

ÖZET

LAVANTA VE REZENE UÇUCU YAĞLARININ SİNERJİK KOMBİNASYONU

Mevcut buluş, lavanta ve rezene uçucu yağlarını içeren bir farmasötik bileşime
5 ilişkindir.

İSTEMLER

1. En fazla % 12 oranında linalol ve en fazla %1 oranında linalil asetat içeren Lavanta uçucu yağı ve % 12-25 aralığında bir oranda fenkon içeren rezene uçucu yağlarını içeren bir farmasötik bileşim.
- 5 2. İstem 1'e göre bir farmasötik bileşim olup özelliği en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermesidir.
3. İstem 1-2'den herhangi birine göre bir farmasötik bileşim olup özelliği rezene uçucu yağının %55-75 aralığında bir oranda trans anetol içermesidir.
- 10 4. İstem 1-3'den herhangi birine göre bir farmasötik bileşim olup özelliği en az bir diğer etken madde içermesidir.
5. İstem 4'e göre bir farmasötik bileşim olup özelliği diğer etken maddenin antibakteriyel ajanlar, antifungal ajanlar, antiviral ajanlar, antiparazitik ajanlardan oluşan bir grubun içerisinde seçilmesidir.
- 15 6. İstem 5'e göre bir farmasötik bileşim olup özelliği antibakteriyel ajanın penisilin, sefalosporinler, polimiksin B, polimiksin E, rifamisin, amoksisilin, moksifloksasin, siprofloksasin, gemifloksasin, levofloksasin, eritromisin, klaritromisin, azitromisin, linkomisin, klindamisin, daptomisin, tigesiklin, linezolid'den oluşan bir grubun içerisinde seçilmesidir.
- 20 7. İstem 6'ya göre bir farmasötik bileşim olup özelliği antibakteriyel ajanın amoksisilin olmasıdır.
8. İstem 1-7'den herhangi birine göre bir farmasötik bileşim olup özelliği oral, enjekte edilebilir veya topikal olarak verilmeye uygun olmasıdır.
9. Antimikrobiyal ajan gerektiren hastalıkların tedavisinde kullanım için İstem 1-8'e göre bir farmasötik bileşim.

TARİFNAME

LAVANTA VE REZENE UÇUCU YAĞLARININ SİNERJİK KOMBİNASYONU

Mevcut buluş, lavanta ve rezene uçucu yağlarını içeren bir farmasötik bileşime ilişkindir.

5 Tekniğin Bilinen Durumu

Mikrobiyal vakalar gündelik hayatta sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Farklı mikroorganizmalar farklı enfeksiyonların gelişmesine neden olabilmekte ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Enfeksiyonla mücadele için doğal veya sentetik pek çok ajan geliştirilmiş ve kullanılmaktadır. Ancak kullanılan bu ajanlara karşı mikroorganizmalar zamanla direnç kazanabilmektedir. Ayrıca kullanılan ilaçlar zamanla patojenlerin yanı sıra vücudun doğal florasındaki dengeyi bozabilmekte ve başka rahatsızlıklara neden olabilmektedir.

Bilinen teknikte bu doğrultuda farklı çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin, CN111328837 numaralı patent başvurusunda tarçın, karanfil, çay ağacı uçucu yağlarının alkol ve suyla çözülmesiyle hazırlanan bileşimin antimikrobiyal ajan olarak kullanımı açıklanmaktadır.

Benzer şekilde EP3595621’de akne karşıtı antimikrobiyal etkiye sahip kekik ve çam bitkilerinden elde edilen uçucu yağlar ile çeşitli antimikrobiyal lipidlerin kombinasyonunu açıklamaktadır.

Özellikle gıda maddeleri ve su içerisinde sıklıkla bulunan E. Coli, E. faecalis, S. aureus, Salmonella benzeri bakteriler insanlarda ciddi semptomlara sebep olmaktadır. Ancak, tekrar eden enfeksiyonlar bu bakterilerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere direnç kazanmasına neden olmakta ve konvansiyonel antibiyotik tedavisini etkisiz hale getirmektedir.

Günlük hayatta kişilerin temas ihtimali yüksek olan E. Coli, E. faecalis, Salmonella vb. bakteriler üzerinde etkili, çevreye ve kullanan kişilerin florasına zarar vermeyen doğal antimikrobiyal ajanlara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Buluşun Detaylı Anlatımı

Mevcut buluş lavanta (*Lavandula angustifolia*) çiçekli toprak üstü kısımları ve rezene meyve uçucu yağlarını içeren bir farmasötik bileşime ilişkindir.

Buluşa uygun farmasötik bileşim isteğe bağlı olarak en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içerir.

- 5 Yapılan çalışmalar sonucunda buluş sahipleri lavanta ve rezene uçucu yağlarının tek başına kullanımına kıyasla lavanta ve rezene uçucu yağlarının birlikte kullanımıyla beklenmedik şekilde daha yüksek antimikrobiyal etki elde edildiğini görmüştür.

Buluşun bir uygulamasında lavanta uçucu yağı en fazla % 12 oranında linalol içerir.

- 10 Buluşun bir uygulamasında lavanta uçucu yağı en fazla %1 oranında linalil asetat içerir.

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında farmakope saflığında lavanta uçucu yağı kullanılır. Burada bahsi geçen “farmakope saflığında lavanta uçucu yağı” ifadesi en fazla % 12 oranında linalol içeren ve/veya en fazla %1 oranında linalil asetat içeren lavanta uçucu yağını ifade etmektedir.

- 15 Buluşun bir uygulamasında rezene uçucu yağı % 12-25 aralığında bir oranda fenkon içerir.

Buluşun bir uygulamasında rezene uçucu yağı %55-75 aralığında bir oranda trans anetol içerir.

- 20 Buluşun tercih edilen bir uygulamasında farmakope saflığında rezene uçucu yağı kullanılır. Burada bahsi geçen “farmakope saflığında rezene uçucu yağı” ifadesi % 12-25 aralığında bir oranda fenkon içeren ve/veya %55-75 aralığında bir oranda trans anetol içeren rezene uçucu yağını ifade etmektedir.

- 25 Buluşun tercih edilen bir uygulamasında buluşa uygun lavanta ve rezene uçucu yağlarını içeren farmasötik bileşim buna ek olarak en az bir diğer etken madde içerebilir.

Burada bahsi geçen diğer etken madde antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu bilinen herhangi bir farmasötik ajan olabilir.

- 30 Buluşun tercih edilen bir uygulamasında diğer etken madde antibakteriyel ajanlar, antifungal ajanlar, antiviral ajanlar, antiparazitik ajanlardan oluşan bir grubun içerisinde seçilebilir.

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında antibakteriyel ajan olarak penisilin, sefalosporinler, polimiksin B, polimiksin E, rifamisin, amoksisilin, moksifloksasin, siprofloksasin, gemifloksasin, levofloksasin, eritromisin, klaritromisin, azitromisin, linkomisin, klindamisin, daptomisin, tigesiklin, linezolid'den oluşan bir grubun 5 içerisinde seçilebilir.

Buluşun bir uygulamasında lavanta ve rezene uçucu yağlarını içeren farmasötik bileşim bunlara ek olarak amoksisilin içerir.

Yapılan çalışmalarda, bu şekilde amoksisilinin lavanta ve rezene uçucu yağı ile beraber kullanılmasıyla sentetik amoksisilinin daha düşük dozlarda kullanılmasının 10 istenilen antimikrobiyal etkiyi sağladığı görülmüştür. Böylece daha az toksisite ile doğal, güvenilir bir antimikrobiyal etki potansiyeli değerlendirilmiştir.

Buluş bir diğer açıdan oral, enjekte edilebilir veya topikal yoldan verilen lavanta ve rezene uçucu yağlarını içeren bir farmasötik bileşime ilişkindir

Buluş bir diğer açıdan antimikrobiyal ajan olarak kullanım için lavanta ve rezene 15 uçucu yağlarını ve isteğe bağlı olarak amoksisilin içeren farmasötik bileşime ilişkindir.

Buluş bir diğer açıdan tedavi için antimikrobiyal ajan gerektiren hastalıkların tedavisinde kullanıma uygun bir ilacın üretiminde lavanta ve rezene uçucu yağlarını ve opsiyonel olarak en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddeyi 20 ve/veya amoksisilin içeren farmasötik bileşimin kullanılmasına ilişkindir.

Buluş kapsamında bahsi geçen farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde bağlayıcılar, dağıtıcılar, seyrelticiler, kayganlaştırıcılar, parlaticılar, granülasyon ajanları, yağlayıcılar, renk verici ajanlar, tamponlama ajanları, emülsifiye edici ajanlar, çözücülerden oluşan grubun içerisinde veya bunların ikili, üçlü, dörtlü 25 kombinasyonları içerisinde seçilebilir.

Şimdi buluş, buluşa konu unsurları açıklayan aşağıdaki örneklerle açıklanacaktır. Aşağıdaki örnekler buluş kapsamını kısıtlamamaktadır.

ÖRNEKLER

Ticari olarak elde edilen farmakope saflığındaki lavanta ve rezene uçucu yağları 30 checkerboard tekniğiyle antimikrobiyal etkinliği açısından değerlendirilmiştir.

Rezene uçucu yağı ve lavanta uçucu yağının tek başına çeşitli bakterilere karşı minimum inhibitör konsantrasyonu ($\mu\text{g/mL}$) belirlenmiştir. Yapılan çalışmanın sonuçları Tablo 1’de gösterilmektedir.

Madde	<i>E. coli</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>Salmonella</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>
Rezene uçucu yağı	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Lavanta uçucu yağı	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Amoksisilin	16	16	4	1	8

Tablo 1

- 5 Tablo 1’de yer alan veriler rezene uçucu yağı ve lavanta uçucu yağının tek başına da bir miktar antimikrobiyal etki gösterdiğini ancak gösterilen etkinin Amoksisiline kıyasla önemli derecede farklı olduğunu göstermektedir.

Buluş sahipleri sonrasında farmakope saflığındaki lavanta ve rezene uçucu yağlarının karışımının çeşitli bakterilere karşı minimum inhibitör konsantrasyonu ($\mu\text{g/mL}$)

- 10 belirlenmiştir. Yapılan çalışmanın sonuçları Tablo 2’de gösterilmektedir.

Kombinasyon	<i>E. coli</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>Salmonella</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>
Rezene*Lavanta	190*390	190*190	390*190	190*190	90*90

Tablo 2

Tablo 2’de yer alan veriler göz önüne alındığında rezene ve lavanta uçucu yağının kombinasyonu beklenmeyen bir antimikrobiyal etki artışı olmuştur ve her iki ajan da karışım içerisinde çok daha düşük konsantrasyonda antimikrobiyal etki göstermiştir. Bu veriler rezene ve lavantanın sinerjik antimikrobiyal etki gösterdiğine işaret etmektedir.

Buluş sahipleri ayrıca, amoksisilin ile rezene veya lavanta uçucu yağının kombinasyonunun çeşitli bakteriler üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Bu kombinasyonların minimum inhibitör konsantrasyonu ($\mu\text{g/mL}$) belirlenmiştir. Yapılan

- 20 çalışmanın sonuçları Tablo 3’te gösterilmektedir.

Kombinasyon	<i>E. coli</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>Salmonella</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>
-------------	----------------	--------------------	-------------------	------------------	------------------

Rezene* amoksisilin	0.78*0.0004	0.78*0.0004	0.78*0.250	0.78*0.250	0.78*0.5
Lavanta* amoksisilin	0.78*0.0078	0.78*0.0039	0.78*0.250	0.78*0.125	0.78*0.250

Tablo 3

Tabloda verilen sonuçlar göz önüne alındığında halihazırda antimikrobiyal ajan olarak kullanılan amoksisilin lavanta veya rezene uçucu yağı varlığında tek başına gösterdiğinden çok daha düşük bir minimum inhibitör konsantrasyonuna sahip olduğu görülmektedir. Bu da amoksisilin lavanta ve/veya rezene uçucu yağı ile amoksisilin sinerjik antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

10

15

20