Bionorica®



Sinupret® eXtract
Bilimsel Çalışma Özeti

Bionorica®

Sinupret® eXtract



- Mukusun atılmasını kolaylaştırır,
- Burnu açar,
- Sinüzit kaynaklı ağrıyı giderir.

Sinupret® Forte'un daha da geliştirilmiş formu olan Sinupret® eXtract (BNO 1016) 2012 yılında tıbbın hizmetine sunulmuştur. Centiyan kökü, mine otu, mürver çiçeği, kuzukulağı ve çuha çiçeğinden oluşan 5 değerli tıbbi bitkinin kombinasyonunu daha yüksek konsantrasyonda içerir. 160 mg kuru ekstrakt için kullanılan ortalama 720 mg bitki karışımı ile kuru ekstrakt, 156 mg bitki karışımı içeren Sinupret® forte'dan 4 kat daha konsantredir.* Sinupret® eXtract akut, komplike olmayan rinosinüziti olan 12 yaş ve üzeri hastalarda endikedir.


Centiyan kökü


Mine otu

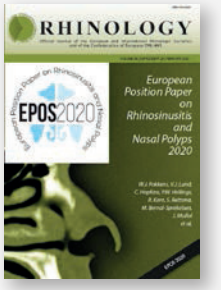

Mürver çiçeği


Kuzukulağı


Çuha çiçeği

Sinupret® eXtract - akut rinosinüzit için kılavuzlara uygun bir tedavi

Alman Genel Pratisyenlik ve Aile Hekimliği Derneği (DEGAM) ve Alman Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi Derneği (DGHNO) kılavuzu, akut rinosinüzit için antibiyotikler yerine semptomatik tedavinin tercih edilmesini önermektedir. Diğerlerinin yanı sıra, kılavuz komitesi akut rinosinüzitin patentli BNO 1016 (Sinupret® eXtract) ekstraktı ile tedavi edilmesini önermiştir. (güçlü fikir birliği 6/6).[1]



Avrupa Rinoloji Derneği (ERS), Rinosinüzit ve Nazal Polipler (EPOS) 2020 hakkındaki görüş belgesinde, soğuk algınlığı için rutin antibiyotik kullanımına da karşı çıkmaktadır. Yazarlar, bunun yerine BNO 1016 (Sinupret® eXtract) gibi bitkisel ilaçların, önemli yan etkiler olmaksızın soğuk algınlığı ve akut viral sonrası rinosinüzit semptomları üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu vurgulamaktadır.[2]

Hem Avrupa hem de Alman kılavuzlarına göre, Sinupret® eXtract 12 yaş ve üzeri hastalarda akut rinosinüzit için kılavuzlara uygun bir tedavidir.

**4 kat konsantrasyon ile 4 kat etkinlik aynı şey değildir. 4 kat konsantrasyon, Sinupret® forte'daki 156 mg bitki karışımına kıyasla Sinupret® eXtract'ta kullanılan 720 mg bitki karışımını (160 mg kuru ekstrakta eşdeğer) veya aktif özelliklere katkıda bulunan biyoflavonoidleri ifade eder.*

Klinik veriler
Sinupret® eXtract - akut rinosinüzitte kanıta dayalı bir tedavi



Sinupret® eXtract'taki (BNO 1016) kuru ekstraktın etkinliği, yüksek kaliteli klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Çift-kör, plasebo kontrollü çok merkezli bir faz III çalışmada[3], akut viral rinosinüziti olan 386 hasta iki gruba randomize edilmiştir. 194 hastaya günde 3 kez 160 mg Sinupret® kuru ekstrakt, 192 hastaya ise günde 3 kez plasebo verilmiştir. Tedavi süresi 15 gün olmuştur.

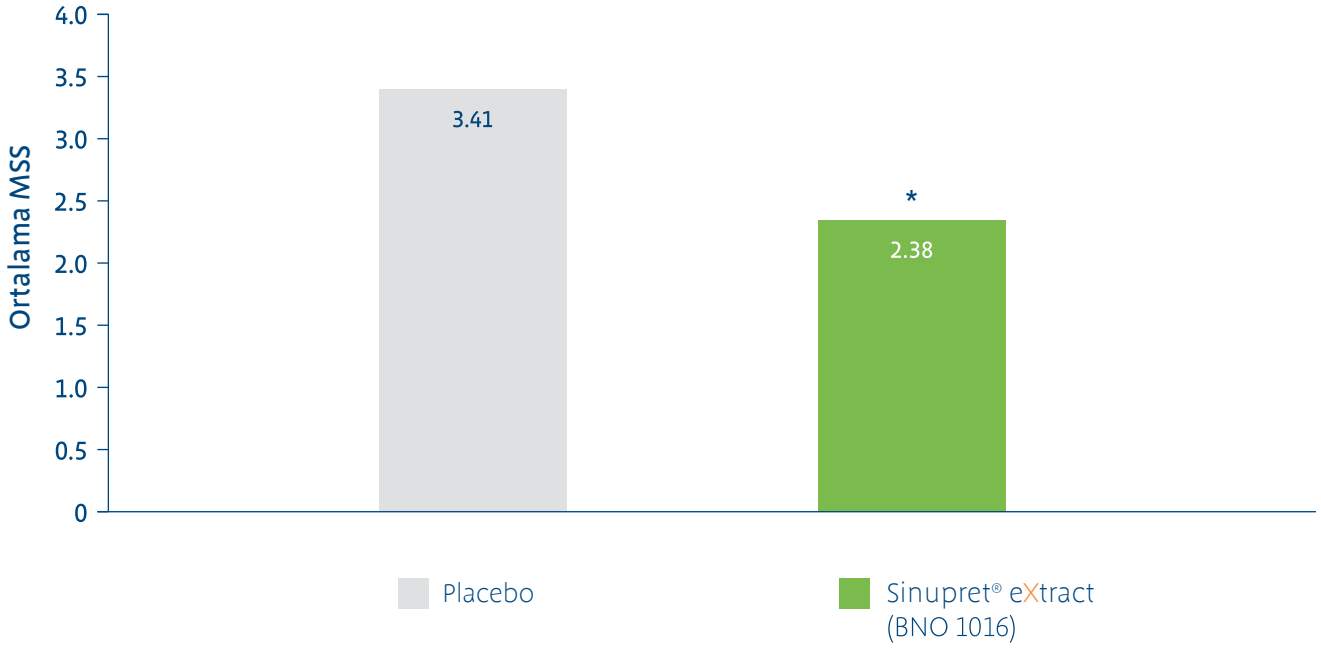
Akut viral rinosinüzit için hasta dahil etme kriteri, majör semptom skorunda (MSS) tanımlandığı gibi beş majör semptomdan en az üçünün bulunmasıydı. Bu semptomlar arasında burun akıntısı, postnazal akıntı, burun tıkanıklığı, baş ağrısı ve yüz ağrısı/basıncı yer almaktaydı. Her bir semptom, 0 = mevcut değil, 1 = hafif, 2 = orta ve 3 = şiddetli olmak üzere 0 ila 3 arasında bir ölçekte derecelendirildi. Dolayısıyla mümkün olan maksimum semptom puanı 15 puandı. Araştırmaya yalnızca MSS'si 8-12 arasında olan hastalar dahil edildi. Klinik semptomlar sinüslerin ultrasonografisi ile doğrulandı. Tıkalı buruna ek olarak tüm hastalarda hafif ila orta şiddette yüz ağrısı da vardı, bu da hastalığın komplikasyonsuz seyrine işaret ediyordu.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, tedavi sonunda ortalama MSS semptomlarıydı. Ayrıca, semptomların gerilemesi 3, 7, 10 ve 14. günlerde yapılan kontrollerle belgelendi. Tedavinin etkinliği, en az bir doz almış ve en az bir takip randevusuna katılmış olan 380 hastadan (her iki grupta n= 190) elde edilen veriler kullanılarak analiz edilmiştir (tedavi amaçlı popülasyon, ITT). Protokol başına popülasyonda (PP), ilgili protokol sapmaları olan hastalar hariç tutulmuştur (n= 300; Sinupret® eXtract grubunda 147, plasebo grubunda 153).

Semptomlarda önemli ve klinik olarak anlamlı azalma

15 günlük tedavinin ardından, Sinupret® eXtract (BNO 1016) plaseboya kıyasla önemli ve klinik olarak anlamlı bir üstünlüğü sağladı.[3] Çalışmanın başlangıcında ortalama MSS her iki tedavi grubunda da karşılaştırılabilir düzeydeydi (ortalama: 9,74). Bu değer 15 günlük tedavi süresince plasebo grubunda 3,41'e, tedavi grubunda ise 2,38'e düştü (Şekil 1). İki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıydı (p = 0.0008).

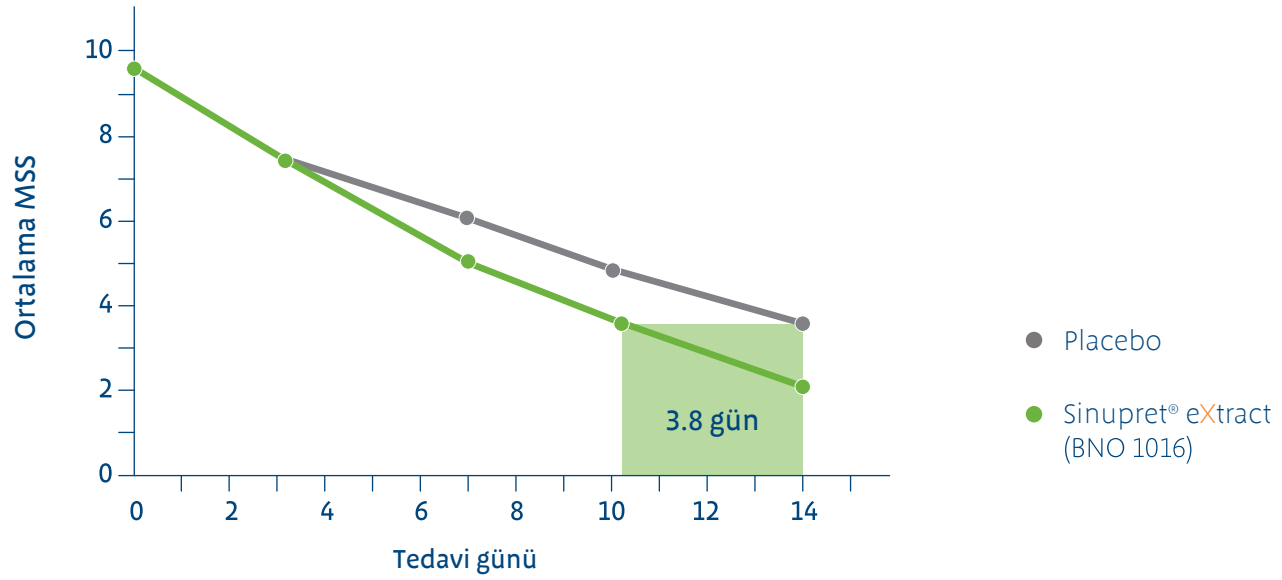
Ayrıca, iyileşmiş olarak kabul edilen hastaların oranı (MSS ≤ 1) Sinupret® eXtract grubunda plasebo grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti (%48,4'e karşı %35,8, p = 0,0063). Paranazal sinüslerin ultrasonografik incelemelerinden elde edilen sonuçlar Sinupret® eXtract'ın üstünlüğünü doğrulamıştır: 14. günde tedavinin sonunda rinosinüzal inflamasyon belirtisi göstermeyen hastaların oranı, plasebo ile tedavi edilen çalışma popülasyonundan önemli ölçüde daha yüksektir (%73,2'ye karşı %61,6, p = 0,0131).



*Şek.1: Tedavi sonunda ortalama Majör Semptom Skoru (MSS): Sinupret® ekstraktının plaseboya karşı anlamlı ve klinik olarak anlamlı üstünlüğü, *p=0.0008*

Ortalama 3,8 gün daha hızlı iyileşme

Sinupret® eXtract (BNO 1016) ile tedavi edilen hastalar önemli ölçüde daha hızlı iyileşmiştir.[3] Majör Semptom Skoru (MSS, nazal veya postnazal sekresyon, burun tıkanıklığının yanı sıra baş ağrısı ve yüz ağrısı veya basıncından oluşur) kullanılarak ölçülen semptomlar, tedavi grubunda plaseboya göre daha hızlı azalmıştır. 7. günde Sinupret® eXtract'ın plaseboya karşı iyileşme avantajı 1 gün, tedavinin sonunda 2,5 gün olmuştur (tedavi amaçlı popülasyon, ITT). Sadece protokole uygun hastalar dikkate alınırsa (protokol başına analiz), 14. günde plaseboya kıyasla iyileşme 3,8 gün daha hızlı olmuştur. (Şek.2)

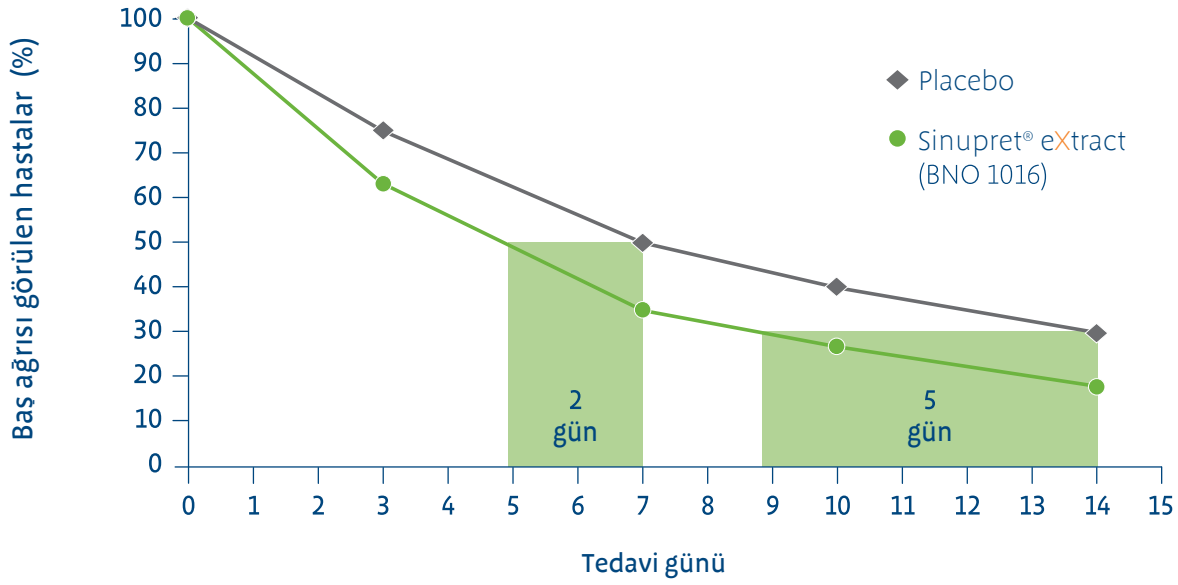


Şek. 2: Majör Semptom Skoru (MSS) ile ölçülen semptomların şiddetinde azalma: Sinupret® eXtract'ın üstünlüğü tedavinin üçüncü gününden itibaren belirginleşmiştir. 14 gün sonra, Sinupret® ekstrakt grubu plasebo grubuna göre 3,8 gün daha hızlı iyileşmiştir (protokol başına analiz).

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (doğrulanmış hasta anketi Sino-Nazal Sonuç Testi-20, SNOT-20; Almanca uyarlanmış versiyon, SNOT-20 GAV kullanılarak ölçülmüştür), tedavinin 3. gününden itibaren Sinupret® eXtract tedavisiyle sürekli olarak iyileşmiş ve 7. günde plaseboya göre anlamlı derecede daha iyi olmuştur (p = 0,0019). Bu avantaj, anketin genel skorunun yanı sıra alt skorlarına da (birincil nazal skor, birincil rinojen skoru ve genel yaşam kalitesi skoru) yansımıştır. Anket, her biri 0'dan 5'e kadar puanlanan 20 ayrı soru içermektedir; 0, semptom olmadığını ve 5, en şiddetli semptomu belirtir.

Basınç hissinin eşlik ettiği baş ağrısında daha hızlı iyileşme

Sinupret® eXtract'ın (BNO 1016) etkinliği, son derece rahatsız edici basınç hissinin eşlik ettiği baş ağrısının daha hızlı hafiflemesiyle daha belirgin hale gelmiştir[4]: "sinüs baş ağrısı" semptomu için, Sinupret® eXtract grubunun plaseboya kıyasla iyileşme avantajı, bir haftalık tedaviden 2 gün sonra gerçekleşmiştir (tedavi amaçlı popülasyon) (Şekil 3). Tedavi sonunda zaman avantajı 5 güne kadar çıkmıştır.

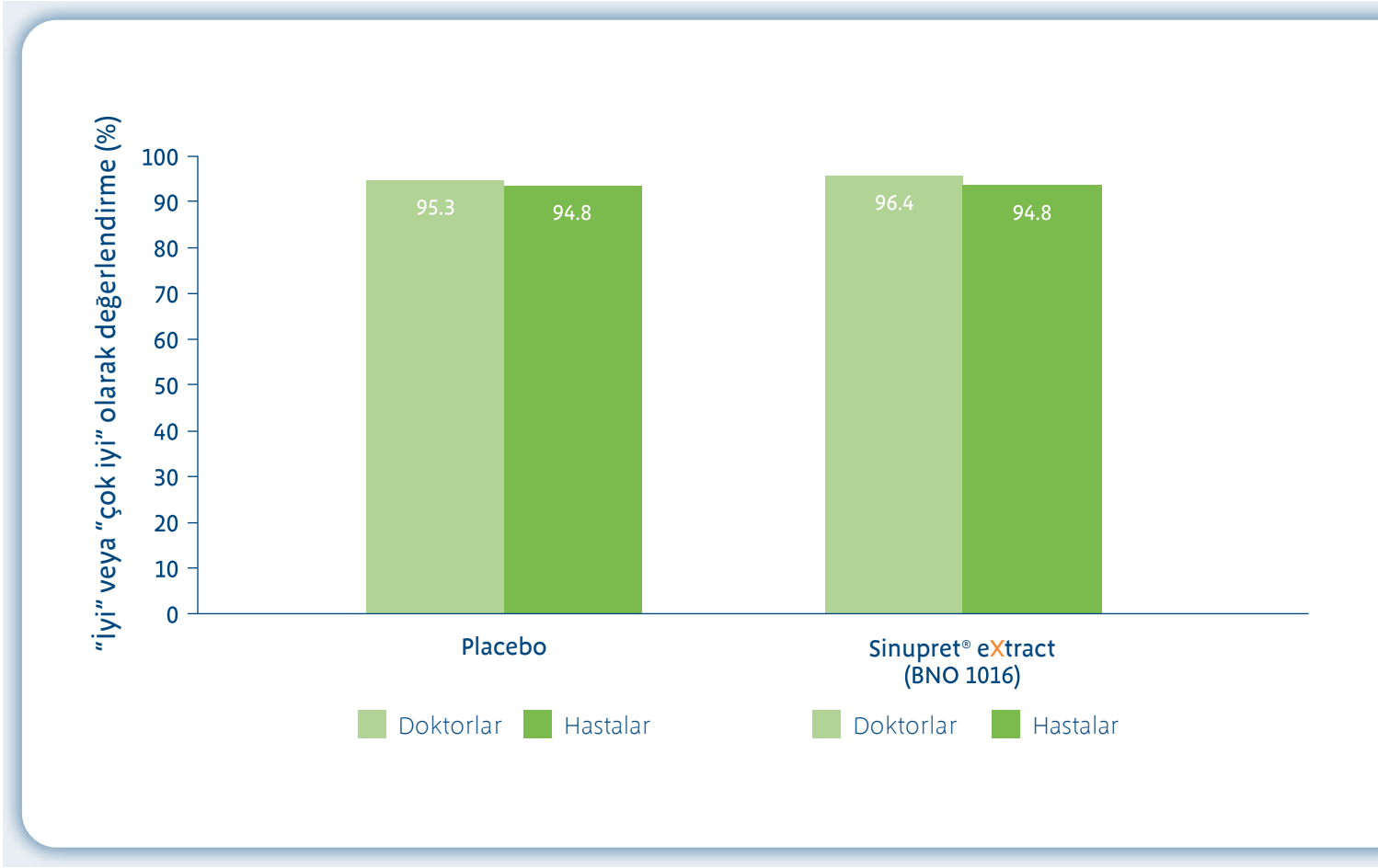


Şek. 3: Sinupret® eXtract grubundaki hastalarda basınç hissinin eşlik ettiği baş ağrısı semptomunun daha hızlı iyileşmesi.

Plasebo ile karşılaştırılabilir tolerabilite

Sinupret® eXtract'ın (BNO 1016) tolere edilebilirliği plasebo ile karşılaştırılabilirdi.[3] Ayrıca, advers olaylar değerlendirildiğinde, Sinupret® eXtract grubunun %9,8'i ve plasebo grubunun %14,1'inde hafif istenmeyen etkiler bildirmiştir.

Doktorların %96,4'ü ve hastaların %94,8'i Sinupret® eXtract'ın tolerabilitesini "çok iyi" veya "iyi" olarak değerlendirmiştir; Bu oran plasebo için sırasıyla %95,3 ve %94,8 idi (Şekil 4).

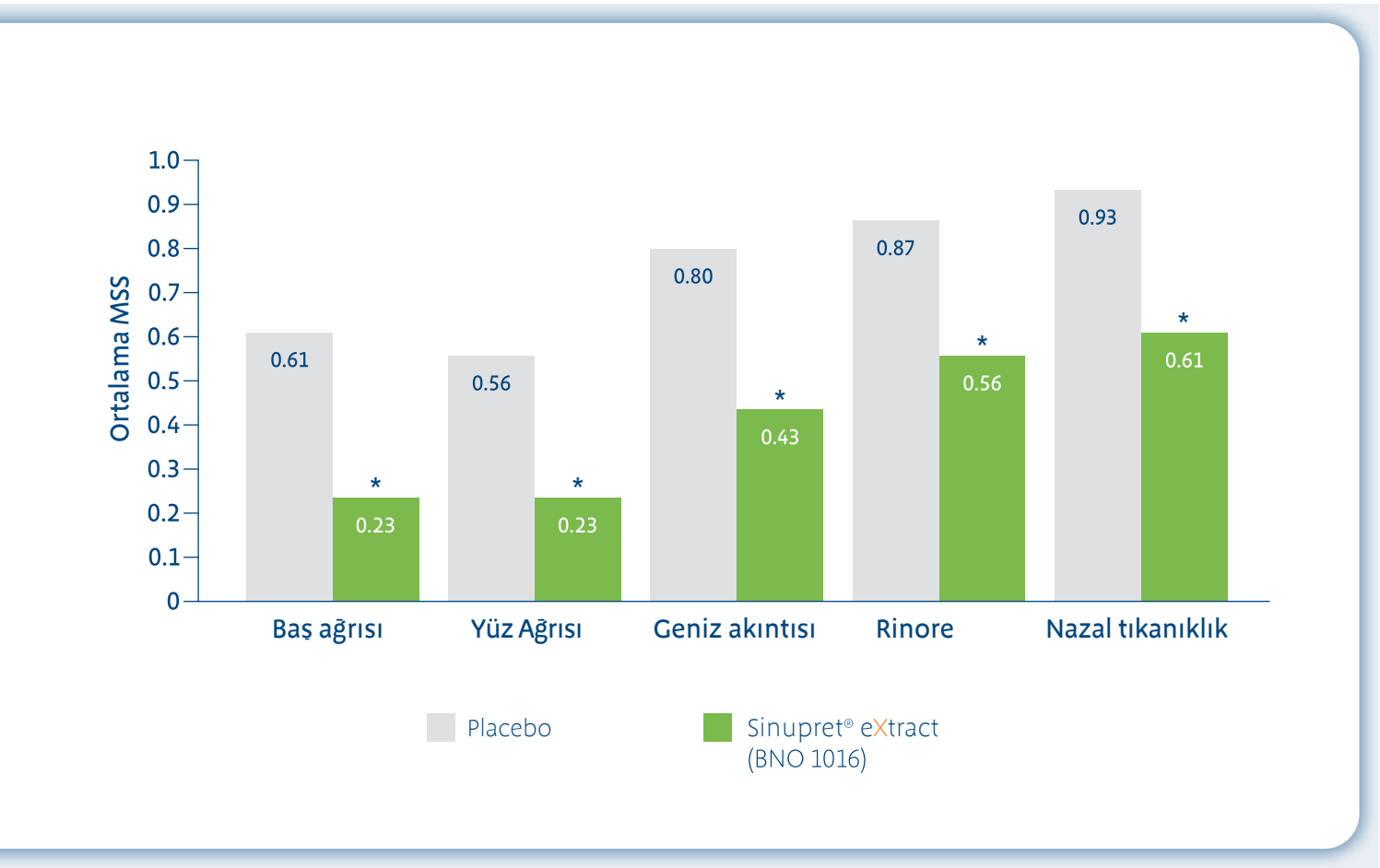


Şek.4: Sinupret® eXtract'ın tolere edilebilirliğinin doktorlar ve hastalar tarafından değerlendirilmesi.

Daha büyük hasta popülasyonu ve en son gerçek dünya verileri, Sinupret® eXtract'ın güçlü etkinliğini doğruluyor

Sinupret® eXtract'ın (BNO 1016) ikna edici etkinlik kanıtları, çalışma verilerinin birleştirilmiş analizi ile daha da geniş bir temele oturtulmuştur.[5] Genel olarak, toplam 589 hastada iki haftalık bir süre boyunca plaseboya kıyasla günde üç kez 160 mg BNO 1016 ile akut rinosinüzit tedavisi değerlendirilmiştir.

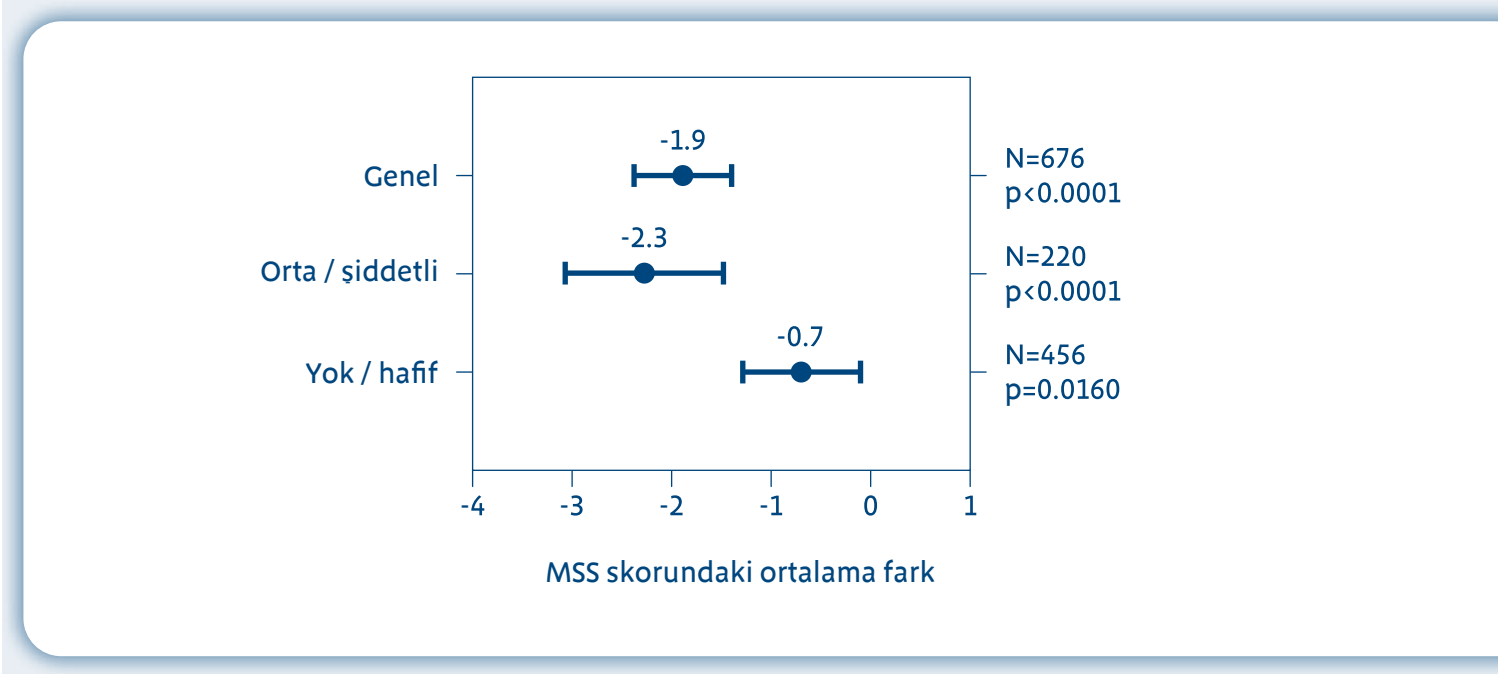
Daha büyük hasta grubunda, Sinupret® eXtract'ın rinosinüzit semptomlarının plaseboya kıyasla daha hızlı bir şekilde iyileşme sağladığı gözlenmiştir: İncelenen beş ayrı semptomun (ön veya arka rinore, burun tıkanıklığı, baş ağrısı ve yüz bölgesinde basınç hissi; tam analiz seti (FAS)) hepsinde Sinupret® eXtract ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme gösterilmiştir. Bu etki 433 hastayı içeren protokol başına popülasyonda (PP) daha da belirgin olmuştur. (Şek. 5)



*Şek. 5: Akut rinosinüzitin 5 ana semptomunun her biri için majör semptom skorunun (MSS) post-hoc hesaplanması. 14 günlük tedavi, Sinupret® eXtract grubunda plaseboya kıyasla anlamlı düzeyde semptom iyileşmesi ile sonuçlanmıştır (protokol başına analiz, *p<0.0001).*

Protokol başına analizde, tedavi sonunda çalışma ve plasebo grubu arasındaki fark Sinupet® eXtract lehine 1,7 MSS skoru olmuştur. Bu da genel semptomlar açısından dört günlük daha hızlı bir iyileşmeye karşılık gelmektedir.[5]

2023 yılında Sinupret® eXtract (BNO 1016) klinik çalışmalarının bir meta-analizi, tedavi popülasyonunu (n= 676) semptomlarının derecesine göre farklı alt gruplara ayırarak MSS'deki azalmayı daha ayrıntılı olarak analiz etmiştir.[6] Sinupret® eXtract ile tedavi, MSS'yi 1,9 puan azaltarak tüm hastalarda akut rinosinüzit semptomlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir. Orta/şiddetli semptomları olan hastalarda (MSS ≥10) bu olumlu etki daha da belirgin olmuştur (MSS puanında 2,3 azalma). Hiç semptomu olmayan/hafif semptomları olan hastalarda başlangıç MSS değerlendirmesine göre daha az belirgin iyileşme görülmüştür, ancak yine de plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde üstündür. (Şek. 6)



Şek.6: Majör semptom skoru (MSS) 14. günde tam analiz veri setinde (FAS) Sinupret® eXtract tedavisinin plaseboya kıyasla ortalama farkı.

Buna ek olarak, 203.382 hastayı içeren retrospektif bir kohort çalışması yapılmış ve Sinupret® eXtract'ın akut rinosinüzit (ARS) ile ilgili olumsuz sonuçları azaltmadaki gerçek hayattaki etkinliği antibiyotikler ve diğer bazı yerleşik tedavi seçenekleriyle karşılaştırılmıştır.[6]

Sinupret® eXtract ile tedavinin, özellikle antibiyotiklerle karşılaştırıldığında, takip antibiyotik reçeteleri, ≥7 gün hastalık raporu veya ARS nedeniyle yeniden doktora başvurma gibi ARS ile ilgili olumsuz sonuç riskini azaltmada önemli ölçüde daha etkili olduğu ortaya çıkmıştır. Analizler, vakaların %97,9'unda Sinupret® eXtract ile tedavinin yeterli olduğunu ve 365 günlük takip süresi boyunca herhangi bir antibiyotiğe ihtiyaç duyulmadığını ortaya koymuştur.

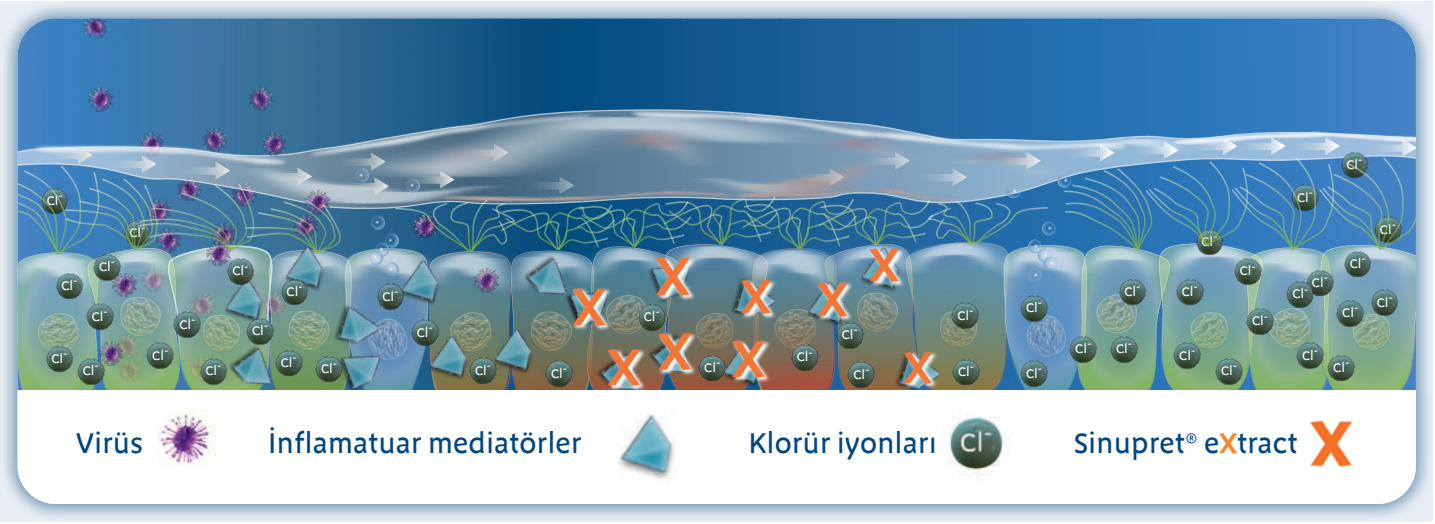
Özet:

Sinupret® eXtract'a ilişkin klinik veriler, mevcut Avrupa Rinosinüzit Kılavuzunun (Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Bildirir Raporu (EPOS)) spesifikasyonlarına dayandığından ve kanıta dayalı tanı şemaları kullanılarak yürütülüp belgelendiğinden "yüksek kaliteli" olarak sınıflandırılır. Bunların yanı sıra, en son meta-analizler ve gerçek dünya verileri, Sinupret® eXtract'ın 12 yaş ve üzeri akut rinosinüzit hastaları için oldukça etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Bu tedavi, antibiyotiklerin aşırı kullanımının azaltılmasına da yardımcı olabilir.

Farmakolojik veriler

Sinupret® eXtract, sekretolitik ve dekonjestan etkileriyle burun tıkanıklığını giderir

Solunum yolu enfeksiyonu sırasında virüsler mukoza zarına penetre olur ve inflamatuar bir reaksiyonu tetikler. Sonuç olarak, inflamatuar mediyatörler daha fazla üretilir (Şekil 9). Salgı giderek daha viskoz hale gelir, silialar kalın mukus içinde hareket edemez ve mukosiliyer klirens (hava yolu mukozasının kendi kendini temizleme mekanizması) durma noktasına gelir. İn vivo ve ex vivo çalışmaların gösterdiği gibi, Sinupret® eXtract inflamatuar mediatörlerin oluşumunu inhibe eder[7,8] ve transepitelyal klorür iyonu sekresyonunu artırarak viskoz sekresyonların sıvılaşmasını destekler.[9] Böylece mukosiliyer klirensi reaktive eder.



Şek. 7: "Sinupret etkisi": Sinupret® eXtract'ta bulunan biyoflavonoidler, solunum epiteli yoluyla klorür iyonlarının salınımını teşvik eder. Sonuç olarak, sol fazın hidrasyonu artar ve mukosiliyer klirens yeniden sağlanır.

Sinupret® eXtract mukosiliyer klirensi reaktive eder

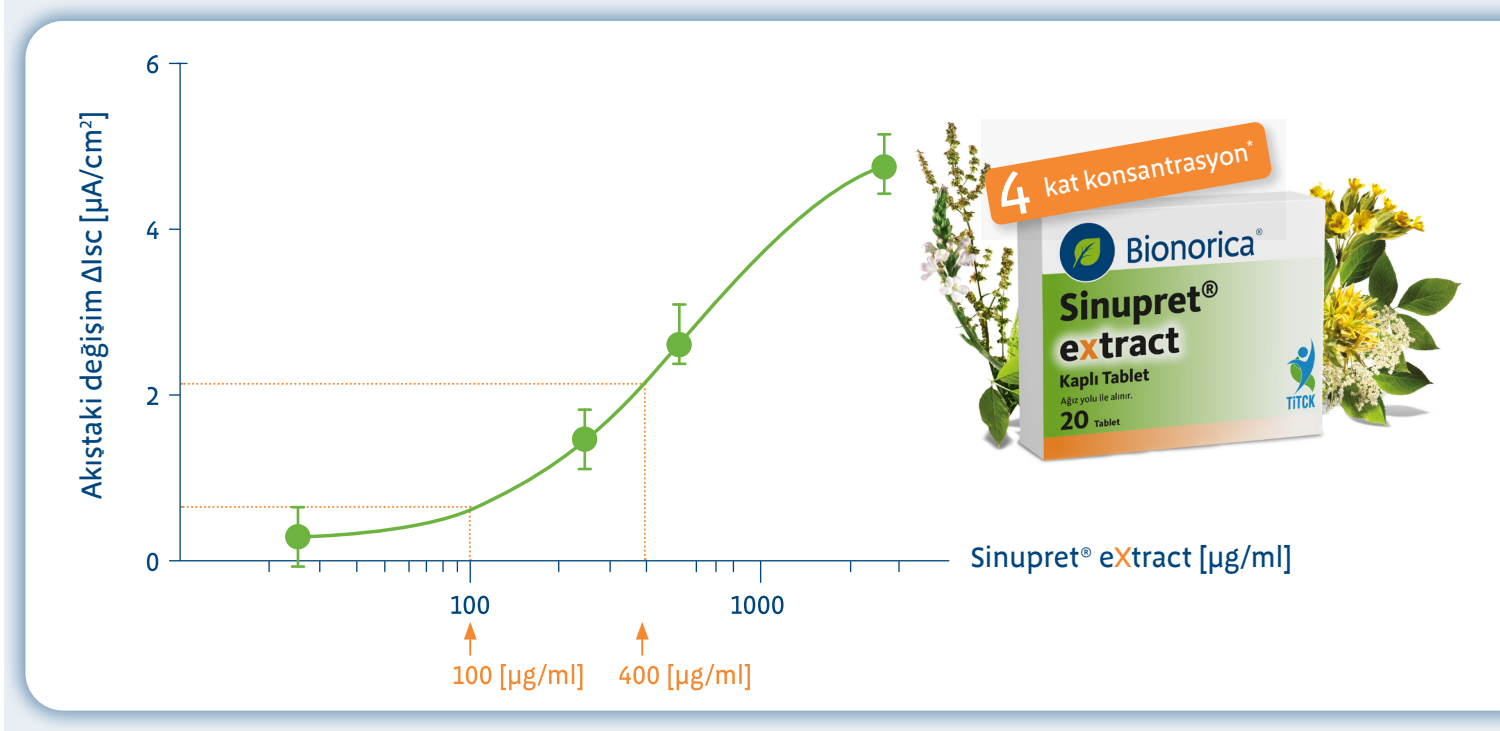
Ünlü bilimsel dergi "The Laryngoscope"da yayınlanan bir makalede, bağımsız bir ABD araştırma grubu, Sinupret®'in solunum epitelinin ana klorür iyon kanalını (CFTR kanalı) uyararak kısıtlı mukosiliyer klirensi reaktive ettiğini hem in vitro hem de in vivo olarak göstermiştir.[9] Murin nazal septal hücreleri üzerinde yapılan bu çalışmalarda, araştırmacılar transepitelyal klorür iyonu sekresyonundaki artışla korele olarak sekretuar akışın arttığını bulmuşlardır. Ayrıca klorür iyonu salgılanmasındaki artışın doza bağlı bir şekilde gerçekleştiği gösterilmiştir*.

Sinupret® eXtract etkisi altında giderek sol fazına geçiş yapan klorür iyonları pasif olarak su moleküllerini de beraberlerinde taşır. Bu, sol fazın hidrasyonuyla sonuçlanır, böylece mukus "sıvılaşır" ve fizyolojik viskozitesini geri kazanır. Silia bir kez daha sıvı sol fazında serbestçe hareket edebilir ve mukosiliyer klirens yeniden işlev görür (Şekil 9). Sinupret® eXtract'ta bulunan çok sayıdaki biyoflavonoidler, CFTR kanalını aktive etmekten sorumludur.

**Doza bağlı/güçlü etki, doza bağlı/güçlü klinik etkinlik ile aynı şey değildir.*

Klorür salgısının doz-yanıt ilişkisi

Sekretolitik etki mekanizması ve doz-cevap ilişkisine dair bulgular BNO 1016 kuru ekstraktı için doğrulanmıştır. Örneğin, insan solunum epitel hücreleriyle yapılan karşılaştırılabilir bir deney düzeneğinde, BNO 1016 miktarının dört kata çıkması, sekresyonun yaklaşık 4 kat artmasını sağlamıştır.[10] Başlangıçtaki ilaç miktarının dört katına çıkarılmasıyla Sinupret® eXtract, Sinupret® forte** ile karşılaştırıldığında 4 kat daha yüksek biyoflavonoid konsantrasyonu içerir. Bu durum da, Sinupret® konsantrasyonu ne kadar yüksekse, sekretolitik etkinin o kadar güçlü olduğunu gösterir (Şekil 10).



Şek. 7: Sinupret® eXtrakt, transepitelyal klorür iyonu salgısını doza bağlı bir şekilde artırır.

Sinupret® eXtrakt sekretomotorik etki sağlar

Sekretolitik etkiye ek olarak, sekretomotorik etkiler viskoz sekresyonların hızlı ve etkili bir şekilde uzaklaştırılmasını destekler. Sinupret® eXtract ayrıca silia atım frekansını da artırır. Bu amaçla, insan solunum epitel hücreleri üzerinde Sinupret® eXtract ilavesinden önce ve sonra in vitro ölçümler gerçekleştirilmiş ve silia atım frekansı özel bir kamera ile kaydedilmiştir (100 tek görüntü/saniye). Sinupret® eXtract uygulamasından 30 dakika sonra, silia atım frekansı %20 oranında artmıştır.[10] Bu durum da, Sinupret® eXtract'ın mukosiliyer klirensi etkili bir şekilde aktive ettiğini göstermiştir.

Sekretoliz - sonuç:

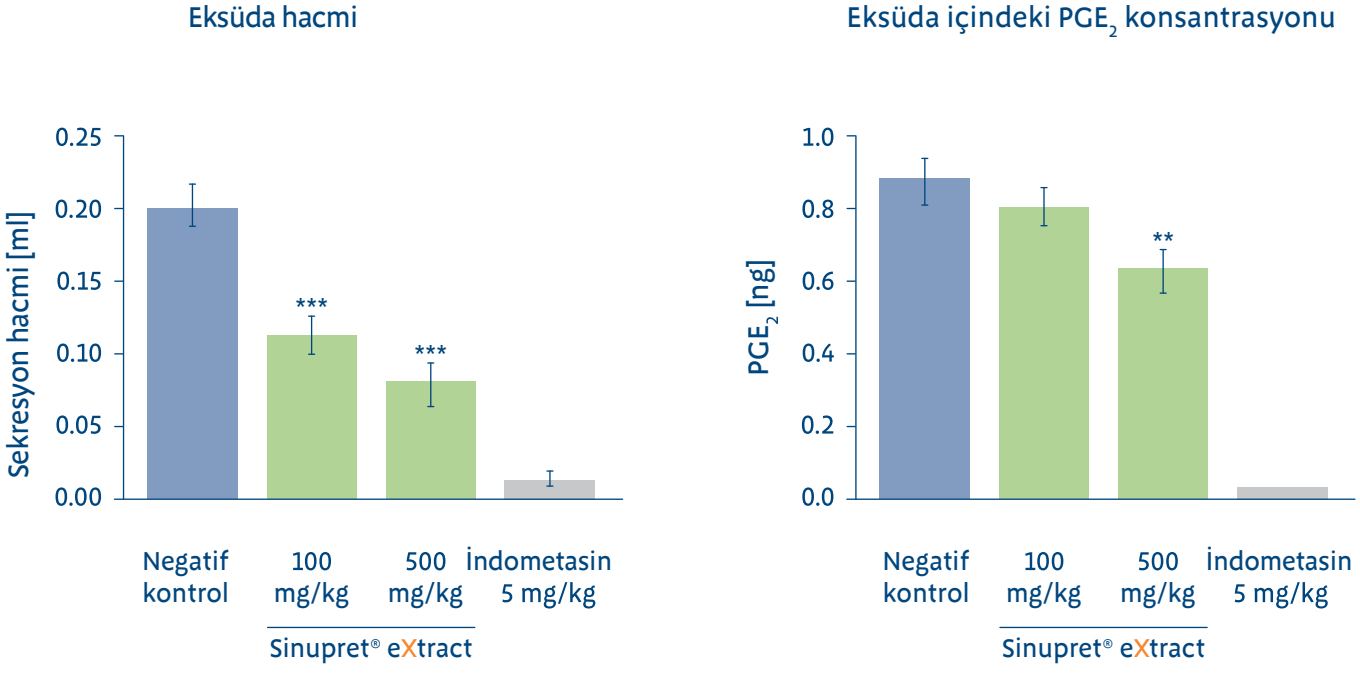
Sinupret® eXtract, artan klorür iyonu salgısı ve buna bağlı olarak viskoz salgının sıvılaşmasının yanı sıra silia atım frekansını da artırarak mukosiliyer klirensi aktive eder: Viskoz salgı, içinde hapsolmuş kontamine parçacıklar ve patojenlerle birlikte daha kolay atılabilir.

** Sinupret® forte'deki 156 mg bitkisel ilaç karışımına kıyasla Sinupret® eXtract 720 mg bitkisel ilaç karışımı içerir (160 mg kuru ekstrakta eşittir)*
***Doza bağlı/güçlü etki, doza bağlı/güçlü klinik etkinlik ile aynı şey değildir*

Sinupret® eXtract inflamatuar süreçleri kısalltır

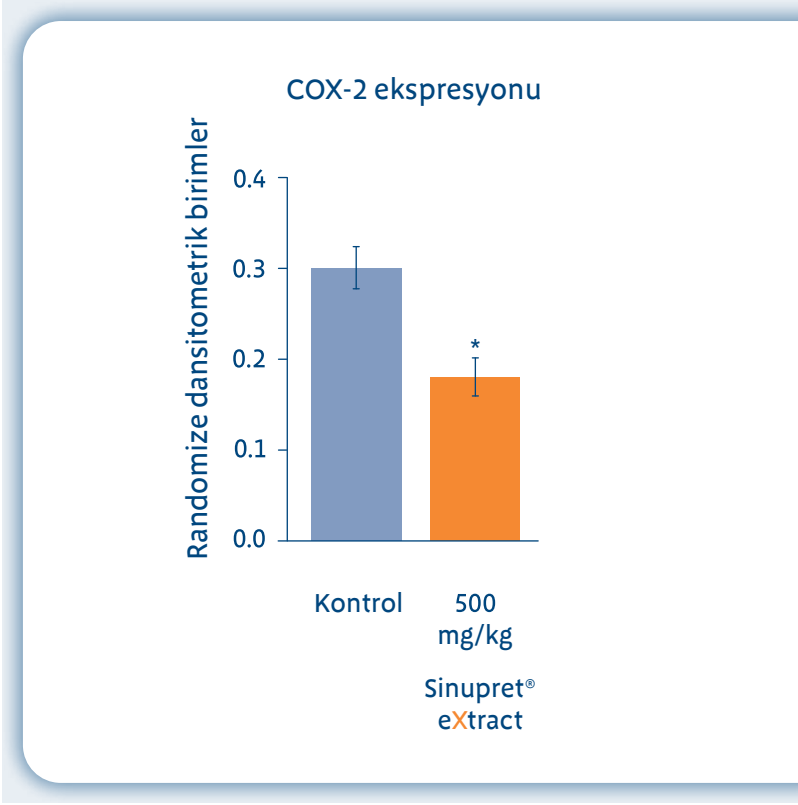
Çoğunlukla virüsler tarafından tetiklenen burun mukozasındaki inflamatuar süreçler, pato-fizyolojik olarak eksüdasyon, lökositlerin inflamasyonlu dokuya infiltrasyonu ve TNF-α ve IL-1β gibi pro-inflamatuar sitokinlerin yanı sıra, lökotrienler ve prostaglandinler gibi inflamatuar mediatörlerin salınımında artış ile karakterizedir.

Sinupret® eXtract ile yapılan in vivo deneyler, anti-inflamatuar aktivitesini doğrulamış ve doza bağlı olduğunu göstermiştir.[11] İndüklenmiş plörezili bir hayvan modelinde, Sinupret® eXtract'ın farklı konsantrasyonlarının oral uygulamasından bir saat sonra plevral boşluğa karragenan enjeksiyonu ile inflamasyon ortaya çıkarılmıştır. Karragenan enjeksiyonu, plevral boşlukta sıvı birikiminin yanı sıra prostaglandin E2 (PGE2) gibi inflamatuar mediyatörlerin salınımı ve polimorfonükleer lökositlerin (PMN veya nötrofiller) dokuya akışıyla inflamatuar bir reaksiyonu tetikler. Karragenan enjekte edildikten 4 saat sonra plevral sıvıda eksüda hacmi, proinflamatuar enzim siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonu, PGE2 salınımı ve PMN infiltrasyonu ölçülmüştür. (Şek. 9)



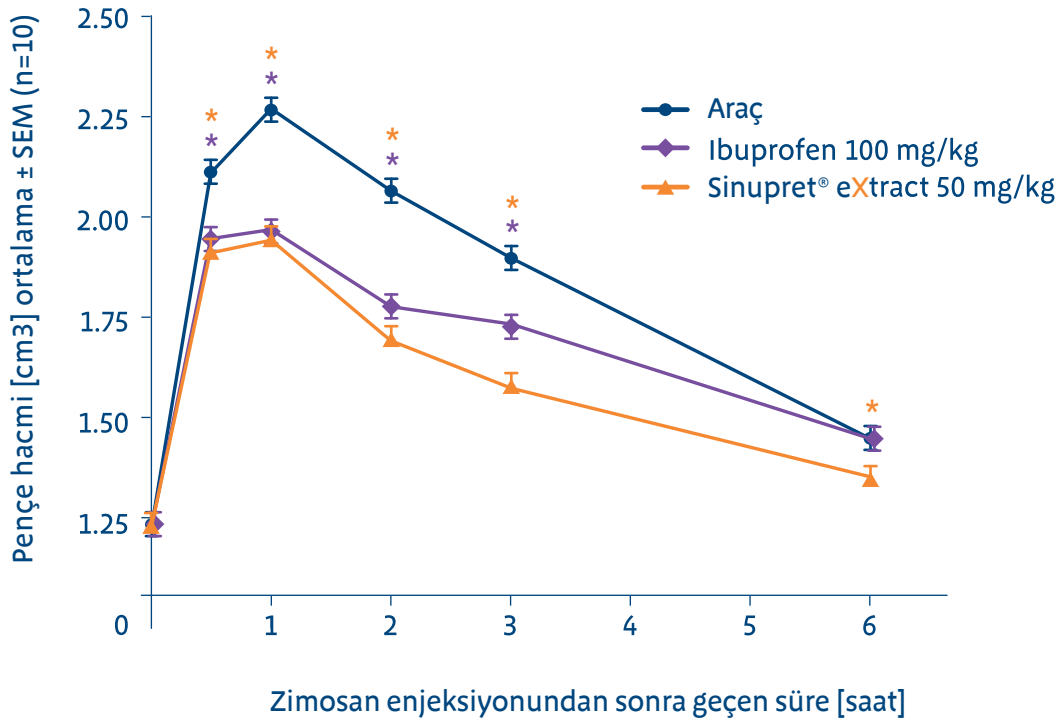
Şek.9: Karragenan ile indüklenen plörezi hayvan modelinde farklı inflamatuar parametrelerde doza bağlı azalma.

Sinupret® eXtract, negatif kontrolle karşılaştırıldığında eksüda hacminin yanı sıra, eksüdadaki inflamatuar hücre sayısını doza bağlı olarak azaltmıştır. Ek olarak, Sinupret® eXtract, eksüdadaki PGE_2 salınımı üzerinde doza bağlı bir inhibitör etkiye sahiptir. Plevral sıvıda ölçülen PGE_2 azalması büyük olasılıkla COX-2 yolunun inhibisyonundan kaynaklanmıştır. Daha yüksek bir konsantrasyona sahip olan Sinupret® eXtract, akciğer dokusundaki inflamatuar kaskaddaki bu kilit enzimin ekspresyonunu önemli ölçüde azaltmıştır. (Şek. 10)



Şek. 10: Karragenan ile indüklenen plörezili hayvan modelinde akciğerde COX-2 ekspresyonu.

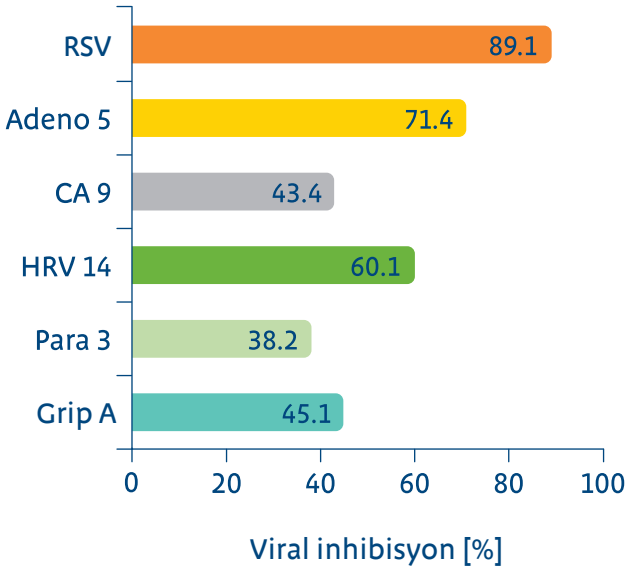
Ayrıca, Sinupret® eXtract zimosan ile indüklenen sıçan pençesi ödem modelinde İbuprofene benzer anti-inflamatuar etkiler sergilemiştir.12 Zimosan sıçanların pençesine enjekte edilmiş ve inflamasyonun boyutu pençe hacmindeki artış ile ölçülmüştür. (Şekil 11) Sonuç, Sinupret® eXtract'ın sadece 30 dakika sonra inflamatuar ödemi giderdiğini göstermektedir. Maksimum etki 1-3 saat sonra elde edilmiştir. Tavsiye edilen günlük insan dozuna (1xHED) eşdeğer olan 50 mg/kg oral Sinupret® eXtract, 100 mg/kg İbuprofen (1xHED) ile benzer bir anti-inflamatuar etkiye sahiptir.



Şek. 11: Sinupret® eXtract'ın ibuprofen ile karşılaştırmalı anti-inflamatuar etkisi.

Sinupret® eXtract viral replikasyonu inhibe eder

Sinupret® eXtract, bir plak azaltma çalışmasında ve CPE'yi (sitopatik etki) belirlemek için yapılan bir çalışmada antiviral etkiler ortaya koymaktadır.[13] Bu çalışmalarda, kültürlenmiş insan hücreleri kullanılarak viral replikasyon inhibe edilir. Sinupret® eXtract'ın inhibitör etkisi, hem DNA hem de RNA virüslerinin yanı sıra zarfsız ve zarflı virüsler de dahil olmak üzere çeşitli tipik soğuk algınlığı virüslerine karşı 100 µg/ml konsantrasyonda test edilmiştir (Şekil 12). Virüs replikasyonunun rölatif inhibisyonu belirlenmiştir. Güçlü antiviral maddeler olan amantadin ve ribavirin pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Viral replikasyonda %38,2 ile %89,1 arasında bir inhibisyon elde edilmiştir. Bu doza bağlı aracılı etki, özellikle insan hücre kültürlerinde solunum sinsityal virüsler, adenovirüsler ve insan rinovirüslerine karşı belirgin olmuştur.



RSV = Solunum Sinsityal Virüsü
Adeno 5 = Adenovirüs Tip 5
CA 9 = Coxsackie Virüsü Alt Tip 9
HRV 14 = İnsan Rinovirüs Tip 14
Para 3 = Parainfluenza Virüs Tip 3
Grip A = İnfluenza A Virüsü

Şek. 12: Bir in vitro test sisteminde Sinupret® ekstraktının viral replikasyonu inhibe etmesi. Sinupret® ekstraktı, insan hücre kültürlerinde en yaygın soğuk algınlığı virüslerinin çoğalmasını %89'a kadar engeller.

Özet:

Centiyan kökü, mine otu, mürver çiçeği, kuzukulağı ve çuha çiçeği olmak üzere 5 tıbbi bitkiden oluşan bileşimi sayesinde Sinupret® eXtract, akut rinosinüzit için mevcut kılavuzların gerektirdiği terapötik hedeflere ideal olarak uyarlanmış bir etki spektrumuna sahiptir: Sinupret® eXtract sekretolitik ve dekonjestan etkiye sahiptir. Yoğun mukusu, fizyolojik viskozitesine ulaştırmayı hedefler ve böylece mukosiliyer klirensi destekler. Ayrıca, inflamasyonunn neden olduğu mukoza ödemini de azaltır. Ostiaları temizler, paranazal sinüslerin drenajını ve ventilasyonunu iyileştirir ve rahatsız edici basınç hissi ve baş ağrısını azaltır.

Sinupret® eXtract – benzersiz kombinasyon

Bileşimi bakımından Sinupret® benzersiz bir bitkisel bileşiktir. Tüm dozaj formlarında bulunan tıbbi olarak etkin maddeler şunlardır: Centiyan kökü (*Gentianae radix*), çanak yaprakları ile birlikte çuha çiçeği (*Primulae fos cum calycibus*), kuzukulağı (*Rumicis herba*), mürver çiçeği (*Sambuci fos*) ve mine otu (Verbenae herba).



Centiyan kökü (*Gentiana lutea*), güney Avrupa'da ve güney Orta Avrupa dağlarında yabani olarak yetişen ve boyu bir metreye kadar ulaşan, gentianaceae ailesine ait bir bitkidir. Centiyan kökünün tıbbi olarak faydalı kısımları bitkinin kurutulmuş rizomları ve köklerinden oluşur. Acı bileşikler sarı kantaronun ana bileşenini oluşturur. Gentiopikrosid, %2-3 acı bileşik karışımı ile kantitatif olarak baskındır, ancak gentiopikrosidin acılığını 5000 kat aşan amarogentin (yaklaşık %0,05), bileşiğin değerini belirleyen faktördür.



Verbenaceae ailesinden mine otu (*Verbena offcinalis*) Avrupa ile Kuzey ve Güney Afrika, Amerika, Orta Asya ve Yakın Doğu'ya özgüdür. Bitki yıllık veya çok yıllıktır ve 30-75 cm yüksekliğe ulaşır. Temmuz ile Eylül arasında gerçekleşen çiçeklenme sırasında toplanan kurutulmuş yapraklar ve sapın (*Verbenae herba*) üst kısımları tıbbi amaçlı olarak kullanılır. Mine otunun ana bileşenleri arasında verbenalin gibi iridoid glikozitler, flavonoidler, hidroksisinnamik asit türevleri, acı bileşikler ve uçucu yağlar bulunur.



Mürver çiçeği (*Sambucus nigra*) Avrupa ve Orta Asya'da hemen hemen her yerde bulunur. Çalı şeklindeki bitki, 8 metre yüksekliğe kadar büyür. Tıbbi amaçlı olarak kullanılan esasen mürver çiçeğidir (*Sambuci fos*). %1'in üzerinde bir oranda çiçeklerde bulunan en önemli bileşen flavonoidlerdir.



Tüm dünyada 200'den fazla olduğu tahmin edilen çeşitli kuzukulağı türleri bulunur. Yapraklar (*Rumicis herba*) tıbbi amaçlı olarak kullanılır. Kuzukulağı (*Rumex acetosa L.*) ile birlikte, *R. crispus* ve *R. obtusiofolius*'un kurutulmuş yaprakları ve sapının üst kısımları şifalıdır. Diğerlerinin yanı sıra, kuzukulağı antiflojistik, antimikrobiyal ve antioksidan özelliklerin tarif edildiği gallik asit ve ferulik asit türevleri gibi hidroksisinnamik asit türevleri ve flavonoidler içerir.



Çuha çiçeği çeşitlerinin bulunduğu yerler arasında Avrupa, Orta Asya ve Yakın Doğu yer alır. Bu çok yıllık bitki 25 cm'ye kadar büyür. Nisan ayından Mayıs ayına kadar çok çiçek veren sürgün, taban yaprak rozetinden itibaren 20 cm kadar büyür. Hem kökün hem de çiçeklerin tıbbi kullanım alanları vardır. Çanak yapraklarda ve çuha çiçeğinde flavonoidler bulunur. Bunlar, karotenoidlerle birlikte, çiçeklerin sarı renginden sorumludur. Çuha çiçeği alerjisinden sorumlu olan ana alerjen primin maddesidir. Sinupret® için kullanılan kaynak bitki, primin açısından test edilir ve üretimde sadece primin içermeyen ekstreler kullanılır.

Biyoflavonoidler: bitkilerden elde edilen flavonoidler

Flavonoidler, doğada en yaygın bulunan ikincil bitkisel maddelerdir. Pek çok meyvede (dut, elma kabuğu, narenciye dahil), sebzede (brokoli, kereviz), marulda, çiçekte, bahçe bitkilerinde, kırmızı şarapta ve çayda bulunur. 5000'ün üzerinde farklı flavonoid tipi bilinmektedir, bunların çoğu çiçek, meyve ve sebzelerin kokusuna ve rengine katkıda bulunmaktadır (*Ross J. ve ark., 2002*). Çoğu flavonoid saf formunda sarı renkli olduğu için adını Latin favus'tan (sarı) alır. Kimyasal olarak flavonoidler fenolik bileşiklere aittir (bu nedenle daha önce P vitamini olarak da adlandırılmıştır). Biyoflavonoidler bitkilerden üretilir ve bitki saklama koşullarında depolanır.

Sinupret® eXtract içindeki biyoflavonoidler

Beş tıbbi bitki içeren Sinupret® eXtract, bol miktarda farklı biyoflavonoid içerir. Örneğin çuha çiçeği gossipetin, rutin ve izokuersetin içerir. Hiperosid ve kuersetin kuzukulağında bulunan; luteolin ve apigenin mine otunda bulunan biyoflavonoidlerdir. Naringenin, rutin, kuersetin ve kaempferol ise mürver çiçeğinde yer alan ve etkililikleri kanıtlanmış biyoflavonoidler arasında yer alır.

Sinupret® eXtract - tohumdan ilaca en yüksek kalite

Sürdürülebilir hammadde tedariki
Sinupret® eXtract'ın yüksek farmasötik kalitesi, etkililiğinin ve güvenliliğinin temelidir. Kaynak ilaçların kalitesi, kimlik ve saflık özelliklerinin tam tanımı ve bunlara uyum, en son teknolojinin kullanıldığı standart üretim prosesleri ve optimum galenik formülasyonlar ve dozaj formları kalite güvencesi için çok önemlidir. Bionorica olarak, uzun yıllara dayanan ampirik ve bilimsel uzmanlığımıza güveniyoruz.

Kaynak maddelerin kalitesi, tıbbi bir müstahzarın kalitesi için çok önemlidir. Bitki maddesinin kontrolsüz bir şekilde elde edilmesi, örneğin bileşenlerin yapısında, ancak potansiyel olarak mikrobiyal yükte de çok çeşitli dalgalanmalara neden olabilir. Bu nedenle, tanımlı ve kontrollü koşullar altında yetiştirilen ve kontrollü ortamlardan elde edilen kaynak bitkiler daha iyidir.

Bionorica, ham madde tedarikinin uzun vadede gereken kalitede olmasını sağlamak için tıbbi bitkilerin yetiştirilmesinde birçok projeye yatırım yapmaktadır. Sürdürülebilirliğin boyutlarına sıkı sıkıya bağlı kalmak hem çevre dostu hem de sosyal yönden sorumlu bir şekilde hareket etmek anlamına gelir.

Aşağıda, Sinupret®'in içerdiği bitkilerin kontrollü yetiştiriciliği hakkındaki birkaç bilgi yer almaktadır.

Centiyan kökü *(Gentianae radix)*
Sinupret® üretiminde kullanılan sarı centiyan (*Gentiana lutea*) kökü tamamen kontrollü yetiştiricilerden elde edilmektedir. Bionorica, Fransa ve Almanya'daki büyük ölçekli yetiştiriciliğin yanı sıra, centiyanın uzun süredir doğadan toplandığı bölgelerde de projeler başlatmıştır. Bu, sürdürülebilir bir davranışla karakterize edilen bitki mühendisliği felsefemizle uyumludur. Böylece koruma altındaki bu bitkinin genetik kaynaklarının korunmasına önemli bir katkıda bulunuyor ve toplayıcılara, bitkilerin varlığını tehdit edebilecek vahşi doğada toplamaya karşı ödüllendirici bir alternatif sunuyoruz. Bu projelerin örnekleri, çok az altyapıya sahip olan ve sarı centiyan nesilleri olup vahşi doğadan toplandığı yerler Balkanlar ve Fransa Auvergne'dır. Bionorica, genç bitkileri tedarik ederek, uzmanlığını aktararak ve uzun bir yatırım aşamasını (hasada kadar 5-7 yıl sürer) desteklemek için finansman sağlayarak yetiştiriciliği teşvik eder. Bu toplayıcılardan bazıları, aynı zamanda Sinupret® üretimi için sürekli olarak yüksek kalitede hammadde sağlayan bu sürdürülebilir perspektifin sunulmasıyla kontrollü yetiştiricilik projelerine katılmaya ikna olmuştur.



Şek. 13: Auvergne, Fransa'da Gentiyan yetiştiriciliği

Kaliksli çuha çiçeği *(Primulae flos cum calycibus)*

Sinupret® üretimi için gerekli olan kaliksli çuha çiçeği kısmen yetiştirme yoluyla elde edilebilir. Bionorica, ilacın içeriğiyle ilgili yüksek gereksinimler nedeniyle başlangıçta en uygun bitkileri bulmak için büyük yatırımlar yapmış ve bunun karşılığını da aldmıştır! Artık sürekli artan bir ekim alanında yetiştirilen kendi ırkımıza sahibiz. Şu anda kendi hasat makinemizin geliştirilmesini finanse ediyoruz, çünkü standart makineler çuha çiçeklerini sadece kaliks ile hasat etmek için uygun değil.



Şek. 14: Sol ve orta: Çuha çiçeği yetiştiriciliğinde genç bitkiler. Sağ: Çuha çiçeği alanı, Almanya

Mürver Çiçeği *(Sambuci flos)*

Bu yaygın ve karmaşık olmayan bitki için, çiçeklerin GACP (iyi tarım ve toplama uygulamaları) yönergelerine uygun olarak ve kontrollü koşullar altında sözleşmeli olarak toplandığı bir konsept uyguladık. Bu süreç, kapsamlı bir şekilde belgelenmiştir. Ürün eksikliklerinden kaynaklanan potansiyel riski en aza indirmek için konsept, Polonya ve Macaristan da dahil olmak üzere birçok Avrupa ülkesini kapsamaktadır. Bu prosedür, yıllık olarak tekrarlanabilir nitelikte ürün sağlar.

Kuzukulağı *(Rumex herba)* ve **Mine Çiçeği** *(Verbenae herba)*
Sinupret®'in üretiminde kullanılan kuzukulağı ve mine otu esas olarak kontrollü yetiştiricilikten elde edilmektedir. Bionorica, her iki bitki için de önemli bileşenlerin içeriği ve miktarlarına yönelik yüksek taleplerimizi karşılayan kendi yetiştirme alanlarına sahiptir. Bionorica, ürün eksikliğinden kaynaklanan potansiyel riski en aza indirmek için kuzukulağı ve mine otu için özellikle Almanya, Macaristan ve Fransa'daki çeşitli lokasyonları da kullanıyor. Bionorica ile uzun vadeli işbirliği yapmayı taahhüt eden çiftçilerin giderek artan bir oranı organik çiftçilerdir.



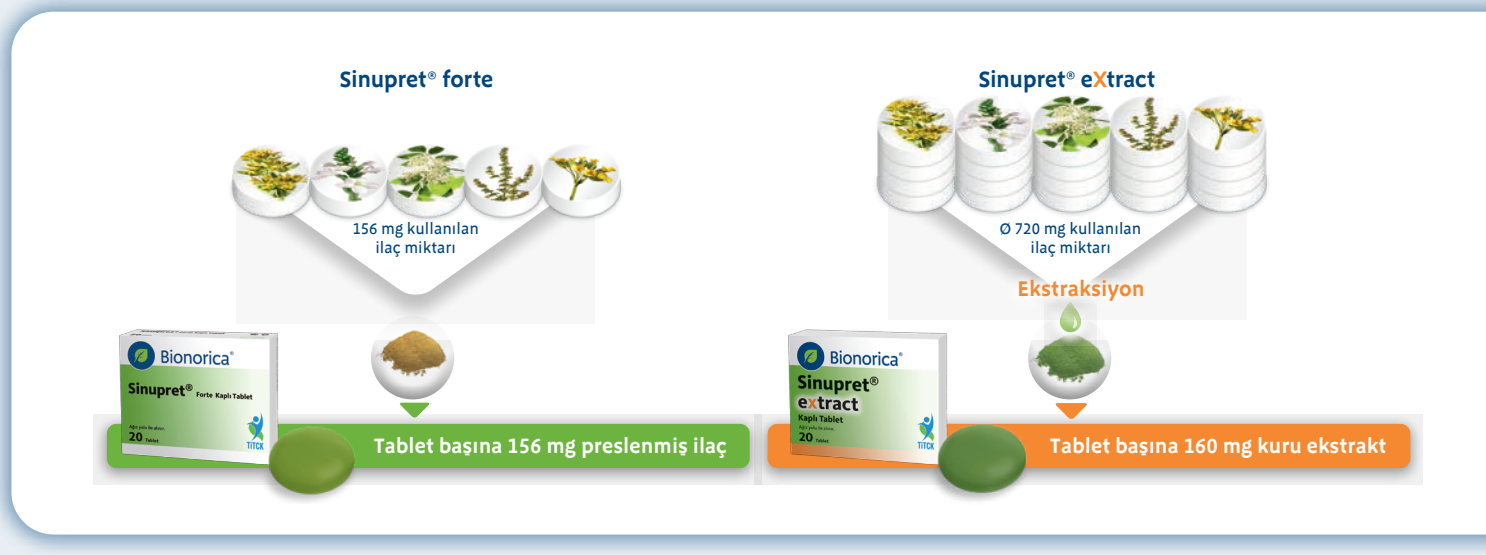
Şek. 15: Yukarı Palatina bölgesindeki mine otu alanı, Almanya

Yüksek kaliteli ekstrakt

Sinupret® eXtract'a ait beş tıbbi bitkiden elde edilen benzersiz kuru ekstrakt, çok karmaşık ve yüksek teknolojili prosedürlerle üretilir. Sinupret® eXtract için Sinupret® forte'daki bitkisel hammadde miktarının dört katı kullanılır.

Hassas, çok aşamalı bir ekstraksiyon işlemi, beş tıbbi bitkinin kombinasyonundan elde edilen değerli bileşiklerin korunmasını ve bunların Sinupret® forte'den dört kat daha fazla konsantrasyona ulaşmasını sağlar.

Sıvı ekstrakt, bir bilgisayar tarafından izlenen yüksek teknolojili ekstraktörlerde üretilir. Daha sonra ekstraksiyon maddesi hafifçe buharlaştırılır ve daha yoğun bir ekstrakt elde edilir. Son adımda, kalan ekstraksiyon maddesi düşük sıcaklıklarda vakum altında kurutulur. Bu kurutma işlemi Alman İnovasyon Ödülü'ne layık görülmüştür ve dünya çapında patentlidir.



Şek. 16: Sinupret® forte ve Sinupret® eXtract'ın farklı üretim yöntemlerinin şematik karşılaştırması.

Sinupret® eXtract iyi tolere edilir

Sinupret® eXtract'ın iyi tolere edilebilirliğe sahip ve etkili bir ilaç olduğu klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bugüne kadar kullanımının istenmeyen yan etki riskinde artış ile ilişkili olabileceği bilinen herhangi bir endikasyon bulunmamaktadır. Bir klinik çalışmada, Sinupret® eXtract ile gözlenen istenmeyen yan etki spektrumunun plaseboyla aynı olduğu görülmüştür.

Ürün Özellikleri Özeti ve Kullanma Talimatında aşağıdaki olası yan etkiler listelenmiştir:

• Yaygın yan etkiler (100 hastada 1-10 hasta): Gastrointestinal şikayetler (örn. mide bulantısı, gaz, ishal, ağız kuruluğu, mide ağrısı)
• Yaygın olmayan yan etkiler (1000 hastada 1-10 hasta): Deriyi etkileyen lokal aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn. deri döküntüsü, deride kızarıklık, deride veya gözlerde kaşıntı), dudaklarda, dilde, boğazda ve/veya gırtlakta şişme ile solunum yollarının daralması (anjiyoödem), nefes darlığı, yüzde şişme ve baş dönmesi gibi sistemik alerjik reaksiyonlar.

Etkileşimler:
Tıbbi açıdan herhangi bir etkileşimi bilinmemektedir. Bununla birlikte etkileşimler üzerine sistematik bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle diğer tıbbi ürünlerin etkilerinin kuvvetlendirilmesi veya azaltılması göz ardı edilemez. Terapötik aralığı dar olan diğer tıbbi ürünlerin birlikte kullanımına ilişkin kararlar bireye özgü olarak verilmelidir.

Kontrendikasyonlar:
• Peptik ülser vakalarında,
• Hasta centiyan kökü, mine otu, kuzukulağı, mürver çiçeği, çuha çiçeği veya bu tıbbi üründeki diğer bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı (alerjik) ise Sinupret® eXtract kullanmamalıdır.

Şu durumlarda Sinupret® eXtract alınmamalıdır:
• Çocuklar ve 12 yaşın altındaki ergenler tarafından
• Fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya sakkaraz-izomaltaz eksikliği olan hastalarda

Gebelik ve emzirme:
Etik nedenlerden dolayı, Sinupret® eXtract üzerinde gebelik ve emzirme döneminde bugüne kadar herhangi bir araştırma yapılmamıştır. Sonuç olarak, gebelik ve emzirme döneminde kullanımına ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, zararlı etkilere dair herhangi bir kanıt göstermemiş olsa da, Sinupret® eXtract güvenlilik nedeniyle gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Sinupret® eXtract'ın etkin maddelerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden, Sinupret® eXtract emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Bitki mühendisliği – başarımızın formülü!

Bionorica adı 90 yıldır bitkisel ilaçların yüksek kalitesini ve sürekli gelişimini temsil etmektedir. Hastaların çoğunlukla tıbbi bitkiler olmak üzere doğadan elde edilen ürünler ile tedavi edilmesi yüzyıllardır süregelmektedir. Bu gelenekten yararlandık ve onu modern ve rasyonel, yani bilimsel ve tıbbi olarak temellendirilmiş bir temele uyarladık: Bionorica olarak bu geleneği kullandık ve modern ve rasyonel, yani bilimsel ve tıbbi olarak kanıtlanmış bir temel üzerine kurduk. Son yıllarda, bitkisel bileşenlerin potansiyel etkisini modern yöntemlerle incelemek ve kaydetmek için yoğun bir şekilde çalıştık.

Kimliğimiz ve benzersiz ürünlerimiz "bitki mühendisliği" prensibine dayanır. Bitki mühendisliği, en ileri araştırma teknolojilerini ve yenilikçi teknolojileri (mühendislik) etkili ve güvenli bitki esaslı ilaçların üretimine uygulayarak bitkilerde bulunan (fito) etkin maddelerin büyük potansiyelinin çözülmesi anlamına gelir. Buna iyi bir örnek Sinupret® eXtract'tır. Sinupret® eXtract yüksek kalite standartlarında üretilmiş, etkililiği ve güvenliliği klinik çalışmalarla araştırılmıştır. 5 tıbbi bitkinin kombinasyonunu içeren Sinupret® eXtract'in etkililiği GCP uyumlu, randomize, plasebo kontrollü çift-kör çalışmalarla kanıtlanmış olup, bu çalışmaların sonuçları Avrupa ve Alman kılavuz tavsiyelerinde yer almasını sağlamıştır.



Referanslar

[1] German guideline on rhinosinusitis published by the German Society for Ear, Nose and Throat Medicine, Head and Neck Surgery e. V. and the German Society for General Practice and Family Medicine e. V., 2017

[2] **Fokkens** W.J. et al.; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 Rhinology. 2020 Suppl. 29: 1–464

[3] **Jund,** R. et al.; Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. Rhinology 50(4) (2012), 417–426

[4] **Bachert** C. et al.; German Society for Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery Bonn 8–12 May 2013. Clinical comparison of Sinupret® extract vs. placebo

[5] **Jund,** R. et al.; Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. Acta Otolaryngol 135(1) (2015), 42.50

[6] **Bittner** C. et al.; Efficacy and effectiveness of the herbal medicinal product BNO 1016 in the management of acute rhinosinusitis in the context of antibiotic stewardship. Postgraduate medicine 2023, vol. 135, no. 6, 607–614

[7] **Rossi** A. et al.; The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. Fitoterapia 83(4) (2012), 715–720

[8] **Seifert** S. et al.; Herbal dry extract BNO 1011 suppresses human rhinovirus-induced pro-inflammatory cytokines in sinonasal tissue of chronic rhinosinusitis patients. Poster, ERS/ISIAN Joint Meeting, Amsterdam (22.–26.06.2014)

[9] **Virgin** F. et al.; The bioflavonoid compound, Sinupret®, stimulates transepithelial chloride transport in vitro and in vivo. Laryngoscope 120(5) (2010), 1051–1056

[10] **Kreindler** J. L. et al.; The novel dry extract BNO 1011 stimulates chloride transport and ciliary beat frequency in human respiratory epithelial cultures. Am J Rhinol Allergy 26(6) (2012), 439–443

[11] **Rossi** A. et al.; The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. Fitoterapia 83(4) (2012), 715–720

[12] **Zupanets** I. A. et al.; Study of the anti-inflammatory effect of the combined extract BNO 1016 in a leukotriene-dependent in vivo inflammation model. Clin Phytosci 6, 7 (2020)

[13] **Glatthaar-Saalmüller** et al.; Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections. Phytomedicine 19(1): 1–7(2011)



Bionorica Sağlık Ürünleri Pazarlama A.Ş.
Kavacık Mah. Ruhi Esmer Sk. No: 1 34810 Beykoz/İstanbul, Türkiye
Telefon: + 90 216 227 41 45
www.bionorica.com.tr