

Bİ LHASSA İ NTERSTİSYEL SİSTİT HASTALIĞININ TEDAVİSİ İ ÇİN BİR FORMÜLASYON

Buluş, medikal cihaz teknik alanına ait olup; bilhassa İ nterstisyel Sistit hastalığının
5 tedavisi için geliştirilmiş bir formülasyon ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Buluş, bilhassa İnterstisyel Sistit hastalığının tedavisi için kullanıma uygun bir formülasyon olup özelliği; bünyesinde etken madde olarak en az bir polifenolik bileşik ile modifiye edilmiş en az bir glikozaminoglikan bileşeni içermesi ile karakterize edilmesidir.
5
2. İstem 1'e uygun bir formülasyon olup özelliği; sözü edilen hyalüronik asit, heparin, dermatan, kondroitin sülfat, keratin sülfat veya bunların kabul edilebilir tuzları grubundan en az birini içermesidir.
10
3. İstem 2'ye uygun bir formülasyon olup özelliği; glikozaminoglikan'ın hyalüronik asit tuzlarında sodyum hyaluronat olmasıdır.
15
4. Önceki istemlerden birine uygun bir formülasyon olup özelliği; sözü edilen polifenolik bileşiğin hidroliz olabilen tanenler veya kondanse tanenler grubundan en az birinin olmasıdır.
20
5. İstem 4'e uygun bir formülasyon olup özelliği; polifenolik bileşiğin gallik asit olmasıdır.
25
6. Önceki istemlerden birine uygun bir formülasyon olup özelliği; ağırlıkça %0,005 ila %3 aralığında bir değerde polifenolik bileşik ile modifiye edilmiş glikozaminoglikan bileşiği içermesidir.
30
7. Önceki istemlerden birine uygun bir formülasyon olup özelliği; pH değerinin 6,8 ila 7,6 aralığında bir değerde olmasıdır.
8. İstem 7'ye uygun bir formülasyon olup özelliği; bünyesinde, söz konusu pH değerlerinde olması için sodyum klorür ve/veya PBS çözeltilerinden en az birini içermesidir.
9. Önceki istemlerden birine uygun bir formülasyon olup özelliği; 250 ila 350 mOsmol/kg aralığında bir değerde osmolalite değerine sahip olmasıdır.

TARİFNAME

BİLGİLENDİRİCİ İNTERSTİSYEL SİSTİT HASTALIĞININ TEDAVİSİ İÇİN BİR FORMÜLASYON

5

TEKNİK ALAN

Buluş, medikal cihaz teknik alanına ait olup; bilhassa İnterstisyel Sistit hastalığının tedavisi için geliştirilmiş bir formülasyon ile ilgilidir.

10

ÖNCEKİ TEKNİK

15

Sistit, idrar yolu enfeksiyonunun (İYE olarak kısaltılabilir) en yaygın türlerinden biridir ve genellikle idrar kesesi ve idrar yolu iltihabı şeklinde kendini göstermektedir. Sözü edilen hastalık genellikle bakteriyel enfeksiyonlar nedeniyle ortaya çıkmakta ve özellikle kadınlar arasında daha yaygın bir hastalıktır. Bu durum, idrar yaparken yanma hissi, sık idrara çıkma ihtiyacı, ani idrara çıkma isteği, alt karın veya sırtta ağrı ve bulanık veya kötü kokulu idrar gibi belirtilerle kendini göstermektedir.

20

25

İnterstisyel Sistit veya bir diğer adıyla ağrılı mesane sendromu, genel olarak kabul görmüş bir tedavisi olmayan, idrar yolu enfeksiyonu veya malignite gibi iyi tanımlanmış diğer patolojilerin yokluğunda mesane duvarının iltihaplanması ve tahriş olması sonucunda kronik pelvik ağrı, idrar aciliyeti ve sıklığı ile karakterize, zayıflatıcı, kronik bir durumdur. Kadınlarda, idrarı mesaneden dışarı taşıyan ve üretra adı verilen tüpün, erkeklere kıyasla daha kısa olmasından ötürü daha sık rastlanmaktadır. Hastalığın, kadınlarda görülme sıklığı erkeklere kıyasla 9-10 kat daha fazla olduğu saptanmaktadır. İnterstisyel Sistit, gençlerde ortaya çıkabilmekle beraber, en sık 30-40 yaşları arasında görülmektedir.

30

İnterstisyel Sistit, kişinin günlük fiziksel ve sosyal aktivitelerinin azalmasına ve yaşam kalitesinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. Ayrıca, iş verimliliğinde azalma, duygusal değişiklikler, uyku, cinsel işlev bozukluğu ve hareketlilik ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir.

İnterstisyel Sistit hastalığının oluş mekanizması tam olarak bilinmese de mideyi kendi asidinden koruyan mukus tabakası gibi mesane içerisinde mesane iç yüzeyini idrara karşı koruyan glikozaminoglikan (GAG) denilen tabakanın hasar görmesi en sık üzerinde durulan mekanizmadır. Mesanedeki hasarlı tabaka yüzeyi idrar ile doğrudan temas halindedir. Bu durum, mesanede yangısal ve alerjik bir süreci başlatmaktadır. Bu yangısal sürecin sonucunda mesanede normalde aktif olmayan ağrı lifleri aktif hale gelmekte ve ağrı hissedilmesi başlamaktadır. Süreç beyinde farklı şekilde algılanır ve beyin mesanedeki ağrının şiddetli hissedilmesine neden olmaktadır. Mesane iyileşirken yeni damar ve yeni sinir liflerinin oluşması sonucu süreç kısır döngüye girmektedir. Ağrı hafızası denilen duruma bağlı en ufak uyarıcı faktörlerde bile ağrı tekrar başlamakta ve değişen şiddetlerde mesane ve perine denilen kalçanın taban kısmında kendini hissettirmektedir. Bazen kasıklarda ağrı oluşumu da olmaktadır.

Epitelyumda ya da mesanede hasar, mesane epitel tabakasındaki bir bozukluğa bağlı olarak, idrardaki tahriş edici maddelerin mesane içine nüfuz etmesi, idrarda mesaneye zarar veren maddelerin olması, alerjik reaksiyon, kalıtsal nedenler, sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, mesane hissini taşıyan sinirlerde meydana gelen değişimler nedeniyle ağrı yapması, histamin salgılayan enflamatuar hücreler ve diğer kimyasalların bulunması teknikte İnterstisyel Sistit hastalığının sebepleri arasında yer almaktadır.

Hastalığın bilinen tedavi yöntemleri arasında analjezikler, antidepresanlar, antihistaminikler, kortikosteroidler, gabapentin, suplastin, quercetin, sodyum pentosanpolisülfat gibi ilaç tedavisi, mesane içine uygulanan intravezikal uygulamalar, fizik tedavi, elektriksel sinir uyarımı, alternatif tıp, mesane eğitimi, mesanenin genişletilmesi, sigarayı bırakma, stres yönetimi ve cerrahi işlemler yer almaktadır.

Yukarıda bahsi geçen tedavi yöntemlerinden intravezikal uygulamalar ile hasarlı olan hedef yapıya yüksek konsantrasyonda glikozaminoglikan içeren etkin madde gönderilerek tedavi uygulanmaktadır. Daha az sistemik yan etki ve daha çok semptomatik rahatlama bildirilmişse de bu yöntem, yüksek maliyet, ağrı, enfeksiyon riski ve lokal yan etkiler söz konusudur. Bu olası etkilerden dolayı en fazla

kullanılan yöntemlerden biri olan intravezikal uygulamaların bile hastaya, yüksek maliyete neden olması, tedavi sürecinin uzun olması ve tedaviden olumlu bir cevap alınamaması en büyük eksikliklerdendir. Tedavi sürecinde genellikle hasta ayda 4 kez olmak üzere her hafta ve sonrasında 2 ay boyunca ayda bir kez olmak üzere toplamda 6 kez her seferinde doktora gidip tedavi görmesi gerektiği gibi bu süre hastalığın durumuna göre daha da uzayabilmektedir. Bu süre içerisinde hasta hem yüksek maliyet hem de günlük aktivitelerini gerçekleştirmede zorluklar yaşamaya devam etmektedir.

- 10 İnterstisyel Sistit tedavisi için intravezikal uygulamalarda genel olarak Glikozaminoglikan (GAG) bileşenleri içeren ilaçlar kullanılmaktadır. Hem vücutta doğal olarak sentezlenmesi hem de dışarıdan alındığında yan etkisinin az olması en büyük avantajları arasındadır. Hyalüronik asit (HA), heparin sülfat, heparin, kondroitin 4-sülfat, kondroitin 6-sülfat, dermatan sülfat ve keratan sülfat GAG
- 15 bileşenleri olarak bilinmektedir. İntravezikal uygulamalar ile hasarlı mesanedeki GAG tabakası iyileştirilerek ağırlar ortadan kaldırılabilir. GAG tabakasının temel amacı, mesane duvarındaki hücreleri tahriş edici maddelerden korumaktır. GAG tabakası idrarla etkileşime girmeden suyu sıkı bir şekilde bünyesinde tutmakta ve bu nedenle de mesane hücrelerini koruyan su geçirmez bir bariyer
- 20 oluşturmaktadır.

- İdrar, vücuttan atılmaya hazır atık ürünler ve toksinlerin bir çözeltisidir. GAG tabakasının hasar görmesi, idrarda bulunan asitlerin ve toksinlerin doğrudan mesane duvarındaki hücrelere ulaşmasına neden olmaktadır. Bu da aciliyet ve ağrı
- 25 hissinin yanı sıra iltihaplanmaya da neden olabilmektedir. Kanamaya bile neden olabilmektedir. Mesane duvarındaki GAG katmanı hasarı aynı zamanda bakterilerin neden olduğu enfeksiyona karşı koruyucu etkiyi de azaltmaktadır. İdrar ne kadar konsantre olursa, GAG katmanının herhangi bir şekilde ihlal edilmesi nedeniyle tahriş ve enfeksiyon potansiyeli de o kadar yüksek olmaktadır.

30

Tanenler kimyasal açıdan, hidroliz olabilen tanenler (Pirogallol tipi tanenler) ve kondanse tanenler olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. Birinci grupta yer alan tanenler bir asit ya da enzim eşliğinde hidroliz olarak gallik asit, protokateşik asit ve şeker gibi, suda çözünebilen bileşikler vermektedir. Suda az, alkol ve

asetonda iyi çözünmektedir. Hidrolize tanenler, gallotanninler (gallik asit türevi olan tanenler) ve ellagitanninler (Ellagik asit türevi olan tanenler) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadırlar.

5 Tannik asit olarak da bilinen tanenler, polifenolik bileşikler olup, kolza, bakla, çay ve sorgumda gibi bitkilerden elde edilen, açık sarı-kahverengi toz, pul ya da süngersi bir kütle halindeki biçimsiz (amorf) maddelere verilen addır. Tannik asit, derinin bitkisel tabaklanmasında, demir safra mürekkebinde, kırmızı şaraplarda ve çeşitli hastalıkların tedavisinde geleneksel bir ilaç olarak önemli bir bileşendir. Tannik
10 asit'in bir antioksidan olarak inflamasyonu azalttığı, yaygın patojenik bakterilerde antibiyotik görevi gördüğü ve çeşitli kanser türlerinde apoptozu indüklediği bilinmektedir. Belirli konsantrasyonlarda tannik asit, hemoroit ve ishal gibi gastrointestinal bozukluklar, ciddi yanıkların tedavisi ve nörodejeneratif hastalıklara karşı koruma sağlamak için kullanılmaktadır. Tannik asit aynı zamanda
15 biyomalzeme araştırmalarında doğal ve sentetik hidrojellerin ve polimerlerin mekanik özelliklerini geliştirmek için doğal bir çapraz bağlama maddesi olarak kullanılırken aynı zamanda malzemelere anti-inflamatuvar, antibakteriyel ve antikanser aktivite kazandırmaktadır.

20 US20210177771 A1 yayın numaralı patentte İnterstisyel Sistit tedavisi için DMSO etken maddesinin yanında lokal anestezi etkisi olan CB2 reseptör agonisti beta-karyofile ile kombine olarak intravezikal olarak farelere uygulanmaktadır. Söz konusu patentte elde edilen verilere göre CB2 reseptör agonisti olan ajanların DMSO ile birlikte kombinasyon formda uygulanması ile İnterstisyel Sistit
25 tedavisinde hem inflamasyonu hem de ağrının azalmasında faydalı olduğunu göstermektedir.

WO2004073584 A2 yayın numaralı patentte İnterstisyel Sistit dahil olmak üzere sistit ve mesane rahatsızlıkları tedavisinde faydalı GAG (Glikozaminoglikan)
30 bileşeni olan kondroitin sülfat yüksek dozda (400 mg/20 mL) intravezikal olarak uygulanarak hastalarda semptomların hızlı bir şekilde azaltılmasında etkili bir yöntem olduğundan bahsetmektedir. Söz konusu patentte sodyum klorür içeren fosfat tamponunda 20 mg/mL kondroitin sülfat içerecek şekilde steril bir Flint I tip

vial içerisinde olacak şekilde bir solüsyon hazırlanmış ve ürün haftada bir ya da iki kez intravezikal uygulama ile tedavi edilmiştir.

5 Sonuç olarak, yukarıda bahsedilen tüm sorunlar, ilgili teknik alanda bir yenilik yapmayı zorunlu hale getirmiştir.

BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

10 Mevcut buluş yukarıda bahsedilen dezavantajları ortadan kaldırmak ve ilgili teknik alana yeni avantajlar getirmek üzere, ağırlı mesane olarak da bilinen İnterstisyel Sistit tedavisinde kullanımına yönelik geliştirilmiş bir formülasyon ortaya konulması hedeflenmektedir.

15 Buluşun öncelikli hedefi, İnterstisyel Sistit hastalığının tedavisini sağlayan bir formülasyon ortaya koymaktır.

20 Buluşun bir diğer öncelikli hedefi, İnterstisyel Sistit hastalığının tedavisi ve iyileşme sürecinde idrar ile doğrudan temasta olan mesanede koruyucu bir bariyer oluşturarak hasarlı mesane bölgesindeki hastalığın tekrardan oluşmasının önüne geçen bir formülasyon ortaya koymaktır.

25 Buluşun bir amacı, mesane iç yüzeyinde bulunan GAG katmanını idrara karşı koruyan ve mesane yüzeyindeki hasarın azaltılmasını sağlayan bir formülasyon ortaya koymaktır.

Buluşun bir diğer amacı, mesanedeki inflamasyonu azaltmak üzere geliştirilmiş bir formülasyon ortaya koymaktır.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

30

Bu detaylı açıklamada buluş konusu, bilhassa İnterstisyel Sistit hastalığının tedavisi için etkili bir formülasyon ile ilgili olup, sadece konunun daha iyi anlaşılmasına yönelik hiçbir sınırlayıcı etki oluşturmayacak örneklerle açıklanmaktadır.

Bu buluşta, “bilhassa İnterstisyel Sistit” ifadesi geçmektedir çünkü buna benzer hastalıkların tedavisinde veya bu hastalıklardan kaynaklanan semptomların giderilmesinde de buluşa konu edilen formülasyonun etkili olacağı tespit edilmiştir. Konu edilen formülasyon ile ağırlı mesane sendromu, üretra yolunda diğer bir hastalık olan üretrit tedavisi, üretral yaralar ve üretral ameliyat sonrası bakım amacıyla kullanımı söz konusudur.

Buluşta konu edilen formülasyonun hasta için ilk hedefi, mesane ve üretra bölgelerinde oluşan hasarın hızlı bir şekilde onarılmasını sağlamaktır. Bir diğer hedefi ise, onarıma sonrası yine de hassas olan hastalıklı bölgenin korunmasını sağlamaktır.

Buluşa konu formülasyon, bünyesinde hastalıklı bölgenin onarılmasını sağlamak üzere terapötik, antioksidan, anti-inflamatuar ve antimikrobiyal özellikte bileşen içermektedir.

Formülasyonun sağlamak istediği bir diğer işlev ise, hastalık bölgesinde koruyucu bir bariyer oluşturarak tamir edilen hasar görmüş yapının tekrardan hasar oluşumunu engellemektir. İyileşme sürecinde hastalığın tekrardan nüksetmesine engel olarak iyileşme sürecinin hızlanması sağlanmaktadır.

Bu buluşta, “tedavi” derken İnterstisyel Sistit ve benzeri hastalıkların ilerlemesinin yavaşlatılması, oluşan ağrıların hafifletilmesi mesane duvarı fonksiyonunun korunması ve genel yaşam konforu artırılması gibi etkilerin tümü kastedilmektedir.

Bu buluşta konu edilen formülasyon, bünyesinde en az bir glikozaminoglikan (GAG olarak kısaltılabilmektedir) bileşeni içermektedir.

Buluşta “glikozaminoglikan” derken, tekrarlanan disakkarit birimlerinden oluşan, bu birimlerin bünyesinde bir amino şeker ve bir üronik asit içerdiği yapılar kastedilmektedir.

Bu buluşta glikozaminoglikan bileşen(ler)i, formülasyon için esas bileşenlerden biri olup; formülasyonun esas iki işlevin gerçekleşmesine de olanak sağlamaktadır.

Glikozaminoglikan bileşen(ler)i, uygulandığı hastalık bölgesi için koruyucu bir tabaka oluşturmaktadır. Bu özelliği ile birlikte mesanedeki inflamasyonun azaltılmasını sağlamakta; hasarın tekrar oluşumunu, idrardaki toksinler ve asitler gibi tahriş veya hasta edici bileşenlerin hastalık bölgesindeki hasarlı hücrelere doğrudan ulaşılmasına engel olmaktadır. Bu koruyucu bariyer, hasarlı bölgenin iyileşme sürecinin hızlanmasını sağlamaktadır. Ayrıca, hastalıklı bölgenin tedavi esnasında tekrardan hastalığın nüksetmesine veya mevcut hastalık halinin ilerlemesine engel olunmaktadır.

- 10 Buluşa konu formülasyon glikozaminoglikan olarak bünyesinde, hyalüronik asit, heparin, dermatan, kondroitin sülfat, keratin sülfat veya bunların kabul edilebilir tuzlarından en az birini içerebilmektedir.

- 15 En tercih edilen uygulamada glikozaminoglikan bileşik olarak hyalüronik asit sodyum tuzu tercih edilmektedir.

- 20 Buluşta bahsedildiği özelliği ile birlikte hastalık bölgesi için koruyucu bariyer işlevini sağlayan glikozaminoglikan bileşen(ler)in, tedavi edici özellikte olması hedeflenmektedir. Bunun yanı sıra emilim ve biyoyararlanım özelliklerinin de artması hedeflenmektedir.

- 25 Buluşa konu formülasyonda esas bileşen olarak işlev gören glikozaminoglikan bileşen(ler)in, hedeflenen özelliklere sahip olabilmesi için en az bir polifenolik bileşik ile modifiye edilmesi söz konusudur. Modifiye edilmesinde kullanılan polifenolik bileşik(ler), formülasyon bünyesinde hastalık bölgesi için ilk olarak antioksidan, anti-inflamatuar ve antimikrobiyal özellik sağlamaktadır. Bu özellikleri ile birlikte hastalık bölgesindeki hasar görmüş yüzey için terapötik bir etki sağlamaktadır. Ayrıca, hasarlı bölgede koruyucu bir bariyer oluşturarak inflamasyonun önüne geçilmesi ve oksidatif stresin azaltılması ile iyileşme sürecinin hızlanması mümkün olmaktadır.

Bu buluşta “polifenolik bileşik(ler)” derken, bünyesinde bir veya daha fazla aromatik halka ve bu halkalara bağlı hidroksil (-OH) grubu içeren yapılara sahip bileşikler kastedilmektedir.

Bu buluşta modifiye edilme derken, en az bir glikozaminoglikan bileşen(ler)in, en az bir polifenolik bileşik(ler) ile reaksiyona sokulmasıyla elde edilen tüm bileşikleri kapsamaktadır.

- 5 Buluşta modifiye edici polifenol bileşik olarak tanen (tannik asit) grubundan en az bir bileşik tercih edilebilmektedir.

Tanen grubundan tercihen polifenolik bileşik olarak gallotanninler ve/veya ellagitanninler formülasyon bünyesinde yer alabilmektedir.

10

En tercih edilen uygulamada modifiye edici polifenolik bileşik olarak gallik asit tercih edilmektedir.

- 15 Buna göre buluşa konu formülasyonun yenilikçi yönlerinden biri bünyesinde polifenolik bir bileşik ile modifiye edilmiş en az bir glikozaminoglikan içermektir.

- 20 Tercih edilen bir uygulamada formülasyon bünyesinde glikozaminoglikan bileşeni, modifiye edilmiş olarak içerirken aynı zamanda modifiye olmamış şekilde de içerebilir. Fakat buluş sahipleri, glikozaminoglikan bileşenlerinden hyalüronik asit'in gallik asit ile modifiye edilmiş formunun daha etkin özelliklere sahip olduğunu vurgulamaktadır.

- 25 Söz konusu formülasyonda polifenolik bileşik ile modifiye edilmiş glikozaminoglikan bileşen(ler)i hasarlı mesanenin idrar ile temas eden yüzeyinde bir bariyer oluşturacaktır. Bu bariyerin oluşması ile İnterstisyel Sistit hastalığının tedavisini mümkün kılacaktır. Bu koruyucu bariyer, hasarlı mesane duvarındaki hücrelerin formülde yer alan modifiye edilmiş glikozaminoglikan bileşen(ler)in emilmesi ile sağlanacaktır. Burada gerçekleşen emilim bazı bileşenlerde kolay olduğu gibi bazı bileşenlerde zor olmaktadır. Kolay emilimi olan bileşen(ler) vücutta kalma süresi
- 30 düşük olduğu gibi emilimi zor olan bileşen(ler) hasarlı mesane duvarında bir bariyer oluşturamamaktadır. Burada, glikozaminoglikan bileşen(ler)i modifiye edilerek hem kolay emilim gösteren hem de hasarlı mesane duvarında uzun süreli bir bariyer oluşturan yeni bir formülasyon oluşturulmaktadır.

En tercih edilen uygulama formülasyonda glikozaminoglikan bileşeni olarak hyalüronik asit, polifenolik bileşik olan gallik asit ile modifiye edilmesidir. Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit'lerin düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit'lere göre vücuttaki Emilimi çok yavaş olduğu gibi vücutta kalma süreleri nispeten daha uzun olduğu bilinmektedir. Gallik asit ise, molekül yapısı itibariyle vücuttaki Emilimi hızlıdır. Burada, özellikle yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit'lerin modifiye edilmesi ile mesane duvarında Emilimi olmayan ve vücutta kalma süresi yüksek olan yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit'lerin Emilimi sağlanabilmektedir. Böylece, vücutta kalma süresi yüksek olan hyalüronik asitlerden mesane duvarında koruyucu bir bariyer oluşturularak hastalığın tamamen ortadan kaldırılması söz konusu olmaktadır. Ayrıca, mesanedeki Emilimi hızlı olan düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit'lerin modifiye edilmesi ile mesane duvarında oluşan bariyerin vücutta kalma süresi arttırılarak hastalığın tamamen ortadan kaldırılması söz konusu olmaktadır. Her iki uygulamada da gallik asit ile modifiye edilen hyalüronik asit, bozulmuş mesane duvarına hızlıca Emilimi gerçekleştirecek ve burada, uzun süre etkili koruyucu bir tabaka oluşturacaktır. Bu koruyucu tabaka sayesinde bozulmuş mesane duvarı onarılmaktadır. Bu koruyucu tabaka, mesanedeki inflamasyonu azaltılmakta ve idrar ile doğrudan temas eden mesane iç yüzeyini idrarda bulunan asitler ve toksinlerden koruması ile doğrudan mesane hücrelerine ulaşmasına engel olmaktadır. Böylelikle, İnterstisyel Sistit hastalığının semptomları ortadan kaldırmaktadır.

Buluşa konu formülasyon bünyesinde 50 ila 4.000 kDa aralığında bir değerde en az bir hyalüronik asit tuzu olan sodyum hyalüronat bileşeni içermektedir.

Buluşa konu formülasyon bünyesinde ağırlıkça %0,005 ila %3 aralığında bir değerde en az bir modifiye edilmiş glikozaminoglikan bileşeni içermektedir.

Buluşa konu formülasyon, tercih edilen bir uygulamada bünyesinde en az bir tampon çözelti içermektedir. Tampon çözelti formülasyon bünyesinde, formülasyonun pH değerini ve osmolalitesini ayarlamak üzere yer almaktadır. Formülasyonun, hastalık bölgesi için ortama uyum sağlaması ve stabil kalmasını sağlamaktadır.

Bu buluşta formülasyon tampon çözeltisi olarak sodyum klorür ve/veya fosfat tampon (PBS) çözeltilerinden en az birini içermektedir.

Formülasyon tercih edilmesi durumunda en az bir yardımcı bileşen içermektedir.

5 Yardımcı bileşen olarak analjezik bileşen(ler) kullanılabilir. Analjezik olarak lidokain, prilokain, bupivakain, artikain ve mepivakain gibi bileşenlerin kullanımı söz konusu olabilir.

10 Tercih edilen bir uygulamada formülasyonun pH değeri 6,8 ila 7,6 aralığında bir değer olup; bu değer hastalık bölgesi ve özellikle mesane iç kısmının pH değerine uyumlu olması için belirlenmiştir.

15 Tercih edilen bir uygulamada formülasyonun osmolalite değeri, 250 ila 350 mOsmol/kg aralığında bir değerdedir. Bu osmolalite değer aralığına sahip sıvılar, insan vücudunun osmotik dengesi korunmakta olup hücrelerin normal fonksiyonlarını yerine getirmesinde önemlidir.

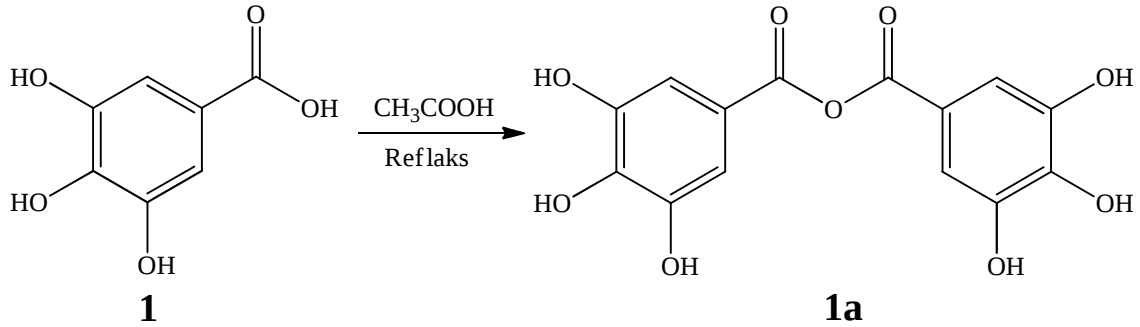
20 Bu özelliklerde olan formülasyon tercihen belirlenen hacimlerde şırıngalara ya da vial içerisine doldurularak depolanabilmektedir. Hasta kişisi için uygulanmak istendiğinde formülasyon hastalıklı bölgeye enjekte edilmektedir.

25 Tüm endikasyonlar için nihai kateter seçimine hekim karar verebilmektedir. Tercih edilen uygulamalarda kadın hastalara enjeksiyon için 8, 10 ve 12 french çapında; 20 ve 30 cm uzunluğunda kateterin kullanımı söz konusudur. Erkek hastalarda enjeksiyon için 12, 14, 16 ve 18 french çapında; 30 ve 40 cm uzunluğunda kateterin kullanımı söz konusudur. Kateter yardımıyla formülasyon hastalıklı bölgeye boşaltılmaktadır. Hastalıklı bölge tamamen boşaltıldıktan sonra formülasyon instilasyon yoluyla mesane içerisine enjeksiyon teknikleri konusunda eğitimli tıp uzmanları bu ürünü enjekte edilmektedir. Enfeksiyondan kaçınmak için 30 aseptik teknik eksiksiz şekilde uygulanmaktadır. Enjeksiyon sonrası kateter hastadan çıkartılmalı ve ürün, enjeksiyon sonrası en az 30 dakika en fazla 2 saat mesanede bekletildikten sonra mesane dışına boşaltılmaktadır.

Buluş bir diğer yönüyle formülasyonda esas bileşen olarak yer alan hyalüronik asit'in gallik asit ile modifiye edilmesi için bir yöntemi tanımlamakta olup aşağıdaki işlem adımlarını içermektedir. Fakat burada verilen bileşenler ve bileşenlerin kullanımına bağlı olarak belirtilen değerler değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin, 5 asetik asit yerine başka benzer etkide asit kullanımı söz konusu olabilmektedir. Burada ki amaç, buluşta modifiye işlemi derken ne kastedilmekte ve hangi temel işlem adımlarının uygulandığının gösterilmesinde ilgili teknik alan için teknik öğretiler sağlamaktır.

10 Gallik asit'ten gallik anhidrit eldesi

10 ila 20 mmol aralığında bir değerde gallik asit (formül 1'de 1 olarak ifade edilmektedir), belirlenen miktarlarda asetik asit içerisinde çözündürülmektedir. Elde edilen çözeltiye, 1 ila 5 saat aralığında bir değerde geri soğutucu altında 15 kaynatılarak karıştırma işlemi gerçekleştirilmektedir. Akabinde çözeltiden, çözücü uzaklaştırılmakta ve kurutma işlemi gerçekleştirilmektedir. Elde edilen kalıntıya damıtma işlemi uygulanmakta ve viskoz bir sıvı elde edilmektedir. Viskoz sıvı toplanmakta ve soğumaya bırakılmaktadır. Sıvı oda sıcaklığına geldiğinde katılaşmaktadır. Elde edilen katı dietil eter ile yıkanarak saflaştırılmaktadır.

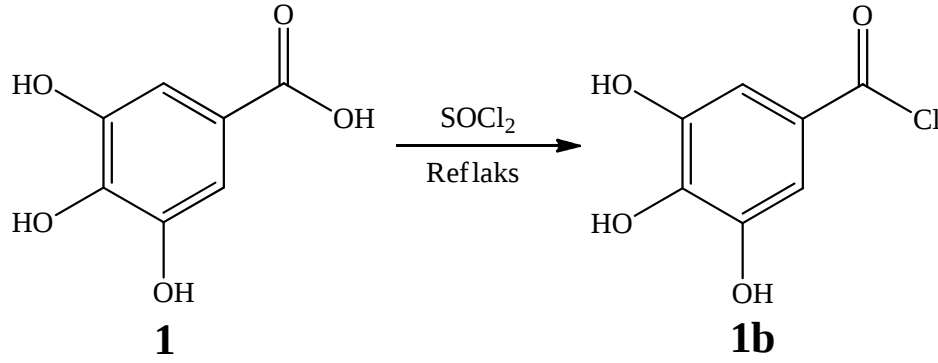


Formül 1.

Gallik asit'ten galloil klorür eldesi

25 10 ila 20 mmol aralığında bir değerde gallik asit (formül 2'de 1 olarak ifade edilmektedir), belirlenen miktarlarda tiyonil klorür içerisinde çözündürülmektedir. Elde edilen çözeltiye, 1 ila 15 saat aralığında bir değerde geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırma işlemi gerçekleştirilmektedir. Akabinde çözeltiden, çözücü uzaklaştırılmakta ve kurutma işlemi gerçekleştirilmektedir. Elde edilen kalıntıya

damıtma işlemi uygulanmakta ve viskoz bir sıvı elde edilmektedir. Viskoz sıvı toplanmakta ve soğumaya bırakılmaktadır.

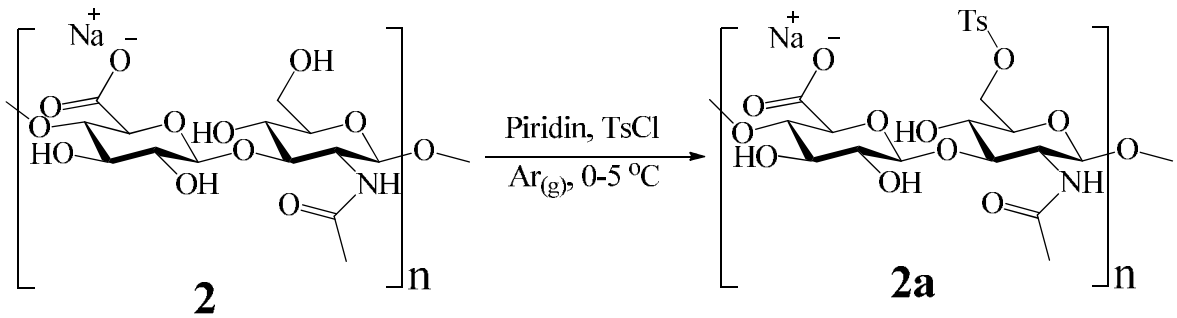


Formül 2.

5

Sodyum hyalüronat'ın p-toluen sülfonil klorür ile reaksiyonu

Argon gazı ortamında 0,1 ila 1,5 g sodyum hyalüronat (formül 3'te 2 olarak ifade edilmektedir) 20 ila 50 mL susuz piridin ile çözölmektedir. Çözeltinin ortam sıcaklığı -5 ila 0 °C'a ayarlanmakta ve üzerine bu sıcaklıkta yavaş yavaş p-toluen sülfonil klorür (TsCl) (Sodyum hyalüronat'ın tekrarlayan birim sayısına eşdeğer miktarın 1,5 katı kadar) eklenmektedir. Çözelti argon gazı ve 0 ila 5 °C sıcaklıkta gece boyunca karıştırılmaktadır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözelti üzerine 0 ila 5 °C sıcaklıkta bulunan susuz etil alkol eklenmektedir ve tosillenmiş hyalüronik asit (2a) çöktürölmektedir. Elde edilen katı susuz etil alkol ile yıkanarak saflaştırılmaktadır.



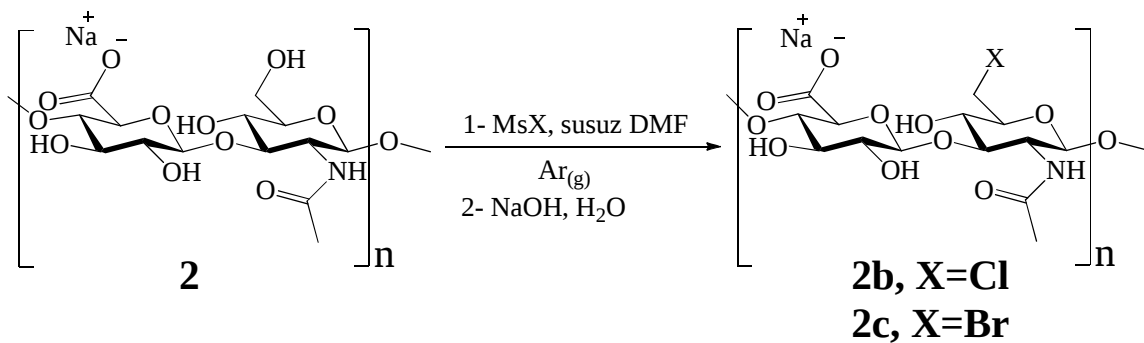
Formül 3.

Sodyum hyalüronat'ın halojenlenmesi (2b-c);

20

Argon gazı ortamında 0,1 ila 1 g aralığında sodyum hyalüronat (formül 4'te 2 olarak ifade edilmektedir) üzerine 20 ila 30 mL susuz DMF eklenerek süspansiyon

çözeltisi en az 30 dakika boyunca karıştırılmaktadır. Çözelti üzerine -10 ila 0 °C sıcaklıkta metansülfonil klorür (MsCl, 2b için) veya metansülfonil bromür (MsBr, 2c için) (Sodyum hyalüronat'ın tekrarlayan birim sayısına eşdeğer miktarın 10 katı kadar) yavaş yavaş eklenmektedir. Ekleme bittikten sonra karışım argon gazı ortamında ve oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılmaktadır. Reaksiyon süresi bittikten sonra karışım oda sıcaklığına kadar soğutulmakta ve karışım üzerine 1 ila 10 mL aralığında bir değerde saf su eklenerek reaksiyon sonlandırılmaktadır. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra karışım tercihen 0,1 M NaOH ile nötralize edilmektedir. Elde edilen karışımın çözücüsü bir evaporatör yardımıyla uzaklaştırılmakta ve halojenlenmiş sodyum hyalüronat (**2b-c**) elde edilmektedir. Elde edilen katı etil alkol ile yıkanarak saflaştırılmaktadır.

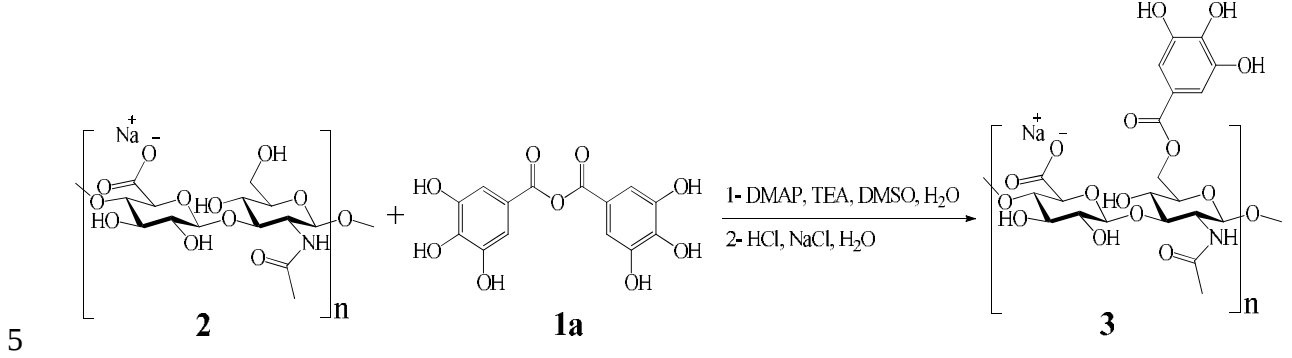


Formül 4.

15 *Gallik anhidrit'inden sodyum hyalüronat'ın modifikasyonu;*

0,1 ila 1 g aralığında bir değerde sodyum hyalüronat (formül 5'te **2** olarak ifade edilmektedir) üzerine 1 ila 20 mL aralığında bir değerde saf su eklenmekte ve çözelti oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılarak çözünmesi sağlanmaktadır. Çözelti üzerine 1 ila 20 mL aralığında bir değerde tercihen dimetil sülfoksit (DMSO) yavaş yavaş eklenerek karıştırılır. Bu çözelti üzerine sırasıyla 0,1 ila 1 mL aralığında bir değerde trietilamin (TEA), 1 ila 10 mg aralığında bir değerde 4-dimetilaminopiridin (DMAP) eklenmekte ve homojen bir çözelti olana kadar karıştırılması sağlanmaktadır. Hazırlanan bu çözelti 0 ila 5 °C'a kadar soğutulur ve üzerine 1 ila 10 mL aralığında bir değerde DMSO içerisinde çözülmüş gallik anhidrit (formül 5'te **1a** olarak ifade edilmektedir) yavaş yavaş eklenmektedir. Çözelti oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılmaktadır. Karıştırma işlemi bittikten sonra çözelti tercihen 0,1 M HCl ile pH 7,2-7,8 aralığına ayarlanmakta ve üzerine doygun

sodyum klorür eklenerek modifiye hyalüronik asit (formül 5'te **3** olarak ifade edilmektedir)'ın çökmesi sağlanmaktadır. Elde edilen katı etil alkol ile yıkanarak saflaştırılması sağlanmakta ve katı madde vakum altında kurutulmaktadır. Elde edilen modifiye hyalüronik asit maddesi formülasyonda kullanılacaktır.



Formül 5.

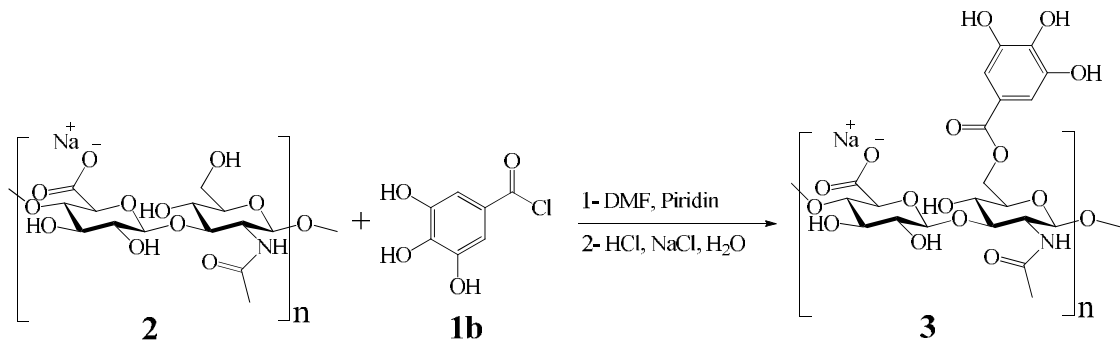
Galloil klorür'ünden sodyum hyalüronat'ın modifikasyonu

10

0,1 ila 1 g aralığında bir değerde sodyum hyalüronat (formül 6'da **2** olarak ifade edilmektedir) üzerine 10 ila 20 mL aralığında bir değerde susuz DMF eklenmektedir ve süspansiyon çözelti, oda sıcaklığında karıştırılmaktadır. Bu karışımın üzerine 0,5 ila 1,5 mL aralığında bir değerde susuz piridin eklenmektedir. Karışım çözünene kadar karıştırılmaktadır. Çözelti üzerine susuz piridin ile çözülmüş galloil klorür (formül 6'da **1b** olarak ifade edilmektedir) yavaş yavaş eklenmektedir ve oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılmaktadır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözelti üzerine tercihen 0,1 M HCl ile pH 7,2-7,8 aralığına ayarlanmakta ve üzerine doygun sodyum klorür (NaCl) eklenerek modifiye hyalüronik asit (**3**)'ın çökmesi sağlanmaktadır. Elde edilen katı etil alkol ile yıkanarak saflaştırılması sağlanmakta ve katı madde vakum altında kurutulmaktadır. Elde edilen modifiye hyalüronik asit maddesi formülasyonda kullanılacaktır.

15

20

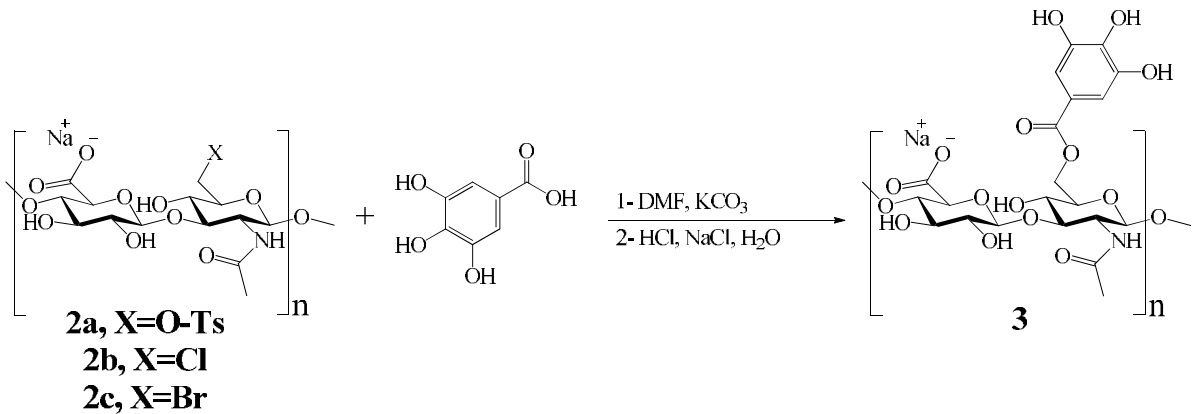


Formül 6.

Tosillenmiş sodyum hyalüronat veya halojenlenmiş sodyum hyalüronat'ın gallik asit ile modifikasyonu

5

Gallik asit (Sodyum hyalüronat'ın tekrarlayan birim sayısına eşdeğer miktarda) tartılmakta ve üzerine 20 ila 50 mL aralığında bir değerde susuz DMF eklenmektedir. Çözelti buz banyosunda soğutulmakta ve üzerine potasyum karbonat (KCO_3) (gallik asit'e eşdeğer miktarın 4 katı kadar) eklenmektedir. Çözelti 10 gaz çıkışı bitine kadar karıştırılmaktadır. Sonrasında çözelti 0 °C'a soğutulurak üzerine 0,1 ila 1 g aralığında bir değerde halojenlenmiş sodyum hyalüronat (formül 7'de 2b-c olarak ifade edilmektedir) veya tosillenmiş sodyum hyalüronat (formül 7'de 2a olarak ifade edilmektedir)'tan yavaş yavaş eklenmekte ve çözelti oda sıcaklığına getirilmektedir. Çözelti oda sıcaklığında gece boyunca 15 karıştırılmaktadır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözelti üzerine tercihen 0,1 M HCl ile pH 7,2-7,8 aralığına ayarlanmakta ve üzerine doygun sodyum klorür eklenerek modifiye hyalüronik asit (formül 7'de 3 olarak ifade edilmektedir)'ın 20 çökmesi sağlanmaktadır. Elde edilen katı etil alkol ile yıkanarak saflaştırılması sağlanmakta ve katı madde vakum altında kurutulmaktadır. Elde edilen modifiye hyalüronik asit maddesi formülasyonda kullanılacaktır.



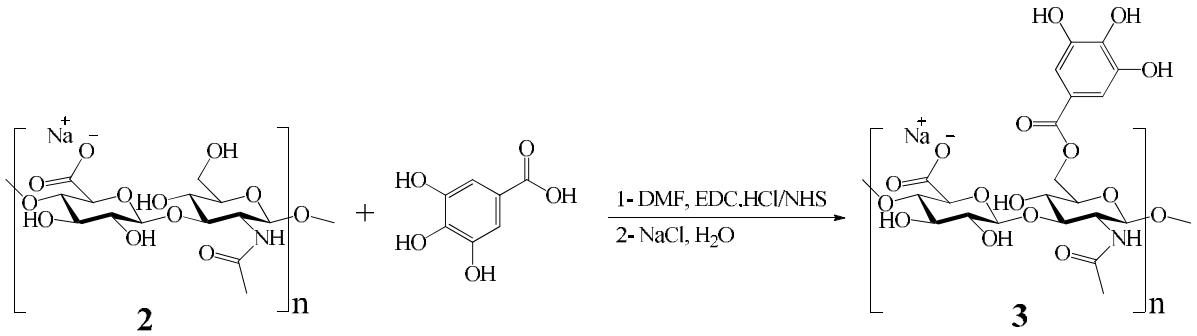
Formül 7.

25 *Gallik asit ile sodyum hyalüronat'ın modifikasyonu*

Gallik asit (Sodyum hyalüronat'ın tekrarlayan birim sayısına eşdeğer miktarın 3 katı kadar), 1 ila 15 mL aralığında bir değerde susuz DMF ile çözülmemektedir. Çözelti

üzerine gallik asit'e eşdeğer miktarda 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil) karbodiimit hidroklorür (EDC.HCl) eklenir ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırılmaktadır. Daha sonra çözelti üzerine buz banyosunda n-hidroksisüksimit (NHS) gallik asit'e eşdeğer miktarda eklenmektedir. Çözelti 1 saat buz banyosunda karıştırılmaktadır.

- 5 Buz banyosundaki çözeltinin üzerine susuz DMF ile çözülmüş 0,5 g sodyum hyalüronat (formül 8'de **2** olarak ifade edilmektedir) eklenmekte ve çözelti 30 dakika boyunca buz banyosunda karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına alınmaktadır. Çözelti oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılmaktadır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözelti üzerine doygun sodyum klorür (NaCl) eklenerek
- 10 modifiye hyalüronik asit (**3**)'ın çökmesi sağlanmaktadır. Elde edilen katı etil alkol ile yıkanarak saflaştırılması sağlanmakta ve katı madde vakum altında kurutulmaktadır. Elde edilen modifiye hyalüronik asit maddesi formülasyonda kullanılacaktır.



15

Formül 8.

- Buluşun koruma kapsamı ekte verilen istemlerde belirtilmiş olup kesinlikle bu detaylı anlatımda örnekleme amacıyla anlatılanlarla sınırlı tutulamaz. Zira teknikte
- 20 uzman bir kişinin, buluşun ana temasından ayrılmadan yukarıda anlatılanlar ışığında benzer yapılanmalar ortaya koyabileceği açıktır.