

**PASSİFLORA, GLİSİN, METİLFOLAT VE MAGNEZYUM TREONAT İÇEREN YENİ BİR
KOMBİNASYON VE ÜRETİM YÖNTEMİ**

10 Bu buluş, vejetatif-vasküler distoni gibi somatoform bozukluklarda, yoğun strese maruz kalan insanların kompleks tedavisinde, menopoz bozuklukları, adet öncesi sendromu ve migreni olan kişilerin kompleks tedavisi gibi çeşitli nevroz tedavilerinde kullanılmak için geliştirilen bir takviye ürün ile ilgili olup, ağırlıkça %10- %30 oranında passiflora (passiflora incarnata), %1- %30 oranında glisin, %0.008-%25 oranında L-metilfolat (folik asit), %2-%41 oranında Magnezyum L-treonat içeren bir kombinasyonu ve üretim yöntemini açıklamaktadır.

1. Buluş, vejetatif-vasküler distoni gibi somatoform bozukluklarda, yoğun strese maruz kalan insanların kompleks tedavisinde, depresyon anksiyete gibi psikolojik rahatsızlıkları olan bireylerin rahatlatılmasında, menopoz bozuklukları, adet öncesi sendromu ve migreni olan kişilerin kompleks tedavisi gibi çeşitli nevroz tedavilerinde kullanılmak için geliştirilen bir kombinasyon olup, özelliği; ağırlıkça %10- %30 oranında passiflora (*passiflora incarnata*) veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevi veya formu, %1- %30 oranında glisin, %0.008-%25 oranında L-metilfolat (folik asit), %2-%41 oranında Magnezyum L-treonat içermesidir.
2. İstem 1'e uygun bir kombinasyon olup, özelliği; en az bir yardımcı madde içermesidir.
3. İstem 2'ye uygun bir kombinasyon olup, özelliği; koruyucular, asitlik düzenleyici ajanlar, reklendiriciler, tatlandırıcılar, solventler, kıvam arttırıcı maddeler, akışkanlaştırıcılar, topaklanmayı önleyici maddeler arasından seçilen en az bir yardımcı madde içermesidir.
4. İstem 3'e uygun bir kombinasyon olup, özelliği; sodyum benzoat, potasyum sorbat, metil etil propil paraben veya tuzları arasından seçilen en az bir koruyucu içermesidir.
5. İstem 4'e uygun bir kombinasyon olup, özelliği; ağırlıkça %0.02- %1.4 arasında bir oranda koruyucu içermesidir.
6. İstem 3'e uygun bir kombinasyon olup, özelliği; propilen glikol, gliserin, etanol, distile su, oleik asit etil esterleri, mono ve di gliserin palmitatlar arasından seçilen en az bir solvent içermesidir.
7. İstem 6'ya uygun bir kombinasyon olup, özelliği; ağırlıkça %60- %85 arasında bir oranda solvent içermesidir.
8. İstem 3'e uygun bir kombinasyon olup, özelliği; sitrik asit, sitrik asit anhidrat, sitrik asit monohidrat arasından seçilen en az bir asitlik düzenleyici ajan içermesidir.
9. İstem 8'e uygun bir kombinasyon olup, özelliği; ağırlıkça %0.01- %0.8 arasında bir oranda asitlik düzenleyici ajan içermesidir.
10. İstem 3'e uygun bir kombinasyon olup, özelliği; selüloz mikrokristalin, agar agar, propilen glikol, sorbitol, mannitol, polisorbitat, pektin, hidroksipropil selüloz, etil metil selüloz arasından seçilen en az bir kıvam arttırıcı madde içermesidir.
11. İstem 10'a uygun bir kombinasyon olup, özelliği; ağırlıkça %8- %20 arasında bir oranda kıvam arttırıcı madde içermesidir.

- 5 12. İstem 3'e uygun bir kombinasyon olup, özelliği; magnezyum stearat, kalsiyum stearat, kalsiyum fosfat, gliseril monostearat, lösin arasından seçilen en az bir akışkanlaştırıcı içermesidir.
13. İstem 12'ye uygun bir kombinasyon olup, özelliği; ağırlıkça %0.3- %1 arasında bir oranda akışkanlaştırıcı içermesidir.
- 10 14. İstem 3'e uygun bir kombinasyon olup, özelliği; silikon dioksit, magnezyum trisilikat, koloidal silikon dioksit, magnezyum oksit, talk arasından seçilen en az bir topaklanmayı önleyici madde içermesidir.
15. İstem 14'e uygun bir kombinasyon olup, özelliği; ağırlıkça %0.1- %0.9 arasında bir oranda topaklanmayı önleyici madde içermesidir.
- 15 16. İstem 2'ye uygun bir kombinasyon olup, özelliği; katı veya sıvı formda olmasıdır.
17. İstem 16'ya uygun bir kombinasyon olup, özelliği; oral süspansiyon, şurup, çözelti arasından seçilen bir sıvı formda olmasıdır.
18. İstem 17'ye uygun bir kombinasyonun üretim yöntemi olup, özelliği;
- passiflora etkeninin damıtılması ve destilatın hacimce % 22 sinin tanka alınması,
 - Sırasıyla L-glisin, L-metilfolat, Magnezyum treonat etkenlerinin eklenmesi,
 - Karıştırılması,
 - Destilatın geri kalanının (hacimce %78 damıtılan passiflora) eklenmesi,
 - Yardımcı maddelerin eklenmesi ve karıştırılması,
 - 20 dakika karıştırılması ve şişelere depolama işleminin yapılması, işlem adımlarını içermesidir.
- 20 19. İstem 16'ya uygun bir kombinasyon olup, özelliği; tablet ve kapsül arasından seçilen bir katı formda olmasıdır.
20. İstem 19'a uygun bir kombinasyonun üretim yöntemi olup, özelliği;
- Etken maddelerin tartılması,
 - Yardımcı maddelerin tartılması,
 - Eleme,
 - Karıştırma işlem adımlarını içermesidir.
- 30 21. İstem 1'e uygun bir kombinasyon olup, özelliği; Hypericaceae, Valerian, Iridaceae familyasından seçilen en az bir etken ile kombine edilebilir olmasıdır.
- 35 22. İstem 21'e uygun bir kombinasyon olup, özelliği; ağırlıkça %10-42 arasında bir oranda Hypericum perforatum içermesidir.

- 5 23. İstem 21'e uygun bir kombinasyon olup, özelliği; ağırlıkça %13-65 arasında bir oranda Valeriana officinalis içermesidir.
24. İstem 21'e uygun bir kombinasyon olup, özelliği; ağırlıkça %15-56 arasında bir oranda Crocus Sativus içermesidir.

10

15

20

25

TARİFNAME

PASSİFLORA, GLİSİN, METİLFOLAT VE MAGNEZYUM TREONAT İÇEREN YENİ BİR KOMBİNASYON VE ÜRETİM YÖNTEMİ

5 Teknik Alan

Buluş farmasötik alanında, vejetatif-vasküler distoni gibi somatoform bozukluklarda, yoğun strese maruz kalan insanların kompleks tedavisinde, depresyon anksiyete gibi psikolojik rahatsızlıkları olan bireylerin rahatlatılmasında ve menopoza bozuklukları, adet öncesi sendromu ve migreni olan kişilerin kompleks tedavisi gibi çeşitli nevroz tedavilerinde kullanılmak için geliştirilen; passiflora (passiflora incarnata) veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevi veya formu, glisin, L-metilfolat (folik asit), magnezyum L-treonat kombinasyonu içeren bir gıda takviyesi ile ilgilidir. Ayrıca bu buluş, bahsedilen kombinasyonun üretim yöntemini de açıklamaktadır.

Bilinen Teknik

15 Vejetatif vasküler distoni, daha doğru tanımıyla vejetatif vasküler disfonksiyon, fonksiyonların bozulmuş nörohormonal regülasyonu nedeniyle temel olarak fonksiyonel otonomik bozukluklar olarak tanımlanabilmektedir. Bu bozukluklar sıklıkla nevroz, fiziksel hareketsizlik, puberte ve menopoza dönemlerinde endokrin uyumsuzluğunun yanı sıra, nöropsikiyatrik veya fiziksel yorgunluk, enfeksiyonlar, zehirlenmeler, madde bağımlılığı ile ilişkili nevroz benzeri durumlarda da görülmektedir. Aslında, vasküler distoni, kronik stres, aşırı yağlanma, enfeksiyonlar(özellikle viral), endokrinolojik bozuklukların neden olduğu bir nevrozdur.

Vejetatif-vasküler distoni bir sendromdur. Yani, kronik stresin bir sonucu olan değişikliklerin veya patolojik süreçlerin vücutta ortaya çıkan semptomlarının bir kombinasyonudur. Bu sendromun temeli otonom sinir sisteminin vasküler tonunun regülasyonunun ihlalidir. 25 Görülme sıklığı, erişkin popülasyonun %60 ila %70' inde, çocuklarda ve ergenlerde %10 ila %15 arasındadır.

Bilinen teknikte bu sendrom ile baş etmek için nörometabolik uyarıcılar, vitaminler, mineraller, antidepressanlar, psikoterapi, masaj ve akupunktur tedavisi kullanılmaktadır.

Vejetatif vasküler distoninin yanı sıra; depresyon, panikatakt ve anksiyete bozukluklarında, uyku sorunlarında da passiflora en çok kullanılan bitkilerden biridir. 30

- 5 Tekniğin bilinen durumunda yan etkilerinin az olması sebebi ile passiflora içeren ürünlerin kullanımı da yaygındır. Çok yıllık bir bitki olan Passiflora, Passiflora incarnata'nın ana bileşenidir. Flavonoidler ve alkaloidler gibi ana aktif bileşenlere sahip olan bu bitki aynı zamanda huzursuzluk, anksiyete, uykusuzluk, epilepsi, menstrüasyon ve menopoz dönemindeki çeşitli rahatsızlıklar gibi şikayetlerde kullanılır ve antitusif, antiastmatik, 10 afrodizyak ve antienflamatuvar etkileri olduğu bilinmektedir (Miroddi M, Calapai G, Navarra M, Minciullo PL, Gangemi S. Passiflora incarnata L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. J Ethnopharmacol 2013;150:791-804. , ESCOP Monographs. 2nd edition. Thieme Press, New York, 2003). Preklinik çalışmalarda Passiflora incarnata özü test edilmiş olsa da, etki mekanizması hala tartışılmaktadır. Passiflora 15 incarnata'nın yatıştırıcı etkileri kemirgenlerde gösterilmiştir (Krenn L. [Passion Flower (Passiflora incarnata L.)--a reliable herbal sedative]. Wien Med Wochenschr 2002;152:404-6.). Ayrıca, Passiflora incarnatanın anksiyolitik etkileri olduğu tespit edilmiştir (Grundmann O, Wahling C, Staiger C, Butterweck V. Anxiolytic effects of a passion flower (Passiflora incarnata L.) extract in the elevated plus maze in mice. Pharmazie 2009;64:63-4.- de Castro PC, Hoshino 20 A, da Silva JC, Mendes FR. Possible anxiolytic effect of two extracts of Passiflora quadrangularis L. in experimental models. Phytother Res 2007;21:481-4.)

Bilinen teknikte, Brain calm adı verilen müstahzarın içeriğinde inositol, GABA, passiflora (passion flower) ve l-glisin bulunmaktadır. Nörolojik sağlıklarını desteklemek isteyen bireyler için bir gıda takviyesidir.

- 25 Tekniğin bilinen durumunda karşılaşılan bir diğer passiflora kombinasyonu, US6080410(A) yayın numaralı, "Method for reducing daily stress and anxiety in adults" başlıklı, Amerika patent tesciline konu buluş, yetişkinlerde günlük stresi ve kaygıyı azaltmak için gevşetici olarak işlev gören, Kava kökü ekstresi ve passiflora(passion flower), papatya çiçeği, şerbetçiotu, schizandra meyvesinden oluşan gruptan seçilen en az bir ilave rahatlatıcı bitki içeren besin 30 takviyesini açıklamaktadır.

- Panikataklar, kronik ağrılı durumlar ve gece korkusu, endojen, organik ve psikojenik şekiller ve kişilik bozuklukları veya kronik alkolizme eşlik eden depresyon dahil depresyonun tüm şekilleri için bilinen teknikte imipramin etkini de kullanılan bir diğer etken maddedir. İmipramin, bir trisiklik antidepresan olup, alfa-adrenolitik, antihistaminik, antikolinergik ve 5-HT-reseptör 35 blokajı gibi çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptir. Ancak, başlıca terapötik aktivitenin

- 5 nöronlardaki nöradrenalin ve serotonin (5-HT) geri alımının inhibisyonu şeklinde olduğu düşünülmektedir.

Buluş sahibi, tekniğin bilinen durumundan farklı, yeni bir kombinasyon içeren gıda takviyesi ve onun üretim yöntemini geliştirmeyi amaçlamıştır.

Buluşun Anlatımı

- 10 Buluşun amacı, passiflora (passiflora incarnata) veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevi veya formu, glisin, L-metilfolat (folik asit), Mg L-treonat etkenleri ile kombine bir terapi sağlayarak, stres sırasındaki çeşitli nevroz atakları, depresyon anksiyete gibi psikolojik rahatsızlıkları olan bireylerin rahatlatılmasında, somatoform bozukluklar (vejetatif-vasküler distoni), menopoz bozuklukları, adet öncesi sendromu ve migren ataklarında kullanılmak için,
- 15 sinerjik bir etki gösteren bir kombine ürün geliştirmektir. Formülasyon, ağırlıkça %10- %30 oranında passiflora (passiflora incarnata) veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevi veya formu, %1- %30 oranında glisin, %0.008-%25 oranında L-metilfolat (folik asit), %2-%41 oranında Magnezyum L-treonat içermektedir.

- Buluşun bir diğer amacı, buluş konusu geliştirilen gıda takviyesi ile bireylerin nörolojik
- 20 sağlıklarının desteklenmesine yardımcı olmaktır.

Şekillerin Anlatımı

- Şekil 1: Zorunlu yüzme testinde imipramin (15 mg / kg) ve buluş konusu kombinasyonun (passiflora 125, passiflora 250, passiflora 500 ve passiflora 1000 mg / kg) hareketsizlik süresine etkisini gösteren grafik
- 25 Şekil 2: Zorunlu yüzme testinde imipramin (15 mg / kg) ve buluş konusu kombinasyonun (passiflora 125, passiflora 250, passiflora 500 ve passiflora 1000 mg / kg) yüzme süresine etkisini gösteren grafik
- Şekil 3: Zorunlu yüzme testinde imipramin (15 mg / kg) ve buluş konusu kombinasyonun (passiflora 125, passiflora 250, passiflora 500 ve passiflora 1000 mg / kg) tırmanma süresine
- 30 etkisini gösteren grafik

5 Buluşun Detaylı Anlatımı

Buluş, vejetatif-vasküler distoni gibi somatoform bozukluklarda, yoğun strese maruz kalan insanların kompleks tedavisinde, depresyon anksiyete gibi psikolojik rahatsızlıkları olan bireylerin rahatlatılmasında, menopoz bozuklukları, adet öncesi sendromu ve migreni olan kişilerin kompleks tedavisi gibi çeşitli nevroz tedavilerinde kullanılmak için geliştirilen ağırlıkça %10- %30 oranında passiflora (passiflora incarnata) veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevi veya formu, %1- %30 oranında glisin, %0.008-%25 oranında L-metilfolat (folik asit), %2-%41 oranında Magnezyum L-treonat içeren bir kombinasyonu açıklamaktadır.

Buluş konusu takviye ürün; içeriğindeki Passiflora ekstraktı ile sedatif ve hipnotik etki sağlamaktadır. Passiflora, içeriğindeki bromobütirik asit etil esteri ile merkezi sinir sisteminde 15 refleks uyarılabilirliğinin azalması ve beyindeki korteks ve subkortikal yapıların nöronlarında inhibisyonun etkilerinin güçlendirilmesini sağlamaktadır. Passiflora, uyku sorununda da kullanılan bir anksiyolitikdir.

Ürünün diğer maddelerinden L-Glisin, duygusal stresleri azaltır, zihinsel verimliliği artırır, sinir sistemi metabolizmasını iyileştirir, ayrıca stres önleyici ve yatıştırıcı etkilere sahiptir. Glisin 20 merkezi sinir sisteminde doğal metabolittir ve nörotransmitter inhibitör aksiyon türü ve metabolik süreçlerin düzenleyicisi olarak duygusal stresi azaltır. Zihinsel etkinliği artırır, nöroprotektif etki gösterir. Glisinin, anti-stres özelliği vardır ve yatıştırıcı etkisi bulunmaktadır. Ayrıca beyin metabolizmasını geliştirip, uykuyu normalleştirmekte ve alkolün toksik etkilerini azaltmaktadır.

25 Ürün içeriğindeki diğer maddelerden biri olan L-metilfolat, depresyonun hafifletilmesi için gerekli olan serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi biyokimyasal bileşiklerin yeterince sentezini desteklemektedir. L-metilfolat, folatın birincil biyolojik aktif izomeri ve dolaşımdaki birincil aktif folat formudur. Aynı zamanda membranlar boyunca periferik dokulara, özellikle de kan beyin bariyerine karşı beyne taşınan formudur.

30 Diğer hazırlama maddeleri arasında Magnezyum, depresyon, anksiyete, bipolar bozukluk, şizofreni ve L-metilfolat gibi beyin ile ilgili bazı nörolojik bozukluklarda kritik bir rol oynar, depresyon, demans ve şizofreni tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Ek olarak, serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörlerinin (SNRI) ve seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) etkilerini arttırmaktadır.

5 Magnezyum l-threonate, beynin koruyucu filtresini, kan-beyin bariyerini aşmak için ve beyinde elementer magnezyum konsantrasyonunu arttırmak için özel olarak geliştirilmiştir. Magnezyum, nöronlar arasındaki sinaptik bağlantıların artmasını ve bu yolla kısa süreli bellek, uzun süreli bellek ve çoklu öğrenme biçimlerini geliştirerek, yoğunlaştırmaktadır. Ayrıca, uykuyu iyileştirir ve kaygıyı azaltır.

10 Buluş konusu kombine ürün, passiflora (passiflora incarnata) veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevi veya formu, glisin, L-metilfolat, Mg L-treonat etkenleri ile kombine bir terapi sağlayarak, stres sırasındaki çeşitli nevroz atakları, depresyon anksiyete gibi psikolojik rahatsızlıkları olan bireylerin rahatlatılmasında, somatoform bozukluklar (vegetatif-vasküler distoni); menopoza bozuklukları, adet öncesi sendromu, migren ataklarında kullanılmak için, 15 sinerjik etki gösteren bir kombinasyondur.

Mevcut buluşun sağladığı sinerjik etki ile, passiflora(passiflora incarnata), glisin, L-metilfolat, Magnezyum L-treonat içeren kombinasyon, tedavi sırasında etkenlerin kümülatif etkilerinden daha üstün olan tedavi sağlamıştır.

Buluş konusu formülasyon, kullanılacak yardımcı maddelere göre farklı dozaj formlarında 20 olabilmektedir. Buluş konusu kombinasyon oral süspansiyon, şurup, çözelti gibi likit formlarda olabileceği gibi, kapsül, tablet vb. katı dozaj formlarında da olabilmektedir.

Buluş konusu kombinasyon ürünü en az bir yardımcı madde içermektedir. Yardımcı madde olarak bilinen teknikteki koruyucular, asitlik düzenleyici ajanlar, renklendiriciler, tatlandırıcılar, solventler, kıvam arttırıcı maddeler, akışkanlaştırıcılar, topaklanmayı önleyici maddeler 25 kullanılabilmektedir.

Buluşta kullanılan koruyucu ajan; ürünün kullanım süresini uzatmak, mikrobiyal çoğalmayı engellemek amacı ile kullanılıp; sodyum benzoat, potasyum sorbat, metil etil propil paraben veya tuzları arasından en az bir koruyucu seçilebilmektedir. Buluş konusu formülasyon, ağırlıkça %0.02- %1.4 arasında bir oranda koruyucu içermektedir.

30 Buluşta kullanılan tatlandırıcı ajan; ilacın tadını maskeleyerek hastalar tarafından daha kolay kabul edilmesini sağlamak amacı ile kullanılıp; şeker, sodyum sakkarin, aspartam, sorbitol, ksilitol, mentol, gliserin veya limon portakal gibi aroması bulunan tatlandırıcılar arasından en az bir tatlandırıcı seçilebilmektedir. Buluş konusu formülasyon, ağırlıkça %0.01- %0.4 arasında bir oranda tatlandırıcı içermektedir.

- 5 Buluşta kullanılan renklendirici ajan; genellikle ilacın ayrıştırılmasında kullanılmakta olup doğal ve sentetik renklendiricilerden seçilmektedir. Buluş konusu formülasyon, ağırlıkça %0.001- %0.03 arasında bir oranda renklendirici içermektedir.

- Buluşta kullanılan solventler, bileşenlerin daha iyi çözünmesini sağlamak için kullanılmış olup, propilen glikol, gliserin, etanol, distile su, oleik asit etil esterleri, mono ve di gliserin palmitatlar
10 arasından en az bir solvent seçilmektedir. Buluş konusu formülasyon, ağırlıkça %60- %85 arasında bir oranda solvent içermektedir.

Buluşta kullanılan asitlik düzenleyici ajanlar; sitrik asit, sitrik asit anhidrat, sitrik asit monohidrat vb. arasından en az bir asitlik düzenleyici ajan seçilmektedir. Buluş konusu formülasyon, ağırlıkça %0.01- %0.8 arasında bir oranda asitlik düzenleyici ajan içermektedir.

- 15 Buluşta kullanılan kıvam arttırıcı maddeler; selüloz mikrokristalin, agar agar, propilen glikol, sorbitol, mannitol, polisorbat, pektin, hidrokispropil selüloz, etil metil selüloz arasından en az bir kıvam arttırıcı madde seçilmektedir. Buluş konusu formülasyon, ağırlıkça %8- %20 arasında bir oranda kıvam arttırıcı madde içermektedir.

- Buluşta kullanılan akışkanlaştırıcı; magnezyum stearat, kalsiyum stearat, kalsiyum fosfat, gliseril monostearat, lösin arasından en az bir akışkanlaştırıcı seçilebilmektedir. Buluş konusu
20 formülasyon, ağırlıkça %0.3- %1 arasında bir oranda akışkanlaştırıcı içermektedir.

- Buluşta kullanılan topaklanmayı önleyici maddeler; silikon dioksit, magnezyum trisilikat, kolloidal silikol dioksit, magnezyum oksit, talk arasından en az bir topaklanmayı önleyici madde seçilebilmektedir. Buluş konusu formülasyon, ağırlıkça %0.1- %0.9 arasında bir oranda
25 topaklanmayı önleyici madde içermektedir.

Buluşun örnek yapılanmalarında, aşağıda verilen oranlar kullanılarak oral süspansiyon formunda ve kapsül dozaj formunda ürün geliştirilmiştir.

Tablo 1: Oral süspansiyon formu için örnek formülasyon

Bileşen	Miktarı (mg)
Passiflora (passiflora incarnata)	25
L-glisin	2.5
L-metilfolat	12.5
Magnezyum L-treonat	3.75

Sodyum benzoat	125
Potasyum sorbat	87.5
Sitrik asit	125
Kahverengi renklendirici	5
Limon aroması	62.5
Distile su	121.5

5

Tablo 2: Kapsül formu için örnek formülasyon

Bileşen	Miktarı(mg)
Passiflora (passiflora incarnata)	150
L-glisin	100
Kalsiyum L-metilfolat	0.5
Magnezyum L-treonat	150
Mikrokristalin selüloz	92.5
Magnezyum stearat	4.5
Silika dioksit	2.5
Kapsül	124

Oral süspansiyon, şurup, çözelti gibi likit formlar hazırlanması için, buluş sahibi üretim yönteminde aşağıdaki işlem adımlarını uygulamıştır.

- 10
 - Passiflora etkeninin damıtılması ve destilatın hacimce % 22 sinin tanka alınması,
 - Sırasıyla L-glisin, L-metilfolat, Magnezyum treonat etkenlerinin eklenmesi,
 - Karıştırılması,
 - Destilatın geri kalanının (hacimce %78 damıtılan passiflora) eklenmesi,
 - Yardımcı maddelerin eklenmesi ve karıştırılması,
- 15
 - 20 dakika karıştırılması ve şişelere depolama işleminin yapılması.

Üretim yönteminin bir diğer özelliği; tüm bileşenlerin tek tek laminar akış sistemi altında tartılmasıdır.

Kapsül, tablet gibi katı formların hazırlanması için, buluş sahibi üretim yönteminde aşağıdaki işlem adımlarını uygulamıştır.

- 5
- Etken maddelerin tartılması,
 - Yardımcı maddelerin tartılması,
 - Eleme,
 - Karıştırma,
 - Tablet basımı veya kapsüle doldurma

10 Buluş sahibi, buluş konusu kombinasyonun antidepresan etkisini ve sinerjik etkisini değerlendirmek için farelerde zorunlu yüzme testi yaparak bir çalışma yürütmüştür. Bu çalışmada, Passiflora incarnata, L-glisin, Magnezyum L-treonat ve L-metil folat içeren bir çözelti formunda formülasyon kullanılmıştır.

Çalışma için 35 - 40 g ağırlığındaki kırk iki Balb-c faresi sağlanmıştır. Farelerin ortalama vücut ağırlığı $36,6 \pm 2,1$ g olarak belirlenip, rastgele altı gruba ayrılmıştır (her grupta $n = 7$ fare). Hayvanlar, Laboratuar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı için NIH Kılavuzuna uygun olarak insanca muamele görmüş ve oda sıcaklığında ($21^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$), % 52 ± 3 bağıl nemde 12 saat aydınlık / karanlık döngüsünde muhafaza edilmiştir.

Deneysel tasarımda, fareler 6 eşit gruba ayrıldı: kontrol grubu (1) hayvanlar normal sıçan yemi ve musluk suyuyla beslendi, grup (2) günlük 125 mg doz passiflora, 12.5 mg L-glisin, 18.75mg Mg L-treonat, 0.0625 mg L-metil folat içeren buluş konusu kombinasyon içme suyu verildi, grup (3) günlük 250 mg doz passiflora, 25 mg L-glisin, 37.5 mg Mg L-treonat, 0.125 mg L-metil folat içeren buluş konusu kombinasyon içme suyu ile verildi, grup (4) günlük 500 mg doz passiflora, 50 mg L-glisin, 75 mg Mg L-treonat, 0.25 mg L-metil folat içeren buluş konusu kombinasyon içme suyu ile verildi, grup (5) günlük 1000 mg doz passiflora, 100 mg L-glisin, 150 mg Mg L-treonat, 0.5 mg L-metil folat içeren buluş konusu kombinasyon içme suyu ile verildi, grup (6) içme suyu ile 15 mg / kg / gün doz imipramine verildi. 7 günlük tedaviden sonra zorunlu yüzme testi (FST) gerçekleştirildi.

Zorunlu yüzme testi (FST) gerçekleştirilirken, 15 cm derinliğinde, 18 cm çapında ve 40 cm yüksekliğinde silindirik bir tankta hayvanlar yüzmeye zorlandı. 5 dakikalık testte, hayvanların yüzme, tırmanma ve hareketsizlik süreleri bir kronometre yardımı ile ölçülmüştür. Her hayvan testi tamamlandığında, tanktaki su, fareler birbirinden etkilenmeyecek şekilde değiştirildi. Hayvanlar, hareketsiz kaldıklarında hareketsiz olarak kabul edildiler ve sadece suyun üstünde tutmak için gerekli hareketleri yaptılar.

5 Şekil 1, farelerin FST'deki hareketsizlik sürelerini gösterir. 15 mg / kg imipramin ($p < 0.001$),
1000 mg / kg passiflora içeren buluş konusu kombinasyon ($p < 0.01$) ve 500 mg / kg passiflora
içeren buluş konusu kombinasyon ($p < 0.05$) ile tedavi edilen hayvanlarda hareketsizlik
süresinde önemli bir azalma olduğu belirtilmiştir. Şekil 2, FST'de farelerin yüzme süresini
göstermektedir. Kontrol grubundakine kıyasla, 15 mg / kg imipramin ($p < 0.001$) ve passiflora
10 içeren buluş konusu kombinasyon 1000 mg / kg ($p < 0.05$) ile tedavi edilen farelerde yüzme
süresinde önemli bir artış kaydedildi. Şekil 3, FST'de farelerin tırmanma süresini
göstermektedir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında imipramin ($p < 0.001$), 1000 mg / kg
passiflora içeren buluş konusu kombinasyon ($p < 0.01$) ve 500 mg / kg passiflora içeren buluş
konusu kombinasyon ($p < 0.05$) ile tedavi edilen hayvanlarda tırmanma süresinde önemli bir
15 artış olduğu kaydedilmiştir.

Zorunlu yüzme testi, farelerde ve sıçanlarda geleneksel ilaçların ve bitkisel maddelerin
antidepresan benzeri etkilerini araştırmak için en yaygın kullanılan hayvan modellerinden
biridir. Bu model, ilaçların ve bitki özlerinin etkilerine karşı hassastır. FST'de hareketsizlik
süresinin azaltılması, antidepresan benzeri bir etkinin göstergesi olarak kabul edilirken,
20 noradrenerjik aktivitedeki artışın, hayvanların tırmanma davranışına yol açtığı ve serotonerjik
aktivitedeki artışın, yüzme davranışı ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızda
imipramin, diğer çalışmalarda olduğu gibi hayvanların hareketsizlik süresini azaltmıştır. Bir
trisiklik antidepresan olan imipramin, noradrenerjik ve serotonerjik yollar üzerindeki etkisinden
dolayı hem yüzme hem de tırmanma davranışını arttırmıştır. Passiflora içeren buluş konusu
25 kombinasyonun farelerin hareketsizlik süresini doza bağlı bir şekilde azalttığı ve bunun da
antidepresan benzeri bir etki gösterdiği bulunmuştur. Passiflora içeren buluş konusu
kombinasyonun hem yüzme, hem de tırmanma davranışını arttırdığı ve tırmanma davranışı
üzerindeki etkisinin belirgin bir noradrenerjik etkiye bağlı olabileceği, daha belirgin olduğu
görülmüştür. Passiflora içeren buluş konusu kombinasyon, Passiflora incarnata bitki
30 ekstraktının ana bileşeni, geri dönüşü olmayan monoamin oksidaz-A (MAO-A) inhibitörleri olan
ve antidepresan özelliklere sahip olduğu bilinen (almalin, harmin ve harmalol gibi alkaloidler
içerdiği bilinen) bu alkaloidler, antidepresan benzeri aktivitelerde büyük bir rol oynamıştır.
MAO-A inhibisyonunun yanı sıra, P. incarnata bitki ekstresinin, antidepresan aktiviteye katkıda
bulunabilecek GABAerjik sistem üzerinde bir etkisi olduğu bilinmektedir.

35 Bazı çalışmalar, P. incarnata bitki ekstraktının tek başına kullanıldığında FST'de yüzme davranışı
üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir (Jafarpour N, Abbasi-Maleki S, Asadi-Samani

5 M, Khayatnouri M. Evaluation of antidepressant- like effect of hydroalcoholic extract of
Passiflora incarnata in animal models of depression in male mice. J HerbMed Pharmacol
2014;3:41-5.). Bu fark, passiflora içeren buluş konusu kombinasyon içeriğindeki diğer bileşenler
olan glisin, L-metilfolat (folik asit) ve Magnezyum L-treonatın serotonerjik mekanizmaları
güçlendirerek antidepresan benzeri etkiye katkıda bulunduğunu göstermektedir. Dolayısı ile bu
10 sinerjistik etkiyi kanıtlar niteliktedir. Ayrıca, passiflora içeren buluş konusu kombinasyonun
deneysel hayvan modellerinde imipramin ile karşılaştırılabilir antidepresan benzeri etkiler
gösterdiği sonucuna da varılmıştır.

Şekil 1: Zorunlu yüzme testinde imipramin (15 mg / kg) ve passiflora içeren buluş konusu
kombinasyonun (125, 250, 500 ve 1000 mg / kg) hareketsizlik süresine etkisini gösteren grafiği
15 açıklamaktadır. IM: imipramin tedavi grubu, P125: 125 mg / kg passiflora içeren buluş konusu
kombinasyon tedavi grubu, P250: 250 mg / kg passiflora içeren buluş konusu kombinasyon
tedavi grubu, P500: 500 mg / kg passiflora içeren buluş konusu kombinasyon tedavi grubu,
P1000: 1000 mg / kg passiflora içeren buluş konusu kombinasyon ile muamele edilmiş grup, * p
<0.05, anlamlı değişime karşı kontrol grubu; ** p <0.01, kontrol grubuna göre anlamlı
20 değişiklik, *** p <0.001, kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik

Şekil 2: Zorunlu yüzme testinde imipramin (15 mg / kg) ve passiflora içeren buluş konusu
kombinasyonun (125, 250, 500 ve 1000 mg / kg) yüzme süresine etkisini gösteren grafiği
açıklamaktadır. IM: imipramin tedavi grubu, P125: 125 mg / kg passiflora içeren buluş konusu
kombinasyon tedavi grubu, P250: 250 mg / kg passiflora içeren buluş konusu kombinasyon
25 tedavi grubu, P500: 500 mg / kg passiflora içeren buluş konusu kombinasyon tedavi grubu,
P1000: 1000 mg / kg passiflora içeren buluş konusu kombinasyon ile muamele edilmiş grup, * p
<0.05, anlamlı değişime karşı Control grubu; *** p <0.001, kontrol grubuna göre anlamlı
değişiklik.

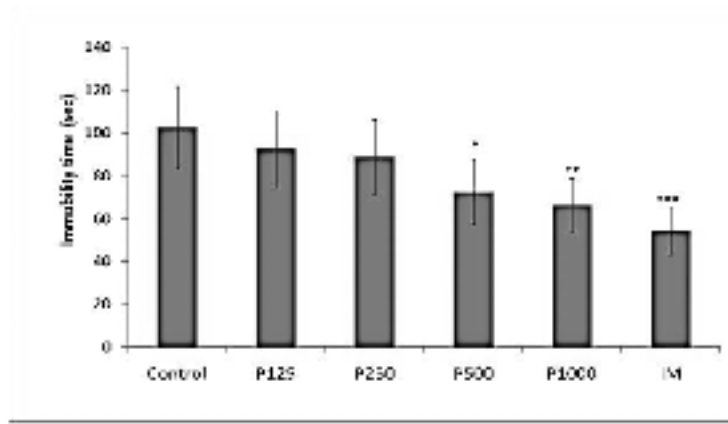
Şekil 3: Zorunlu yüzme testinde imipramin (15 mg / kg) ve passiflora içeren buluş konusu
30 kombinasyonun (125, 250, 500 ve 1000 mg / kg) tırmanma süresine etkisini gösteren grafiği
açıklamaktadır. IM: imipramin tedavi grubu, P125: 125 mg / kg passiflora içeren buluş konusu
kombinasyon tedavi grubu, P250: 250 mg / kg passiflora içeren buluş konusu kombinasyon
tedavi grubu, P500: 500 mg / kg passiflora içeren buluş konusu kombinasyon tedavi grubu,
P1000: 1000 mg / kg passiflora içeren buluş konusu kombinasyon ile muamele edilmiş grup, * p
35 <0.05, anlamlı değişime karşılık kontrol grubu; ** p <0.01, kontrol grubuna göre anlamlı
değişiklik, *** p <0.001, kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik.

- 5 Buluş konusu kombinasyonu içeren gıda takviyesinin bir diğer özelliği; Hypericaceae, Valerian, Iridaceae familyasından seçilen en az bir etken ile kombine edilebilir olmasıdır. Mevcut formülasyon ilaveten, Hypericaceae familyasından ağırlıkça %10-42 arasında bir oranda *Hypericum perforatum* içerebilmektedir. Ayrıca, Valerian familyasından ağırlıkça %13-65 arasında bir oranda *Valeriana officinalis* içerebilmektedir. Buluşun bir diğer özelliği; Iridaceae
- 10 familyasından seçilen ağırlıkça %15-56 arasında bir oranda *Crocus Sativus* içermesidir.

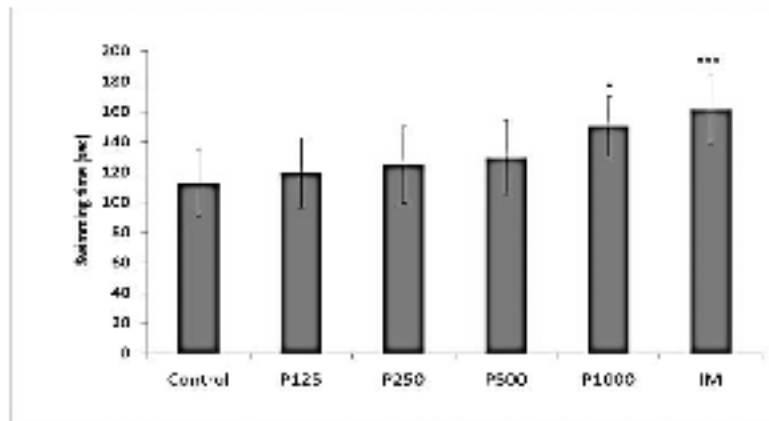
15

20

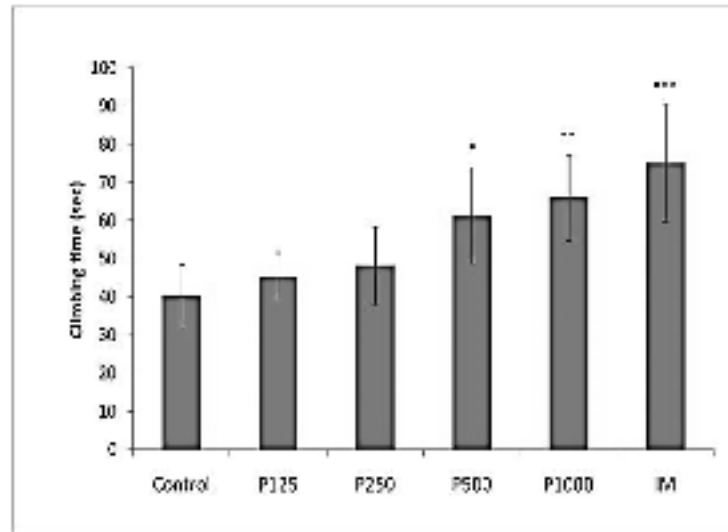
25



ŞEKİL 1



ŞEKİL 2



ŞEKİL 3