

(19)



(10) **LT 5284 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **5284**

(51) Int. Cl. ⁷: **A61K 35/78**

(21) Paraiškos numeris: **2004 060**

A61K 31/12

A61K 31/121

(22) Paraiškos padavimo data: **2004 07 02**

C07C 49/203

C07C 49/647

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2005 06 27**

(45) Patento paskelbimo data: **2005 11 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/IB02/05366**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2002 12 14**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2004 07 02**

(30) Prioritetas: **20010340165P, 2001 12 14, US**

(72) Išradėjas:

Madhur RAY, IN
Raghwendra PAL, IN
Satyawan SINGH, IN
Nandoo M. KHANNA, IN

(73) Patento savininkas:

COUNCIL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH, Rafi Marg, 100 001
New Delhi, IN

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB „Metida“, Gedimino pr. 45-6, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Kompozicija, skirta neurocerebrovaskuliarinių sutrikimų gydymui

(57) Referatas:

Šis išradimas susijęs su A kompozicija, gauta iš imbierinių šeimos *Curcuma* rūšių šakniastiebių ir lapų lipidų tirpaus ekstrakto, tinkama neurocerebrovaskuliarinių sutrikimų gydymui, kur minėtoji kompozicija turi frakciją A, susidedančią iš (1) formulės artumerono ir (2) formulės tumerono, ir/arba kartu su frakcija B, susidedančia iš kurkumeno ir zingiberino, ir/arba frakcija C, susidedančia iš germakrono, kurkumerono, zedoarono, sedoarondiolio, izozdedoarondiolio, kurkumerono ir kurlono, ir/arba farmaciškai priimtinių priedų.

deficitai (RINDs) yra mažas cerebrinis infarktas. Išsėtinis cerebrinis infarktas gali privesti iki permanentinės konfūzijos ir atminties praradimo. Išeminis insultas yra sunki medicininė būklė. Po to, kai įvyksta TIAs arba insultas, gydymas gali būti chirurginis arba terapinis. Chirurginis gali būti reikalingas kai kuriais atvejais bet kurios kraujotakos, einančios į smegenis, blokados pašalinimui.

Gydymas gali užkirsti kelią kraujo krešulių susidarymui ant aterosklerozinės plokštelės indų sienelės viduje. Bendrą smegenų patinimą lydi insultas arba hemoragija. Nėra jokio tinkamo patenkinamo gydymo.

Šiuo metu periferinė kraujotaka ir cerebriniams sutrikimams naudojami vaistai apima ergoto alkaloidus, aspiriną, antikoagulantus ir kt. Pastarieji yra naudojami prie insultų, siekiant užkirsti kelią tolesniems smegenų kraujotakos susirgimams, bet jų naudojimas yra negalimas, jeigu insultas įvyko dėl hemoragijos.

Tiklopidino, labai veiksmingo antitrombocitinio agento, skirto gydyti insulto ištiktiems ligoniams, ilgalaikis naudojimas yra ribojamas dėl jo nelgiamų šalutinių poveikių. Audinių plazminogeno aktyvatorius (t-PA), naudojamas krešulių poveikiui vainikinėse arterijose (ūmus širdies priepuolis), yra natūrali trombozų tirpinimo medžiaga, kurią gamina kūnas, kuri gali aptikti kraujo krešulį smegenyse, kuris iššaukia ūmų išeminį smegenų pažeidimą, būdingą insultui. Nežiūrint to, kad t-PA gali ištirpinti kraujo krešulį, kuris sukelia kraujo indų blokadą, yra kitos komplikacijos, kurios atsiranda išeminio insulto metu, į ką turi būti atkreiptas dėmesys, jeigu yra taikoma prevencija permanentiniam smegenų pažeidimui. Labai svarbu turėti azoto oksido (NO) ir superoksido neutralizatorių kraujo lašeliuose, kai t-PA yra skiriamas sumažinti laisvųjų radikalų pažeidimą, kuris atsiranda, kai kraujo srovė yra apribojama ir netgi labiau, kai srovė yra atnaujinama.

Azoto oksidas (NO) ir superoksidai sukelia pažeidimus svarbiose biomolekulėse ir jų padidėjusi gamyba yra priskiriama prie tokių žmogaus ligų, kaip galvos smegenų, širdies-kraujagyslių, uždegimo, neurologinių disfunkcijų, vėžio ir kt. [Onoda M., Inano H., Nitric oxide: Biology and Chemistry, 4, (5), 505-515 (2000)].

Daugiausiai insultai baigiasi ląstelių centrinės dalies mirtimi (infarktas) ir kraujo srovė taip stipriai sumažėja, kad paprastai ląstelės neatsistato.

IŠRADIMO SRITIS

Šis išradimas susijęs su lipidų tirpaus ekstrakto, vadinamo *Curcuma* aliejumi, didelės išeigos gamyba iš imbierinių šeimos rūšies šakniastiebių ir lapų, ypač *Curcuma* rūšies, ir taip pat minėto aliejaus, jo sudedamųjų dalių ir jų naujų darinių, skirtų neurocerebrovaskuliariųjų sutrikimų gydymui, panaudojimu.

IŠRADIMO KILMĖ

Neurocerebrovaskulinės ligos, tokios kaip smegenų kraujotakos infarktas, insultas, išemijos priepuoliai ir kt., yra iššauktos sutrikusiu kraujo tiekimu, kurį sukelia arterijų, aprūpinančių smegenis krauju, ligos.

Iš trijų pagrindinių insulto tipų, cerebrinę hemoragiją sukelia kraujo indų plyšimas, kraujui išsiliejant į smegenis (intracerebrinė hemoragija) arba žemiau juos dengiančios membranos, tuo tarpu cerebrinė trombozė kyla iš galvos smegenų kraujo indų obstrukcijos, kai ant sienelių vidaus susidaro kraujo krešuliai.

Krešuliai gali susidaryti dėl nenormalaus kraujo sutirštėjimo, indų sienelės pažeidimo dėl arteriosklerozės, aterosklerozės, arterijų uždegimo arba venų uždegimo.

Jeigu kraujo tiekimas sustoja pilnai arba sumažėja iki mažiau, negu ketvirtadaliu jo normalaus lygio, įvyksta smegenų suminkštėjimas (cerebrinis infarktas), sukeliantis permanentinį smegenų pažeidimą.

Cerebrinė embolija yra cerebrinės arterijos obstrukcija kraujo krešuliu arba svetimkūniu, migruojančiu iš kitos kūno cirkuliacijos dalies, panašiai kaip kakle vienos iš arterijų sienelių viduje susidaręs krešulys keliauja į smegenis ir blokuoja pagrindinės arterijos atšaką.

Trumpalaikiai išemijos priepuoliai (TIAs) yra simptomų, sukeltų laikiniais kraujo tiekimo sutrikimais, trumpi epizodai. Reversiniai išemijos neurologiniai

Smegenų ląstelės miršta kaip šių veiksmų rezultatas: kalcio aktyvuotos proteazės (fermentai, kurie įsisavina ląstelių proteinus), lipazės (fermentai, kurie įsisavina ląstelių membranas) ir laisvieji radikalai susidaro kaip išeminės kaskados rezultatas. Be neuroapsauginių agentų, nervų ląstelės gali būti negrįžtamai pažeistos per kelias minutes. Bet koks kraujo srovės nutrūkimas smegenims sukelia didžiulį laisvųjų radikalų pažeidimą, kuris indukuoja didelį reperfuzijos pažeidimą smegenų ląstelėms, tipiską insultams. Kai kraujo srovė yra pertraukiama ir vėliau atstatoma (taikoma reperfuzija), audiniai atpalaiduoja geležį, kuri veikia kaip katalizatorius laisvųjų radikalų susidarymui, kurie dažniausiai pastoviai žeidžia smegenų ląsteles. Taigi, smegenų ląstelių apsaugojimas nuo pažeidimo, sukkelto kraujo srovės nutrūkimo, turi pagrindinę reikšmę. Jeigu įvyksta išeminis insultas, antioksidantų, tokių kaip melatoninas, vitaminai ir žolelės, tokios kaip dviskiautis ginkmedis, panaudojimas dideliais kiekiais leidžia pasiekti tam tikrą pagerėjimą. Geriama magnio 1500 mg dozė yra sveika maistinga medžiaga, atpalaiduojanti arterinius spazmus, įprastą problemą trombinio insulto metu.

Senovės indų Ajurvedos medicinos sistema domisi ligos prevencija, diagnoze ir gydymu. Žodis "liga" - tikslus susirgimo vertimas yra apibūdintas kaip viso kūno disfunkcija ir yra priskirtas visur esančių organizmo skysčių cirkuliacijai ir transformacijai.

Daugiausiai Ajurvediniai vaistai yra turintys gerą vardą produktai, kurie veikia eilę kūno disfunkcijų, įskaitant įvairius organus, ir taikomi sprendžiant prevencines problemas arba atstatant normalią būseną, ir jais bandoma pilnai išgydyti pacientą. Vystyti per ilgą laiko ir eksperimentavimo periodą, jie yra tam tikrų svarbiausių elementų, kurie apsprendžia jų savybes, kurios savo ruožtu yra atsakingos už cheminius, biologinius arba terapinius šių medžiagų poveikius, individualus derinys. Nėra teisingai paruoštos medžiagos, kuri negalėtų būti naudojama kaip vaistas.

Ajurveda aprašo įvairių rūšių šakniastiebių ir lapų, priklausančių imbierinių šeimai, ypatingai *Curcuma longa* L. sinonimas *Curcuma domestica* Valeton, šakniastiebių ir lapų, populiariai žinomų kaip *Turmeric* arba *Haldi*, eilę naudingų poveikių. Žinomi iš jų yra antibakterinis, priešgrybelinių žaizdų gydymasis ir priešuždegiminis poveikiai, kurie įgalina *tumeric* pastą naudoti kaip namų vaistinėlės vaistą, skirtą gydyti žaizdas ir uždegimą.

Pastaraisiais metais jo sudėtinės dalys – kurkuminas ir kiti kurkuminoidai buvo ištirti, siekiant atskleisti šalia šių poveikių, choleretinį, cholagoginį, antioksidacinį, priešvėžinį, leukotrienų biosintezės slopinimo, 5-lipoksigenazės, ciklooksigenazės, lipidų peroksidacijos, superoksido ir azoto oksido (NO) neutralizavimo poveikius.

Turmeric – Ajurvedos medicinos indų sistemoje aukštai vertinamas augalas – yra *Curcuma longa* L. sinonimas *Curcuma domestica* Valetton (imbierinių šeima) šakniastiebis, kuris gausiai auga Indijoje. Ilgą laiką jis buvo naudojamas kaip prieskonis ir dažantis agentas maistui bei lengvai pritaikomas medicinoje. Jo milteliai arba ekstraktai yra rekomenduojami gydyti žaizdoms ir uždegimui.

Didžiausia kurkumino sudedamoji dalis buvo atskleista kaip prieš uždegiminis agentas [Srimal R. C., Khanna N. M., Dhawan B. N., Ind. J. Pharmacol., 3, 10 (1971)]. Kitos kurkumino, įvairių kurkuminoidų ir kai kurių kitų *Curcuma* rūšių sudedamųjų dalių terapinės savybės apima antibakterines, priešgrybelines [Schraufstatter F., Brent H., Nature, 164, 456 (1949), Arch. Dermatol. u. Syphilis, 188, 250 (1949); Lutomski J., Kedzia B., Debska W., Planta Med., 26, 9 (1974); Rao B. G. N., Joseph P., Reichst., Aromen Koerperflegem, 21, 405-406 (1971); Swada T., Yamahara J., Shimazu S., Ohta T., Shoyakugaku Zasshi, 2, 11-16 (191), Prasad C.R., Sirsi M., J. Sci. Ind. Res., C. 15, 239-41 (1957); Schraufstatter E., Deutsh. S. Z., Naturforsch. 4, 276 (1949); Chopra R. N., Gupta J. C., Chopra G. S., Ind. J. Med. Res., 29, 769-72 (1941)], antioksidacines [Ramaswamy T. S., Banerjee B. N., Ann. Biochem. Exp. Med., 8, 55 (1948); Chipault J. R., Mizuno G. R., Lundberg W. O., Food Res., 10, 209 (1956)]; lipidų peroksidacijos slopinimo [Sharma S. C., Mukhtar H., Sharma S. K., Krishnamurty C. R., Biochem. Biopharmacol., 21, 1210-14 (1972); Zu S., Tang. X. Lin Y., Zhongguoyev., 22, 264-5 (1991); Sharma O. P., Biochem. Biopharmacol. 25, 1811 (1976)]; aktyvių deguonies radikalų neutralizavimo ir padidinto laisvųjų radikalų susidarymo organizme prevencijos kurkuminu [Tennesen H. H., Inter. J. Pharmacol., 50, 67-69 (1989), Kunchandy E., Rao M. N. A., Inter. J. Pharmacol., 58, 237 (1990)]; iNOS indukcijos slopinamojo poveikio lipopolisacharidu pieno liaukoje ir NO radikalų neutralizavimo poveikio kurkuminu [Onoda M., Inano H., Nitric Oxide: Biology and Chemistry, 4, 505-

515 (2000)], priešūždegimines [Arora R. B., Basu N., Kapoor V., Jain A., Proc. Second Indo Soviet Symposium on Natural Products, New Delhi, 1970, p. 170., Ind. J. Med. Res., 59, 10 (1971); Mukhopadhy A., Basu N., Ghatak N., Singh K. P., Gujral P. D., Proc. Int. Union of Physiol. Sci., 11, 241 (1974); Ghatak N. N., Basu N., Ind. J. Exp. Biol., 10, 235 (1972), Chandra D., Gupta S. S., Ind. J. Med. Res., 60, 138-142 (1972)]; priešvėžines [Soudamini K. K., Kuttan R., J. Ethnopharmacol. 27, 227 (1989); Kuttan R., Bhanumatty P., Nirmala K., George M. C., Cancer Lett., 29, 197 (1985)]; antioksidanto ir priešvėžinio promotoriaus, kuris indukuoja apoptozę žmogaus leukozės ląstelėse [Rao M. L., Huang T. S., Lin J. K., Biochem. Biophysic. Acta, 1817, 98-100 (1996)], ląstelių augimo slopinimo kinetinio žiurkėno kiaušidės ląstelių kultūroje ir citotoksiškumo limfocitams ir Daltono limfomos ląstelėms [Cancer Lett. (Ireland), 29, 197 (1985) via Chem. Abstr. 104, 61654^d (1986)], auglio apsauginio poveikio pelės odos karcinogenezėje, sukėltoje 7,12-dimetilbenz(a)-antracenu [Kyoto-Furiton Doigaku Zasshi, 96, 725 (1987)-via Chem. Abstr., 107, 211555^a (1987)]; ŽIV proteazės slopinimo [Suz Luz, Craik C. S., Ortiz T., Montanella P. R., Proc. 205, ACS National Meeting, Denver, Colorado, 28 March-2 April, Amer. Chem. Soc. Med. Chem. Div. (1993), Take Y., Inoyya H., Nakamura S., Alauddin H. S., Kuba A., J. Antibiot., 42, 107-118 (1989)], lipoksigenazės, ciklooksigenazės slopinimą [Tennessee H. H., Int. J. Pharmacol., 50, 67 (1989), ADP-epinefrino ir kolageno sukeltos trombocitų agregacijos slopinimo [Srivastava R., Puri V., Srima R. C., Dhawan B. N.; Arznei Forsch., 36, 715-717 (1986)]; apsaugos prieš trombocitų ataką [Srivastava R., Dixit M., Srima R. C., Dhawan B. N., Thromb. Res., 40, 413-17 (1985)]; redukcijos santykyje bendro cholesterolio/fosfolipidų hiperlipidinėse žiurkėse ir padidinto HDL-cholesterolio ir bendro cholesterolio santykio [Ind. J. Physiol. Pharmacol., 32, 299 (1988)]; antikoagulianto aktyvumo [Chem. Pharm. Bull., 33, 1499 (1985)]; trombocitų agregacijos, metabolinių sutrikimų ir hiperlipidemijos slopinimo [Lin Y., U. S. Patent, 4842849; Chem. Abstr., 111, 160200 (1984); Khanna N. M., Sarin J. P. S., Singh S., Pal R., Seth R. K., Nitya Nand S., Indian Patent 162441 (1984)]; kurios padaro juos tinkamus širdies-kraujagyslių sutrikimų, tokių kaip išeminės širdies atakos, miokardo infarktas ir kt., prevencijai. Indijos-Kinijos regione *Curcuma* ekstraktai yra iškelti į priekį dėl jų antikoaguliacinio poveikio. Etilo p-

metoksi cinamatas, išskirtas iš *Curcuma* šakniastiebių eterinio aliejaus, pasižymi priešgrybeliniu poveikiu [Herba Hung., 28, 95 (1989), via Chem. Abstr. 111, 191496j (1989)], kai tuo tarpu furanogermenonas ir (4S,5S) (+) germakrono 4,5-epoksidai, taip pat išskirtas iš *Curcuma* šakniastiebių eterinio aliejaus, pasižymi priešuždegiminiu ir prevenciniu poveikiu prieš stresinį išopėjimą [Yakugaku Zasshi, 106, 1137 (1986), Chem. Abstr., 106, 95935c (1987); Zhongyao Tongbo, 10, 134 (1983), Chem. Abstr. 103, 115886d (1985)]. Kitas plačiai žinomas augalas iš imbirinių šeimos, *Zingiber officinale* Rosch, pasižymi širdies priepuolių arba insulto prevenciniais poveikiais [Srivastava K. C., Prostaglandins Leukotrienes and Medicines, 13, 227-235 (1964)].

IŠRADIMO TIKSLAI

Pagrindinis šio išradimo tikslas yra panaudoti *Curcuma* rūšių, kurios priklauso imbirinių šeimai, šakniastiebių ir lapų lipidų tirpų ekstraktą neurocerebrovaskuliarinių sutrikimų gydymui.

Kitas šio išradimo tikslas yra atskleisti būdą lipidų tirpaus ekstrakto didelės išeigos gamybai iš *Curcuma* rūšių, kurios priklauso imbirinių šeimai, šakniastiebių ir lapų.

Dar kitas šio išradimo tikslas yra atskirti iš *Curcuma* aliejaus atskirus komponentus.

Dar kitas šio išradimo tikslas yra atskleisti *Curcuma* aliejaus minėtų sudedamųjų dalių analogus.

Dar kitas šio išradimo tikslas yra nustatyti minėtų analogų neurocerebrovaskiliarinius sutrikimus.

Dar kitas šio išradimo tikslas yra nustatyti *Curcuma* rūšyse aktyviuosius komponentus, skirtus neurocerebrovaskuliariniams sutrikimams gydyti.

Dar kitas šio išradimo tikslas yra *Curcuma* rūšių aktyviuosius komponentus panaudoti išemijos gydymui.

Dar kitas šio išradimo tikslas yra *Curcuma* rūšių aktyviuosius komponentus panaudoti insulto gydymui.

Dar kitas šio išradimo tikslas yra *Curcuma* rūšių aktyviuosius komponentus panaudoti hemoragijos gydymui.

Dar kitas šio išradimo tikslas yra *Curcuma* rūšių aktyviuosius komponentus panaudoti trombozės gydymui.

IŠRADIMO SANTRAUKA

Šis išradimas susijęs su lipidų tirpaus ekstrakto, vadinamo *Curcuma* aliejumi, didelės išeigos gamybos būdu. Minėto aliejaus gavimo šaltinis yra imbierinių šeimos rūšių šakniastiebiai ir lapai. Minėtos šeimos konkrečios rūšys, naudojamos gauti minėtą aliejų, yra *Curcuma* rūšys. Minėtas aliejus yra naudojamas neurocerebrovaskuliarinių sutrikimų gydymui. Yra atskleisti minėto aliejaus sudėtinių dalių naujieji analogai ir taip pat atrastas jų panaudojimas neurocerebrovaskuliarinių sutrikimų gydymui.

IŠRADIMO SMULKUS APRAŠYMAS

Taigi, šis išradimas susijęs su lipidų tirpaus ekstrakto, vadinamo *Curcuma* aliejumi, ir jo sudėtinių dalių iš imbierinių šeimos rūšių, konkrečiai *Curcuma* rūšių, šakniastiebių ir lapų didelės išeigos gamyba patobulintu būdu.

Kompozicija, gauta iš imbierinių šeimos *Curcuma* rūšies šakniastiebių ir lapų lipidų tirpaus ekstrakto, yra tinkama neurocerebrovaskuliarinių sutrikimų gydymui, kur minėta kompozicija turi frakciją A, turinčią 1 formulės ar-turmerono ir 2 formulės turmerono ir/arba kartu su frakcija B, turinčia kurkumeno ir imbiero, ir/arba frakcija C, turinčia germakrono, kurkumerono, zedoarono, sedoarondiolio, izozdedoarondiolio, kurkumenono ir kurlono, ir/arba farmaciškai priimtinių priedų.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kurkumos rūšys yra *Curcuma domestica* Valeton.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante frakcijos A, frakcijos B ir frakcijos C santykis svyruoja tarp 1 - 3 : 1 - 3 : 1 - 3.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante priedai yra parinkti iš grupės, turinčios melatonino, antioksidantų, kalcio kanalų antagonistų, audinių plazminogeno aktyvatoriaus (t-PA) ir ląstelių membranos stabilizavimo agentų.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėta kompozicija slopina azoto oksido sintazės (NOS) perprodukciją, užkerta kelią kalcio perkrovai neuronuose ir neutralizuoja laisvuosius radikalus.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėtos kompozicijos neurocerebrovaskuliariniai sutrikimai yra parinkti iš grupės, apimančios išemiją, insultą, ponsultinį pažeidimą, hemoragiją, reperfuzijos pažeidimą, trombozę, vazokonstrikciją, azoto oksido sukeltą laisvųjų radikalų oksidacinį pakenkimą, pažeidimą, uždegimą ir Alzheimerio ligą.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kompozicijos frakcija A yra veiksmingiausia.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėti sutrikimai yra gydomi, naudojant minėtą kompoziciją, įvairių išleidimo sistemų, parinktų iš grupės, apimančios tabletes, kapsules, žvakutes, žirnelius ir aerozolius, formas.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - lipidų tirpaus ekstrakto ir jo paskesnių frakcijų, apimančių frakciją A, turinčią 1 formulės ar-turmerono ir 2 formulės turmerono, frakciją B, turinčią kurkumeno ir imbiero ir frakciją C, turinčią germakrono, kurkumerono, zedoarono, sedoarondiolio, izozdedoarondiolio, kurkumenono ir kurlono, iš imbierinių šeimos *Curcuma* rūšių šakniastiebių ir lapų, didelės išeigos gamybos patobulintas būdas, kur minėtas būdas apima sekančias pakopas:

- kurkumos rūšių šakniastiebių ir lapų susmulkinimą į miltelius smulkių dalelių formas,
- minėtų miltelių ekstrahavimą su poliniu organiniu tirpikliu, esant nepertraukiamam maišymui arba smulkinimą ultragarsu apie 24 valandas kambario temperatūroje,
- (b) pakopos pakartojimą du - penkis kartus,
- tirpiklio pašalinimą, distiliavimu, esant sumažintam slėgiui ir žemiau 45°C, siekiant gauti liekanų koncentratą,
- liekanų koncentrato trituvimą su nepoliniais tirpikliais,
- tirpiklio pašalinimą distiliavimu, esant sumažintam spaudimui ir žemiau 45°C,
- minėto lipidų tirpaus ekstrakto gavimą,
- minėto ekstrakto frakcionavimą kolonėline chromatografija,
- frakcijos A, frakcijos B ir frakcijos C gavimą ir

- kiekvienos frakcijos A, B ir C frakcionavimą, dar naudojant HPLC arba GLC, siekiant gauti minėtas sudėtines dalis.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante ekstraktas frakcionuojamas silikagelio kolonėlėje.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante polinis tirpiklis yra parinktas iš grupės, turinčios alkoholio ir acetono.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante nepolinis tirpiklis yra parinktas iš grupės, turinčios šviesios naftos ir tolueno.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante ekstraktas frakcionuojamas, naudojant iš eilės n-heksaną, n-heksano:etilo acetato mišinį santykiu 95:5 ir etilo acetatą.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante frakcija A sudaro apie 75% minėto ekstrakto.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante ar-turmeronas sudaro 95% frakcijos A.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante slėgis svyruoja tarp 7 ir 11 mmHg.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante ekstrakto koncentracija yra apie 6%.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - neurocerebrovaskuliarinių sutrikimų gydymo būdas gyvūnuose, įskaitant žmogų, naudojant kompoziciją pagal 1 punktą, skiriant lipidų tirpaus ekstrakto terapiskai veiksmingą kiekį.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėtas būdas apima azoto oksido sintazės (NOS) perprodukcijos slopinimą, kalcio perkrovos neuronuose prevenciją ir laisvųjų radikalų neutralizavimą.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante neurocerebrovaskuliniai sutrikimai yra parinkti iš grupės, apimančios išemiją, insultą, poinsultinį pažeidimą, hemoragiją, reperfuzijos pažeidimą, trombozę, vazokonstrikciją, azoto oksido sukeltą laisvųjų radikalų oksidacinį pakenkimą, pažeidimą, uždegimą ir Alzheimerio ligą.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kompozicijos frakcija A yra veiksmingiausia.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėtos ligos yra gydomos, naudojant minėtą kompoziciją, įvairių išleidimo sistemų, parinktų iš grupės, apimančios tabletes, kapsules, žvakutes, žirnelius ir aerozolius, formas.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - du nauji junginiai, kurių 3 ir 4 formulės.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - išemijos gydymo būdas gyvūnuose, įskaitant žmogų, naudojant kompoziciją pagal 1 punktą, kur minėtas būdas apima terapiškai veiksmingo kiekio skyrimo subjektui pakopą.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėtas būdas padeda gydyti sunkią smegenų išemiją.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante veiksmingas kiekis svyruoja tarp 10 – 1000 mg/per dieną paskirstytos dozės vartojimo instrukcijoje.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėta kompozicija yra skiriama įvairiais keliais, apimančiais intraveninį (i.p.) ir per burną (p.o.).

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėtas būdas užkerta kelią kalcio jonų perkrovai mitochondrijoje.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante frakcija A yra veiksmingiausia.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - insulto gydymo būdas gyvūnuose, įskaitant žmogų, naudojant kompoziciją pagal 1 punktą, kur minėtas būdas apima terapiškai veiksmingo kiekio skyrimo subjektui pakopą.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante gydomi insultai yra parinkti iš grupės, apimančios trombinius, embolinius ir židinius.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante veiksmingas kiekis svyruoja tarp 10 - dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante – 100 mg/per dieną paskirstytos dozės vartojimo instrukcijoje .

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėta kompozicija yra skiriama įvairiais keliais, apimančiais intraveninį (i.p.) ir per burną (p.o.).

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante frakcija A yra veiksmingiausia.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - hemoragijos gydymo būdas gyvuliams, įskaitant žmones, naudojant kompoziciją pagal 1 punktą,

kur minėtas būdas apima skyrimo terapiškai veiksmingo kiekio subjektui pakopą.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante veiksmingas kiekis svyruoja tarp 10-500 mg/per dieną paskirstytos dozės vartojimo instrukcijoje.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėta kompozicija yra skiriama įvairiais keliais, įskaitant intraveninį (i.p.) ir per burną (p.o.).

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante frakcija A yra veiksmingiausia.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - trombozės gydymo būdas gyvūnuose, įskaitant žmogų, naudojant kompoziciją pagal 1 punktą, kur minėtas būdas apima terapiškai veiksmingo kiekio skyrimo subjektui pakopą.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante trombozė yra parinkta iš grupės, apimančios cerebralinę, koronarinę ir giliųjų venų.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante veiksmingas kiekis svyruoja tarp 10 – 1000 mg/per dieną paskirstytos dozės vartojimo instrukcijoje.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėta kompozicija yra skiriama įvairiais keliais, įskaitant intraveninį (i.p.) ir per burną (p.o.).

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėtas būdas sumažina trombų kiekį vienu ketvirtadaliu.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante frakcija A yra veiksmingiausia.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - hipertenzijos gydymo būdas gyvūnuose, įskaitant žmogų, naudojant kompoziciją pagal 1 punktą, kur minėtas būdas apima terapiškai veiksmingo kiekio skyrimo subjektui pakopą.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante veiksmingas kiekis svyruoja tarp 10 – 1000 mg/per dieną paskirstytos dozės vartojimo instrukcijoje.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėta kompozicija yra skiriama įvairiais keliais, įskaitant intraveninį (i.p.) ir per burną (p.o.).

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėtas būdas sumažina kraujo spaudimą maždaug 40%.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėtas būdas palaiko normalų kraujo spaudimą.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante frakcija A yra veiksmingiausia.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - vazokonstrikcijos gydymo būdas gyvūnuose, įskaitant žmogų, naudojant kompoziciją pagal 1 punktą, kur minėtas būdas apima terapiškai veiksmingo kiekio skyrimo subjektui pakopą.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante veiksmingas kiekis svyruoja tarp 10 – 1000 mg/per dieną paskirstytos dozės vartojimo instrukcijoje.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėta kompozicija yra skiriama įvairiais keliais, įskaitant intraveninį (i.p.) ir per burną (p.o.).

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante frakcija A yra veiksmingiausia.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - ir azoto oksido sukeltas laisvųjų radikalų oksidacinis pažeidimas gyvūnams, įskaitant žmogų, naudojant kompoziciją pagal 1 punktą, kur minėtas būdas apima terapiškai veiksmingo kiekio skyrimo subjektui pakopą.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėtas būdas didina deguonį neutralizuojančių fermentų, turinčių superoksido dismutazės (SOD) ir katalazės, lygį.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėtas būdas mažina tiobarbitūro rūgšties reaktyviosios medžiagos (TBARS) lygį.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante veiksmingas kiekis svyruoja tarp 10 – 1000 mg/per dieną paskirstytos dozės vartojimo instrukcijoje.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėta kompozicija yra skiriama įvairiais keliais, įskaitant intraveninį (i.p.) ir per burną (p.o.).

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante frakcija A yra veiksmingiausia.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante – edemos gydymo būdas gyvūnuose, įskaitant žmogų, naudojant kompoziciją pagal 1 punktą, kur minėtas būdas apima terapiškai veiksmingo kiekio skyrimo subjektui pakopą.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante būdas apima gydymą įvairių rūšių edemos, parinktos iš grupės, apimančios smegenų ir plaučių edemą.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante veiksmingas kiekis svyruoja tarp 10 – 1000 mg/per dieną paskirstytos dozės vartojimo instrukcijoje.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėta kompozicija yra skiriama įvairiais keliais, įskaitant intraveninį (i.p.) ir per burną (p.o.).

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante frakcija A yra veiksmingiausia.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante šakniastiebiai ir lapai yra susmulkinami į miltelius smulkiomis dalelėmis.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėti milteliai perkoliuojami organiniu tirpikliu kambario temperatūroje.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kiekių maišymas vyksta nenutrūkstamai perkoliacijos metu.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėtas organinis tirpiklis yra pašalinamas distiliacija, esant sumažintam slėgiui žemiau 45°C.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante aukščiau minėtos perkoliacijos pakopos kartojamos mažiausiai 4 – 8 kartus.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante surenkamas *Curcuma* aliejus yra kaip oranžiniai geltonas kvapnus skystis 5 – 8 % išeigos.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėtas aliejus yra atskiriamas į jo sudedamąsias dalis, naudojant tokius būdus, kaip chromatografija ir distiliacija, esant dideliam vakuumui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante *Curcuma* rūšys yra parinktos iš grupės, turinčios *Curcuma longa* L. sinonimas *Curcuma domestica* Valetton ir *Curcuma aromatica* Salisb.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante organinis tirpiklis yra nepolinis organinis tirpiklis, parinktas iš grupės, turinčios šviesios naftos ir tolueno.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante organinis tirpiklis yra polinis tirpiklis, parinktas iš grupės, turinčios etanolio ir propanolio.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante nepoliniai organiniai tirpikliai duoda didelę išėigą, palyginus su poliniais organiniais tirpikliais.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante liekanų koncentratas iš polinio organinio tirpiklio ekstrakto yra ekstrahuojamas su nepoliniu organiniu tirpikliu.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante *Curcuma* aliejus yra suskirstomas į jo atskiras sudėtines dalis, turinčias ar-d-turmerono (formulė 1), α ir β turmeronus (formulė 2), zingiberino, kurkumeno, germakrono, kurkumenono ir kurlono.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante chromatografijos rūšis yra parinkta iš grupės, apimančios kolonėjinę chromatografiją, geriau efektyviają skysčių chromatografiją ir dujų-skysčių chromatografiją.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante adsorbentas, skirtas chromatografijai, yra parinktas iš grupės, turinčios aliuminio oksido ir silikagelio.

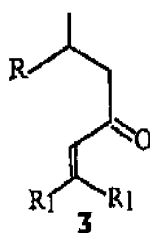
Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėtų sudėtinių dalių išplovimas vykdomas su organiniu tirpikliu, parinktu iš grupės, turinčios n-heksano, etilo acetato ir n-heksano ir etilo acetato mišinio įvairiomis proporcijomis.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante atskirų *Curcuma* aliejaus sudėtinių dalių, atskirtų chromatografija, molekulinė masė yra: (α -, β -) turmeronų – mol m – 218, ar-d-turmerono – mol m 216, zingiberino – mol m 204 ir kurkumeno – mol m 202.

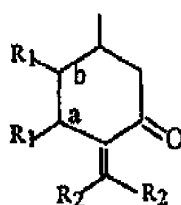
Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante atskirų *Curcuma* aliejaus sudėtinių dalių, atskirtų chromatografija, sulaikymo trukmė yra: (α -, β -) turmeronų – sulaikymo trukmė 9'-04", ar-d-turmerono – sulaikymo trukmė 8'-08", zingiberino – sulaikymo trukmė 5'-04" ir kurkumeno – sulaikymo trukmė 4'-24".

Naujasis 3 formulės junginys, analogas junginių, turinčių ar-d-turmerono, turmerono ir germakrono, kuriame R reiškia alkilo, alkenilo, cikloalkano, fenilo, cikloalkeno arba cikloalkadieno grupę su tokiais pakaitais, kaip alkilas arba alkoksi-, halo-, fenilo, cikloalkeno, cikloalkadieno žieduose,

arba heteroarila, kaip piridilo azoto heterociklinis aminas ir pakeistieji aminai, ir R₁ reiškia alkilo arba arilalkilo grupę.



Naujasis 4 formulės junginys, analogas junginių, turinčių prokurkumenolio, zedoarondiolio ir kurkumenono.



4

CHR₁-CHR₁ = fenilas, pakeistasis fenilas arba

= a b Δ, H,

R₂ = H, arba cd Δ,

R₃ = žemesnysis alkilas C₁₋₃

Farmacinė kompozicija, tinkama neurocerebrovaskuliarinių sutrikimų gydymui, kur minėta kompozicija turi veiksmingą kiekį lipidų tirpaus ekstrakto, vadinamo *Curcuma* aliejumi, iš imbierinių šeimos rūšių augalų, ypač *Curcuma* rūšies, šakniastiebių ir lapų arba kaip tokio, arba jo atskirų sudėtinųjų dalių pavienių arba derinyje viena su kita, arba giminingais junginiais, turinčiais melatonino ir audinių plazminogeno aktyvatoriaus (t-PA), pasirinktinai kartu su farmaciškai priimtinais priedais.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra įprasta gydyti, mažinti, kontroliuoti ir užkirsti kelią ligų būsenoms, susijusioms su padidėjusia

azoto oksido (NO) gamyba, žala dėl uždegimo, padidinto kalcio sunaudojimo ir laisvųjų radikalų oksidacinio pakenkimo svarbioms biomolekulėms.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante priedas yra parinktas iš grupės maistingų medžiagų, turinčių proteinų, karbohidratų, cukraus, talko, magnio stearato, celiuliozės, kalcio karbonato, krakmolo-želatinos pastos ir/arba farmaciškai priimtina nešiklį, užpildą, skiediklį arba tirpiklį.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante skiriamas vartojimas yra per burną, inhaliacinis arba implantavimo.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėtos kompozicijos, skiriamos per burną, fizikinis stovis yra kapsulė, tabletė, sirupas, koncentratas, milteliai, granulė, aerosolis arba žirneliai.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - vartojama skiriant dozės lygį, svyruojantį tarp 5 – 5000 mg/per dieną.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - naudojama gyvulių arba žmonių gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - naudojama hipertenzijos gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - naudojama cerebrinės ir plaučių edemos, lydimos cerebralinio ir miokardo infarkto, gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante naudojama - reperfuzijos pažeidimo gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - naudojama smegenų kraujotakos ligų, susijusių su insultais, ir trumpalaikių išemijos priepuolių gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - naudojama visų rūšių insultų, apimančių trombinį, embolinį, židininį ir grįžtamąjį, gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - naudojama subarachnoidinei ir cerebralinei hemoragijai gydyti.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - naudojama neurologinei disfunkcijai gydyti.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - naudojama trombozės pažeidimo, apimančio cerebralinį, vainikinį ir giliųjų venų, gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - naudojama vėžio gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - naudojama Alzheimerio ligos žaizdoms gydyti.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - naudojama įgyto imunodeficito sindromo gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - naudojama migrenos gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - dar kartą skiriama pasikartojančių būsenų atveju.

Subjekto neurocerebrovaskuliarinių ligų būsenų gydymo būdas, kur minėtas būdas apima skyrimą subjektui veiksmingo kiekio lipidų tirpaus ekstrakto, vadinamo *Curcuma* aliejumi, iš imbierinių šeimos rūšių, ypač *Curcuma* rūšių, augalų šakniastiebių ir lapų, arba kaip tokio, arba jo atskirų sudėtinių dalių pavienių arba derinyje vienas su kitu, arba giminingais junginiais, turinčiais melatonino ir audinių plazminogeno aktyvatoriaus (t-PA), pasirinktinai kartu su farmaciškai priimtinais priedais.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - naudojama gyvulių ir žmonių gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante priedas yra parinktas iš grupės maistingų medžiagų, turinčių proteinų, karbohidratų, cukraus, talko, magnio stearato, celuliozės, kalcio karbonato, krakmolo-želatinos pastos ir/arba farmaciškai priimtina nešiklį, užpildą, skiediklį arba tirpiklį.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kompozicija yra skiriama vartoti per burną, inhaliaciniu arba implantavimo būdu.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėtos kompozicijos, skiriamos per burną, fizikinis stovis yra kapsulė, tabletė, sirupas, koncentratas, milteliai, granulė, aerozolis arba žirneliai.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kompozicija yra vartojama, skiriant dozės lygį, svyruojantį tarp 5 – 5000 mg/per dieną.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kompozicija yra skirta hipertenzijos gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kompozicija yra skirta cerebrinės ir plaučių edemos, lydimos cerebralinio ir miokardo infarkto, gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kompozicija yra skirta poinsultinio pažeidimo gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kompozicija yra skirta reperfuzijos pažeidimo gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kompozicija yra skirta smegenų kraujotakos ligų, apimančių insultus ir trumpalaikius išemijos priepuolius, gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kompozicija yra skirta visų rūšių insultų, apimančių trombinį, embolinį, židininį ir grįžtamąjį, gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kompozicija yra skirta subarachnoidinei ir cerebralinei hemoragijai gydyti.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kompozicija yra skirta neurologinei disfunkcijai gydyti.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kompozicija yra skirta trombozės pažeidimo, apimančio cerebralinį, vainikinį ir giliųjų venų, gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kompozicija yra skirta vėžio gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kompozicija yra skirta Alzheimerio ligos žaizdoms gydyti.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kompozicija yra skirta įgyto imunodeficito sindromo gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kompozicija yra skirta migrenos gydymui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kompozicija yra dar kartą skiriama pasikartojančių būsenų atvejais.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante terapiškai veiksmingi vaistai gauti/paruošti iš *Curcuma* rūšių, kurios priklauso imblerinių šeimai, šakniastiebių ir lapų ekstraktų.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - konkrečiau, iš *Curcuma longa* L. sinonimas *Curcuma domestica* Valetton, įprastai žinomo kaip *turmeric* arba *Haldi*, lipidų tirpaus ekstrakto/frakcijos.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - farmaciškai priimtinos formos/išleidimo sistemos tokios, kaip tabletės, kapsulės, žvakutės, žirneliai, aerozoliai ir kt., skirtos žmogaus ligų, kuriose vyksta padidinta azoto oksido

(NO) gamyba ir laisvųjų radikalų oksidacinis pakenkimas, gydymui ir prevencijai.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante tokios ligos yra neurocerebrovaskuliariniai sutrikimai tokie, kaip trumpalaikiai išemijos priepuoliai (išeminis, hemoraginis, židininis, grįžtamasis ir kt.), trombozė (cerebralinė, vainikinė, giliųjų venų), infarktas, insultas (trombinis, embolinis, židininis ir kt.), Alzheimerio liga, uždegimas, neurologinės disfunkcijos, žaizdos, karcinogenezė, auglio progresija ir kt.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - *Curcuma* rūšių šakniastiebių (imbierinių šeima), ypač *Curcuma longa* L. sinonimas *Curcuma domestica* Valetton, lipidų tirpus ekstraktas/frakcijos, anksčiau nurodytos kaip *Curcuma* aliejus, arba kaip tokios, arba jos įvairios sudėtinės dalys pavienės arba derinyje viena su kita, kas padaro jas terapiškai veiksmingas kontroliuoti įvairias degeneracines ligas, superoksido ir azoto oksido (NO) neutralizavimo savybė, konkrečiau, vaistas, kuris yra azoto oksido (NO) ir superoksido neutralizuotojas, pasižymintis prieš uždegiminį aktyvumą, kovai su smegenų ir plaučių edema/patinimu, kuri yra lydimas smegenų ir miokardo infarkto.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante turint galvoje šias biologines formas ir sekant žmogaus ligų Ajurvedos holistiniu požiūriu, *Curcuma* rūšių šakniastiebių ir lapų (imbierinių šeima) lipidų tirpus ekstraktas/medžiaga, anksčiau nurodyta kaip *Curcuma* aliejus, ir gauta iš *Curcuma longa* L. sinonimas *Curcuma domestica* Valetton šakniastiebių ir lapų, arba kaip toks, arba jo svarbesnės aktyvios sudėtinės dalys, ar-d-turmeronas (formulė 1), turmeronai (α -, β -, formulė 2) arba pavienės, arba derinyje viena su kita ir su kitomis svarbesnėmis sudėtinėmis dalimis, yra nustatyta kaip reikšmingai naudinga ir reguliuoja azoto oksido (NO) ir laisvųjų radikalų/superoksido neutralizavimo aktyvumą.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante minėtas lipidų tirpus ekstraktas slopina/reguliuoja stiprų laisvųjų radikalų neutralizavimo/antioksidacinį aktyvumą, kuris įgalina juos apsaugoti mitochondrijos pakenkimą, apsaugant nuo iš to išplaukiančių pasekmių, ir jie slopina azoto oksido sintazės (NOS) perprodukciją, pašalina uždegimo

sukeltą pažeidimą ir sumažina kalcio sunaudojimą taip, kad galutinis kalcio perdozavimas neuronuose nevyksta.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante kitas svarbus momentas yra tas, kad jeigu yra bet koks blokavimas, aukščiau minėti trys parametrai, kurie yra pagrindinė reperfuzijos pažeidimo priežastis, yra gydomi šiais vaistais, ir papildomi vaistai iš "Vilio žiedo" gali palaikyti kraujotaką ir tokiu būdu padeda vaistui pasiekti pažeidimo sritį.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante tais atvejais, kai įvyksta sunki smegenų išemija, *Curcuma* aliejaus skyrimas arba kaip tokio, arba jo atskirų sudėtinių dalių, kaip ar-d-turmerono, turmeronų ir kt. pavienių arba derinyje viena su kita, su arba be kitų giminingų 3 arba 4 formulės tipo junginių/arba kitų terapiškai naudingų agentų, tokių kaip melatoninas, kiti antioksidantai, kalcio kanalų antagonistai, audinių plazminogeno aktyvatoriai ir ląstelių membranos stabilizavimo agentai, gali užtikrinti efektyvią apsaugą prieš cerebralinį ir netgi vainikinį pažeidimą.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante nuo tada, kai insultas yra viena iš mirštamumo pagrindinių priežasčių tarp hipertenzinių pacientų, mūsų gauti duomenys taip pat pabrėžia *Curcuma* aliejaus arba kaip tokio, arba jo atskirų sudėtinių dalių, arba pavienių arba derinyje viena su kita, kaip veiksmingo antihipertenzinio vaisto su antioksidaciniu ir neuro-apsaginiu poveikiais.

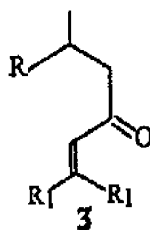
Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante lipidų tirpus ekstraktas iš imbierinių šeimos *Curcuma* rūšių, ypač *Curcuma longa* L. sinonimas *Curcuma domestica* Valeton šakniastiebių ir lapų, anksčiau nurodytas kaip *Curcuma* aliejus, kuris yra nuo šviesiai geltono iki oranžiniai geltono kvapnus aliejinis skystis, kurio svarbesnės sudedamosios dalys yra: ar-d-turmeronas (formulė 1), turmeronai (α -, β -, formulė 2) [Tap Chi Hoa Hoc: 25,18 (1987); Chem. Abstr., 108, 137682^s (1988)] be kitų svarbesnių sudėtinių dalių, tokių kaip zingiberinas, kurkumenas, kurlonas, kurkulonas, kurzenonas, α -, β -kurkumenolidai, kurkumenonas, kurdionas, germakronas, linalolis, kamforas, borneolis, zingiberolis ir kt. [Essenze Deriv. Agrum, 54, 117 (1984); Chem. Abstr., 103, 128791^w (1985)] slopina padidėjusią azoto oksido (NO) gamybą ir yra laisvųjų radikalų neutralizatorius/antioksidantas, kuris gali prasiskverbti pro smegenų kraujotaką ir užtikrinti veiksmingą terapinę apsaugą, kovojant su

azoto oksido (NO) ir superoksido/laisvųjų radikalų sukeltu neuronų sužalojimu/pažeidimu žmogaus ligose tokiose, kaip neurocerebrovaskulinės disfunkcijos, visų tipų insultai, trombozė (cerebralinė, vainikinė, giliųjų venų), infarktas, uždegimas ir neurologiniai sutrikimai, žinomi vėžio tipai, žaizdos, Alzheimerio liga ir kitas azoto oksido neurotoksiškumas, hiperbarinis deguonies poveikis ir kt.

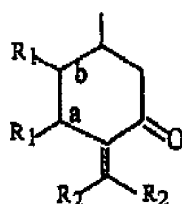
Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante lipidų tirpios medžiagos didelės išeigos yra gaunamos iš *Curcuma* rūšių šakniastiebių ir lapų (imbierinių šeima), ypač *Curcuma longa* L. sinonimas *Curcuma domestica* Valetton, anksčiau nurodytos kaip *Curcuma* aliejus, ir jo įvairių sudėtinųjų dalių atskyrimu.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante šis išradimas ypač susijęs su azoto oksido (NO) ir superoksido neutralizavimo aktyvumu ir bet kokių pasikeitimų prevencija smegenų kraujotakos dinamikoje *Curcuma* aliejumi kaip tokiu arba jo sudėtinėmis dalimis atskirai arba derinyje viena su kita, kas įgalina juos panaudoti kaip vaistus neurocerebrovaskuliariųjų sutrikimų ir susijusių ir nesusijusių disfunkcijų tokių, kaip išemijos priepuoliai, visų tipų insultai, trombozė, infarktas, migrena, Alzheimerio liga, uždegimas ir neurologinės disfunkcijos, karcinogenezė, auglio progresija, žaizdos ir netgi ŽIV/AIDS, gydymui ir prevencijai.

Naujasis 3 formulės junginys, analogas junginio, turinčio ar-d-turmerono, turmerono ir germakrono, kur R reiškia alkilo, alkenilo, cikloalkano, fenilo, cikloalkeno arba cikloalkadieno grupę su pakaitais, tokiais kaip alkilas arba alkoksi-, halo- fenilo, cikloalkeno, cikloalkadieno žieduose, arba heteroarilą kaip piridilo azoto heterociklinis aminas ir pakeistieji aminai ir R1 reiškia alkilo arba arilalilo grupę.



Naujasis 4 formulės junginys, analogas junginių, turinčių prokurkumenolio, zedoarondiolio ir kurkumenono.



4

$\text{CHR}_1\text{-CHR}_1$ = fenilas, pakeistasis fenilas arba

= a b Δ , H,

R_2 = H, arba cd Δ ,

R_3 = žemesnysis alkilas C_{1-3}

IŠ APRAŠYMO SEKANČIŲ BRĖŽINIŲ SMULKUS APRAŠYMAS

Fig. 1 rodo infarkto prevenciją iš židinine išemija sergančios žiurkės, po kurkumos aliejaus panaudojimo.

Fig. 2 rodo po okliuzijos pilną infarkto prevenciją priekinių smegenų pamate po frakcijos A panaudojimo;

Fig. 2 rodo po okliuzijos pilną infarkto prevenciją priekinių smegenų pamate po frakcijos B panaudojimo;

Fig. 4 rodo kalcio laikinus junginius mitochondrijoje (340/380 santykis);

Fig. 5 rodo pasikeitimą mitochondrijoje SOD lygiuose po frakcijos A ir frakcijos B panaudojimo;

Fig. 6 rodo katalazės lygius mitochondrijoje po frakcijos A ir frakcijos B panaudojimo.

Fig. 7 rodo malondialdehido lygius mitochondrijoje po frakcijos A panaudojimo;

Fig. 8 rodo relaksacijos į NE sukeltą kontrakciją pasikeitimą procentais;

Fig. 9 rodo pasikeitimą mitochondrijoje SNP lygiuose po frakcijos A panaudojimo.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante pateiktas lipidų tirpaus ekstrakto/frakcijos didelės išeigos gavimo būdas iš įvairių rūšių, priklausančių

imbierinių šeimai, šakniastiebių ir lapų, ypač *Curcuma* aliejaus iš *Curcuma* rūšių, *Curcuma longa* L. sinonimas *Curcuma domestica* Valeton arba *Curcuma aromatica* Salisb arba *Curcuma zedoaria* Roxb. ir kt. susmulkintų šakniastiebių/lapų ekstrahavimu su organiniu tirpikliu tokiu, kaip alkoholis, acetonas, etilo acetatas ir kt., bet geriau nepoliniu organiniu tirpikliu tokiu, kaip šviesi nafta arba toluenas, esant nepertraukiamam maišymui ir distiliavimu pašalinant tirpiklį iš šių ekstraktų, esant sumažintam slėgiui žemiau 45°C.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante ekstrahavimo metu poliniu organiniu tirpikliu tokiu, kaip etanolis, liekanų alkoholinis koncentratas po pašalinimo iš tirpiklio yra nuodugnai išekstrahuojamas su nepoliniu organiniu tirpikliu tokiu, kaip šviesi nafta, toluenas ir kt.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante tirpiklio distiliavimas iš tokių ekstraktų, esant sumažintam slėgiui žemiau 45°C, duoda nuo šviesiai geltono iki oranžiniai geltono kvapnų skystį nuo 5 iki 6 procentų išeigos.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante šio aliejaus frakcionavimas kolonėjine chromatografija per tinkamą adsorbentą ir išplovimas tinkamu organiniu tirpikliu arba HPLC, arba GLC, arba distiliavimu vakuumu duoda atskiras sudėtines dalis tokias, kaip ar-d-turmeroną (formulė 1), turmeronus (α -, β -, formulė 2) kaip didesnes sudėtines dalis (apie 70 procentų, kaip apibrėžta GC-MS) be kitų svarbesnių sudėtinių dalių tokių, kaip zingiberinas, kurkumenas, zedeoronas, germakronas, kurlonas, kurdlonas ir kt., visos nustatytos GC-MS ir kt.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante pateiktas lipidų tirpaus ekstrakto/medžiagos geros išeigos gavimo patobulintas būdas iš imbirinių šeimos įvairių rūšių, ypač *Curcuma* rūšių tokių, kaip *Curcuma longa* L. sinonimas *Curcuma domestica* Valeton arba *Curcuma aromatica* Salisb ir kt. šakniastiebių ir lapų, susmulkintų į miltelius šakniastiebių arba lapų nuodugnai ekstrahavimu su tinkamu organiniu tirpikliu, esant nepertraukiamam laipsniškam maišymui, arba smulkinimu ultragarsu įprastoje kambario temperatūroje, po ko seka tirpiklio pašalinimas iš ekstrakto distiliavimu, esant sumažintam slėgiui žemiau 45°C.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante organinis tirpiklis yra nepolinis organinis tirpiklis toks, kaip šviesi nafta, toluenas ir kt.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante naudojamas organinis tirpiklis yra polinis organinis tirpiklis toks, kaip etanolis, propanolis ir kt.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante nuosėdų koncentratas po tirpiklio pašalinimo iš polinio organinio tirpiklio ekstrakto yra nuodugniai išekstrahuojamas su nepoliniu organiniu tirpikliu tokiu, kaip šviesi nafta, toluenas ir kt.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante organinis tirpiklis yra pašalinamas iš ekstraktų distiliavimu, esant sumažintam slėgiui žemiau 45°C.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante nepertraukiamas maišymas yra atliekamas arba rankiniu būdu, arba mechaniniu maišytuvu, arba elektriniu varikliu.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - minėtų rūšių šakniastiebių arba lapų lipidų tirpus ekstraktas/medžiaga yra nuo šviesiai geltono iki oranžiniai-geltono kvapnus aliejinis skystis, kuris yra suskirstomas į jo atskiras sudėtinės dalis tokias, kaip ar-d-turmeronas (formulė 1), turmeronai (α -, β -, formulė 2), zingiberinas, kurkumenas, germakronas, kurkumenonas, kurlonas ir kt. chromatografija (kolonėjine, HPLC, GLC ir kt.) arba distiliavimu, esant didellam vakuumui.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante *Curcuma* aliejaus atskiros sudėtinės dalys yra gaunamos kolonėjine chromatografija per tinkamą adsorbentą tokį, kaip aliuminio oksidas, silikagelis ir kt., ir išplovimu tinkamais organiniais tirpikliais tokiais, kaip *n*-heksanas, *n*-heksano:etilo acetato mišinys (įvairiomis proporcijomis), etilo acetatas ir kt.

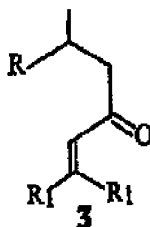
Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante *Curcuma* aliejaus atskiros sudėtinės dalys yra gaunamos HPLC arba GLC, pvz. turmeronai (α -, β -), mol m 218, sulaikymo trukmė 9'-04", ar-d-turmeronas (mol m 216), sulaikymo trukmė 8'-08", zingiberinas (mol m 204), sulaikymo trukmė 5'-04", kurkumenas (mol m 202), sulaikymo trukmė 4'-24".

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante *Curcuma* aliejaus atskiros sudėtinės dalys tokios, kaip ar-d-turmeronas (formulė 1), turmeronai (formulė 2), zinziberinas, kurkumenas, kurkumenonas, germakronas ir kt. yra

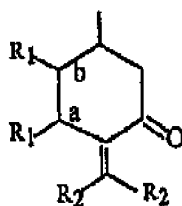
gaunamos *Curcuma* aliejaus distiliavimu vakuume, pvz. ar-d-turmeronas, 155-160°C/9mm Hg per ar-d-turmerono praturtintą frakciją, 140-160°C/10mm Hg, kurios sudaro maždaug 70% viso *Curcuma* aliejaus.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - minėtų lipidų tirpių ekstraktų atskirų sudėtinių dalių tokių, kaip ar-d-turmeronas (fig. 1), turmeronai (fig. 2), germakronas, kurkumenonas, zingiberinas, kurkumenas ir kt. arba kaip tokių arba jų sudedamųjų dalių azoto oksido (NO) ir superoksido neutralizuojanti (antioksidacinė) savybė.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante 3 formulės junginiai, kaip ar-d-turmerono arba turmerono, germakrono ir kt. analogai, kai R reiškia alkilą, alkenilą, cikloalkaną, fenilą, cikloalkeną arba cikloalkadieną su pakaitais tokiais, kaip alkilas, alkoksi, halo- ir kt. fenilo arba cikloalkeno, arba cikloalkadieno žieduose, heteroarilą kaip piridilo azoto heterociklinį, aminą arba pakeistą aminą ir kt. ir R1 = alkilas, aralkilas ir kt., kaip azoto oksido (NO), superoksido/laisvųjų radikalų neutralizatoriai, skirti kovai/prevencijai su azoto oksido (NO), superoksido/laisvųjų radikalų oksidaciniu pažeidimu svarbioms biomolekulėms.



Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante formulės 4 tipo junginiai, kaip prokurkumenolio, zedoarondiolio, kurkumenono ir kt. analogai, kitos smulkesnės *Curcuma* rūšių lipidų tirpaus ekstrakto sudėtinės dalys, kurios įtraukia į savo molekulinę struktūrą ar-d-turmerono ir turmerono (α -, β -) molekulių pagrindines savybes griežtos struktūros sistemoje, kaip terapiškai naudingi vaistai, skirti visų tipų insultų, trombozės, infarkto, neurologinių disfunkcijų ir kt. gydymui ir prevencijai.



4

$\text{CHR}_1\text{-CHR}_1$ = fenilas, pakeistasis fenilas arba

= a b Δ , H,

R_2 = H, arba cd Δ ,

R_3 = žemesnysis alkilas C_{1-3}

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante *Curcuma* aliejaus, kaip tokio arba jo atskirų sudedamųjų dalių pavienių arba derinyje viena su kita arba su giminingais junginiais, terapiškai naudingi poveikiai mažina, kontroliuoja arba užkerta kelią žmogaus ligoms, kuriose vyksta padidinta azoto oksido (NO) gamyba ir laisvųjų radikalų oksidacinis pažeidimas svarbioms biomolekulėms, tokioms, kaip visų tipų insultai (trombinis, embolinis, židininis, išeminis), trombozė (cerebralinė, vainikinė, giliųjų venų) infarktas, neurologinės disfunkcijos ir kt.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - žinduolių poinsultinio pažeidimo gydymo būdas, kuris apima to reikalingam subjektui *Curcuma* aliejaus kaip tokio arba jo atskirų sudėtinųjų dalių, pavienių arba derinyje viena su kita, arba giminingais junginiais, veiksmingo kiekio skyrimą.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - pacientų po 5 – 7 valandų po insulto subarachoidinio ir smegenų hemoraginio insulto gydymo būdas, skiriant to reikalingam subjektui *Curcuma* aliejaus kaip tokio (viso) arba jo atskirų sudėtinųjų dalių, pavienių arba derinyje viena su kita, arba giminingais junginiais, veiksmingą kiekį.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - žinduolių reperfuzijos pakenkimo gydymo būdas, kuris apima to reikalingam subjektui *Curcuma* aliejaus (viso kaip tokio) arba jo atskirų sudėtinųjų dalių, pavienių arba derinyje viena su kita, arba giminingais junginiais, veiksmingo kiekio skyrimą.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante - smegenų kraujotakos ligų, tokių, kaip visų tipų insultai (trombinis, embolinis, židininis, grįžtamasis), trumpalaikių išemijos priepuolių ir kt. gydymo būdas, skiriant to reikalingam subjektui *Curcuma* aliejaus (viso kaip tokio) arba jo atskirų sudėtinių dalių, pavienių arba derinyje viena su kita, arba giminingais junginiais, veiksmingą kiekį.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante – išeminės ligos ir prevencinio pavoingo kraujo krešulių formavimosi gydymo būdas, skiriant to reikalingam subjektui *Curcuma* aliejaus (viso) arba jo atskirų sudėtinių dalių, pavienių arba derinyje viena su kita, arba giminingais junginiais, veiksmingą kiekį.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante – hipertenzijos žinduoliuose gydymo būdas, skiriant to reikalingam subjektui/pacientui *Curcuma* aliejaus (viso) arba jo atskirų sudėtinių dalių, pavienių arba derinyje viena su kita, arba giminingais junginiais, veiksmingą kiekį.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante – būdas, skirtas kovai su smegenų ir plaučių edema, kuri lydi cerebralinį ir miokardo infarktą, skiriant to reikalingam subjektui vaistus tokius, kaip *Curcuma* aliejus (visas) arba jo atskiros sudedamosios dalys, pavienės arba derinyje viena su kita, arba giminingais junginiais, kurie yra azoto oksido (NO) ir superoksido//laisvųjų radikalų neutralizatoriai su priešuždegiminiu poveikiu.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante – minėtų lipidų tirpių ekstraktų arba kaip tokių, arba jų atskirų sudėtinių dalių tokių, kaip ar-tumeronas, tumeronai, germakronas, zinziberinas, kurkumenas, kurlonas ir kt., pavienių arba derinyje viena su kita su arba be kitų terapiškai naudojamų agentų tokių, kaip melatoninas, audinių plazminogeno aktyvatorius (t-PA), terapiškai naudingi poveikiai, skiriant juos per burną, parenteraliai (atskiros grynios sudėtinės dalys), arba bet kurioje tinkamoje farmaciškai priimtinoje išleidimo sistemoje tokioje, kaip tabletės, kapsulės, žirneliai, žvakutės, aerozoliai, implantai ir kt. veiksmingu kiekiu (insultui 10-500 mg/per dieną paskirstytomis dozėmis ir kitiems negalavimams 10-1000 mg/per dieną paskirstytomis dozėmis), siekiant užtikrinti aukšto efektyvumo išgyjimą/gydymą, skirtą žmogaus ligoms, kuriose azoto oksidas (NO) ir laisvųjų radikalų oksidacinis pažeidimas turi ryšį su visų tipų insultais, tromboze,

infarktu ir neuroploginėmis disfunkcijomis ir kuris taip pat gali būti terapiškai panaudotas tam tikram vėžio tipui tokiam, kaip leukemija, Alzheimerio ligos žaizdoms ir netgi ŽIV/AIDS.

PAVYZDŽIAI

Sekantys pavyzdžiai plačiai iliustruoja išradimą, bet kokiu atveju nesusiaurindami išradimo esmės ir prigimties.

1 Pavyzdys

Šis pavyzdys apibūdina *Curcuma* aliejaus ir jo sudėtinių dalių didelių išeligų gavimo būdą ir jo dozuotos formos gavimą. *Curcuma* aliejaus ir jo sudėtinių dalių iš *Curcuma longa* L. sinonimas *Curcuma domestica* Valetton arba kitų *Curcuma* rūšių šakniastiebių patobulintas ekstrakcijos būdas.

Įprastas ekstrahavimo būdas atliekamas trimis arba keturiais sausai susmulkintų į miltelius *Curcuma* šakniastiebių filtravimais su organiniu tirpikliu tokiu, kaip šviesi nafta, toluenas, alkoholis ir kt. ir tirpiklio distiliavimu iš filtratų. Alkoholiniuose ekstraktuose po tirpiklio pašalinimo liekanų koncentratas yra trituruotas su nepoliniu organiniu tirpikliu tokiu, kaip šviesi nafta, po ko seka tirpiklio pašalinimas distiliavimu, siekiant gauti *Curcuma* aliejų 1 – 1,5 procentų išėigos.

Karštas ekstrahavimas (Soxhlet) priveda prie svarbių lakių sudėtinių dalių praradimo. Kai šie būdai yra pakeičiami į sausai susmulkintų į miltelius *Curcuma* šakniastiebių su tinkamais organiniais tirpikliais tokiais, kaip šviesi nafta, acetonas, alkoholis ir kt. ekstrahavimą, nepertraukiamai maišant mechaniniais maišikliais, varomais elektriniais varikliais arba rankiniu būdu, arba maišikliu su smulkintoju ultragarsu, po ko seka tirpiklio pašalinimas iš ekstraktų distiliavimu, esant sumažintam slėgiui žemiau 45°C, *Curcuma* aliejaus išėiga ir kokybė apčiuopiamai pagerėja.

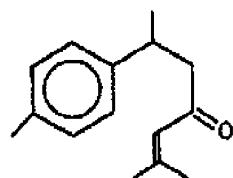
Įprastame procese galutinai sausai susmulkinti į miltelius *Curcuma longa* L. šakniastiebiai (1 kg) buvo iš eilės filtruojami su n-heksanu (3 litrai) nerūdyjančio plieno arba stikliniame perkoliatoriuje/inde, netoli dugno sujuntame su atšaka perkoliato išleidimui, ir kiekiai buvo maišomi lėtai

judesiais nepertraukiamai 24 valandas kiekvieną kartą mechaniniu maišikliu, varomu elektriniu varikliu. Oranžiniai-geltonas perkoliatas buvo išleistas ir procesas pakartotas nuo keturių iki penkių kartų. Tirpiklis buvo distiliuojamas nuo perkoliatų, esant sumažintam slėgiui žemiau 45°C, siekiant gauti oranžiniai-geltoną kvapnų skystį (51 g = 5,1% išeigos).

Panašiai, galutinai susmulkintų į miltelius *Curcuma longa* L. šakbiastiebių (1 kg) pirminis ekstrahavimas su acetonu arba alkoholiu (5 x 3 litrai), esant nepertraukiamam maišymui 24 valandas po ko kiekvieną kartą seka tirpiklio pašalinimas iš perkoliatų distiliavimu, esant sumažintam slėgiui žemiau 45°C, ir nuosėdų koncentrato nuodugni tritracija su n-heksanu arba toluenu (6x500 ml), po ko sekė tirpiklio pašalinimas distiliavimu, esant sumažintam slėgiui žemiau 45°C, davė oranžiniai-geltoną kvapnų skystį (60 g = 6% išeigos).

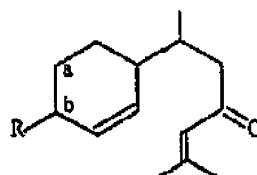
Šio oranžiniai-geltono kvapnaus skysčio (20,0 gm.) kolonėjinė chromatografija per silikagelio koloną, naudojant n-heksaną, n-heksano:etilo acetato mišinį (įvairiomis proporcijomis) ir etilo acetatą iš eilės duoda ar-d-turmeroną (formulė 1, 55%) ir turmeronus (α -, β -, formulė 2, 20%), kaip svarbesnes sudėtines dalis (frakcija A), po ko sekė kurkumenas (10%) ir zingiberinas (frakcija B) ir kitos svarbesnės sudėtinės dalys: germakronas, kurkumeronas, zedoaronas, zedoarondiolis, izozdedoarondiolis, kurkumenonas, kurlonas ir kt. (frakcija C), kurių aktyvumas yra žemesnis.

Curcuma aliejaus (20,0 g) distiliavimas, esant sumažintam slėgiui (140-160°C/9mm Hg) davė ar-d-turmerono praturtintą svarbesnę frakciją I (formulė 1, 15,0 g) kartu su kitais turmeronais (α -, β -, formulė 2) ir kitomis svarbesnėmis sudėtinėmis dalimis (4,2 g, frakcija II).



1

Ar-d-turmeronas



2

 α -turmeronas, ab Δ ir R = Me

β -turmeronas, R = CH₂

Frakcija I turi refrakcijos indeksą (n_D^{30}) 1,4990, specifinę optinę rotaciją ($[\alpha]_D^{25}$) +19,6. *Curcuma* aliejus kaip toks arba jo atskiros sudėtinės dalys, gautos chromatografija arba distiliavimu, esant didellam vakuumui, yra naudojamos pavienės arba derinyje viena su kita, su arba be kitų terapiškai naudingų junginių, siekiant gauti tinkamą kliniškai veiksmingą formą.

Kieta dozuota forma gali būti gaunama *Curcuma* aliejaus kaip tokio arba jo atskirų sudedamųjų dalių, pavienių arba derinyje viena su kita, ypatingai α -d-turmerono, α -, β - turmeronų, maceravimu su krakmolu ir mikrokristaline celiulioze tinkamomis dalimis maišytuve iki mišinys tampa laisvai byrančiais milteliais, kurie gali būti suberiami į kapsules arba paverčiami tabletėmis pagal terapiškai nustatytus reikalavimus.

Tipiškame pavyzdyje *Curcuma* aliejus (10,0 g) buvo ištirpintas etanolyje (100 ml). Į šį tirpalą buvo pridėta krakmolo (5,0 mg) ir mikrokristalinės celiuliozės (85,0 g). Kiekiai buvo kruopščiai sumaišyti ir tirpiklis buvo pašalintas, džiovinant žemiau 45°C. Gautas produktas buvo praleistas per 40-ties akučių dydžio sieta, siekiant gauti laisvai birias granules. Po to šios granulės pagal atitinkamus dozavimo reikalavimus buvo suspaustos į tabletes, pvz. kiekviena tabletė, sverianti 500 g, turi 50 mg *Curcuma* aliejaus.

PAVYZDYS 2

Židininė smegenų išemija

Šiam tyrimui buvo panaudotos 270-375 g svorio vyriškos lyties Sprague Dawley žiurkės iš CDRI Gyvūnų namų. Žiurkės buvo laikomos 12 valandų šviesos/tamsos cikle ir vanduo buvo duodamas *ad libitum*. Gyvūnai buvo uždaryti visą naktį ir nuskausminimas buvo atliekamas su pentobarbitono natriu, 30 mg/kg. Tiesiojoje žarnoje buvo tikrinama temperatūra. Trumpalaikė išemija/reperfuzija buvo vykdoma, naudojant intravaskulinį siūlelį vienpusiai užkišti viduriniją galvos smegenų arteriją

[Longa Z. E., Weinstein P. R., Carlson S., Cummins R.: Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats: Stroke, 20, 84-91 (1989)] 2 valandoms po ko sekė reperfuzija likusioms 36 valandoms. Gyvūnai buvo atsitiktinai suskirstyti į sekančias žiurkių $n = 5$ grupes: (1) kontrolinė: fiktyviai operuotos. (2) išeminė/atstatytos kraujotakos – jokio gydymo. (3) išeminė/atstatytos kraujotakos – gydyta grupė: (i) *Curcuma* aliejus (masė/ml, 0,86 g), 683,65 mg/kg, įvestas i. p. ir p. o. (ii) frakcija A (masė/ml, 0,88 g), 569,56 mg/kg, įvesta i. p. ir p. o. (iii) frakcija B (masė/ml, 0,91 g), 938,86 mg/kg, įvesta i. p. ir p. o. Gyvūnams buvo atliekama amputacija ir išimamos smegenys ir greitai užšaldomos. Iš kiekvienų smegenų buvo išpjautos aštuonios vainikinės sekcijos 2 mm storio ir užteptos 2,3,5-trifeniltetrazolio chloridu prie 37°C 30-iai min. ir greitai fiksuotos formalinu. Kiekviena smegenų dalis buvo nufotografuota. Infarkto sritis kiekvienoje dalyje buvo nustatyta dvigubai aklu tyrimu. Iš grupių (1, 2 ir 3) žiurkių $n = 3$ buvo pašalintos smegenys ir įvertintos mitochondrijų Ca^{2+} apskaičiavimu.

BANDYMŲ PROTOKOLAS:

Priekinio smegenų pamato mitochondrijos atskyrimas

Mitochondrija buvo atskirta iš žiurkių priekinio smegenų pamato pagal Lai ir Clark būdą [Lai J. C. K., Clark J. P., Preparation of synaptic and non-synaptic mitochondria from mammalian brain: Method Enzymol., 55, 51-60 (1979)] su lengvomis modifikacijomis. Žiurkių priekinis smegenų pamatas po galvos nukirtimo buvo tuoj pat išimtas ir įmerktas į ledo šaltumo izoliuojančią terpę arba fosfato druskos' buferį. Smegenys buvo sukapotos ir išplautos siekiant pašalinti visus kraujo pėdsakus. Audinys buvo homogenizuotas (10% m/t) tinkamoje terpėje, naudojant teflono homogenizatorių su varikliu, ir tuoj pat centrifuguotas prie 1800 g 10 min. Paviršiuje plaukiojančios medžiagos buvo dekantuos ir gumulėlis buvo rehomogenizuotas ir centrifuguotas prie 1800 g 10 min. Paviršiuje plaukiojančios medžiagos iš pirmojo ir antrojo sukimo buvo sudėtos kartu ir centrifuguotos prie 17000 g 20 minučių. Gautas gumulėlis buvo resuspenduotas specifinėse terpėse ir centrifuguotas prie 17000 g 5 min.

Mitochondrinio kiekio nustatymas:

Mitochondrijos kalcio kiekis, atskirtas iš priekinio smegenų pamato, buvo įvertintas pagal Zaidan E. ir Sims N. R. būdą [The calcium content of mitochondria from brain subregions following short term fore brain ischemia and recirculation in the rat; J. Neurochem., 63, 1812-1819 (1994)] su lengvomis modifikacijomis. Smegenyse mitochondrija (0,3 mg proteinas) sukcinato terpėje buvo papildyta su Fura-2AM (0-5 μ M) ir inkubuota 30 min. 37°C, pastoviai kratant. Po to mitochondrija du kartus buvo išplauta sukcinato terpėje ir re-suspenduota toje pačioje terpėje.

Fura-2 fluorescencijos santykis, esant 340 ir 380 nm sužadinajamajam bangos ilgiui, su emisija prie 510 nm buvo nustatytas, naudojant Shimadzu RF 5000 spektrofluorometrą. Mitochondrinis kalcis ($[Ca^{2+}]_m$) yra kaip 340/380 fluorescencinio santykio atkartotiniai [Macleod K. T. and Hardinge S. E.; Effect of Phorbol ester in contraction, intracellular pH and intracellular Ca^{2+} in isolated mammalian ventricular myocytes. J. Physiol. (London), 444, 481-498 (1991)].

Rezultatas: išankstinio gydymo grupės židinė išemija sergančių žiurkių infarktui buvo pinai užkirstas kelias, kaip matosi Fig. 1 ir 2. Grupėje, kurioje bandomasis junginys/agentas buvo įvestas po vidurinės smegenų arterijos okliuzijos, šešios iš septynių smegenų sekcijų rodo pilną prevenciją (Fig. 3), tuo tarpu kai vienoje maždaug 20% srities rodė įvykusį infarktą. Mitochondrija, atskirta iš priekinio smegenų pamato gyvūnų, suskirstytų į fiktyvius, išeminius ir gydytus bandomuoju junginiu, (i) grupė parodė intramolekulinio kalcio lygius, artimus normaliems (Fig. 4).

3 PAVYZDYS

Kolagenazės sukelta intracerebralinė hemoragija

Suaugusios vyriškos lyties žiurkės (250-350 g) iš CDRI gyvūnų namų buvo panaudotos sekantiems eksperimentams. Žiurkėms buvo taikoma anestezija su pentobarbitono natriu (30 mg/kg, i. p.) ir patalpintos į

stereomataavimo sistemą (for rats, Narashige, Japan). Po to sekė Rosenberg būdas [Rosenberg G. A. Mun-Bryce S., Mary B. S. and Kornfeld M., Collagenase-Induced intracerebral hemorrhage in rats: *Stroke*, 21, 801-807 (1990)]. Skalpe buvo padarytas pjūvis ir 23-io dydžio adatinis vožtuvas buvo implantuotas į uodeguotąjį branduolį ir kiautą (A5,8; L3,0; H1 koordinatėse) [A stereotaxic atlas of the rat brain, eds. R. M. Elliot, Galdener Lindzey and Kenneth, MacCircuodale. Meredith Publishing Company, 1967]. Žiurkėms buvo padaryta kolagenazės injekcija (0,01 IU 2-uose μ l druskos) ir fiktyvioms - 2 μ l normalios druskos. Po infuzijos adatinis vožtuvas buvo pašalintas ir žaizda buvo susiūta. Gyvūnai buvo atgaivinti po anestezijos, laikomi šiltoje vietoje ir buvo leista prieiti prie maisto ir vandens. Po aštuoniolikos valandų gyvūnams buvo nustatytas neurologinis deficitas matavimu, pažymint nenormalią padėtį ir hemiplegiją, pagal Yamamoto et. al. [Yamamoto A. Tamura, Kirino T., Shimizu M. ir Sano K. Behavioral changes after focal cerebral ischaemia by left middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Research*, 452, 323-328 (1988)]. Pastarosios žiurkės buvo reanestezuojamos su pentobarbitono natriu, 30 mg/kg i. p. ir smegenys buvo pašalintos. Žiurkės atsitiktinai buvo suskirstytos į tris grupes. I grupė gavo druskos. Kolagenaze (0,01 IU 2-uose μ l druskos) gydytos 2 ir 3 grupės gavo frakcijos A (683,65 mg/kg) po 5 ir 7 kolagenazės gydymo valandų per burną.

Antioksidanto apskaičiavimai

Mitochondrija buvo izoliuota, kaip aprašyta 2 pavyzdyje. Antioksidanto apskaičiavimams mitochondrija buvo išplauta ir suspenduota fosfato buferyje. Kitiems apskaičiavimams mitochondrija buvo resuspenduota terpėje, turinčioje 250 mM cukrozės, 6 mM KH_2PO_4 ir 6 mM sukcinato, pH 7,2. Izoliavimo procedūra buvo vykdoma 4°C.

Antioksidantai:

Degonies neutralizavimo fermentai, superoksido dismutazė (SOD), katalazė (CAT) ir tiobarbitūro rūgšties reaktyviosios medžiagos buvo įvertinti

mitochondrijoje, atskirtoje iš eksperimentinių gyvūnų priekinio smegenų pamato.

SOD: SOD aktyvumas buvo išmatuotas NADH, PMS, NBT inhibavimu ir absorbcijos geba patikrinta prie 560 nm. Fermentų aktyvumas yra išreikštas U/min/mg proteino [Nishikini M., Rao N. A., Yagi K., The occurrence of superoksido anion in the reaction of reduced PMS and molecular oxygen. Biochem Biophys. Res. Commun., 46, 849-854 (1972)].

CAT: CAT aktyvumas buvo išbandytas, išmatuojant H_2O_2 UV absorbcijos gebą prie 240 nm pagal Aebi [Aebi H., In Methods of Enzymatic Analysis (Third edition) ed. H. U. Bergmeyer Academic Press, New York and London, Vol, 2 pp 673-684 (1974)].

Tiobarbitūro rūgšties reaktyviosios medžiagos (TBARS)

Mitochondriniai TBARS lygiai buvo išmatuoti kaip malondialdehido ir, vadinasi, lipidų peroksidacijos indeksas Okhawa būdu [Okhawa H., Ohishi N., Yagi K., Assay of lipid peroxides in animal tissues by tiobarbituric acid reaction: Anal. Biochem., 95, 351 (1979)] prie 532 nm. Funkcinis deficitas buvo įvertintas pagal Bederson [Bederson J. B., Pitts L. H., Tsiji M., Nishimura M. C., Davis R. L., Barkowisk H., Rat MCAO: Evaluation of model and development of a neurologic examination, Stroke, 17, 472 (1986)] ir buvo apskaičiuoti vandens kiekiai. Buvo pastebėta, kad abu parametrai žymiai sumažėjo, palyginus su negydyta grupe.

Proteinų bandymas

Mitochondrinis proteinas buvo nustatytas Lowry būdu [Lowry O. H., Rosbrough N. J., Farr A. L., Randall K. J.; Protein measurement with folin phenol reagent: J. Biol. Chem., 193, 265 (1951)], kaip standartą naudojant jaučio serumo albuminą (BSA).

Rezultatas: Bandomasis junginys (frakcija A), duotas 5 valandos po kolagenazės veikimo, žymiai sumažino edemą. Neurologinis deficitas 5 ir 7 valandomis buvo pažymėtas kaip 4 laipsnio negydytoje grupėje ir 0-2 laipsnio

gydytoje grupėje. Mirtingumas negydytoje grupėje buvo 3 iš 5 ir gydytoje grupėje 1 iš 5.

SOD: SOD reikšmė 5 valandas buvo beveik normali, tuo tarpu bandomojo junginio (frakcija A), duoto 7 valandos po kolagenazės veikimo, atveju, SOD lygiai buvo padėję (Fig. 5).

Katalazė: yra nustatyta, kad smegenyse šio fermento yra labai mažas kiekis (Fig. 6).

TBARS: 5 valandos po kolagenazės veikimo reikšmės buvo labai panašios į kolagenaze paveiktus gyvūnus, tuo tarpu po 7 valandų reikšmės žymiai sumažėjo, palyginus su normalia grupe, pažymint bandomojo junginio-frakcijos A antioksidacinę savybę (Fig. 7). Mitochondrija buvo atskirta, kaip aprašyta 2 pavyzdyje.

4 PAVYZDYS

Suaugusios vyriškos lyties žiurkės (250-350 g) iš C. D. R. I. Gyvūnų namų buvo anestezuojamos su 30 mg/kg pentobarbitono natriu. Žiurkių jungo venos buvo pažeistos. Penki lašai 10% formalino 65% metanolyje buvo įlašinti į veną. Šešias valandas buvo sudarytos sąlygos trombų susidarymui, kuris po to buvo laipsniškai išdėstytas pagal jo buvimą arba ne [Blake O. R., Ashwin J. G., Jaques L. B., An assay for the antithrombotic activity of anticoagulants: J. Clin. Pathol., 12, 118 (1959)]. Frakcijos A (ar-d-turmeronas ir turmeronai) buvo duota 200 μl. i. p./300g žiurkei gydomoje grupėje, tuo tarpu negydoma (kontrolinė) grupė gavo ekvivalentinį kiekį druskos (i. p.).

Rezultatas: negydytoje grupėje trombų buvo 2,8 mg ir gydytoje grupėje jų buvo 0,75, kas parodo 373,33% padidėjimą negydytoje grupėje palyginus su gydyta grupe.

5 PAVYZDYS

Žiurkės buvo įvestos į hipertenzinę būklę pagal Goldblatt et. al. [Goldblatt H., Lynch J., Hanezal R. F., Serville W. W.: Studies on experimental hypertension: The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischaemia J. Exp. Med. 59, 347-379 (1934)]. Po aštuonių

savaičių hipertenzinės žiurkės turėjo vidutinį pradinį kraujo spaudimą 200 mm/Hg. Po to, kai intraperitoniškai buvo įvesta *Curcuma* aliejaus 683,65 mg/kg, kraujo spaudimas nukrito iki 115 mm/Hg 15 min. bėgyje ir pasiliko šiame lygyje ilgiau, negu 60 min.

1 lentelė

Žiurkės	Dozė (i. p.) (683,65 mg/kg)	Kraujo spaudimo sumažėjimas (%)	Trukmė (min.)	Bandomųjų skaičius
Hipertenzinės būklės		38,76±7,19	> 60 min.	n = 3
Normotenzinės būklės		Nėra sumažėjimo		n = 2

Rezultatas: junginys žymiai sumažina kraujo spaudimą hipertenzinėms žiurkėms ir ne normotenzinėms žiurkėms. Jis sumažina kraujo spaudimą be bradikardijos dėl β -adrenerginių receptorių antagonizmo arba refleksų tachikardijos, įprastos vazodilatatoriui [Nichols A. J., Gallai M., Ruffolo R. P. Jr. Studies on the mechanism of arterial vasodilation produced by the novel antihypertensive agent. Carvedilol. Fundam. Clin. Pharmacol., 5, 25-38 (1991)].

6 PAVYZDYS

Pilvo aorta buvo pritvirtinta pagal Wolfgang [Wolfgang Auch-Schwelk, Zvonimir S. Katusic and Paul M. Vanhoutte: contractions to oxygen derived free radicals are augmented in aorta of the spontaneously hypertensive rats, Hypertension, 13, 859-864 (1989)]. Aortos žiedai buvo sutraukti su norepinefrinu 10^{-8} – 10^{-5} M. Susitraukę indai buvo atpalaiduoti acetilcholinu arba *Curcuma* aliejumi, pridėtu palaipsniui. Acetilcholinas buvo pridėtas nuo 10^{-7} iki 10^{-5} M koncentracijos. *Curcuma* aliejaus galutinė koncentracija buvo

pasiekta 0,861 mg 8 ml vonioje (Fig. 8). Proteinų kinazės C aktyvatorius, forbolio 12-miristato 13-acetatas (PMA) sukėlė kontrakciją sveikoje vietoje ir atidengė aortos juostos preparatą. Išankstinis gydymas *Curcuma* aliejumi 0,881 mg pilnai nuslopino PMA sukeltą kontrakciją. Ši slopina proteino kinazę C [Kaczmarck L. K.; The role of Protein Kinase C in regulation of ion channels and neurotransmitter release: Trends in Neurosciences, 10, 30-34 (1987); Jin-Moo Lee, Grabb M. C., Zipfel G. J., Choi D. W., J. Clin. Invest, 106, (6), 723-731 (2000).

Rezultatas: *Curcuma* aliejus ir acetilcholinai sukėlė pilną relaksaciją norepinefrino sukelta kontrakcijoje, parodantis reikšmingą vazodilatacinį efektą.

7 PAVYZDYS

Azoto oksidas pirmą kartą buvo apibūdintas centrinėje nervų sistemoje prie intramolekulinio pamešėjo, tarpininkaujančio padidėjimą cGMP lygiuose, po ko seka glutamato receptorių aktyvacija (Garthwaite J., Charles S. L. and Chess-Williams R. Endothelium derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggest a role as intracellular messenger in the brain. Nature 336, 385-388 (1988). NO ir superoksido radikalų vienu metu vykstanti gamyba palankiai veikia toksinio reakcijos produkto peroksinitrito anijono gamybą (Beckman J. S., Beckman T., W. Chen J., Marshall P. A. and Freeman B. A.). Aktyvūs hidroksilo radikalų gamyba peroksinitrilu: azoto oksido ir superoksido dalyvavimas endoteliniame pažeidime [Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 1620 (1990)]. Kartais šalia arba viduje ląstelės peroksinitritas gali pažeisti arba išelkvoti gyvybiškai svarbių komponentų skaičių, DNR gliukozės nutraukimu, lipidus lipidų peroksidacijos akonitaze ir antioksidanto buvimu [Cuzzocrea S., Riley D. P., Caputi A. P. and Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach to shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. Pharmacol. Rev. 53: 135-159, (2001)]. Ištirti testuojamo agento azoto oksido neutralizavimo savybę in vitro, bandymas buvo vykdomas, naudojant NO donorą natrio nitroprusidą.

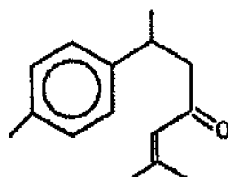
Azoto oksido (NO) neutralizavimas, junginių/agentų bandymu:

Natrio nitroprusidas (SNP) gamina azoto oksidą (NO) [Sreejayan and Rao M. N. A.: Nitric oxide scavenging by curcuminoids, J. Pharm. Pharmacol., 49, 105-107 (1997)]. 86,14 mg frakcijos A buvo sumaišyta fosfato buferio druskoje, esant skirtingoms SNP koncentracijoms (5-40 mM). Griso reagentas 1:1 santykiu buvo sumaišytas su bandomuoju junginiu (frakcija A). Aukščiau minėto chromoforo buferio, sumaišyto su SNP, bandomojo junginio (frakcija A) ir Griso reagento absorbcijos geba buvo pažymėta prie 546 nm ir paremta kalio nitrito, apdoroto tokiu pačiu būdu su Griso agentu, standartinio tirpalo absorbcijos geba [Green L. C., Wagner D. A., Glogowski J., Skipper P. L., Wishnok J. S., Tannenbaum S. R., Analysis of nitrate, nitrite and ^{15}N in biological fluids; Anal. Biochem. 126, 131 (1982). Marcocci L., Maguire J. J., Droy-Lefaix M. T., Packer L.: The nitric oxide scavenging property of *Ginkgo biloba* extract Egb 761, Biocgem. Biophys. Res. Commun. 201, 748 (1994)].

Rezultatas: SNP gamina azoto oksidą ir bandomasis junginys (frakcija A) neutralizuoja taip susidariusį azoto oksidą. Rezultatas parodė, kad bandomasis junginys (frakcija A) yra azoto oksido neutralizatorius židininėje išemijoje (Fig. 9).

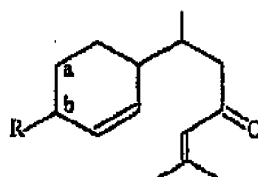
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Kompozicija, gauta iš imbierinių šeimos *Curcuma* rūšių šakniastiebių ir lapų lipidų tirpaus ekstrakto, skirta neurocerebrovaskuliarinių sutrikimų gydymui, kur minėta kompozicija turi frakciją A, sudarytą iš ar-d-turmerono, kurio formulė 1:



1

ir α ir β turmerono, kurio formulė 2, kurioje α turmerone $R = CH_3$ ir β turmerone $R = CH_2$:



2

pasirinktinai kartu su frakcija B, sudaryta iš kurkumeno ir zingiberino, ir frakcija C, sudaryta iš germakrono, kurkumerono, zedoarono, sedoarondiolio, izozdedoarondiolio, kurkumenono ir kurlono ir/arba farmaciškai priimtinių priedų.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad kurkumos rūšys yra *Curcuma domestica* Valeton.
3. Kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad frakcijos A, frakcijos B ir frakcijos C santykis svyruoja tarp 1 - 3: 1 - 3: 1 - 3.

4. Kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad priedai yra parinkti iš grupės, turinčios melatonino, antioksidantų, kalcio kanalų antagonistų, audinių plazminogeno aktyvatoriaus (t-PA) ir ląstelių membranos stabilizavimo agentų.
5. Kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta kompozicija slopina azoto oksido sintazės (NOS) perprodukciją, užkerta kelią kalcio prisikaupimui neuronuose ir neutralizuoja laisvuosius radikalus.
6. Kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad smegenų kraujotakos sutrikimai yra parinkti iš grupės, apimančios išemiją, insultą, poinsultinį pažeidimą, hemoragiją, reperfuzijos pažeidimą, trombozę, vazokonstrikciją, azoto oksido sukeltą laisvųjų radikalų oksidacinį pakenkimą, pažeidimą, uždegimą ir Alzheimerio ligą.
7. Kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad kompozicijos frakcija A yra veiksmingiausia.
8. Kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad minėti sutrikimai yra gydomi, naudojant minėtą kompoziciją, yra įvairių išleidimo sistemų, parinktų iš grupės, apimančios tabletes, kapsules, žvakutes, žirnėlius ir aerozolius, formas.
9. Patobulintas būdas didelės išeigos lipidų tirpaus ekstrakto ir jo vėlesnių frakcijų, apimančių frakciją A, susidedančią iš 1 formulės ar-d-turmerono ir 2 formulės turmerono, frakciją B, susidedančią iš kurkumeno ir zingiberino, ir frakciją C, susidedančią iš germakrono, kurkumerono, zedoarono, sedoarondiolio, izozdedoarondiolio, kurkumenono ir kurlono, iš imbierinių šeimos *Curcuma* rūšių šakniastiebių ir lapų, gavimui, besiskiriantis tuo, kad minėtas būdas apima pakopas:
 - a. *Curcuma* rūšių šakniastiebių ir lapų susmulkinimą į miltelius smulkių dalelių formas,

- b. minėtų miltelių ekstrahavimą su poliniu organiniu tirpikliu, nepertraukiamai maišant arba smulkinimą ultragarsu maždaug 24 valandas kambario temperatūroje,
 - c. (b) pakopos pakartojimą nuo dviejų iki penkių kartų,
 - d. tirpiklio pašalinimą distiliavimu, esant sumažintam slėgiui ir žemiau 45°C, siekiant gauti nuosėdų koncentratą,
 - e. nuosėdomis iškritusio koncentrato tritūravimą su nepoliniais tirpikliais,
 - f. tirpiklio pašalinimą distiliavimu, esant sumažintam slėgiui ir žemiau 45°C,
 - g. minėto lipidų tirpaus ekstrakto gavimą,
 - h. minėto ekstrakto frakcionavimą kolonėjine chromatografija,
 - i. frakcijos A, frakcijos B ir frakcijos C gavimą ir
 - j. kiekvienos frakcijos A, B ir C frakcionavimą dar naudojant HPLC arba GLC, siekiant gauti minėtas sudėtines dalis.
10. Būdas pagal 9 punktą, besiskiriantis tuo, kad ekstraktas frakcionuojamas silikagelio kolonoje.
11. Būdas pagal 9 punktą, besiskiriantis tuo, kad polinis tirpiklis yra parinktas iš grupės, turinčios alkoholio ir acetono.
12. Būdas pagal 9 punktą, besiskiriantis tuo, kad nepolinis tirpiklis yra parinktas iš grupės, turinčios šviesios naftos ir tolueno.
13. Būdas pagal 9 punktą, besiskiriantis tuo, kad ekstraktas frakcionuojamas, eilės tvarka naudojant n-heksaną, n-heksano:etilo acetato mišinį santykiu 95:5 ir etilo acetatą.
14. Būdas pagal 9 punktą, besiskiriantis tuo, kad frakcija A sudaro maždaug 75% minėto ekstrakto.
15. Būdas pagal 9 punktą, besiskiriantis tuo, kad ar-d-turmeronas sudaro 95% frakcijos A.

16. Būdas pagal 9 punktą, besiskiriantis tuo, kad slėgis svyruoja tarp 7 ir 11 mmHg.
17. Būdas pagal 9 punktą, besiskiriantis tuo, kad ekstrakto koncentracija yra maždaug 6%.
18. I formulės junginio pagal 1 punktą, gauto iš imbierinių šeimos *Curcuma* rūšių šakniastiebių ir lapų lipidų tirpaus ekstrakto, terapiškai veiksmingo klieko panaudojimas gamybai kompozicijos, skirtos neurocerebrovaskuliarinių sutrikimų gydymui.
19. Panaudojimas pagal 18 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas panaudojimas apima azoto oksido sintazės (NOS) perprodukcijos slopinimą, kalcio prisikaupimo neuronuose prevenciją ir laisvųjų radikalų neutralizavimą.
20. Panaudojimas pagal 18 punktą, besiskiriantis tuo, kad smegenų kraujotakos sutrikimai yra parinkti iš grupės, apimančios išemiją, insultą, poinsultinį pažeidimą, hemoragiją, reperfuzijos pažeidimą, trombozę, vazokonstrikciją, azoto oksido sukeltą laisvųjų radikalų oksidacinį pažeidimą, pažeidimą, uždegimą ir Alzheimerio ligą.
21. Panaudojimas pagal 18 punktą, besiskiriantis tuo, kad kompozicijos frakcija A yra veiksmingiausia.
22. Panaudojimas pagal 18 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėta kompozicija yra naudojama įvairių išleidimo sistemų, parinktų iš grupės, apimančios tabletes, kapsules, žvakutes, žirnelius ir aerozolius, formos.
23. Du nauji junginiai, kurių formulės 3 ir 4.
24. Kompozicija pagal 1 punktą, skirta panaudoti išemijos gyvūnams, įskaitant žmones, gydymui, skiriant subjektui terapiškai veiksmingą kiekį.

25. Kompozicija pagal 24 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta kompozicija tinkama sunkios smegenų išemijos gydymui.
26. Kompozicija pagal 24 punktą, besiskirianti tuo, kad terapiškai veiksmingas kiekis svyruoja tarp 10-1000 mg/per dieną paskirstytos dozės vartojimo instrukcijoje.
27. Kompozicija pagal 24 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta kompozicija yra skiriama įvairiais keliais, apimančiais i. p. ir p. o.
28. Kompozicija pagal 24 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta kompozicija užkerta kelią kalcio jonų prisikaupimui mitochondrijoje.
29. Kompozicija pagal 24 punktą, besiskirianti tuo, kad jos frakcija A yra veiksmingiausia.
30. Kompozicija pagal 1 punktą, skirta panaudoti insulto gyvūnams, įskaitant žmones, gydymui, skiriant subjektui terapiškai veiksmingą kiekį.
31. Kompozicija pagal 30 punktą, besiskirianti tuo, kad kompozicija taikoma gydymui insultų, parinktų iš grupės, apimančios trombinį, embolinį ir židininį.
32. Kompozicija pagal 30 punktą, besiskirianti tuo, kad veiksmingas kiekis svyruoja tarp 10-1000 mg/per dieną paskirstytos dozės vartojimo instrukcijoje.
33. Kompozicija pagal 30 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta kompozicija yra skiriama įvairiais keliais, apimančiais i. p. ir p. o.
34. Kompozicija pagal 30 punktą, besiskirianti tuo, kad jos frakcija A yra veiksmingiausia.

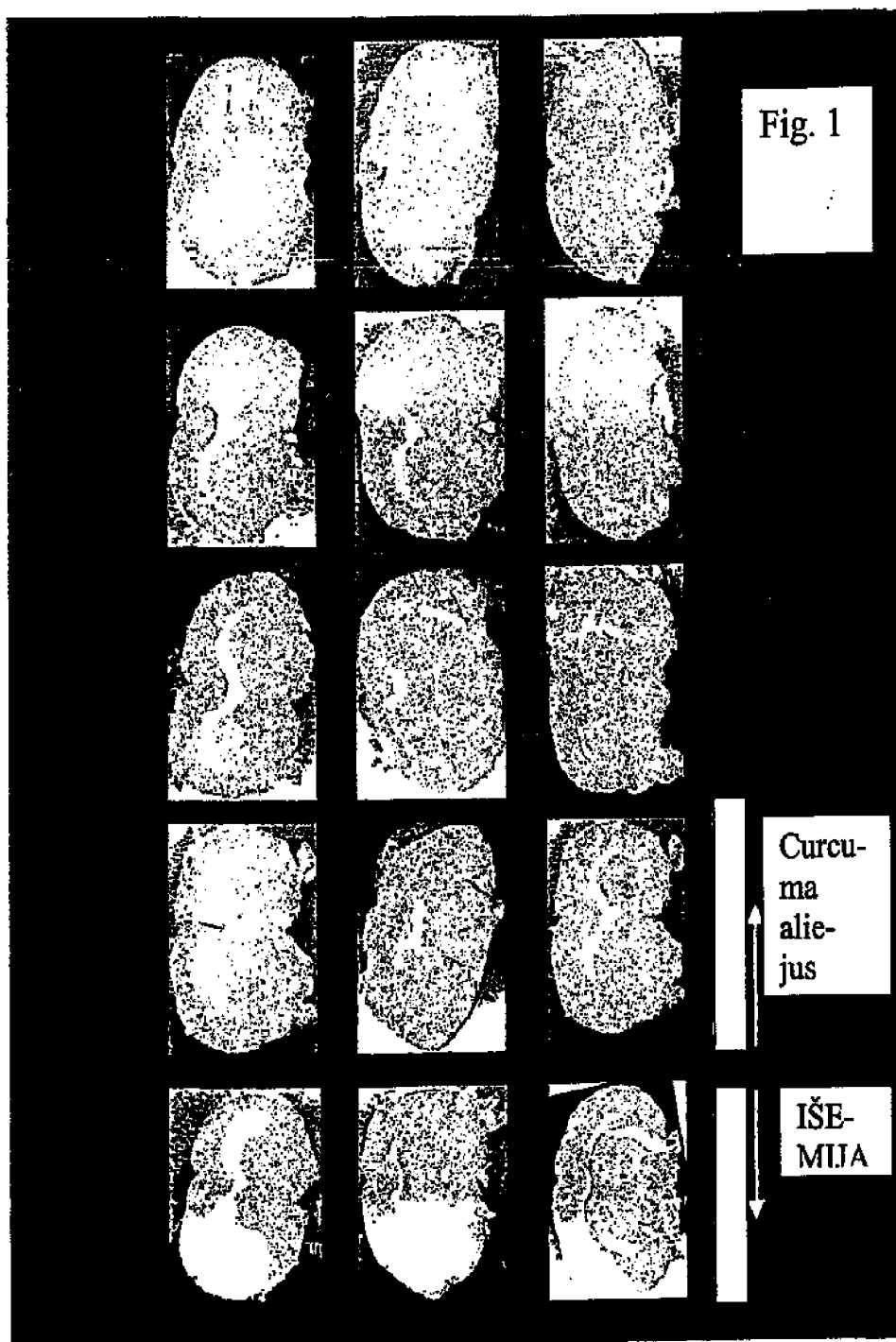
35. Kompozicija pagal 1 punktą, skirta panaudoti hemoragijos gyvūnams, įskaitant žmones, gydymui, skiriant subjektui terapiškai veiksmingą kiekį.
36. Kompozicija pagal 35 punktą, besiskirianti tuo, kad veiksmingas kiekis svyruoja tarp 10-500 mg/per dieną paskirstytos dozės vartojimo instrukcijoje.
37. Kompozicija pagal 35 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta kompozicija yra skiriama įvairiais keliais, apimančiais i. p. ir p. o.
38. Kompozicija pagal 35 punktą, besiskirianti tuo, kad jos frakcija A yra veiksmingiausia.
39. Kompozicija pagal 1 punktą, skirta panaudoti trombozės gyvūnams, įskaitant žmones, gydymui, skiriant subjektui terapiškai veiksmingą kiekį.
40. Kompozicija pagal 39 punktą, besiskirianti tuo, kad kompozicija taikoma gydymui trombozės parinktos iš grupės, apimančios cerebralinę, vainikinę ir giliųjų venų.
41. Kompozicija pagal 39 punktą, besiskirianti tuo, kad veiksmingas kiekis svyruoja tarp 10-1000 mg/per dieną paskirstytos dozės vartojimo instrukcijoje.
42. Kompozicija pagal 39 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta kompozicija yra skiriama įvairiais keliais, apimančiais i. p. ir p. o.
43. Kompozicija pagal 39 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta kompozicija sumažina trombų iki vieno ketvirtadalio.
44. Kompozicija pagal 39 punktą, besiskirianti tuo, kad jos frakcija A yra veiksmingiausia.

45. Kompozicija pagal 1 punktą, skirta panaudoti hipertenzijos gyvūnams, įskaitant žmones, gydymui, skiriant subjektui terapiškai veiksmingą kiekį.
46. Kompozicija pagal 45 punktą, besiskirianti tuo, kad veiksmingas kiekis svyruoja tarp 10-1000 mg/per dieną paskirstytos dozės vartojimo instrukcijoje.
47. Kompozicija pagal 45 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta kompozicija yra skiriama įvairiais keliais, apimančiais i. p. ir p. o.
48. Kompozicija pagal 45 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta kompozicija sumažina kraujo spaudimą maždaug 40%.
49. Kompozicija pagal 45 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta kompozicija palaiko normalų kraujo spaudimą.
50. Kompozicija pagal 45 punktą, besiskirianti tuo, kad jos frakcija A yra veiksmingiausia.
51. Kompozicija pagal 1 punktą, skirta panaudoti vazokonstrikcijos gyvūnams, įskaitant žmones, gydymui, skiriant subjektui terapiškai veiksmingą kiekį.
52. Kompozicija pagal 51 punktą, besiskirianti tuo, kad veiksmingas kiekis svyruoja tarp 10-1000 mg/per dieną paskirstytos dozės vartojimo instrukcijoje.
53. Kompozicija pagal 51 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta kompozicija yra skiriama įvairiais keliais, apimančiais i. p. ir p. o.
54. Kompozicija pagal 51 punktą, besiskirianti tuo, kad jos frakcija A yra veiksmingiausia.

55. Kompozicija pagal 1 punktą, skirta panaudoti superoksido ir azoto oksido laisvųjų radikalų sukeltą pažeidimo gyvūnams, įskaitant žmones, gydymui, skiriant subjektui terapiškai veiksmingą kiekį.
56. Kompozicija pagal 55 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta kompozicija padidina deguonį neutralizuojančių fermentų, apimančių superoksido dismutazę (SOD) ir katalazę, lygį.
57. Kompozicija pagal 55 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta kompozicija sumažina tiobarbitūro rūgšties reaktyviųjų medžiagų (TBARS) lygį.
58. Kompozicija pagal 55 punktą, besiskirianti tuo, kad veiksmingas kiekis svyruoja tarp 10-1000 mg/per dieną paskirstytos dozės vartojimo instrukcijoje.
59. Kompozicija pagal 55 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta kompozicija yra skiriama įvairiais keliais, apimančiais i. p. ir p. o.
60. Kompozicija pagal 55 punktą, besiskirianti tuo, kad jos frakcija A yra veiksmingiausia.
61. Kompozicija pagal 1 punktą, skirta panaudoti edemos gyvūnams, įskaitant žmones, gydymui, skiriant subjektui terapiškai veiksmingą kiekį.
62. Kompozicija pagal 61 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta kompozicija taikoma įvairių rūšių edemos, parinktos iš grupės, apimančios smegenų ir plaučių edemą, gydymui.
63. Kompozicija pagal 61 punktą, besiskirianti tuo, kad veiksmingas kiekis svyruoja tarp 10-1000 mg/per dieną paskirstytos dozės vartojimo instrukcijoje.

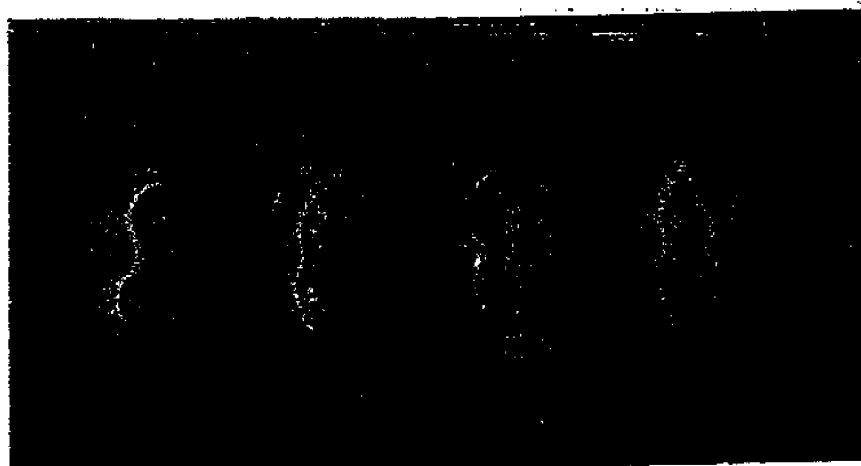
64. Kompozicija pagal 61 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta kompozicija yra skiriama įvairiais keliais, apimančiais i. p. ir p. o.

65. Kompozicija pagal 61 punktą, besiskirianti tuo, kad jos frakcija A yra veiksmingiausia.



LT 5284 B

Figūra 2

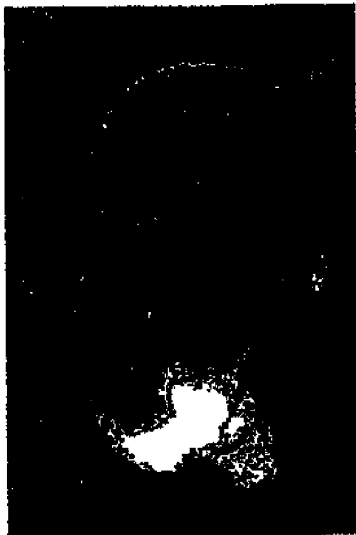


Frakcija A

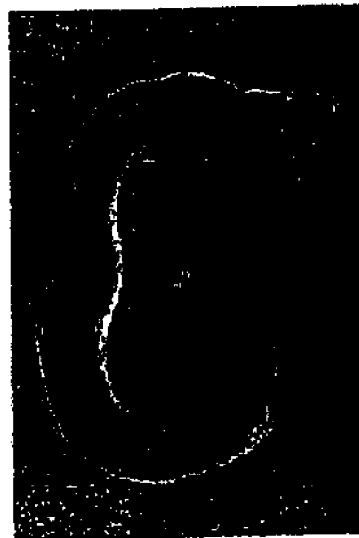


Išemija

Figūra 3

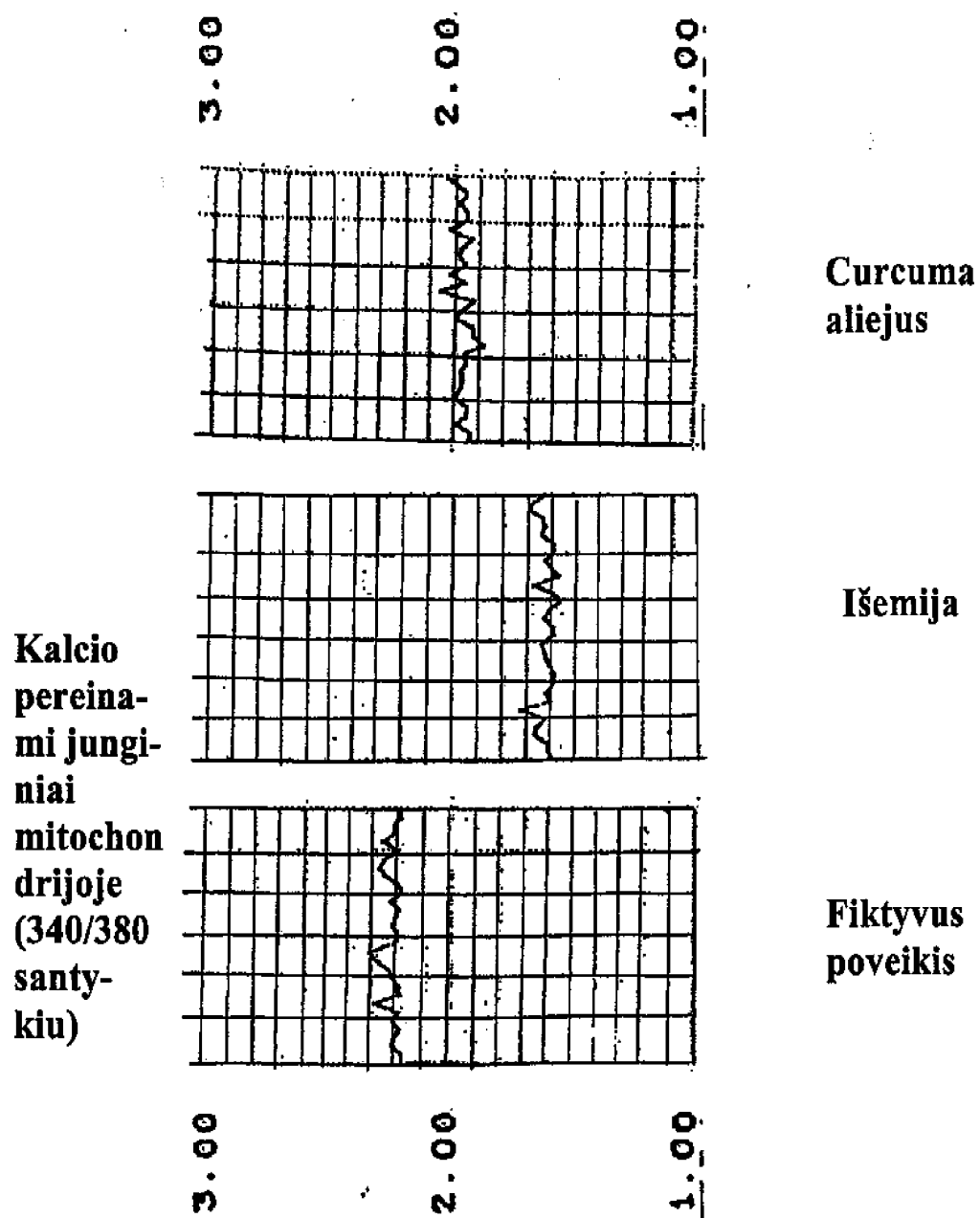


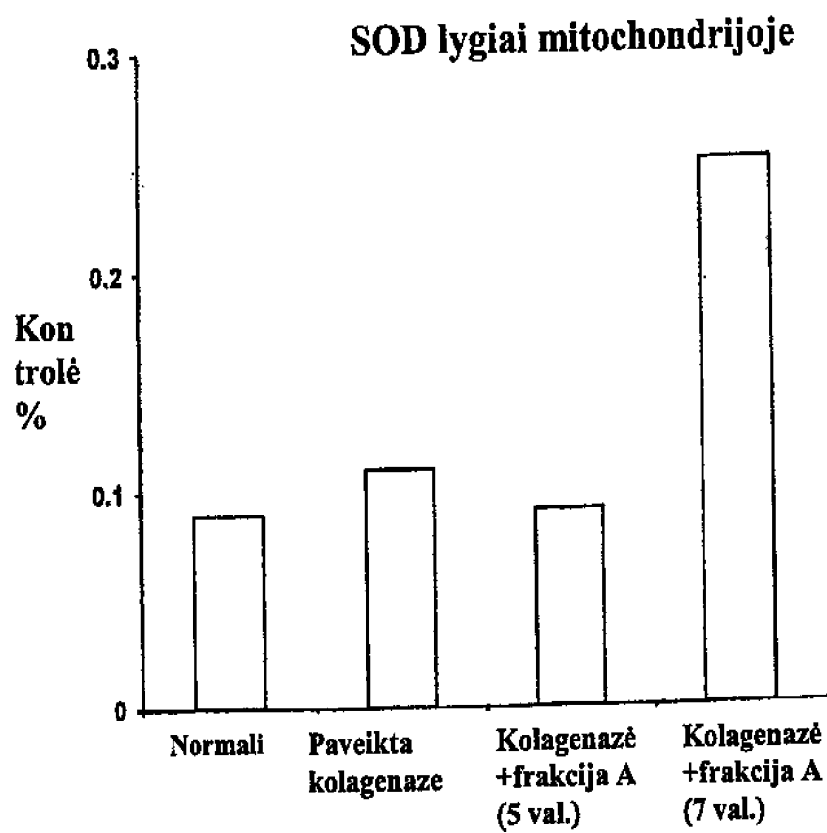
Išemija



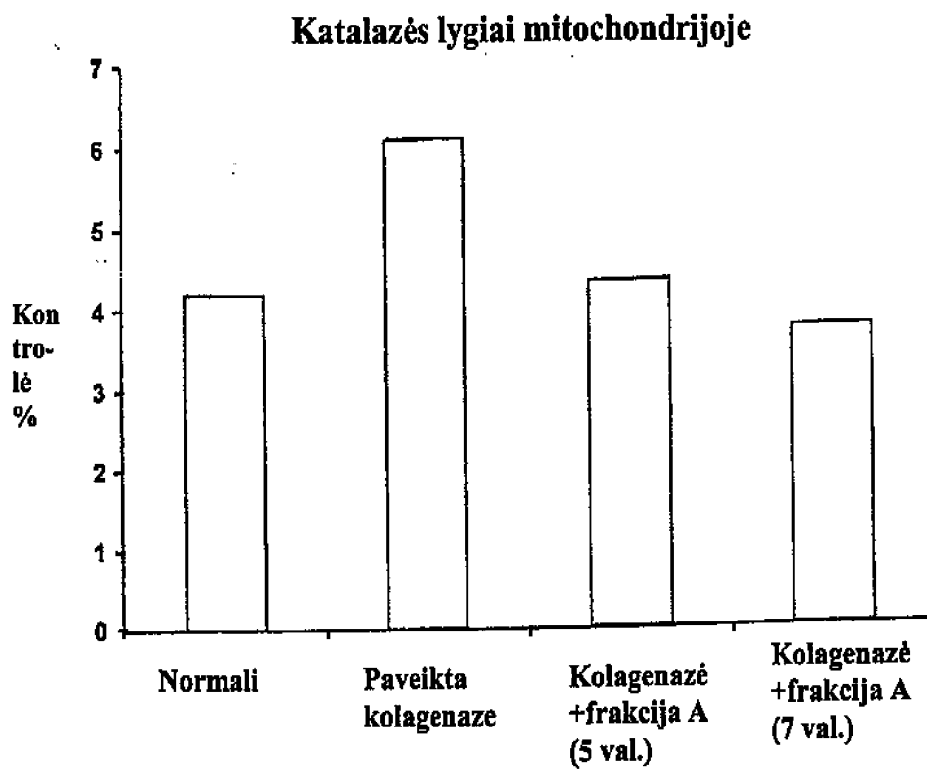
Frakcija B

Figūra 4

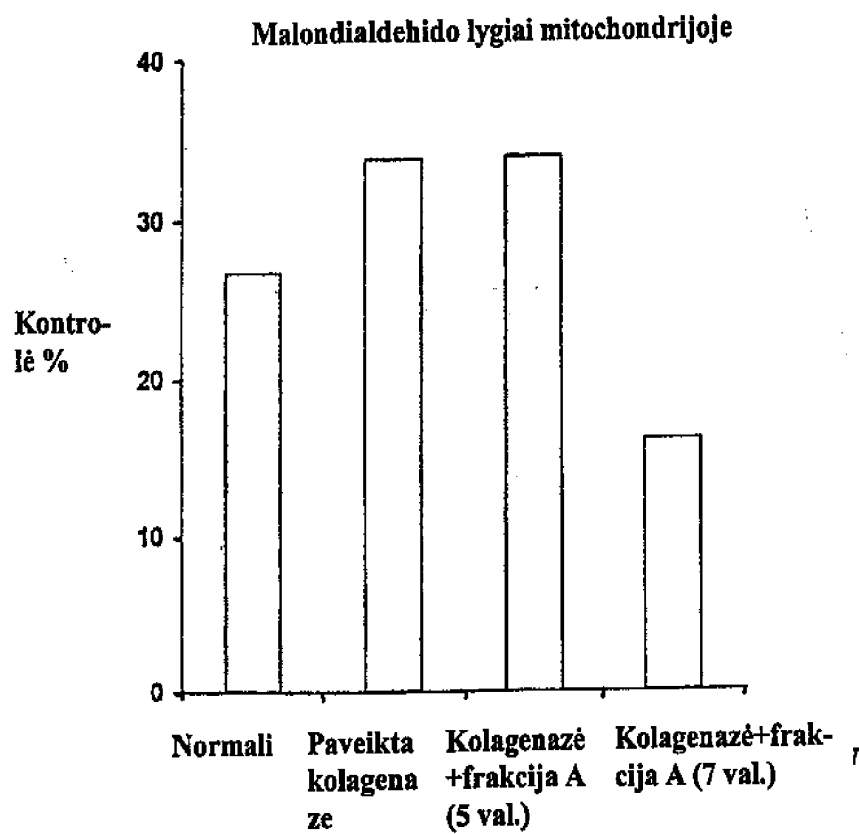




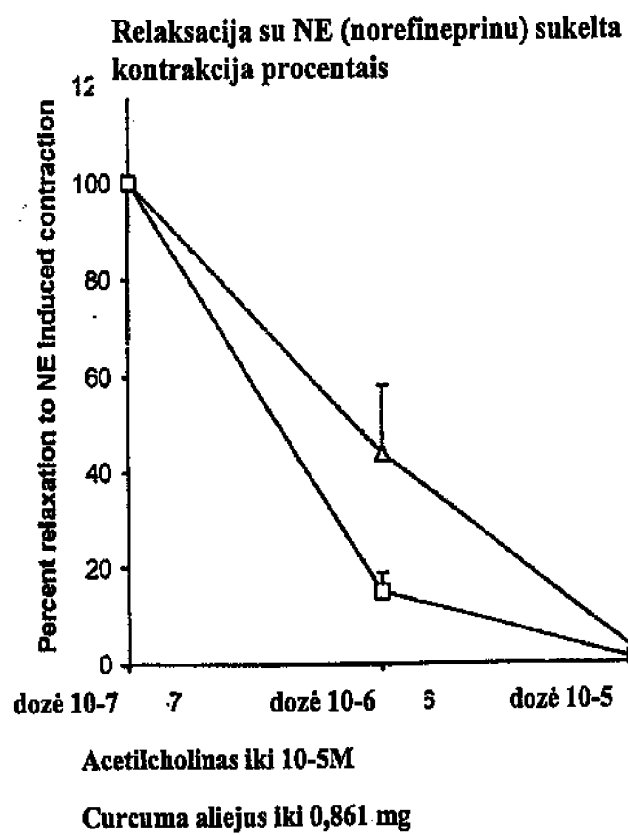
Figūra 5



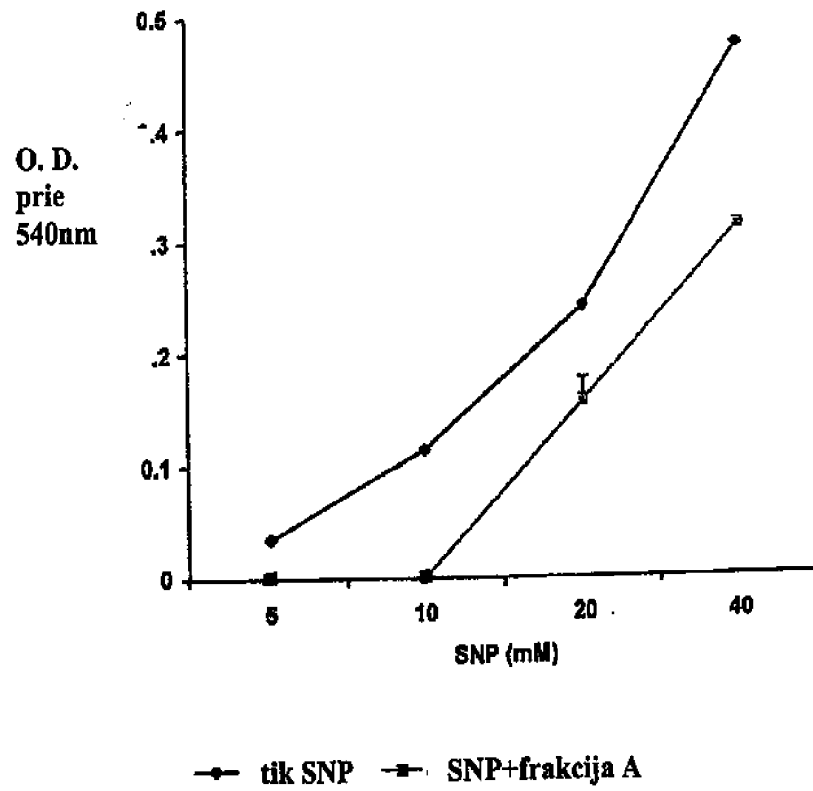
Figūra 6



Figūra 7



Figūra 8



Figūra 9