

ÖZET

**FARMASÖTİK OLARAK KABUL EDİLEBİLİR LİTYUM TUZLARI VE C VİTAMİNİ
İÇEREN FARMASÖTİK BİLEŞİMLER**

5

Buluş lityum ve C vitaminini tek doz içerisinde birlikte içeren farmasötik kompozisyonlar ve bu kompozisyonların psikiyatrik hastalıklardan özellikle bipolar bozuklukların tedavisinde kullanımı ile ilgilidir.

10

İSTEMLER

- 5 1. Lityum veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile C vitaminini kombine olarak içeren farmasötik bileşimler.
- 10 2. İstem 1'e göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; farmasötik olarak kullanılabilir lityum tuzlarının lityum karbonat (LiCO_3), lityum sitrat ($\text{Li}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$), lityum orotate ($\text{C}_5\text{H}_3\text{LiN}_2\text{O}_4$), lityum bromür, lityum klorür'den oluşan bir grubun içerisinde seçilmesidir.
- 15 3. İstem 1'e göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; C vitamininin askorbik asit, L-askorbik asit veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarından, örneğin sodyum askorbattan oluşan bir grubun içerisinde seçilmesidir.
- 20 4. İstem 1'e göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; lityum veya farmasötik olarak kabul edilebilir lityum tuzu ve C vitaminine ilave olarak en az bir diğer yardımcı madde içermesidir.
- 25 5. İstem 4'e göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; yardımcı maddenin en az bir stabilize edici ajan, seyreltici, bağlayıcı, dağıtıcı, kayganlaştırıcı, kaydırıcı, asit-baz çifti, tatlandırıcı, sürfaktan'dan oluşan grubun içerisinde seçilmesidir.
- 30 6. İstem 5'e göre bir farmasötik bir bileşim olup **özelliği**; seyreltici buğday nişastası, laktoz, prejelatinize nişasta, kalsiyum sülfat trihidrat, kalsiyum sülfat dihidrat, kalsiyum karbonat, kaolin, laktitol, dekstroz, sükroz, maltoz, früktoz, mannitol, sorbitol, ksilitol, mısır nişastası, mikrokristalin selüloz, selüloz türevleri, stearik asit veya magnezyum stearat gibi tuzlarından oluşan bir grubun içerisinde seçilmesidir.
- 35 7. İstem 6'ya göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; seyreltici ağırlıkça %0.1-75, tercihen %1-60, aralıklarındaki miktarlarda bulunmasıdır.

8. İstem 5'e göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; bağlayıcının sukroz, laktoz, nişastalar, selüloz, mikrokristalin selüloz gibi modifiye selülozlar veya hidroksipropil selüloz gibi selüloz eterleri, doğal ve sentetik sakızlar, HPC, HEC, HPMC, karboksimetil selüloz, metil selüloz, etil selüloz, polietilen glikol, mumlar, kalsiyum karbonatı kalsiyum fosfat, su, ksilitol, sorbitol, maltitol, jelatin, polivinilpirolidon, polietilen glikol'den oluşan bir grubun içerisinde seçilmesidir.
9. İstem 8'e göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; bağlayıcının ağırlıkça %0-10, tercihen %0.1-5 oranındaki miktarlarda bulunmasıdır
10. İstem 5'e göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; dağıtıcının prejelatinize nişasta, mikrokristalin selüloz, polivinil pirolidon, aljinik asit, sodyum aljinat, efervesan sistemler (alkali veya alkali toprak metal karbonatları [örneğin, sodyum karbonat, sodyum hidrojen karbonat, potasyum karbonat, potasyum hidrojen karbonat, kalsiyum karbonat] suda çözünebilir polibazik organik asitler ve bunların tuzları, örneğin sodyum hidrojen sülfat, sodyum dihidrojen fosfat, süksinik asit, tartarik asit, adipik asit, sitrik asit), çapraz bağlı polivinil pirolidon (krospovidon), çaprazbağlı karboksimetil selüloz (croscarmellose sodium), sodyum nişasta glikolat'tan oluşan bir grubun içerisinde seçilmesidir.
11. İstem 10'a göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; dağıtıcının %0-85 oranında, tercihen %0.1-75 oranındaki miktarlarda bulunmasıdır.
12. İstem 5'e göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; kayganlaştırıcının talk, silika, bitkisel stearin, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, alüminyum stearat, sodyum stearyl fumarat, gliseril behenat, mineral yağ, parafin, hidrojene bitkisel yağlar, lösün, polietilen glikol, sodyum lauril sülfat, magnezyum lauril sülfat, sodyum klorür, sodyum asetat, sodyum benzoat, stearik asit'ten oluşan bir grubun içerisinde seçilmesidir.

13. İstem 12'ye göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; kayganlaştırıcının ağırlıkça %0-10 aralığında, tercihen %0.1-5 aralığında bulunmasıdır.
- 5 14. İstem 5'e göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; kaydırıcının talk, silika, magnezyum trisilikat, toz selüloz, tribazik kalsiyum fosfat, kalsiyum silikat, metalik lauril sülfat, magnezyum karbonattan oluşan grubun içerisinde seçilmesidir.
- 10 15. İstem 14'e göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; kaydırıcının kaydırıcı ağırlıkça %0.1 ile %3 arasında bir miktarda, tercihen %0.2, %0.3, %0.4, %0.5, %0.6, %0.7, %0.8, %0.9, %1, %1,5, %2, %2,5 miktarında bulunmasıdır.
- 15 16. İstem 5'e göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; sürfaktanın polisorbattar, sodyum lauril sülfat, sodyum stearyl fumarat, polioksietilen alkil eterleri, sorbitan yağlı esterler, polioksietilen hint yağı türevleri, dokusat sodyum, tersinir amonyum tuzları, L-lösin gibi amino asitler, yağlı asitlerin şeker esterleri, yağlı asitlerin gliseritlerinden oluşan grubun içerisinde seçilmesidir.
- 20 17. İstem 16'ya göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; sürfaktanın ağırlıkça %0-10, tercihen %0.1-5 aralığındaki miktarlarda bulunmasıdır.
- 25 18. İstem 5'e göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; tatlandırıcının şeker, aspartam, siklamat, sakkarin, stevia, sükraloz, asesülfam potasyum, eritritol, inülin, izomalt, laktitol, maltitol, mannitol, maltodekstrin, sorbitol, ksilitol'den oluşan grubun içerisinde seçilmesidir.
- 30 19. İstem 18'e göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; tatlandırıcının ağırlıkça %0-20, tercihen %0.1-10 aralığında miktarlarda bulunmasıdır.
20. İstem 1-19'a göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; içerisinde ağırlıkça %0,5 ile %99.5 oranında lityum veya farmasötik olarak kabul edilebilir lityum tuzu bulunmasıdır.

21. İstem 1-20'ye göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; içerisinde ağırlıkça % 99.5 ile % 0.5 oranında C vitamini bulunmasıdır.
22. İstem 1-21'e göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; oral yoldan veya oral olmayan yollardan kullanıma uygun dozaj formları halinde olmasıdır.
23. İstem 22'ye göre farmasötik bileşim olup **özelliği**; oral yoldan kullanıma uygun dozaj formlarının tablet, kapsül, şurup, emülsiyon, süspansiyon, solüsyon, granül, suda dağılan toz, saşe, efervesan toz, efervesan tablet, efervesan granül formlarından oluşan bir grubun içerisinde seçilmesidir.
24. İstem 22'ye göre bir farmasötik bileşim olup **özelliği**; oral olmayan yollardan kullanıma uygun dozaj formlarının subkütan, intravenöz, intramüsküler, intraperitoneal enjeksiyonlar; nazal formülasyonlar; topikal kullanıma uygun krem, merhem, jel; rektal veya vajinal fitil formları içerisinde seçilmesidir.
25. İstem 1-24'e göre bir farmasötik bileşimin psikolojik hastalıkların tedavisinde kullanımına uygun ilaçların hazırlanmasında kullanımı.
26. İstem 25'e göre bir kullanım olup **özelliği** akut stres bozukluğu, uyum bozukluğu, adölesan antisosyal davranış bozukluğu, yetişkin antisosyal davranış bozukluğu, agorafobi, alkol bağımlılığı, alkolik halüsinasyonlar, Alzheimer hastalığı, amnestik bozukluk, amfetamin bağımlılığı, anoreksiya nervroza, antisosyal kişilik bozukluğu, asperger sendromu, atelofobi, dikkat eksikliği rahatsızlığı, dikkat eksikliği ve hiperaktivite rahatsızlığı, otizm, otofaji, çekingen kişilik bozukluğu, Çekinik/kısıtlı yeme bozukluğu, barbitürat bağımlılığı, benzodiazepin bağımlılığı, bipolar bozukluk, bipolar I bozukluk, bipolar II bozukluk, border zeka işlevselliği, borderline kişilik bozukluğu, blumia nervroza, kafein kaynaklı anksiyete bozukluğu, kafein kaynaklı uyku bozukluğu, katatoni, katatonik şizofreni, sirkadyen ritim uyku bozukluğu, klostrofobi, kokain bağımlılığı, bilişsel bozukluk, iletişim bozukluğu, benlik yitimi bozukluğu, disleksi, epilepsi, yapay bozukluk, fregoli delüzyonu, genelleşmiş anksiyete bozukluğu, genel adaptasyon bozukluğu, cinsel kimlik bozukluğu, halusinojen bağlantılı bozukluk, hipomanik nöbet,

histeri, histrionik kişilik bozukluğu, hipokondriyaz, insomnia, fasılalı taşkınlık rahatsızlığı, majör depresif bozukluk, majör depresif nöbet, manik nöbet, melankoli, minör depresif bozukluk, karışık nöbet, duygu durum bozukluğu, narsist kişilik bozukluğu, narkolepsi, nörogelişimsel bozukluk, gece yeme bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, obsesif kompulsif kişilik bozukluğu, 5 opioid bağımlılığı, opioid bağlantılı bozukluk, zıtlaşma bozukluğu, ortoreksiya, acı bozukluğu, panik bozukluk, paranoyak kişilik bozukluğu, eziyet verici delüzyon, kişilik bozukluğu, psikoz, fiziksel istismar, travma sonrası stres bozukluğu, primer hipersomnia, primer insomnia, psikotik 10 bozukluk, tekrar eden kısa süreli depresyon, kalıntı şizofreni, retrograd amnezi, şizoid kişilik bozukluğu, şizofreni, şizotipik kişilik bozukluğu, mevsimsel bozukluk, ayrılık aksiyetesi bozukluğu, uyku bozukluğu, uyku terörü bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, sosyofobi, kekeleme, transient global amnezi, transvestik bozukluk tedavisinde kullanımına uygun 15 ilaçların hazırlanmasında kullanılmasıdır.

TARİFNAME

FARMASÖTİK OLARAK KABUL EDİLEBİLİR LİTYUM TUZLARI VE C VİTAMİNİ İÇEREN FARMASÖTİK BİLEŞİMLER

5

TEKNİK ALAN

Buluş lityum ve C vitaminini tek doz içerisinde birlikte içeren farmasötik kompozisyonlar ve bu kompozisyonların psikiyatrik hastalıklardan özellikle bipolar bozuklukların tedavisinde kullanımı ile ilgilidir.

10

ÖNCEKİ TEKNİK

İlk olarak 1949'da John Cade çeşitli psikiyatrik hastalıklardan muzdarip hastaların duygu durumunu değiştirmede lityumun etkili olduğunu göstermiştir. Manik özellik gösteren hastalara lityum verilmesi durumunda, manik özellikler üzerinde ve duygu durumunu sabitlemek açısından önemli etkiler gözlenmekle beraber, depresyon hastalarında tedaviye daha az cevap alındığı bilinmektedir. Cade'nin yaptığı bu buluş ileri araştırmaların yapılmasına yol açmış olup 1970'de ilk defa lityum karbonat FDA tarafından mani ve bipolar hastalığın tedavisinde kullanım için onaylanmıştır. Ayrıca, lityum sitrat tuzu da mani (ve bipolar hastalığın) tedavisinde kullanım için onaylanmıştır.

15

20

Birçok psikiyatrik ilaç gibi lityum da sadece kısıtlı sayıda psikiyatrik hastalığın tedavisinde etkilidir. Lityum mani ve mani bileşeni olan bipolar bozukluk gibi hastalıklar için en iyi tedavi yöntemi olmakla beraber şizofreni, şizoaffektif bozukluklar ve (unipolar) majör depresyonun tedavisinde de sıklıkla ve etkili şekilde kullanılmaktadır. Özellikle Klozapin gibi anti-psikotik ilaçlar bazı şizofrenik hastaların rahatsızlıklarını gidermektedir. Depresyon, bozulmuş veya azalmış bilişsel bozukluğa sahip hastaların tedavisinde etkili olan anti-depresanların çeşitli sınıfları (örneğin, üçlü siklik antidepressanlar, Wellbutrin ve serotonin geri alım inhibitörleri, SSRI'ler, Prozac) vardır. Ancak mental bozukluğu bulunan hastaların bazıları ilaca karşı direnç göstermekte ve tedaviye cevap vermemektedir. Elektroşok tedavisinin, ilaca direnç gösteren majör depresyon hastalarında etkili

25

30

olduğu ve transkranyal magneto stimölasyon gibi manyetik stimölasyon tekniklerinin deprese hastalarda yararlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

- Tüm psikiyatrik ilaçların genelde istenmeyen yan etkileri bulunmaktadır, bu etkiler cinsel libododa düşüş, yüksek nabız ve düşük tansiyon gibi geniş spektrumda varlık göstermektedir. Psikiyatrik ilaç alan hastaların ilaç toksisitesini engellemek amacıyla düzenli olarak kan testi yaptırması, örneğın klozapın alan hastaların ölümcül olabilen agranulositoz riskini azaltmak için akyuvar sayısını kontrol ettirmesi, lityum alan hastaların kanda lityum seviyesini izleyerek olası böbrek hasarından korunması gerekmektedir. Elektro şok tedavisi kısa süreli ve sıklıkla uzun süreli hafıza kaybına neden olmaktadır. Transkranyal magneto stimölasyonun kısa süreli yan etkileri hafif olmakla beraber nadiren indüklenebilen nöbet bir akut risk oluşturmaktadır. Mental hastalıkların insan hayatı üzerindeki büyük etkisi ve tedavinin getirdiği ekonomik zorluklar göz önüne alındığında yeni psikiyatrik ilaçlara ve tedavi yöntemlerine ihtiyaç olduğu görölmektedir.
- 15 Sonuç olarak, yukarıda bahsedilen tüm sorunlar, ilgili teknik alanda bir yenilik yapmayı zorunlu hale getirmiştir.

BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

- 20 Mevcut buluş yukarıda bahsedilen dezavantajları ortadan kaldırmak ve ilgili teknik alana yeni avantajlar getirmek üzere, lityum veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile C vitaminini bir arada içeren bir farmasötik formölasyonla ilgili.

- 25 Buluşun bir amacı, psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanıma uygun yeni farmasötik bileşimler ortaya koymaktır.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

- 30 Yukarıda da belirtildiği gibi mevcut buluş farmasötik olarak kabul edilebilir bir lityum tuzu ile C vitamini içeren farmasötik bileşimlere ilişkindir.

Buluş kapsamında kullanılabilir olan farmasötik olarak kullanılabilir lityum tuzları lityum karbonat (LiCO_3), lityum sitrat ($\text{Li}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$), lityum orotate ($\text{C}_5\text{H}_3\text{LiN}_2\text{O}_4$), lityum bromür, lityum klorür'den oluşan bir grubun içerisinde seçilebilir.

Buluş kapsamında kullanılacak C vitamini, askorbik asit, L-askorbik asit veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarından, örneğin sodyum askorbattan oluşan bir grubun içerisinde seçilir.

5 Buluşa konu C vitamini suda çözünebilir bir vitamin olup serbest radikalleri inhibe ederek antioksidan özellik göstermektedir. C vitamini, tirozin, karbonhidratlar, noradrenalin, histamin, fenilalanin ve demir metabolizmasıyla ilişkilidir. Ayrıca kan damarlarının bütünlüğünün ve işlevselliğinin korunması, hücre solunum, demirin dağılımı ve depolanmasının yönetilmesinde, kronik demir zehirlenmesinin tedavisinde, doku yenilenmesinde ve kollajen üretiminde, dokuların sağlıklı halinin 10 korunmasında, soğuk algınlığı, grip, diş enfeksiyonlarının tedavisinde, akne ve depresyon tedavisinde de C vitaminine ihtiyaç duyulmaktadır.

Her ne kadar lityumun yararlılığı tartışılmaz olsa da bu etken madde anti-oksidatif savunmanın ve beynin amino asit metabolizmasının bozulmasına neden olmaktadır.

15 Ayrıca yapılan klinik çalışmalar uzun süreli lityum tedavisinin metabolik ve endokrin sistemde bozulmalara ve toksisiteye neden olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla lityum tedavisinin yukarıda sayılan yan etkilerin yanı sıra tiroit hipofonksiyonu ve guatr, hiperkalsemi ve hiperparatiroidizm, kortikosteroid salgılamada artış ve gastrin salgılamada inhibisyon görüldüğü belirtilmiştir.

20 Lityumun vücut içerisinde serbest radikal ürettiği bilinmekte olup bu serbest radikaller reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif sülfür türleri (RSS) ve reaktif nitrojen türleri gruplarındadır.

Buluş sahipleri şaşırtıcı bir şekilde farmasötik olarak kabul edilebilir lityum tuzları ile birlikte C vitamini kullanılması durumunda, C vitamininin lityum kullanımından 25 kaynaklanan serbest radikallerle etkileşime girerek antioksidan etki gösterdiğini ve böylece daha düşük yan etkiye sahip tedaviye olanak sağladığını bulmuşlardır.

Buluşun bir uygulamasında lityum veya farmasötik olarak kabul edilebilir lityum tuzu ve C vitamini içeren farmasötik bileşimler en az bir diğer yardımcı madde içerir.

30 Söz konusu yardımcı madde en az bir stabilize edici ajan, seyreltici, bağlayıcı, dağıtıcı, kayganlaştırıcı, kaydırıcı, asit-baz çifti, tatlandırıcı, sürfaktan'dan oluşan grubun içerisinde seçilebilir.

Buluşa uygun farmasötik bileşim içerisinde kullanılacak seyreltici buğday nişastası, laktoz, prejelatinize nişasta, kalsiyum sülfat trihidrat, kalsiyum sülfat dihidrat, kalsiyum karbonat, kaolin, laktitol, dekstroz, sükroz, maltoz, früktoz, mannitol,

sorbitol, ksilitol, mısır nişastası, mikrokristalin selüloz, selüloz türevleri, stearik asit veya magnezyum stearat gibi tuzlarından oluşan bir grubun içerisinden seçilebilir.

Buluşa uygun farmasötik bileşim içerisinde seyreltici ağırlıkça %0.1-75, tercihen %1-60, özellikle tercihen %5, %10, %15, %20, %30 ile %35, %40, %45, %50, %55, 5 %60 aralıklarındaki miktarlarda bulunabilir.

Buluşa uygun farmasötik bileşim içerisinde kullanılacak bağlayıcı sukroz, laktoz, nişastalar, selüloz, mikrokristalin selüloz gibi modifiye selülozlar veya hidroksipropil selüloz gibi selüloz eterleri, doğal ve sentetik sakızlar, HPC, HEC, HPMC, 10 karboksimetil selüloz, metil selüloz, etil selüloz, polietilen glikol, mumlar, kalsiyum karbonati kalsiyum fosfat, su, ksilitol, sorbitol, maltitol, jelatin, polivinilpirolidon, polietilen glikol'den oluşan bir grubun içerisinden seçilebilir.

Buluşa uygun formülasyon içerisinde bağlayıcı ağırlıkça %0-10, tercihen %0.1-5 oranında bulunur.

Buluşa uygun farmasötik bileşim içerisinde kullanılacak dağıtıcı; prejelatinize 15 nişasta, mikrokristalin selüloz, polivinil pirolidon, aljinik asit, sodyum aljinat, efervesan sistemler (alkali veya alkali toprak metal karbonatları [örneğin, sodyum karbonat, sodyum hidrojen karbonat, potasyum karbonat, potasyum hidrojen karbonat, kalsiyum karbonat] suda çözünebilir polibazik organik asitler ve bunların tuzları, örneğin sodyum hidrojen sülfat, sodyum dihidrojen fosfat, süksinik asit, 20 tartarik asit, adipik asit, sitrik asit), çapraz bağlı polivinil pirolidon (krospovidon), çaprazbağlı karboksimetil selüloz (croscarmellose sodium), sodyum nişasta glikolat'tan oluşan bir grubun içerisinden seçilir.

Buluşa uygun farmasötik bileşim içerisinde dağıtıcı ajan %0-85 oranında, tercihen %0.1-75 oranında, özellikle tercihen %5, %10, %15, %20, %25, %30, %35, %40 ile 25 %45, %50, %55, %60, %65, %70, %75 miktarında bir aralıkta bulunabilir.

Buluşa uygun farmasötik bileşim içerisinden kullanılacak kayganlaştırıcı talk, silika, bitkisel stearin, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, alüminyum stearat, sodyum stearyl fumarat, gliseril behenat, mineral yağ, parafin, hidrojene bitkisel yağlar, lösin, polietilen glikol, sadyum lauril sülfat, magnezyum lauril sülfat, sodyum klorür, 30 sodyum asetat, sodyum benzoat, stearik asit'ten oluşan bir grubun içerisinden seçilir. Buluşa uygun formülasyon içerisinde kayganlaştırıcı ağırlıkça %0-10 aralığında, tercihen %0.1-5 aralığında bulunur.

Buluşa uygun farmasötik bileşim içerisinde kullanılacak kaydırıcı talk, silika, magnezyum trisilikat, toz selüloz, tribazik kalsiyum fosfat, kalsiyum silikat, metalik lauril sülfat, magnezyum karbonattan oluşan grubun içerisinde seçilir.

5 Buluşa uygun formülasyon içerisinde kaydırıcı ağırlıkça %0.1 ile %3 arasında bir miktarda, tercihen %0.2, %0.3, %0.4, %0.5, %0.6, %0.7, %0.8, %0.9, %1, %1,5, %2, %2,5 miktarında bulunur.

10 Buluşa uygun farmasötik bileşim içerisinde kullanılacak sürfaktan polisorbitatlar, sodyum lauril sülfat, sodyum stearyl fumarat, polioksietilen alkil eterleri, sorbitan yağlı esterler, polioksietilen hint yağı türevleri, dokusat sodyum, tersinir amontum tuzları, L-lösin gibi amino asitler, yağlı asitlerin şeker esterleri, yağlı asitlerin gliseritlerinden oluşan grubun içerisinde seçilir. Buluşa uygun formülasyon içerisinde sürfaktan ağırlıkça %0-10, tercihen %0.1-5 aralığındadır.

15 Buluşa uygun farmasötik bileşim içerisinde kullanılacak tatlandırıcı şeker, aspartam, siklamat, sakkarin, stevia, sükraloz, asesülfam potasyum, eritritol, inülin, izomalt, laktitol, maltitol, mannitol, maltodekstrin, sorbitol, ksilitol'den oluşan grubun içerisinde seçilir. Buluşa uygun formülasyon içerisinde tatlandırıcı ağırlıkça %0-20, tercihen %0.1-10 aralığındadır.

20 Buluşa uygun farmasötik kompozisyon içerisinde ağırlıkça %0,5 ile %99.5 oranında lityum veya farmasötik olarak kabul edilebilir lityum tuzu, % 99.5 ile % 0.5 oranında C vitamini bulur.

Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun formülasyon içerisinde farmasötik olarak kabul edilebilir lityum tuzu ağırlıkça % 1, % 2, % 3, %4, %5, %7,5, %10, %15, %20, %25, %30, %35, %40, %45, %50, %55, %60, %65, %70, %75, %80, %85, %90, %95, %99 miktarında bulunabilir.

25 Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun formülasyon içerisinde C vitamini %1, %2, %3, %4, %5, %7,5, %10, %15, %20, %25, %30, %35, %40, %45, %50, %55, %60, %65, %70, %75, %80, %85, %90, %95, %99 miktarında bulunabilir.

30 Buluş bir diğer açıdan buluşa uygun farmasötik bileşimleri içeren dozaj formlarına ilişkindir. Söz konusu dozaj formları oral yoldan veya oral olmayan yollardan kullanıma uygun şekilde olabilir.

Oral yoldan kullanıma uygun dozaj formları tablet, kapsül, şurup, emülsiyon, süspansiyon, solüsyon, granül, suda dağılan toz, saşe, efervesan toz, efervesan tablet, efervesan granül formlarından oluşan bir grubun içerisinde seçilebilir.

Oral olmayan yollardan kullanıma uygun dozaj formları subkütan, intravenöz, intramüsküler, intraperitoneal enjeksiyonlar; nazal formülasyonlar; topikal kullanıma uygun krem, merhem, jel; rektal veya vajinal fitil formları içerisinde seçilebilir.

Söz konusu dozaj formları tekniğin bilinen durumunda var olan teknikler ve bu
5 dozaj formlarının hazırlanması için gerekli olduğu bilinen yardımcı maddeler kullanılarak hazırlanır.

Buluş bir diğer açıdan buluşa uygun farmasötik bileşimlerin psikolojik hastalıkların tedavisinde kullanımına uygun ilaçların hazırlanmasında kullanımına ilişkindir.

Buluşa uygun farmasötik bileşimler akut stres bozukluğu, uyum bozukluğu,
10 adölesan antisosyal davranış bozukluğu, yetişkin antisosyal davranış bozukluğu, agorafobi, alkol bağımlılığı, alkolik halüsinasyonlar, Alzheimer hastalığı, amnestik bozukluk, amfetamin bağımlılığı, anoreksiya nervroza, antisosyal kişilik bozukluğu, asperger sendromu, atelofobi, dikkat eksikliği rahatsızlığı, dikkat eksikliği ve hiperaktivite rahatsızlığı, otizm, otofaji, çekingen kişilik bozukluğu,
15 çekinik/kısıtlamalı yeme bozukluğu, barbitürat bağımlılığı, benzodiazepin bağımlılığı, bipolar bozukluk bipolar I bozukluk, bipolar II bozukluk, border zeka işlevselliği, borderline kişilik bozukluğu, blumia nervroza, kafein kaynaklı anksiyete bozukluğu, kafein kaynaklı uyku bozukluğu, katatoni, katatonik şizofreni, sirkadyen ritim uyku bozukluğu, klostrofobi, kokain bağımlılığı, bilişsel bozukluk, iletişim
20 bozukluğu, benlik yitimi bozukluğu, disleksi, epilepsi, yapay bozukluk, fregoli delüzyonu, genelleşmiş anksiyete bozukluğu, genel adaptasyon bozukluğu, cinsel kimlik bozukluğu, halusinojen bağlantılı bozukluk, hipomanik nöbet, histeri, histrionik kişilik bozukluğu, hipokondriyaz, insomnia, fasılalı taşkınlık rahatsızlığı, majör depresif bozukluk, majör depresif nöbet, manik nöbet, melankoli, minör
25 depresif bozukluk, karışık nöbet, duygu durum bozukluğu, narsist kişilik bozukluğu, narkolepsi, nörogelişimsel bozukluk, gece yeme bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, obsesif kompulsif kişilik bozukluğu, opioid bağımlılığı, opioid bağlantılı bozukluk, zıtlasma bozukluğu, ortoreksiya, acı bozukluğu, panik bozukluk, paranoyak kişilik bozukluğu, eziyet verici delüzyon, kişilik bozukluğu, psikoz,
30 fiziksel istismar, travma sonrası stres bozukluğu, primer hipersomnia, primer insomnia, psikotik bozukluk, tekrar eden kısa süreli depresyon, kalıntı şizofreni, retrograd amnezi, şizoid kişilik bozukluğu, şizofreni, şizotipik kişilik bozukluğu, mevsimsel bozukluk, ayrılık anksiyetesi bozukluğu, uyku bozukluğu, uyku terörü bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, sosyofobi, kekeleme, transient global

amnezi, transvestik bozukluk tedavisinde kullanımına uygun ilaçların hazırlanmasında kullanılır.

Bu detaylı açıklamada buluş konusu Lityum ve C vitamin içeren farmasötik bileşikler sadece konunun daha iyi anlaşılmasına yönelik hiçbir sınırlayıcı etki oluşturmayacak örneklerle açıklanmaktadır.

ORNEKLER:

Yapılan in vivo çalışmada birbirine eş değer 5 hayvan grubu (sıçan) kullanılmış olup gruplar ve gruplara yapılan tedaviler aşağıda listelenmiştir;

10 **Grup 1:** Kontrol grubu

Grup 2: Düşük doz (50 mg/kg) LiCl verilen hayvanlar

Grup 3: Yüksek doz (100 mg/kg) LiCl verilen hayvanlar

Grup 4: Düşük doz (50 mg/kg) LiCl ve C vitamini (250 mg/kg) verilen hayvanlar

Grup 5: Yüksek doz (100 mg/kg) LiCl ve C vitamini (250 mg/kg) verilen hayvanlar

15

Örnek 1: LiCl ve C vitamin Kombinasyonunun Vücut Ağırlığı Üzerindeki Etkisi

Tüm gruplarda tedavinin 1. ve 2. Haftasında vücut ağırlığının artışında düşüş gözlenmiştir. Vücut ağırlığının 3. Haftadan başlayarak tedavinin sonuna kadar arttığı sonucuna ulaşılmıştır. 4. Hafta hariç, deney süresince Grup 2 ve grup 4'teki hayvanların vücut ağırlığı artışı, kontrol grubu hayvanların vücut ağırlığı artışından anlamlı derecede az olduğu gözlemlenmiştir.

Diğer taraftan grup 3 ve grup 5'teki hayvanların vücut ağırlığı kontrol grubu hayvanların vücut ağırlığından tüm deney boyunca anlamlı şekilde daha az artmıştır.

25 Tedavinin 6. Haftasında, tüm tedavi verilen grupların vücut ağırlığı artışı kontrol grubundan belirgin şekilde daha azdır.

Örnek 2: LiCl ve C vitamin Kombinasyonunun Purkinje Hücreleri Üzerindeki Etkisi

30 Düşük doz LiCl alan grup 2 ve yüksek doz LiCl alan Grup 3'te bulunan hayvanlarda Purkinje hücrelerinde dozla orantılı dejenerasyon, yani daha yüksek LiCl dozunda daha fazla dejenerasyon görüldü. Grup 3'te birçok hücrenin piknotik hücre çekirdeğine sahip olduğu ve diğerlerinin ise zarar görmüş olduğu gözlemlendi.

Grup 4 ve grup 5'te bulunan hayvanların beyinleri incelendiğinde bazı pükünje hücrelerinin normal görüldüğü gözlemlendi.

Örnek 3: LiCl ve C vitamin Kombinasyonunun NO Üreten Hücreler Üzerindeki Etkisi

Grup 4 hayvanlarında NO üreten hücre sayısının tedavi gören diğer tüm gruplardakinden fazla olduğu gözlemlendi. Ancak, bu hücrelerin sayısının kontrol grubundan önemli derecede düşük olduğu belirlendi.

Örnek 4: LiCl ve C vitamin Kombinasyonunun Üreme Sistemleri Üzerindeki Etkisi

Bu çalışmada, genel olarak tedavi gören tüm gruplardaki hayvanların FSH seviyelerinin kontrol grubundaki hayvanlardan düşük olduğu görüldü. Ancak düşük doz LiCl verilen grup 2 ve grup 4'teki hayvanların FSH seviyelerinin yüksek doz LiCl ile tedavi gören grup 3 ve grup 5'teki hayvanlardan anlamlı şekilde daha yüksek olduğu sonucuna varıldı.

FSH seviyesine benzer olarak, tedavi gören tüm gruplardaki hayvanların LH seviyeleri de kontrol grubundaki hayvanlardan daha düşük olarak tespit edildi. Ancak düşük dozda LiCl alan gruplardaki hayvanların LH seviyelerinin yüksek doz LiCl kullandırılan gruba kıyasla daha yüksek LH seviyesine sahip olduğu sonucuna ulaşıldı.

Bu çalışmada kontrol gruba kıyasla grup 2 ve grup 4'teki hayvanların gonadosmatik indeksleri bakımından bir farklılık gözlemlenmedi ancak yüksek doz LiCl verilen grup 3 ve grup 5'teki hayvanların gonadosomatik indekslerinin kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğu belirlendi.

Sıçan testislerinin histolojik incelemesinde grup 2'deki hayvanların spermatojenik elementlerinin sitoplazmasında vakuolar dejeneratif değişiklikler gözlemlendi. Grup 3'te ışık mikroskobu altında bile belirgin değişiklikler gözlemlendi. Ayrıca kalınlaşan seminifer tüplerin büzülmesi ve düzensizleşmiş bazal membran varlığı tespit edildi. Spermatojenezin tüm bileşenlerinde ciddi düzen bozukluğu ve dejenerasyon gözlemlendi. Ayrıca, piknotik çekirdeğe sahip hücreler ve parçalanmış kromatine sahip çekirdeklerin varlığı da tespit edildi. Leydig hücrelerde büzülme ve seminifer tüp lümeninde parçalanmış spermler tespit edildi.

Grup 4'te ise C vitaminin varlığı testislerin histolojik durumunda iyileşme sağlamış olup belli bir dereceye kadar spermatojenik bileşenlerin normal görüldüğü tespit edilmiştir. Spermatozoanın seminifer tüplerin lümeni içinde sağlam yapısını korur şekilde bulunduğu tespit edildi.

- 5 Grup 5'te seminiferöz tüplerde belli bir derecede iyileşme olduğu gözlemlendi. Primer spermatositler ve sekonder spermatositlerde düzenli görünüm tespit edildi ancak bazı hücrelerde kromatinin parçalandığı ve periferik olarak konumlandığı gözlemlendi. Lumende bazı normal spermatozoa gözlemlendi.

10 **Örnek 5: LiCl ve C vitamin Kombinasyonunun Pineal Bez Üzerindeki Etkileri**

Grup 2 ve grup 3'teki hayvanlarda pinealositlerde belirgin dejenerasyon gözlemlenmiş olup, bu dejenerasyonun dozla doğru orantılı olarak gerçekleştiği sonucuna ulaşılmıştır. Ancak, grup 2'de mitokondrilerin birçoğunun normal olduğu bazılarının ise vakuollü olduğu görüldü. Grup 3'te mitokondrilerin çoğunun harap olduğu tespit edilmiştir. Grup 2'de hücre çekirdek zarının katlandığı görülmüştür.

15 Grup 4'teki hayvanların pineal bezinde pinealositlerin kontrol gruba kıyasla normal görüldüğü tespit edilmiştir. Grup 5'teki hayvanlarda ise pinealosit l'lerin mitokondrilerinden görüldüğü üzere bazı iyileştirmeler mevcuttur ancak pinealosit l'lerin kromatinlerinde büzülme ve parçalanma yine de görülmektedir.

20

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

25