

(19)



(10) **LT 4098 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **4098**

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 35/78**
A61K 9/08

(21) Paraiškos numeris: **96-052**

(22) Paraiškos padavimo data: **1996 04 23**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1996 11 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1997 01 27**

(72) Išradėjas:

Virginijus Sabockis, LT
Liudvinas-Kazimieras Švambaris, LT

(73) Patent savininkas:

UAB "Pharmcos", Eivenių g. 2, 3007 Kaunas, LT

(74) Patentinis patikėtinis:

Vytautas Guobys, 10, p/d 1392, 2056 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Gydomasis ekstraktas

(57) Referatas:

Išradimas skirtas farmacijai kaip gydomasis preparatas iš vaistinių augalų.

Ekstraktą galima vartoti kaip tonizuojantį, reguliuojantį virškinamojo trakto veiklą, vaistą.

Ekstrakto kompozicija sudaryta iš gluosnio žievės (*Cortex Salicis*), beržo pumpurų (*Gemmae Betulae*), jonažolės žolės (*Herba Hyperici*), kmyno vaisių (*Fructus Carvi*), kraujažolės žolės (*Herba Millefolii*), medetkos žiedų (*Flores Calendulae*), mėtų lapų (*Folia Menthae*), ąžuolo žievės (*Cortex Quercus*), šaltkėšnio žievės (*Cortex Frangulae*), erškėtožės vaisių (*Fructus Rosae*), tuopos pumpurų (*Gemmae Populi*), apynio spurgų (*Strabali Lupuli*), gelsvės šaknų (*Radices Levistici*), valerijono šaknų (*Radices Valeriane*), miškinės sidabražolės šakniastiebių (*Rhizomata Tormentillae*), gudobelės vaisių (*Fructus Crataegi*), paprikos vaisių (*Fructus Capsici*), šemukšnio vaisių (*Fructus Sorbi*), krapo vaisių (*Fructus Anethi*), apelsino žievelės (citrinmedžio apyvaisio) (*Peric. Aurantii*), pelyno žolės (*Herba Artemisiae Absinthii*), juozažolės žolės (*Herba Hyssopi*), čiobrelės žolės (*Herba Serpylli*), vingiorykštės žolės (*Herba Filipendulae*), lauro lapų (*Folia Lauri*), gvazdikėlių (*Fructus Caryophyllori*), kvapiųjų pipirų (*Piperis aromatic.*) ir etilo alkoholio.

Išradimas skirtas farmacijai kaip gydomasis preparatas iš vaistinių augalų.

Vaistinės Lietuvoje dar XIX amžiaus pabaigoje pradėjo gaminti originalų vaistažolių mišinį - "Trejos devynerios" (išlikę dokumentai saugomi Lietuvos Medicinos ir farmacijos muziejuje). Daugelis vaistinių turėjo savo "Trejų devynerių" kompozicijas (laikraštis "Farmacijos žinios", 1925 m. kovo mėn. Nr. 2).

Tarpukario Lietuvoje buvo gaminama keletas "Trejų devynerių" mišinių, kurių vartojimas buvo įteisintas, nes jie buvo įtraukti į "Patentuočių vaistų, leistų gaminti Lietuvoje sąrašą, skelbtą laikraštyje "Farmacijos žinios" (1929 m.) bei Lietuvos farmacijos žurnale "Farmacijos žinios" (1931 m., 1933 m.). Minėtų mišinių daugumą sudarė šiltų kraštų augalai.

Šiuo metu receptūros iš vaistinių augalų paplitusios visame pasaulyje. Savos receptūros yra Lenkijoje ("Trojanka Litewska"), Slovakijoje, Vengrijoje, Austrijoje ("Schweden bitter" - pagal švedų gydytojo Dr. Samst rekomendacijas). Švedijoje ("Bitnerio balzamas" - 24 vaistinių augalų kartusis balzamas, JAV (Čikagoje gaminamos "Trejos devynerios") ir kt.

Pagal patentą LT 3031 žinomas ekstraktas "Trejos devynerios", kurį sudaro ajero šakniastiebiai, beržo pumpurai, jonažolės žolė, kiečio žolė, kraujažolės žolė, medetkos žiedai, mėtos lapai, ažuolo žievė, šaltekšnio žievė, erškėtrožės vaisiai, tuopos pumpurai, apynio spurgai, gelsvės šaknys, valerijono šaknys, miškinės sidabražolės šakniastiebiai, gudobelės vaisiai, paprikos vaisiai, šermukšnio vaisiai, krapo vaisiai, apelsino žievelė (citrinmedžio apyvaisis), pelyno žolė, juozažolės žolė, čiobrelis žolė, vingiorykštės žolė, lauro lapai, gvazdikėliai, kvapnieji pipirai.

Minėtame ekstrakte buvo panaudotos tarpukario Lietuvos "Trejų devynerių" tradicijos, bet receptūra rėmėsi Lietuvoje augančiais augalais. Tačiau šis ekstraktas buvo naudojamas daugiau kaip prieskonis maisto pramonei, priedas gaminant gėrimus ir dietinius produktus.

Išradimo uždavinys - paruošti tokį ekstraktą, kurį pagal optimalų sudėtinių dalių santykį bei jose esančias veikliąsias medžiagas būtų galima vartoti kaip tonizuojantį, virškinimo trakto veiklą reguliuojantį vaistą.

Šį uždavinį išsprendžia ekstraktas pagal išradimo apibrėžties bendrąją dalį tuo, kad ekstraktas papildytas gluosnio žieve ir kmyno vaisiais, o ekstrakto sudėtinės

dalys pagal būtinas veikliąsias medžiagas pasiskirsčiusios tokiu santykiu (masės dalimis):

Gluosnio žievė (<i>Cortex Salicis</i>)	3 – 8
Beržo pumpurai (<i>Gemmae Betulae</i>)	3 – 8
Jonažolės žolė (<i>Herba Hyperici</i>)	4 – 8
Kmyno vaisiai (<i>Fructus Carvi</i>)	3 – 8
Kraujažolės žolė (<i>Herba Millefolii</i>)	3 – 8
Medetkos žiedai (<i>Flores Calendulae</i>)	2 – 5
Mėtos lapai (<i>Folia Menthae</i>)	2 – 5
Ažuolo žievė (<i>Cortex Quercus</i>)	2 – 5
Šaltekšnio žievė (<i>Cortex Frangulae</i>)	3 – 8
Erškėtrožės vaisiai (<i>Fructus Rosae</i>)	7 – 13
Tuopos pumpurai (<i>Gemmae Populi</i>)	0,5 – 5
Apynio spurgai (<i>Strabali Lupuli</i>)	1,5 – 4
Gelsvės šaknys (<i>Radices Levistici</i>)	1,5 – 3
Valerijono šaknys (<i>Radices Valerianae</i>)	1,5 – 4
Miškinės sidabražolės šakniastiebiai (<i>Rhizomata Tormentillae</i>)	3 – 7
Gudobelės vaisiai (<i>Fructus Crataegi</i>)	2 – 4
Paprikos vaisiai (<i>Fructus Capsici</i>)	0,3 – 5
Šermukšnio vaisiai (<i>Fructus Sorbi</i>)	7 – 12
Krapo vaisiai (<i>Fructus Anethi</i>)	1,5 – 4
Apelsino žievelė (citrinmedžio apyvaisis) (<i>Peric. Aurantii</i>)	2 – 5
Pelyno žolė (<i>Herba Artemisiae Absinthii</i>)	1 – 3,5
Juozažolės žolė (<i>Herba Hyssopi</i>)	3 – 7
Čiobrelis žolė (<i>Herba Serpylli</i>)	2,5 – 7
Vingiorykštės žolė (<i>Herba Filipendulae</i>)	3 – 7
Lauro lapai (<i>Folia Lauri</i>)	1,5 – 5
Gvazdikėliai (<i>Fructus Caryophyllori</i>)	1,5 – 5
Kvapnieji pipirai (<i>Piperis aromatic.</i>)	1,5 – 4

Ekstrakto kompozicija papildyta gluosnio žieve ir kmyno vaisiais siekiant pasinaudoti tuo, kad minėti augalai ir jų vaistinė žaliava gausina tulžies išsiskyrimą, skatina skrandžio bei tulžies latakų veiklą, pasižymi antispazminiu veikimu. Šių

vaistinių augalų žaliava gausi fenilglikozidų (randama iki 10% salicino, saligenino), rauginių medžiagų, eterinių aliejų (kuriuose yra iki 3-6% karvono, dihidrokarvono), flavonoidų (kvercitas, kamferolis).

Ekstraktas iš nurodytų sudėtinių dalių gaunamas tradiciniu būdu ekstrahuojant kambario temperatūroje 7-9 dienas 40% etilo alkoholiu. Gaunama patogi vartojimui spiritinė augalų ištrauka. Ekstraktas nuo rafineto atskiriamas rafinatu savaime nusodinus, po to nupylimo būdu (dekantuojant) atskiriama skaidri ekstrakto frakcija.

Ektrakto optimaliai sudėčiai pagal veikliąsias medžiagas ir gluosnio žievės bei kmyno vaisių įtakai nustatyti buvo paruošti ir ištirti įvairūs sudėtinių dalių variantai, besiskiriantys kiekybine sudėtimi. Pagrindinių variantų duomenys pateikti lentelėje:

Sudėtinių dalių pavadinimas	Sudėtinių dalių kiekiai (masės dalimis) variantuose				
	I	II	III	IV	V
Gluosnio žievė	2	3	7	8	9
Beržo pumpurai	2	3	7	8	9
Jonažolės žolė	2	4	7	8	9
Kmyno vaisiai	2	3	6	8	9
Kraujažolės žolė	2	3	6	8	9
Medetkos žiedai	1	2	4	5	6
Mėtos lapai	1	2	4	5	6
Ažuolo žievė	1	2	3	5	6
Šaltekšnio žievė	2	3	6	8	9
Erškėtrožės vaisiai	5	7	11	13	14
Tuopos pumpurai	0,3	0,5	3	5	6
Apynio spurgai	1	1,5	3	4	5
Gelsvės šaknys	1	1,5	2,5	3	4
Valerijono šaknys	1	1,5	2,5	4	5
Miškinės sidabražolės šakniastiebiai	2	3	5	7	8
Gudobelės vaisiai	1	2	3	4	5
Paprikos vaisiai	0,2	0,3	4	5	6
Šermukšnio vaisiai	6	7	10	12	13

Sudėtinių dalių pavadinimas	Sudėtinių dalių kiekiai (masės dalimis) variantuose				
	I	II	III	IV	V
Krapo vaisiai	1	1,5	3	4	5
Apelsino žievelė (citrinmedžio apyvaisis)	1,5	2	4	5	6
Pelyno žolė	0,5	1	2	3,5	4
Juozažolės žolė	2	3	6	7	8
Čiobrelės žolė	2	2,5	5	7	8
Vingiorų žolė	2	3	5	7	8
Lauro lapai	1	1,5	3	4	5
Gvazdikėliai	1	1,5	3	5	6
Kvapnieji pipirai	1	1,5	3	4	5

Gauti ekstrakto variantai pirmiausia buvo ištirti pagal spalvos, kvapo ir kitas organoleptines savybes. Tolimesniems tyrimams buvo atrinktos antrojo-ketvirtojo varianto kompozicijos, kurios yra rausvai oranžinės spalvos, skaidrus malonaus kvapo skystis. Toliau tiriant šias kompozicijas buvo nustatyta, kad būtent gluosnio žievės ir kmyno vaisių cheminės veikliosios medžiagos suteikia ekstraktui pagrindinį virškinimą gerinantį ir reguliuojantį, virškinimo trakto pažeidimus šalinantį veikimą. Be to, šios medžiagos giminingos savo struktūra ir priklausomybe cheminėms grupėms kitų pagrindinių šiuo veikimu pasižyminčių ekstrakto sudėtyje esančių augalų medžiagoms (paprika, medetka, mėta, pelynas, krapas, jonažolė, juozažolė, kraujažolė, sidabražolė, tuopa, ąžuolas, gelsvė, šermukšnis), o bendroje kompozicijoje taip pat yra kaip veikimo stimulatoriai ir sustiprintojai.

Tonizuojančiam ir skrandžio sekreciją skatinančiam poveikiui patvirtinti buvo atlikti sekantys aprobeuoti tyrimai, reikalingi ekstrakto kaip vaisto tinkamumui nustatyti.

1 tyrimas. Ektrakto įtaka skrandžio sekrecijai

Eksperimentai buvo atliekami su neveisliniais baltųjų žiurkių 170-200 g masės patinėliais. Skrandžio sekrecija buvo tirama modifikuotu Šajo metodu (Meyer R., T. Commings B. L., et al. J. Med. Chem., 1965, 8, 515-519). Žiurkėms 24 valandas nedavė maisto, vandens neribojo. Sukėlus narkozę eteriu, buvo atidaroma pilvo ertmė ir ant skrandžio prievartinės (pylorus) dalies buvo uždedama ligatūra.

Ekstraktas 1% karboksimetilceliuliozės tirpalo suspensijos pavidalu buvo įvedamas į skrandį prieš 60 min. iki prievartčio perrišimo. Kontroliniams gyvūnams buvo įvedamas vienodas fiziologinio tirpalo tūris.

Po 4 val. žiurkės buvo dekapituluojamos, išimamas skrandis, nustatomas skrandžio turinio tūris 100 g gyvūno masės, druskos rūgštis ir pepsino sekrecija (mililitrais 0,1 N NaOH/100 ml). Pepsino aktyvumas buvo nustatomas pagal Anson M. L. J. Gen. Physiol. 1938, 22, 79-89, panaudojant kaip substratą albuminą ir jį išreikšdavo µg/val.

Fermentų aktyvumui nustatyti ekstrakto tirpalą įvedavo peroraliai. Kontroliniai gyvūnai gaudavo fiziologinio tirpalo. Po 6, 12, 18, 24 val. nuo vienkartinio ekstrakto įvedimo gyvūnus dekapituluodavo. Kasos homogenatuose nustatydavo lipazės aktyvumą. (Лаздыниш А.А., Лаздыня М.Р. Изв. АН Латв.ССР, 1975, 1, 68-70) ir išreikšdavo mikroekvivalentais per min./1 g baltymo. Proteazių aktyvumą išreikšdavo pagal (Уголев А. и др. Исследование пищеварительного аппарата у человека, Л., 1969 г..) ir išreikšdavo mikromoliais per min./1 g baltymo.

Baltymo turinį nustatydavo pagal Lowry O. U., et al. J. Biol. Chem., 1951, 193, 265-267.

Tyrimų rezultatai apdoroti statistiškai panaudojant Stjudento t-kriterijų (Венчиков А.И., Венчиков В.А. Основные приёмы статистической обработки результатов наблюдения в области физиологии. М. 1974, с. 50).

Buvo gauti tokie rezultatai:

Skrandžio sulčių kiekis

Esant ekstrakto dozei nuo 20 iki 60 µl/100 g žiurkės masės vyksta laipsniškas skrandžio sulčių kiekio didėjimas. Tolimesnis ekstrakto dozės didinimas nesukelia pastebimų poslinkių į didėjimo pusę.

Druskos rūgštis sekrecija

Nustatyta, kad didžiausias druskos rūgštis (HCl) sekrecijos lygis pasiekiamas kai žiurkėms įvedamo ekstrakto dozė sudaro 40 µl/100 g gyvūno masės.

Pepsino sekrecija

Nustatyta, kad pepsino sekrecija didinant ekstrakto dozę iki 60 $\mu\text{l}/100\text{ g}$ - auga, o ją didinant iki 100 $\mu\text{l}/100\text{ g}$ - nežymiai mažėja.

Lipazės aktyvumas

Atlikti tyrimai parodė, kad ekstrakto dozė 60 $\mu\text{l}/100\text{ g}$ žiurkėms sukelia lipazės aktyvumo padidėjimą. Maksimalus aktyvumas stebimas po 6 valandų nuo preparato įvedimo, vėliau vyksta jo mažėjimas iki kontrolinio lygio.

Proteazės aktyvumas

Buvo tiriamas kasos proteazės aktyvumas įvedus žiurkėms 100 kartų atskiestą fiziologiniu tirpalu ekstraktą. Nustatyta, kad proteazės aktyvumas pasiekia maksimalų lygį po 6 valandų, o po to mažėja, esant dozei 100 $\mu\text{l}/100\text{ g}$ gyvūno masės.

Remiantis šio tyrimo rezultatais buvo padaryta išvada, kad ekstraktas stimuliuoja skrandžio sekrecijos veiklą, sukelia virškinimo fermentų (proteazės, lipazės) aktyvumo padidėjimą. Kartu buvo rekomenduota vartoti ekstraktą virškinimui gerinti.

2 tyrimas. Ekstrakto toksiškumo (LD_{50}) ir alergizuojančių savybių tyrimas

Tyrimai buvo atlikti pagal aprobuotas metodikas:

1. Ūmaus toksiškumo tyrimas (Lietuvos farmakologijos komiteto instrukcija).
2. Naujų fermentinių preparatų, siūlomų klinikiams bandymams, eksperimentinio ištyrimo metodinės rekomendacijos (patvirtintos SSSR farmakologinio komiteto 1981 m. rugsėjo 10 d., protokolas Nr. 18), Maskva, P. 11-12.

3. SSSR 11 Farmakopėja, 1 ir 2 leidimai.

Po šio tyrimo buvo padarytos tokios išvados.

1. Ekstrakto toksiškumą nulemia jo sudėtyje esantis 40% etanolis, kuriuo išekstrahuotos medžiagos ekstrakto toksiškumo, lyginant su 40% etanolio, nepadidina.
2. Ekstrakto toksiškumas baltosioms pelėms yra 1,103 ml (55,15 ml/kg), t.y. 0,34 ml (1,7 ml/kg) didesnė už 40% etanolio toksiškumą, kuris yra 1,069 ml (53,45 ml/kg).
3. Ekstraktas alergizuojančių savybių neturi.

Atlikti tyrimai stebint skrandžio veiklą (skrandžio sulčių išsiskyrimą, fermentų aktyvumą) parodė, kad kitų augalų - ekstrakto sudėtinių dalių veikliųjų medžiagų (monociklinių terpenų, biciklinių terpenų, kondensuotų antraceno darinių, flavonoidų, rauginių medžiagų ir eterinių aliejų) sąveika su gliusnio ir kmyno veikliosiomis medžiagomis (fenilglikozidais, flavoniodais, eteriniais aliejais bei rauginėmis medžiagomis) ir davė išradimu siekiamą gauti ekstrakto poveikį - virškinimo trakto reguliavimą ir tonizavimą.

Ekstraktas po minėtų tyrimų buvo aprobuotas bei patvirtintas, registruojant ekstraktą kaip vaistą "Trejų devynerių" pavadinimu Valstybinėje vaistų kontrolės tarnyboje prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos. Vaisto vartojimo instrukcijoje nurodyta, kad ekstraktas "Trejos devynerios" - tonizuojantis, reguliuojantis virškinimo trakto veiklą vaistas. Ekstraktą rekomenduojama gerti vieną kartą per dieną po 20-40 lašų. Vartojant kaip tonizavimo priemonę, gerti po 20-40 lašų tris kartus per dieną.

Ekstraktui taikomi tokie kokybės reikalavimai:

- sausos liekanos - ne mažiau 1,1% (SSSR VF XI 2t. 148 p.);
- tankis - 0,935-0,960 (SSSR VF XI 1t. 24 p. I metodas);
- mikrobinis užterštumas (SSSR VF XI 2t. 193 p.) - 1 ml preparato gali būti ne daugiau 1000 bakterijų kartu paėmus ir ne daugiau 100 mielių bei pelėsių grybelių. Visai neturi būti *Enterobacteriaceae* šeimos bakterijų, *Pseudomonas aeruginosa* ir *Staphylococcus aureus*;
- etanolis - ne mažiau 37% (SSSR VF XI 1t. 26 p.).

Išradimo apibūdinimas

1. Ekstraktas, susidedantis iš beržo pumpurų, jonažolės žolės, kraujažolės žolės, medetkos žiedų, mėtų lapų, ąžuolo žievės, šaltekšnio žievės, erškėtrožės vaisių, tuopos pumpurų, apynio spurgų, gelsvės šaknų, valerijono šaknų, miškinės sidabražolės šakniastiebių, gudobelės vaisių, paprikos vaisių, šermukšnio vaisių, krapo vaisių, apelsino žievelės (citrinmedžio apyvaisio), pelyno žolės, juozažolės žolės, čiobrelės žolės, vingiorykštės žolės, lauro lapų, gvazdikėlių, kvapniųjų pipirų ir etilo alkoholio, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo sudėtis papildyta gluosnio žieve ir kmyno vaisiais, o sudėtinės dalys pagal būtinas veikliąsias medžiagas pasiskirsčiusios tokiu santykiu (masės dalimis):

Gluosnio žievė (<i>Cortex Salicis</i>)	3 – 8
Beržo pumpurai (<i>Gemmae Betulae</i>)	3 – 8
Jonažolės žolė (<i>Herba Hyperici</i>)	4 – 8
Kmyno vaisiai (<i>Fructus Carvi</i>)	3 – 8
Kraujažolės žolė (<i>Herba Millefolii</i>)	3 – 8
Medetkos žiedai (<i>Flores Calendulae</i>)	2 – 5
Mėtų lapai (<i>Folia Menthae</i>)	2 – 5
Ąžuolo žievė (<i>Cortex Quercus</i>)	2 – 5
Šaltekšnio žievė (<i>Cortex Frangulae</i>)	3 – 8
Erškėtrožės vaisiai (<i>Fructus Rosae</i>)	7 – 13
Tuopos pumpurai (<i>Gemmae Populi</i>)	0,5 – 5
Apynio spurgai (<i>Strabali Lupuli</i>)	1,5 – 4
Gelsvės šaknys (<i>Radices Levistici</i>)	1,5 – 3
Valerijono šaknys (<i>Radices Valerianae</i>)	1,5 – 4
Miškinės sidabražolės šakniastiebiai (<i>Rhizomata Tormentillae</i>)	3 – 7
Gudobelės vaisiai (<i>Fructus Crataegi</i>)	2 – 4
Paprikos vaisiai (<i>Fructus Capsici</i>)	0,3 – 5
Šermukšnio vaisiai (<i>Fructus Sorbi</i>)	7 – 12
Krapo vaisiai (<i>Fructus Anethi</i>)	1,5 – 4
Apelsino žievelė (citrinmedžio apyvaisis) (<i>Peric. Aurantii</i>)	2 – 5

Krapo vaisiai (<i>Fructus Anethi</i>)	1,5 – 4
Apelsino žievelė (citrinmedžio apyvaisis) (<i>Peric. Aurantii</i>)	2 – 5
Pelyno žolė (<i>Herba Artemisiae Absinthii</i>)	1 – 3,5
Juozažolės žolė (<i>Herba Hyssopi</i>)	3 – 7
Čiobrelis žolė (<i>Herba Serpylli</i>)	2,5 – 7
Vingiorškštės žolė (<i>Herba Filipendulae</i>)	3 – 7
Lauro lapai (<i>Folia Lauri</i>)	1,5 – 5
Gvazdikėliai (<i>Fructus Caryophyllori</i>)	1,5 – 5
Kvapnieji pipirai (<i>Piperis aromatic.</i>)	1,5 – 4

2. Ekstraktas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis vartojamas kaip tonizuojantis, reguliuojantis virškinimo traktą, vaistas.