastaya kemoterapötik verilmeyerek tedaviye birkaç gün ara verilir. Omegaven®

10 döngüler başlamadan önce, başka bir deyişle tedaviye ara verilen sürede uygulanır.

Kolorektal kanser bulunan bir hastada konsekütif intravenöz Omegaven® uygulaması, FOLFOX şemasına göre 5-FU bazlı adjuvan kemoterapi döngüsü başlamadan iki gün, bir gün önce ve başladığı gün gerçekleştirilmektedir. Kemoterapi döngüsünün başladığı gün uygulama, döngü başlangıcından 3 saat önce yapılır ve en geç döngü başlangıcına bir saat kala sona erer. Omegaven®, hastanın vücut ağırlığı başına günde 2 mL/kg dozuyla verilir (ayrıca bakınız şekil 2).

15

20 **Örnek 5:** EPA ve DHA içeren bir bileşimin insani kolorektal kanser fare modelinde kemoterapinin etkinliği ve kemoterapinin neden olduğu yan etkiler üzerindeki etkisinin incelenmesidir.

Deney için yaklaşık 25 g ağırlığa sahip 7 ila 8 haftalık dişi NMRI nu/nu fareler (Elevage Janvier, Le Genest St Isle, Fransa) kullanılır. Alındıktan sonra hayvanlara 2×10^6 hücre/0,1 mL insani kolorektal kanser hücresi dizisi LS174T enjekte edilir ve iki hafta boyunca standart, belirli patojenlerin bulunmadığı koşullarda izolatörlerde tutulur, otoklavlı hayvan yataklığı ve yemi kullanılır.

25

30 Tümör hücreleri inokülasyonundan iki hafta sonra yaklaşık 30 mm^3 tümör bulunan fareler farklı deney gruplarına ayrılır. Ayırma, gruplar arasında benzer ortalama tümör hacmi olacak şekilde yapılır.

A grubundaki hayvanlara 5-FU ile tedavi başlamadan 48 saat ve 24 saat önce intravenöz Omegaven® infüzyonu yapılır (vücut ağırlığı başına günde 2 mL/kg; 30 g

35

ağırlık için 60 µL Omegaven®/200 µL salin demektir). Kuyruk toplardamarı üzerinden enjekte edilir. B grubundaki hayvanlara 5-FU ile tedavi başlamadan 48 saat ve 24 saat önce Omegaven® infüzyonuna ilave olarak üç saat önce de bir Omegaven® infüzyonu yapılır. C kontrol grubundaki hayvanlara 5-FU ile tedavi başlamadan 48 saat ve 24 saat önce uygun dozda birer intravenöz Lipovenös® infüzyonu yapılır. D kontrol grubundaki hayvanlara 5-FU ile tedavi başladıktan 24 saat ve 48 saat sonra birer intravenöz Omegaven® infüzyonu (vücut ağırlığı başına günde 2 mL/kg) yapılır. 5-FU (vücut ağırlığı başına günde 50 mg/kg) ile tedavi, birbirini takip eden yedi günde intraperitoneal enjeksiyon yolu ile gerçekleşir.

10

Kemoterapinin etkinliği üzerindeki etki:

Tümör büyümesi, bir kumpas ile üç ortogonal tümör çapının

15

$$\text{Tümör hacmi} = 4\pi/3 \times (\text{uzunluk} / 2 \times \text{genişlik} / 2 \times \text{yükseklik} / 2)$$

uyarınca ölçülmesi yolu ile tayin edilir. Ölçüm her iki günde bir yapılır. Tümör hacmindeki değişiklikler, hayvanın başlangıçtaki tümör hacmine göre hesaplanır.

20

A ve B gruplarındaki hayvanların C ve D gruplarındaki hayvanlara göre daha düşük bir ortalama tümör hacmine sahip olduğu görülür. B grubundaki hayvanların A grubundakilere göre daha düşük bir tümör hacmine sahip olma eğiliminde olduğu gözlenir.

25

Deneyin sonunda ilave olarak içme suyunda potasyum iyodür ve perklorat (radyoaktif iyodun timüs ve midede alınmasını önlemek için) ve bir sefer intravenöz 250 KBq [¹²⁵I] enjeksiyonu ile iki günlük ön tedavinin ardından radyoaktivite dağılımının incelenmesi yolu ile hayvanların bir kısmında farklı dokulardaki [¹²⁵I] inkorporasyonu tayin edilir. Enjeksiyondan 24 saat sonra hayvanlar CO₂ solunumu ile öldürülür, tümördeki ve farklı organlardaki (Lunge, Herz, Leber, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Milz, Nieren) radyoaktivite γ sayacında (Cobra QC 5002, Packard, ABD) ölçülür. Organ ağırlıkları kaydedilir.

30

Farklı gruplardaki hayvanların tümörlerinde gözlenen ortalama [¹²⁵I] inkorporasyonu

karşılaştırılarak kemoterapi başlangıcından önce Omegaven uygulanmasının (A, B grupları) avantaj sağladığı görülür.

Kemoterapinin yan etkileri üzerindeki etki:

5

EPA ve DHA içeren bir bileşimin (Omegaven®) 5-FU ile gerçekleştirilen bir kemoterapide ortaya çıkan yan etkiler üzerindeki etkisinin incelenmesi amacı ile 5-FU ile tedavi sona erdikten sonra yukarıda tarif edilen şekilde tedavi edilen hayvanların bir kısmının farklı parametreleri kaydedilir, bunlar arasında karaciğer ağırlığı, karaciğer 10 homojenatlarındaki PEG₂ etkinliği (Bisiklo-PEG2 Enzim İmmünoanaliz Kiti; Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, ABD) ve hayvanların bağırsak yolundaki değişikliklerin ölçüsü (formalin fiksasyonlu, parafine gömülü histolojik preparatlarda hemalun ve eozin renklendirmesine göre kript yüksekliği ve apoptotik cisimlerin incelenmesi) ve hemogramdaki değişiklikler (münferit selüler kan bileşenlerinin hücre sayılarının Cell-Dyn 3500R ile tayini) bulunur. 15

A ve B gruplarındaki hayvanların karaciğer ağırlığı C grubundaki hayvanlardan yüksektir ve hayvanlarda daha düşük göreceli PGE₂ oranı bulunur. A ve B gruplarındaki hayvanlarda C kontrol grubuna göre bağırsağın normal mukozasındaki 20 kript ve hücre yapısında daha az değişiklik ortaya çıkar. A ve B gruplarındaki hayvanlar, C kontrol grubundaki hayvanlara göre daha avantajlı, normal değerlere daha yakın bir hemograma sahip.

Örnek 6: EPA ve DHA'nın *in vitro* insani kolorektal hücrelerin ekpozür hassasiyeti 25 üzerindeki etkisinin incelenmesidir.

HT-29 kolorektal kanser hücreleri (ATCC numarası HTB-38) %10 ısı ile etkisizleştirilen fetal buzağı serumu (FBS), 1 g/L D-glukoz, 3,7 g/L sodyum bikarbonat ve 0,1 g/L penisilin streptomisin (tüm katkıları Life Technologies Inc., Grand Island, NY) ile takviye edilmiş Dulbeccos modifiye Eagle Ortamı (DMEM, Ref. D 5030, Sigma Chemie AG, Buchs, İsviçre) içerisinde kültive edilmiştir. Hücreler 37 °C'de %5 CO₂ içeren nemli atmosferde kültive edilmiştir ve hafta iki kez subkültür ile eksponansiyel çoğalma safhasında tutulmuştur. MycoAlert tespit kiti (Ref. LT07-118, Cambrex, Verviers, Belçika) yardımı ile kültürlerde mikoplazma enfeksiyonu olup olmadığı incelenmiştir. 30

HT-29 hücrelerinin 0µM, 20 µM, 50µM veya 100µM DHA veya EPA ile iki gün (48 saat) ön tedavisinin hücrelerin 0 Gy, 2 Gy, 4 Gy veya 6 Gy ekspozürü üzerindeki sitotoksik etkisi 15 günlük bir klonojenite deneyinde incelenmiştir.

5

Bu amaçla hücrelerin kültür ortamı, uygun (0µM, 20 µM, 50µM veya 100µM) DHA veya EPA konsantrasyonlarını içeren bir ortamla değiştirilmiştir. Kontroller, EPA bulunmayan ve DHA bulunmayan ortamda kültive edilmiştir. Hücreler 48 saat boyunca ilgili ortamda kültive edilmiş ve ardından bir X-ray 6 MV cihazında tek bir 0 Gy (kontrol), 2 Gy, 4 Gy veya 6 Gy ekspozür dozuyla ışın uygulanmıştır. Daha sonra hücreler tripsinizasyon (1x Trypsin - EDTA, Life Technologies Inc., Grand Island, NY) yolu ile kültür kabından ayrılmış, yeniden süspanse edilmiş ve sayılmıştır. Bunun üzerine hücreler standart bir protokole göre seri olarak inceltirilmiş ve yaklaşık 200 koloni oluşumuna yol açan bir hücre sayısında 100 x 20 mm hücre kültürü kutusunda 10 mL hücre kültürü ortamı ile ekilmiştir. 14 gün 37°C'de inkübasyonun ardından kaplar fosfat tamponlu salin (PBS, Life Technologies Inc., Grand Island, NY) ile yıkanmış, fikse edilmiş ve metanol/glasiyal asetik asit (3:1, v/v) içinde %0,5 kristal viyole çözeltisi ile renklendirilmiştir. Sağ kalan hücre fraksiyonu, tedavi edilmeyen kontrollere göre hesaplanmıştır (S/S0).

20 Deneyin sonuçları (bakınız şekil 4), DHA ve EPA Omega-3 yağ asitlerinin 20µM ila 100µM dozunun 2 ila 6 Gy ekspozür ile birlikte sinerjik etkisi olduğuna işaret etmektedir. (bakınız Şekil 4).

Örnek 7: EPA ve DHA'nın *in vitro* kanser hücresi dizilerinin ekspozür hassasiyeti üzerindeki etkisinin incelenmesidir.

İnsani kanser hücresi serileri (HT-29; ATCC numarası HTB-38) %10 ısı ile etkisizleştirilen fetal buzağı serumu (FBS), 1 g/L D-glukoz, 3,7 g/L sodyum bikarbonat ve 0,1 g/L penisilin streptomisin (tüm katkıları Life Technologies Inc., Grand Island, NY) ile takviye edilmiş Dulbeccos modifiye Eagle Ortamı (DMEM, Ref. D 5030, Sigma Chemie AG, Buchs, İsviçre) içerisinde kültive edilir. Hücreler 37 °C'de %5 CO₂ içeren nemli atmosferde kültive edilmiştir ve hafta iki kez subkültür ile eksponansiyel çoğalma safhasında tutulur. MycoAlert tespit kiti (Ref. LT07-118, Cambrex, Verviers, Belçika) yardımı ile kültürlerde mikoplazma enfeksiyonu olup olmadığı incelenir.

30

Hücrelerin DHA, EPA, MCT ve demir ile tedavisinin hücrelerin 0 Gy, 2 Gy, 4 Gy veya 6 Gy ekspozürü üzerindeki sitotoksik etkisi 15 günlük bir klonojenite deneyinde incelenir.

5 Önce 0µM, 20 µM, 50µM veya 100µM DHA veya EPA'nın hücrelerin ekspozür sonrası tedavisine (B) kıyasla hücrelerin ekspozür öncesi tedavi edilmesi (A) halindeki etkisi belirlenir. Ekspozür uygulanan fakat EPA veya DHA ile tedavi edilmeyen hücreler kontrol (C) görevi görür.

10 Ekspozürden önce EPA veya DHA ile tedavi edilen hücreler (A) hücrelerin kültür ortamı uygun (0µM, 20 µM, 50µM veya 100µM) DHA veya EPA konsantrasyonlarına sahip bir ortam ile değiştirilir. Hücreler 48 saat boyunca bu ortamda kültive edilir ve ardından bir X-ray 6 MV cihazında tek bir 0 Gy (kontrol), 2 Gy, 4 Gy veya 6 Gy ekspozür dozuyla ışın uygulanır.

15

Ekspozürden sonra EPA veya DHA ile tedavi edilen hücrelerde (B) ve kontrol hücrelerinde (C) ekspozürden 48 saat önce ortam değiştirilir, hücrelere normal kültür ortamı verilir. 48 saat sonra hücrelere bir X-ray 6 MV cihazında 0 Gy (kontrol), 2 Gy, 4 Gy veya 6 Gy münferit radyasyon dozuyla ekspozür uygulanır.

20

Ekspozürün ardından hücreler tripsinizasyon (1x Trypsin - EDTA, Life Technologies Inc., Grand Island, NY) yolu ile kültür kabından ayrılır, yeniden süspanse edilir ve sayılır. Bunun üzerine hücreler standart bir protokole göre seri olarak inceltir ve yaklaşık 200 koloni oluşumuna yol açan bir hücre sayısında 100 x 20 mm hücre kültürü kutusunda 10 mL ortam ile ekilir. A ve C gruplarındaki hücreler normal kültür ortamına ekilir, B grubundaki hücreler uygun (0µM, 20 µM, 50µM veya 100µM) DHA veya EPA konsantrasyonları bulunan ortama ekilir.

25

48 saat sonra tüm hücrelerin ortamı değiştirilir, bunun ardından tüm hücreler normal kültür ortamında kültive edilir.

30

Toplam 14 gün 37°C'de inkübasyonun ardından kaplar fosfat tamponlu salin (PBS, Life Technologies Inc., Grand Island, NY) ile yıkanır, fikse edilir ve metanol/glasiyal asetik asit (3:1, v/v) içinde %0,5 kristal viyole çözeltisi ile renklendirilir. Sağ kalan hücre fraksiyonu, tedavi edilmeyen kontrollere göre hesaplanır (S/S0).

35

Ekspozür öncesi EPA veya DHA ile tedavi (A) halinde tedavi edilmeyen kontrollere (C) ve ekspozürden sonra tedavi edilen hücrelere (B) göre daha az koloni oluştuğu veya oluşan kolonilerin daha küçük olduğu görülmektedir. Sağ kalan hücre fraksiyonu da
5 daha azdır.

Deney, aynı şekilde başka tümör hücresi serileri (kolorektal kanser hücresi serileri, meme kanseri hücresi serileri ve akciğer kanseri hücresi serileri) ile gerçekleştirilir. Bu hücre serilerinde de EPA veya DHA ile ön tedavinin EPA veya DHA ile ardıl tedaviye
10 kıyasla daha güçlü bir sitotoksik etkisi olduğu görülür.

Örnek 8: Omegaven® uygulamasının *in vivo* ekspozürün etkinliği ve yan etkileri üzerindeki etkisi

15 Deneyin birinci kısmında Omegaven®'in dişi Balb/c çıplak farelerinde (Elevage Janvier, Le Genest St Isle, Fransa) ekspozürün etkinliği üzerindeki etkisi incelenmiştir. Yaklaşık 25 g ağırlığa sahip 6 ila 8 haftalık hayvanlar kullanılır. Alındıktan sonra hayvanlara 4 x 10⁶ hücre/0,1 mL insani kolorektal kanser hücresi dizisi HT29 subkutan enjekte edilir ve iki hafta boyunca standart, belirli patojenlerin bulunmadığı koşullarda izolatörlerde
20 tutulur, otoklavlı hayvan yataklığı ve yemi kullanılır.

Tümör hücreleri inokülasyonu ve tümörlerin büyümesinin ardından fareler farklı deney gruplarına ayrılır. Ayırma, gruplar arasında benzer ortalama tümör hacmi olacak şekilde yapılır. A gurubuna ekspozür başlamadan 48 ve 24 saat önce birer intravenöz
25 Omegaven® (vücut ağırlığı başına günde 2 mL/kg; 30 g ağırlık için 60µL Omegaven®/200µL salin demektir) infüzyonu uygulanır. Kuyruk toplardamarı üzerinden enjekte edilir. B grubundaki hayvanlara ekspozür başlamadan 48 saat ve 24 saat önce Omegaven® infüzyonuna ilave olarak üç saat önce de bir Omegaven® infüzyonu yapılır. C kontrol grubundaki hayvanlara ekspozür başlamadan 48 saat ve 24
30 saat önce uygun dozda birer intravenöz Lipovenös® infüzyonu yapılır. D kontrol gurubundaki hayvanlara ekspozür başladıktan 24 saat ve 48 saat sonra birer intravenöz Omegaven® infüzyonu (vücut ağırlığı başına günde 2 mL/kg) yapılır. Tümörlere iki kez 7,5 Gy ekspozür ile ışın uygulanır.

35 **Ekspozürün etkinliği üzerindeki etki:**

Tümör büyümesi, bir kumpas ile üç ortogonal tümör çapının

$$\text{Tümör hacmi} = 4\pi/3 \times (\text{uzunluk} / 2 \times \text{genişlik} / 2 \times \text{yükseklik} / 2)$$

5

uyarınca ölçülmesi yolu ile tayin edilir. Ölçüm her iki günde bir yapılır. Tümör hacmindeki değişiklikler, hayvanın başlangıçtaki tümör hacmine göre hesaplanır.

10 A ve B gruplarındaki hayvanların C ve D gruplarındaki hayvanlara göre daha düşük bir ortalama tümör hacmine sahip olduğu görülür. B grubundaki hayvanların A grubundakilere göre daha düşük bir tümör hacmine sahip olma eğiliminde olduğu gözlenir.

15 Deneyin ikinci kısmında Omegaven®'in ekspozürün yan etkileri üzerindeki etkisi incelenir. Kullanılan dişi C57 siyah fareler, yukarıda tarif edilen şekilde tutulur. A grubundaki hayvanlara ekspozür başlamadan 48 ve 24 saat önce birer intravenöz Omegaven® (vücut ağırlığı başına günde 2 mL/kg; 30 g ağırlık için 60µL Omegaven®/200µL salin demektir) infüzyonu uygulanır. Kuyruk toplardamarı üzerinden enjekte edilir. B grubundaki hayvanlara ekspozür başlamadan 48 saat ve 24

20 saat önce Omegaven® infüzyonuna ilave olarak üç saat önce de bir Omegaven® infüzyonu yapılır. C kontrol grubundaki hayvanlara ekspozür başlamadan 48 saat ve 24 saat önce uygun dozda birer intravenöz Lipovenös® infüzyonu yapılır. D kontrol grubundaki hayvanlara ekspozür başladıktan 24 saat ve 48 saat sonra birer intravenöz Omegaven® infüzyonu (vücut ağırlığı başına günde 2 mL/kg) yapılır.

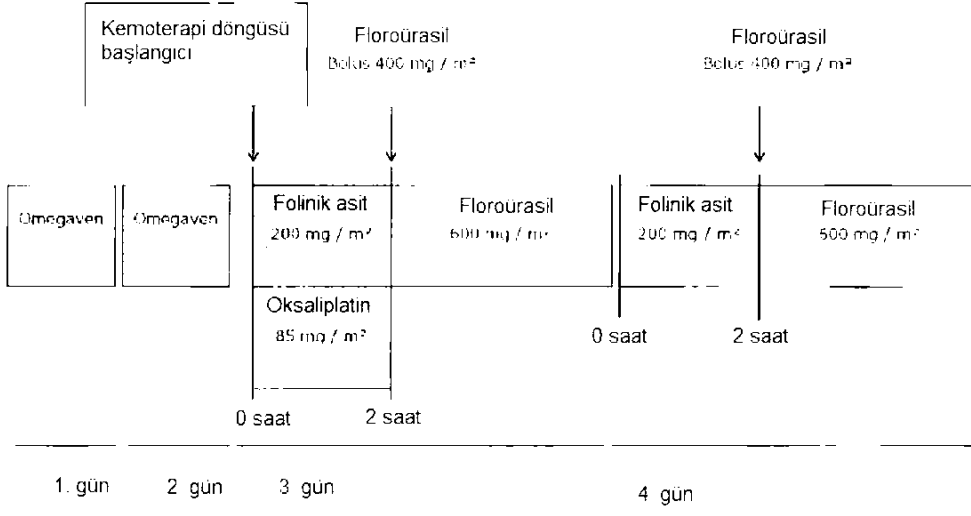
25 Hayvanlara 16,5 Gy münferit doz ekspozür uygulanır. Burada hayvanlar seçici olarak hayvanların bumuna ekspozür uygulanacak şekilde kurşun levhalarla örtülür. Ekspozürün ardından ortaya çıkan yan etkiler (epidermis ve mukoza reaksiyonları, ödemler, ağırlık kaybı) raporlanır ve gruplar arasında karşılaştırılır. Kaydedilen parametreler arasında şişme ölçüsü, kızarıklık ölçüsü, kabuk oluşumu bulunur.

30

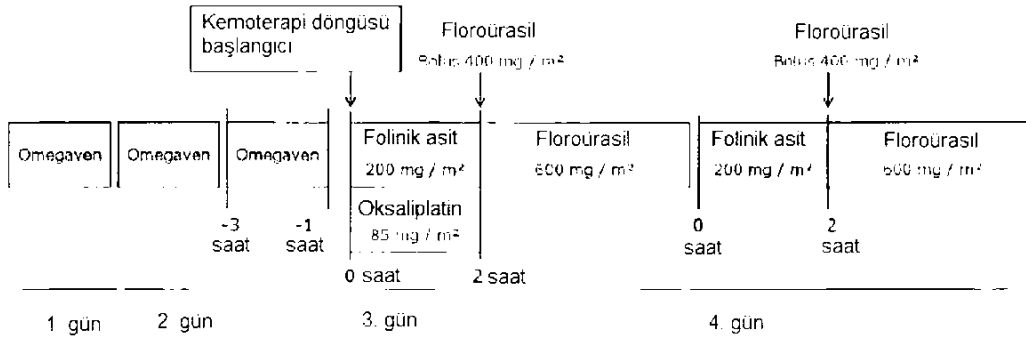
A ve B gruplarındaki hayvanlarda C grubundaki hayvanlara göre daha az yan etki ortaya çıktığı görülür. Yan etkilerin ölçüsü, D grubundaki hayvanlarda gözlenenden daha küçüktür. Deney, Omegaven® verilmesinin özellikle de Omegaven®'in ekspozürden önce uygulanmış olması halinde daha iyi ortaya çıkan koruyucu bir etkisi

35 olduğunu gösterir.

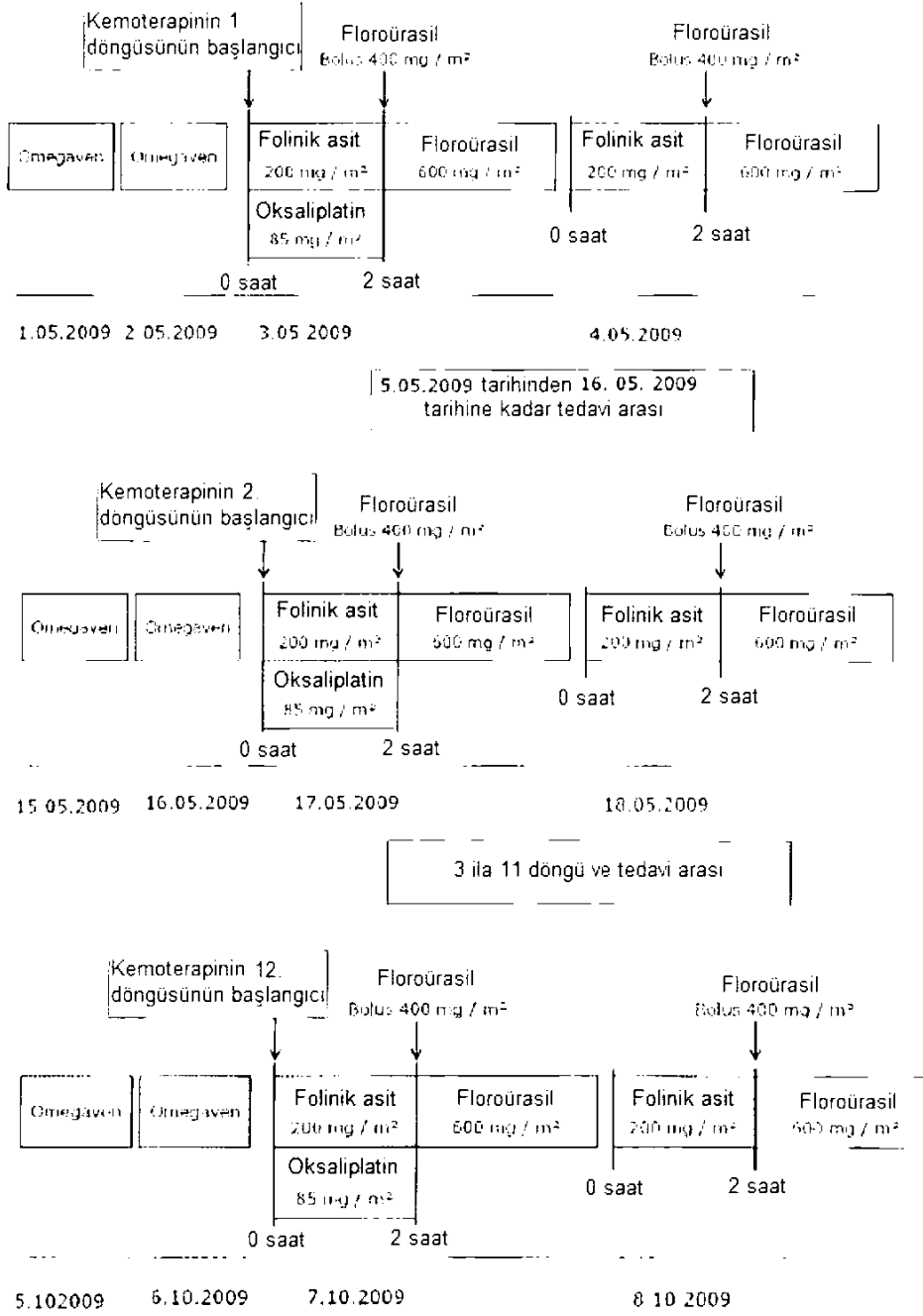
Şekil 1:



Şekil 2:



Şekil 3:



Şekil 4:

