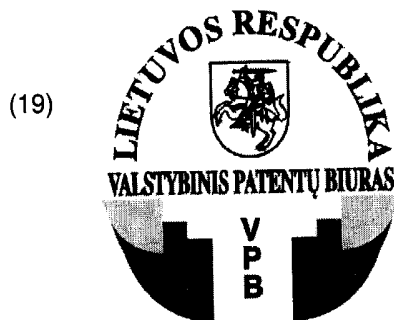




(10) **LT 5433 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **5433**

(51) Int. Cl. (2006): **A61K 36/00**
A61K 31/7042
A61P 9/00

(21) Paraiškos numeris: **2006 027**

(22) Paraiškos padavimo data: **2006 04 12**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2007 03 26**

(45) Patent paskelbimo data: **2007 07 25**

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

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/CN2004/001085**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2004 09 23**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2006 04 12**

(30) Prioritetas: **CN03144311.7, 2003 09 23, CN**

(72) Išradėjas:

Wei FENG, CN
Li DEKUM, CN
Luo Chongnian, CN
Yue HONGSHUI, CN
Chen QINGCHUANG, CN
Huang ZHIJUAN, CN

(73) Patent savininkas:

Tianjin Tasly Pharmaceuticals Co., Ltd., No. 1, Liaohe East Road, Xinyibai Avenue, Beichen District, Tianjin 300402, CN

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius JAKULIS - JASON, AAA Baltic Service Company, Jasinskio g. 16B, Biurų centras Victoria, LT-01112 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Farmacinė kompozicija skirta gydyti širdies kraujagyslių ir smegenų kraujagyslių ir susirgimus

(57) Referatas:

Šiame išradime aprašoma farmacinė kompozicija širdies kraujagyslių ir galvos smegenų kraujagyslių ligoms gydyti, turinti 5,0% - 70,0% raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto, 10,0% - 85,0 % pietinio ženšenio šaknų ekstrakto, 5,0% - 70,0% kulkšnės šaknų ekstrakto ir 1,0% - 15,0% borneolio arba kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus. Kompozicija yra veiksminga prieš smegenų išemiją ir miokardinę išemiją. Poveikis yra geresnis už

atitinkamai raudonšaknio šalavijo šaknų visų feninių rūgščių arba pietinio ženšenio šaknų visų saponinų arba abiejų komponentų derinio poveikį. Pridedant įvairių papildomų medžiagų, išradimo kompozicija duoda galimybę pateikti įvairių rūšių preparatus. Taigi, šiame išradime pateikiama veiksmingesnė ir patogesnė TKMveiksmingų dalių kompozicija ir jos preparatai.

FARMACINĖ KOMPOZICIJA ŠIRDIES KRAUJAGYSLIŲ IR GALVOS SMEGENŲ KRAUJAGYSLIŲ LIGOMS GYDYTI

Technikos sritis

Šis išradimas yra susijęs su vaistine kompozicija. Konkrečiau jis yra susijęs su farmacine kompozicija, skirta širdies kraujagyslių ir galvos smegenų kraujagyslių ligoms gydyti.

Išradimo prielaidos

Statistika parodė, kad Kinijoje sergamumas ir mirtingumas nuo širdies kraujagyslių ir galvos smegenų kraujagyslių ligų pastarųjų penkių dešimtmečių bėgyje vis didėja. 1950-jų - 1960-jų metų laikotarpiu širdies kraujagyslių ir galvos smegenų kraujagyslių ligos užėmė penktą ir šeštą vietas tarp visų mirtį sukeliančių ligų. Tačiau nuo 1975-jų metų sergamumas ir mirtingumas nuo šių ligų pakilo į atitinkamai antrą ir trečią vietas, o mirtis nuo širdies kraujagyslių ir galvos smegenų kraujagyslių ligų pradeda užimti pirmąją vietą. Faktiškai mirtis nuo širdies kraujagyslių ir galvos smegenų kraujagyslių ligų 2001 m. sudarė 42,6 % visų mirčių, palyginus su 12,07 % 1975-aisiais metais. Dabar jos yra apie 2 milijonų mirčių priežastis kasmet. Kai kurie pacientai išgyvena, tačiau dauguma iš jų lieka neįgalūs, negali pasirūpinti savimi kasdieniniame gyvenime ir yra sunki našta jų šeimoms ir visuomenei.

Širdies kraujagyslių ir galvos smegenų kraujagyslių ligos taip pat yra pirmaujanti mirties priežastis ir Vakarų šalyse. Remiantis šiuolaikiniais epidemiologiniais duomenimis, laikoma, kad iki 2020-jų metų vainikinių arterijų liga ir cerebrinė hemoragija bus pirmoji ir antroji žmonių mirties priežastis netgi jei mirties priežasčių dėl žmonių ligų eilės tvarka ir smarkiai pasikeistų. Laikoma, kad iki tol pasaulinis mirčių nuo vainikinių arterijų ligos skaičius padidės nuo 6,3 milijonų 1990-aisiais iki 11 milijonų, o nuo cerebrinės hemoragijos padidės nuo 4,4 milijonų iki 7,7 milijonų. Per šiuos 30 metų mirčių nuo kraujotakos sistemos ligų skaičius padidės iki 59,6 %. Mirčių nuo vainikinės arterijos ligos ir insulto skaičius padidės atitinkamai 74,6 % ir 75 %. Visi šie duomenys rodo, kad širdies kraujagyslių ir galvos smegenų

kraujagyslių ligos yra ne tik pagrindinės žmonių sveikatą žalojančios ligos; jos yra ir išliks "žudikas Nr.1", sukeliantis mirtį arba neįgalumą.

Tarp terapinių vaistų širdies kraujagyslių ir galvos smegenų kraujagyslių ligoms gydyti yra naudojami tradiciniai kiniški patentiniai vaistai ir vakarietiški vaistai, turintys įvairius aspektus akcentuojantį poveikį; tradiciniai kiniški patentuoti vaistai turi mažiau šalutinių poveikių ir todėl užima nemažą rinkos dalį. Tarp prieinamų tradicinių kiniškų patentuotų vaistų širdies kraujagyslių ir galvos smegenų kraujagyslių ligoms gydyti vis labiau ir labiau dėmesį traukia vaistai, kuriuose veikliaisiais komponentais yra biologiškai veiksmingų vaistažolių veiklieji ingredientai, tokie kaip notoginzenozidas, salvianolinė rūgštis, puerarijos šaknų izoflavonai ir gipenozidai. Kadangi biologiškai veiksmingos dalys iš tradicinių kiniškų patentuotų vaistažolių širdies kraujagyslių ir galvos smegenų kraujagyslių ligoms gydyti įgavo atitinkamas funkcijas ir turi įvairius aspektus akcentuojantį poveikį, galima tikėtis, kad jos ras galimai platų panaudojimą kombinuotoje terapijoje. Antra vertus, dabartiniu metu tradiciniai kiniški patentuoti vaistai vienos biologiškai efektyvios vaistažolės dalies pagrindu, ypatingai injekcinių tirpalų formos, tokių kaip XUESAITONG, XUESHUANTONG (prekių vardai), nebepatenkina paklausos kombinuotoje terapijoje. Be to, paprasčiausias kai kuriuos tradicinių kiniškų patentuotų vaistų injekcijoms skirtų tirpalų sumaišymas be išankstinio Valstybės Maisto ir Vaistų Administracijos aprobavimo turi didelį nelauktų šalutinių reakcijų, tokių kaip staigus kraujospūdžio padidėjimas, karščiavimas ir alergija, rizikos laipsnį. Taigi yra labai svarbu pateikti veiksmingesnes ir patogesnes vaistažolių biologiškai veiklių dalių kompozicijas, skirtas klinikiniam naudojimui.

Išradimo santrauka

Tokiu būdu šio išradimo tikslas yra pateikti efektyvesnę ir patogesnę bioaktyvių vaistažolių dalių ir jų preparatų kompoziciją širdies kraujagyslių ir galvos smegenų kraujagyslių ligoms gydyti, kuri galėtų įveikti trūkumus tradicinių kiniškų patentuotų vaistų vienos biologiškai efektyvios vaistažolės dalies pagrindu, negalinčių patenkinti klinikinio kombinuotos terapijos poreikio ir išvengti galimų šalutinių reakcijų, atsirandančių dėl paprasto vaistų sumaišymo.

Šis išradimas gali būti realizuotas taip, kaip trumpai aprašyta toliau duodamuose jo įgyvendinimo variantuose.

Šio išradimo kompozicijos, susideda iš:

raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto;

pietinio ženšenio šaknų ekstrakto;

kulkšnės šaknų ekstrakto ir

borneolio arba kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus.

Tinkamesniame šio išradimo įgyvendinimo variante išradimo kompozicija susideda iš:

5,0 % - 70,0% raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto;

10,0 % - 85,0 % pietinio ženšenio šaknų ekstrakto;

5,0 % - 70,0 % kulkšnės šaknų ekstrakto ir

1,0 % - 15,0 % borneolio arba kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus.

Labiau tinkamame šio išradimo įgyvendinimo variante išradimo kompozicija susideda iš:

15,0 % - 50,0% raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto;

25,0 % - 65,0 % pietinio ženšenio šaknų ekstrakto;

15,0 % - 50,0 % kulkšnės šaknų ekstrakto ir

2,0 % - 12,0 % borneolio arba kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus.

Dar labiau tinkamame šio išradimo įgyvendinimo variante išradimo kompozicija susideda iš:

20,0 % - 30,0% raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto;

30,0 % - 55,0 % pietinio ženšenio šaknų ekstrakto;

20,0 % - 30,0 % kulkšnės šaknų ekstrakto ir

4,0 % - 10,0 % borneolio arba kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus.

Dar labiau tinkamame šio išradimo įgyvendinimo variante išradimo kompozicija susideda iš:

23 % raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto;

45,0 % pietinio ženšenio šaknų ekstrakto;

23 % kulkšnės šaknų ekstrakto ir

9 % borneolio arba kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus.

Dar labiau tinkamame išradimo kompozicijos įgyvendinimo variante minėtas raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas susideda iš 45% - 70% salvianolinės rūgšties B, 2% - 10% salvianolinės rūgšties E, 4% - 20% rozmarininės rūgšties, 1% - 10% litosperminės rūgšties ir daugiau nei 70% salvinolinių rūgščių.

Dar labiau tinkamame išradimo kompozicijos įgyvendinimo variante minėtas pietinio ženšenio šaknų ekstraktas susideda iš 2% - 10% notoginzenozido R1, 2% - 6% ginzenozido Re, 15% - 40% ginzenozido Rb1, 5% - 12% ginzenozido Rd ir daugiau nei 70%, geriau daugiau nei 80%, pietinio ženšenio šaknų saponinų.

Dar labiau tinkamame išradimo kompozicijos įgyvendinimo variante minėtas kulkšnės šaknų ekstraktas susideda iš 5 % - 15 % astragalozido I ir daugiau nei 70 % kulkšnės šaknų saponinų.

Dar labiau tinkamame išradimo kompozicijos įgyvendinimo variante minėtas raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas turi daugiau nei 80% salvinolinių rūgščių; minėtas pietinio ženšenio šaknų ekstraktas turi daugiau nei 80% pietinio ženšenio šaknų saponinų, o minėtas kulkšnės šaknų ekstraktas turi daugiau nei 80% kulkšnės šaknų saponinų.

Dar labiau tinkamame išradimo kompozicijos įgyvendinimo variante ši kompozicija yra tirpalas injekcijoms, tabletės, prailguoto išsiskyrimo tabletės, dražė, granulės, milteliai injekcijoms, kapsulės ir mikrogranulės.

Dar labiau tinkamame išradimo kompozicijos įgyvendinimo variante ši kompozicija yra tirpalas injekcijoms arba milteliai injekcijoms.

Šio išradimo kompozicija yra naudojama širdies kraujagyslių ir galvos smegenų kraujagyslių ligoms gydyti.

Aukščiau pateiktos farmacinės kompozicijos raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas gali būti pagaminamas anksčiau pateiktais būdais, pavyzdžiui būdais, aprašytais patentinėse paraiškose CN1352985A, CN1247855A, CN1242364A,

CN1384090A, CN1459448A ir Guo Ying ir kt., *The Journal of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine*, 2001, 24(4): 6. Jis taip pat gali būti pagamintas būdais, panašiais į aukščiau pateiktus su tam tikromis modifikacijomis.

Esamas raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas turi 45% - 70% salvianolinės rūgšties B, 2% - 10% salvianolinės rūgšties E, 4% - 20% rozmarininės rūgšties, 1% - 10% litosperminės rūgšties ir daugiau nei 70%, geriau daugiau nei 80 %, salvinolinių rūgščių. Nepriklausomai nuo raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto pagaminimo būdo, čia naudojamas terminas "raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas" reiškia, kad ekstraktų sudėtis patenka į nurodytas komponentų ribas; ir šiam tikslui neapdirbti ekstraktai gali būti papildomai rafinuojami, kaip antai koncentruojami, kad atitiktų reikalavimus komponentų kiekių prasme. Komponentai ir jų kiekiai gali būti charakterizuojami ir nustatomi toliau aprašytu būdu:

1. Salvianolinės rūgšties B, salvianolinės rūgšties E, rozmarininės rūgšties ir litosperminės rūgšties kiekių nustatymas raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto (ASSCh)

a. *Chromatografijos sąlygos*

Užpildas: oktadecilsilil-silikagelis; mobili fazė: acetonitrilas-vanduo- fosfato rūgštis (23,5:76,5:0,02); detekcijos bangos ilgis: 288 nm.

Teorinių lėkštelių nemažiau nei 5000, skaičiuojant pagal salvianolinės rūgšties B smaile.

a. *Kontrolinių tirpalų paruošimas*

0,2 mg/ml salvianolinės rūgšties B kontrolinis tirpalas pagaminamas sumaišant kontrolinį mėginį su mobilią faze. Panašiu būdu taip pat pagaminamas 0,02 mg/ml salvianolinės rūgšties E kontrolinis tirpalas, 0,05 mg/ml rozmarininės rūgšties kontrolinis tirpalas ir 0,01 mg/ml litosperminės rūgšties kontrolinis tirpalas.

b. *Mėginio tirpalų paruošimas*

Į 25 ml talpos matavimo buteliuką atsveriam tiksliai 35 mg raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto. Mėginiui ištirpinti į šį buteliuką pridedama mobilios fazės. Gautas tirpalas purtant skiedžiamas mobilią faze iki 25 ml tūrio. Į 25 ml talpos matavimo buteliuką įpilama 5 ml mėginio tirpalo ir į šį buteliuką pridedama mobilios fazės iki 25 ml tūrio; gautas tirpalas purtomas, kad gerai išsimaišytų.

c. *Tyrimo metodika*

10 µl kiekvieno iš kontrolinių tirpalų ir mėginio tirpalų tiriami skysčių chromatografu.

2. Salvianolinių rūgščių nustatymas aukščiau minėtame raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakte (spektrofotometriškai)

a. *Kontrolinių tirpalų paruošimas*

20 µg/ml salvianolinės rūgšties B tirpalas pagaminamas sumaišant mėginį su acetonitrilo:vandens:fosfato rūgšties (23,5:76,5:0,02) mišiniu.

b. *Mėginio tirpalų paruošimas*

Į 50 ml talpos matavimo buteliuką atsveriamą tiksliai 25 mg raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto. Į šį buteliuką pridedama acetonitrilo:vandens:fosfato rūgšties (23,5:76,5:0,02) mišinio. Gautas tirpalas purtant praskiedžiamas šiuo mišiniu iki 25 ml tūrio. Į 50 ml talpos matavimo buteliuką įpilama tiksliai 2 ml mėginio tirpalo. Pridedama minėto mišinio iki 25 ml tūrio, gautas tirpalas purtomas, kad gerai išsimaišytų.

d. *Tyrimo metodika*

Acetonitrilo:vandens:fosfato rūgšties (23,5:76,5:0,02) mišinį imant palyginimui tirpalu, spektrofotometru išmatuojama kontrolinių tirpalų ir mėginio tirpalų sugerties reikšmės esant 288 nm bangos ilgiui (*China pharmacopoeia*, edition 1995, volume 1, appendix VA). Skaiciuojama remiantis tokia formule:

$$\text{salvianolinės rūgštys (\%)} = f(A-B) + B,$$

kurioje f yra 0,626 – koregavimo faktorius, A yra salvianolinių rūgščių kiekis, nustatytas spektrofotometriškai lyginant su salvianoline rūgštimi B, B yra salvianolinės rūgšties B kiekis, nustatytas ASSCh būdu.

3. Minėto raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto ASSCh pirštų atspaudų spektras

Nustatymo būde remiamasi (1) skyrelyje pateiktu salvianolinių rūgščių B ir E, rozmarininės rūgšties ir litosperminės rūgšties nustatymo aprašymu. Chromatogramos rašymo trukmė yra 60 minučių.

Iš visų įprastų pirštų atspaudų smailių standartine smaile pasirinkta salvianolinės rūgšties B smailė – smailė, kuri yra palyginus didelė ir turi pastovų smailės plotą. Santykinis sulaikymo laikas ir santykinis smailės plotas skaičiuojami lyginant su standartinės smailės sulaikymo laiku ir smailės plotu. Aukščiau minėto raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto pirštų atspaudai paprastai turi 5-7 smailes, dažniausiai 6 smailes. Šių 6 įprastų smailių santykiniai sulaikymo laikai yra išsidėstę tokia tvarka: 0,55-0,65 (salvianolinės rūgšties E smailė), 0,66-0,70 (rozmarininės rūgšties smailė), 0,71-0,79 (litosperminės rūgšties E smailė), 1 (salvianolinės rūgšties B smailė), 1,03-1,12, 1,21-1,30. Iš visų paprastų smailių tik salvianolinės rūgšties B smailė (standartinė smailė) turi didesnį nei 20 % atskiros smailės ploto santykį su bendru smailių plotu. Salvianolinės rūgšties B smailės plotas sudaro 57% - 87% bendro smailių ploto; jos santykinis smailės plotas yra 1. Esant 0,66-0,70 santykiniam sulaikymo laikui, rozmarininės rūgšties įprastos smailės plotas sudaro 3% - 18% bendro smailių ploto; o jos santykinis smailės plotas yra 0,03-0,25. Bendras neįprastos smailės plotas yra mažesnis nei 10% bendro smailių ploto.

Aukščiau pateiktos farmacinės kompozicijos pietinio ženšenio šaknų ekstraktas gali būti pagaminamas anksčiau pateiktais būdais, pavyzdžiui būdais, aprašytais Kinijos patente ZL1095363C, Kinijos patentinėje paraiškoje CN1352985A, Qian Tianxiang ir kt., *Foreign Medical Sciences, Plant Medicine Section*, 1997, 12(4), Tang Diguang, *The Journal of Chinese Traditional Patent Medicine*, 1990, 12(8): 5, *The Standard of Public Health Ministry of China WS3-B-3590-2001* (z). Jis taip pat gali būti pagamintas būdais, panašiais į aukščiau pateiktus su tam tikromis modifikacijomis. Jis taip pat yra randamas prekyboje, kaip antai ekstrakto, turinčio 95% (nustatyta pagal UV) pietinio ženšenio šaknų saponinų ($Rb1 \geq 30\%$, $Rg1 \geq 20\%$, $R1 \geq 15\%$, nustatyta pagal ASSCh) pavidalu.

Šis pietinio ženšenio šaknų ekstraktas turi 2% - 10% notoginzenozido R1, 2% - 6% ginzenozido Re, 15% - 40% ginzenozido Rg1, 15% - 40% ginzenozido Rb1, 5% - 12% ginzenozido Rd ir daugiau nei 70%, geriau daugiau nei 80%, pietinio ženšenio šaknų saponinų. Nepriklausomai nuo pietinio ženšenio šaknų ekstrakto pagaminimo būdo, čia naudojamas terminas "pietinio ženšenio šaknų ekstraktas" reiškia, kad

ekstraktų sudėtis patenka į nurodytas komponentų ribas; ir šiam tikslui neapdirbti ekstraktai gali būti papildomai rafinuojami, kaip antai koncentruojami, kad atitiktų reikalavimus komponentų kiekių prasme. Komponentai ir jų kiekiai gali būti charakterizuojami ir nustatomi toliau aprašytu būdu:

1. Ginzenozido Re, ginzenozido Rd, notoginzenozido R1, ginzenozido Rg1 ir ginzenozido Rb1 kiekių nustatymas pietinio ženšenio šaknų ekstrakte (ASSCh)

a. Chromatografijos sąlygos ir sistemos tinkamumo testas

Užpildas: oktadecilsilil-silikagelis; kolonėlės temperatūra: 40 °C; srauto greitis: 0,7 ml/min; detekcijos bangos ilgis: 203 nm; mobilios fazės gradientas toks:

Laikas	Vanduo	Acetonitrilas
0	70	30
10	70	30
30	10	90

b. Kontrolinių tirpalų paruošimas

0,2 mg/ml ginzenozido Re kontrolinis tirpalas yra pagaminamas sumaišant kontrolinį mėginį su metanolio. Panašiu būdu taip pat pagaminamas 0,4 mg/ml ginzenozido Rd kontrolinis tirpalas, 0,2 mg/ml ginzenozido R1 kontrolinis tirpalas ir atitinkamai 0,4 mg/ml notoginzenozido Rg1 bei ginzenozido Rb1 kontroliniai tirpalai.

c. Mėginio tirpalų paruošimas

Į 50 ml talpos matavimo buteliuką atsveriama tiksliai 20 mg pietinio ženšenio šaknų ekstrakto. Mėginiui ištirpinti į šį buteliuką pridedama mobilios fazės. Gautas tirpalas purtant vėl skiedžiamas mobilią faze iki 50 ml tūrio.

d. Tyrimo metodika

10 µl kiekvieno iš standartinių tirpalų ir mėginio tirpalų įleidžiama į ASSCh sistemą ir analizuojama. Gaunamas šio išradimo pietinio ženšenio šaknų ekstrakto ASSCh spektras.

(1). Pietinio ženšenio šaknų saponinų nustatymas aukščiau minėtame pietinio ženšenio šaknų ekstrakte (spektrofotometriškai)

(2) Pietinio ženšenio šaknų ekstrakto ASSCh pirštų atspaudų spektras Nustatymo būde remiamasi (1) skyrelyje pateiktu ginzėnozido Re, ginzėnozido Rd, ginzėnozido R1, notoginzėnozido Rg1 ir ginzėnozido Rb1 nustatymo aprašymu. Chromatogramos rašymo trukmė - 30 minučių.

Iš visų įprastų pirštų atspaudų smailių standartine smaile pasirinkta ginzėnozido Rg1 smailė, kuri yra palyginus didelė ir turi pastovų smailės plotą. Santykinis sulaikymo laikas ir santykinis smailės plotas skaičiuojami lyginant su standartinės smailės sulaikymo laiku ir smailės plotu. Aukščiau minėtas pietinio ženšenio šaknų ekstrakto pirštų atspaudų spektras paprastai turi 9-12 smailės, dažniausiai 11 smailių. Šių 11 įprastų smailių santykiniai sulaikymo laikai yra išsidėstę tokia tvarka: 0,77-0,85 (notoginzėnozido R1 smailė), 0,87-0,97 (ginzėnozido Re smailė), 1, (ginzėnozido Rg1 smailė, t.y. standartinė smailė), 2,58-2,67, 2,68-2,76, 2,77-2,81, 2,82-2,91 (ginzėnozido Rb1 smailė), 2,95-3,03, 3,05-3,13, 3,15-3,22 (ginzėnozido Rd smailė), 3,24-3,91. Iš visų įprastų smailių tik ginzėnozido Rg1 smailė ir ginzėnozido Rb1 smailė turi didesnį nei 20 % atskiros smailės ploto santykį su bendu smailių plotu. Ginzėnozido Rg1 smailės (standartinės smailės) plotas sudaro 20% - 35% bendro smailių ploto; jo santykinis smailės plotas yra 1. Ginzėnozido Rb1 smailės plotas sudaro 30% - 50% bendro smailių ploto, jo santykinis smailės plotas yra 0,85-2,50. Notoginzėnozido R1 smailės plotas sudaro 2% - 8% bendro smailių ploto, jo santykinis smailės plotas yra 0,06-0,40. Ginzėnozido Rd smailės plotas sudaro 5% - 14% bendro smailių ploto, jo santykinis smailės plotas yra 0,14-0,70. Bendras neįprastos smailės plotas yra mažesnis nei 10% bendro smailių ploto.

Aukščiau pateiktos farmacinės kompozicijos kulkšnės šaknų ekstraktas gali būti pagaminamas anksčiau pateiktais būdais, pavyzdžiui būdais, aprašytais Kinijos patento CN1096269C aprašyme, Yu Hao ir kt., *West China Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1993, 8(3): 163, Teng Xinglong ir kt., *Heilongjiang Medical Journal*, 2002, 15(5): 340, Wang Zhijie ir kt., *Journal of Zhejiang College of Traditional Chinese Medicine*, 2001, 25(5): 43. Jis taip pat gali būti pagamintas būdais, panašiais į aukščiau pateiktus su tam tikromis modifikacijomis. Jis taip pat yra randamas prekyboje, kaip antai ekstrakto, turinčio 80%-97% (nustatyta pagal UV) kulkšnės šaknų saponinų, pavidalu.

Šis kulkšnės šaknų ekstraktas turi 5 % - 15 % astragalozido I ir daugiau nei 70% kulkšnės šaknų saponinų, arba geriau daugiau nei 80% kulkšnės šaknų saponinų. Nepriklausomai nuo kulkšnės šaknų ekstrakto pagaminimo būdo, čia naudojamas terminas "kulkšnės šaknų ekstraktas" reiškia, kad ekstraktų sudėtis patenka į nurodytas komponentų ribas; ir šiam tikslui neapdirbti ekstraktai gali būti papildomai rafinuojami, kad atitiktų reikalavimus komponentų kiekių prasme.

Borneolis, naudojamas aukščiau pateiktose kompozicijose, gali būti gamtinis arba sintetinis.

Minėtoje kompozicijoje naudojamas kvapiosios dalbergijos medienos aliejus gali būti gaunamas distiliuojant kvapiosios dalbergijos medieną.

Šio išradimo kompozicija gali būti paruošiama įvairių dozuotų vaisto formų pavidalu, sumaišant su viena arba daugiau farmaciškai priimtinių pagalbinių medžiagų. Minėtos pagalbinės medžiagos yra (bet jomis neapsiribojama) krakmolos, dekstrinas, laktozė, mikrokristalinė celiuliozė (avicelis), hidroksipropilmetil-celiuliozė (HPMC), polietilenglikolis, magnio stearatas, mikrosilikagelis, ksilitolis, laktitolis, gliukozė, glicinas, D-manitolis ir panašios. Šiai farmacinei kompozicijai gali būti suteikiama tirpalų injekcijoms, tablečių, pralunguoto išsiskyrimo tablečių, dražė, granulių, miltelių injekcijoms, kapsulių, mikrogranulių ir panašios formos. Tinkamiausios yra tabletės, dražė, milteliai injekcijoms ir kapsulės. Jeigu išradimo kompozicijoms yra suteikta tirpalų injekcijoms arba miltelių injekcijoms vaisto forma, geriau, kai bendras salvinolinių rūgščių, pietinio ženšenio šaknų saponinų ir kulkšnės šaknų saponinų kiekis yra daugiau nei 80%.

Nesunku gauti žaliavas šio išradimo kompozicijoms, ir tai palengvina išradimo kompozicijų komercinę gamybą. Ši kompozicija gali būti paruošiama įvairiomis formomis pagal pageidavimus ir tokiu būdu pateikiami patogesni, efektyvūs ir aukštos kokybės kontroliuojami modernūs kiniški tradiciniai originalūs vaistai klinikiniam naudojimui.

Šiame išradime, naudojant lokalizuotos smegenų išemijos, kuri buvo sukurta uždedant geležies(III) chlorido heksahidratą vietiniu būdu ant vidurinės smegenų

arterijos, ir nustatant neurologinius simptomus bei smegenų infarkto plotą, modelį, yra palyginami išradimo kompozicijų; salvinolinių rūgščių plus pietinio ženšenio šaknų saponinų plus borneolio arba kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus; salvinolinių rūgščių plus pietinio ženšenio šaknų saponinų; salvinolinių rūgščių ir pietinio ženšenio šaknų saponinų poveikiai į cerebrinę išemiją. Rezultatai rodo, kad ši kompozicija turi žymų poveikį į cerebrinę išemiją. Jos terapinis poveikis yra daug didesnis nei vien tik salvinolinių rūgščių arba pietinio ženšenio šaknų saponinų, daug didesni nei salvinolinių rūgščių plus pietinio ženšenio šaknų saponinų ir daug didesni nei salvinolinių rūgščių plus pietinio ženšenio šaknų saponinų plus borneolio arba kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus poveikis. Rezultatai rodo, kad šio išradimo farmacinės kompozicijos, t.y. raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto plus pietinio ženšenio šaknų ekstrakto plus kulkšnies šaknų ekstrakto ir borneolio derinys arba raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto plus pietinio ženšenio šaknų ekstrakto plus kulkšnies šaknų ekstrakto ir kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus derinys turi reikšmingą sinergetinį efektą.

Trumpas figūrų aprašymas

Fig.1. Raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto ASSCh pirštų atspaudų spektras (0-60 min);

Fig.2. Pietinio ženšenio šaknų ekstrakto ASSCh pirštų atspaudų spektras (0-30 min);

Šio išradimo aprašyme visi procentai, jeigu nenurodyta kitaip, yra masės procentai.

Smulkus išradimo aprašymas

Išradimas bus geriau suprantamas remiantis pavyzdžiais, kurie aprašomi toliau. Šie pavyzdžiai yra pateikti tik iliustacijai ir nelaikoma, kad jie apriboja išradimo apimtį.

1 pavyzdys*Raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas*

Raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas buvo pagamintas pagal Kinijos patentinėje paraiškoje CN1459448A aprašytą būdą. Tokiu būdu 5 kg raudonšaknio šalavijo šaknų buvo sumalta į rupius miltus ir po to ekstrahuota 3 kartus dejonizuotu vandeniu 100 °C temperatūroje silpnai virinant. Pirmoje ekstrakcijoje pridėta 27,5 kg vandens ir šildyta 1 val; antroje ir trečioje ekstrakcijoje pridėta atitinkamai po 15 kg vandens ir šildyta 0,5 val. Ekstraktas parūgštintas 10% HCl iki pH 2, po to nufiltruotas. Filtratas supiltas į poliamidinės dervos kolonėlę (sausos dervos kiekis buvo 2/3 neapdirbto ekstrakto kiekio). Kolonėlė eliuuojama dejonizuotu vandeniu, kurio kiekis yra 5 kartus didesnis už kolonėlės tūrį, po to tokiu pačiu kiekiu 0,1% NaHCO₃ tirpalo. Surenkamas eliuatas. Parūgštinus 10% HCl iki pH 2, eliuatas užpilamas ant D₁₀₁ makroporinės absorbcinės dervos. Derva eliuuojama dejonizuotu vandeniu tol, kol eliuatas tampa neutralus. Tada kolonėlė eliuuojama 95% etanoliu ir surenkama spalvota juosta. Surinktas tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje iki išdžiūsta. Sausa medžiaga ištirpinama vandenyje ir laikoma šaldytuve per naktį. Nufiltravus per 0.3 μm mišrios celiuliozės mikroporinio filtro plėvelę, gaunamas salvinolinių rūgščių ekstraktas. Jis pašarminamas 2% NaOH tirpalu iki pH 6,0 ir tuoj pat liofilizuojamas; gaunama 221 g raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto liofilizuotų miltelių. Neapdirbto raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto medžiagos išeiga 4,4%.

Tokiu būdu gautas raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas turi salvianolinės rūgšties A, salvianolinės rūgšties B, salvianolinės rūgšties C, salvianolinės rūgšties D, salvianolinės rūgšties E, salvianolinės rūgšties G, miltionino I, rozmarininės rūgšties, litosperminės rūgšties, danshensu ir t.t. Jame minėtos salvianolinės rūgšties B yra 53,73%, salvianolinės rūgšties - 3,7%, rozmarininės rūgšties - 5,2 %, litosperminės rūgšties – 1,7% ir salvinolinių rūgščių – 83,94%. Raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto (10 gamybinių partijų vidurkis) ASSCh pirštų atspaudų spektre yra 6 paprastos smailės. Šių 6 paprastų smailių vidurkiniai santykiniai sulaikymo laikai išsidėsto tokia tvarka: 0,60 (salvianolinės rūgšties E smailė), 0,68 (rozmarininės rūgšties smailė), 0,73 (litosperminės rūgšties smailė), 1 (salvianolinės rūgšties B smailė), 1,08, 1,26. Iš visų paprastų smailių tik salvianolinės rūgšties B smailė, kuri

yra standartinė smailė, turi didesnę nei 20% atskiros smailės ploto santykį su bendu smailių plotu. Salvianolinės rūgšties B smailės plotas sudaro 72% (vidurkis) bendro smailių ploto; jos santykinis smailės plotas yra 1. Rozmarininės rūgšties smailės plotas sudaro 10% (vidurkis) bendro smailių ploto; o jos santykinis smailės plotas yra 0,14 (vidurkis). Bendras neįprastų smailių plotas yra mažesnis nei 10% bendro smailių ploto. Raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto ASSCh pirštų atspaudų spektras parodytas fig.1.

Pietinio ženšenio šaknų ekstraktas

Norimam pietinio ženšenio šaknų ekstraktui gauti, buvo papildomai rafinuoti pietinio ženšenio šaknų saponinai, kuriuos galima gauti iš prekybininkų. Gautame ekstrakto buvo ginsenozido Rb1, ginsenozido Rd, ginsenozido Re, ginsenozido Rg1, ginsenozido Rg2, ginsenozido Rg3, ginsenozido Rh1, ginsenozido Rh2, panaksitriolio, notoginsenozido R1, notoginsenozido R2, notoginsenozido R3, 20-gliuko-ginsenozido Rf. Jame ginsenozido Re yra 3,9%, ginsenozido Rg1 – 34,3%, ginsenozido Rb1 – 31,0%, ginsenozido Rd – 8,8%, notoginsenozido R1 – 6,8% ir pietinio ženšenio šaknų saponinų – 94 %. Pietinio ženšenio šaknų ekstrakto (10 gamybinių partijų vidurkis) ASSCh pirštų atspaudų spektre yra 11 paprastų smailių. Šių 11 paprastų smailių vidurkiniai santykiniai sulaikymo laikai išsidėsto tokia tvarka: 0,82 (notoginsenozido R1 smailė), 0,94 (ginsenozido Re), 1 (ginsenozido Rg1 smailė, standartinė smailė), 2,63, 2,74, 2,79, 2,85 (ginsenozido Rb1 smailė), 2,99, 3,08, 3,18 (ginsenozido Rd smailė) ir 3,28. Iš visų paprastų smailių ginsenozido Rg1 smailė ir ginsenozido Rb1 smailė turi didesnę nei 20% atskiros smailės ploto santykį su bendu smailių plotu. Ginsenozido Rg1 smailės (t.y standartinė smailė) plotas sudaro 28% (vidurkis) bendro smailių ploto, o jo santykinis smailės plotas yra 1. Ginsenozido Rb1 smailės plotas sudaro 39% (vidurkis) bendro smailių ploto, o jo santykinis smailės plotas yra 1,36 (vidurkis). Notoginsenozido R1 smailės plotas sudaro 6% (vidurkis) bendro smailių ploto, o jo santykinis smailės plotas yra 0,20 (vidurkis). Ginsenozido Rd smailės plotas sudaro 10% (vidurkis) bendro smailių ploto, o jo santykinis smailės plotas yra 0,37 (vidurkis). Bendras neįprastų smailių plotas yra mažesnis nei 10% bendro smailių ploto. Pietinio ženšenio šaknų ekstrakto ASSCh pirštų atspaudų spektras parodytas fig.2.

Kulkšnės šaknų ekstraktas

Kulkšnies šaknų ekstraktas, gautas iš prekybininkų, buvo papildomai rafinuotas. Gautame ekstrakte buvo acetilastragalozido, astragalozido I, astragalozido II, astragalozido III, astragalozido IV, izoastragalozido I, izoastragalozido II, astramembranino II, cikloastragenolio, sojasaponino I, lupeodo, β -sitosterolio, daukosterino. Jame astragalozido I buvo 9,5%, o kulkšnės šaknų ekstrakto buvo 88,9%.

Buvo gerai sumaišyta 75 mg raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto, 150 mg pietinio ženšenio šaknų ekstrakto, 75 mg kulkšnės šaknų ekstrakto (visi gauti aukščiau aprašytais būdais) ir 30 mg borneolio. Tada mišinys buvo liofilizuotas gaunant šio išradimo kompoziciją.

2 pavyzdys

100 mg raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto, 200 mg pietinio ženšenio šaknų ekstrakto, 75 mg kulkšnės šaknų ekstrakto, gautų pagal 1 pavyzdžio aprašymą, ir 30 mg kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus sumaišoma su 400 mg polietilenglikolio-6000 ir sulydoma gaunant mišinį. Tada mišinys paliekamas atšalti ir gaunama šio išradimo kompozicija.

3 pavyzdys

Gerai sumaišoma 96 mg raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto, 136 mg pietinio ženšenio šaknų ekstrakto, 70 mg kulkšnės šaknų ekstrakto, gautų pagal 1 pavyzdžio aprašymą, ir 20 mg borneolio. Tada mišinys liofilizuojamas ir gaunama šio išradimo kompozicija.

4 pavyzdys

Gerai sumaišoma 70 mg raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto, 150 mg pietinio ženšenio šaknų ekstrakto, 90 mg kulkšnės šaknų ekstrakto, gautų pagal 1 pavyzdžio aprašymą, ir 20 mg borneolio. Tada mišinys buvo liofilizuotas gaunant šio išradimo kompoziciją.

5 pavyzdys

Gerai sumaišoma 165 mg raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto, 80 mg pietinio ženšenio šaknų ekstrakto, 60 mg kulkšnės šaknų ekstrakto, gautų pagal 1 pavyzdžio aprašymą, ir 25 mg borneolio. Tada mišinys buvo liofilizuotas gaunant šio išradimo kompoziciją.

6 pavyzdys

Gerai sumaišoma 75 mg raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto, 135 mg pietinio ženšenio šaknų ekstrakto, 82 mg kulkšnės šaknų ekstrakto, gautų pagal 1 pavyzdžio aprašymą, ir 38 mg borneolio. Tada mišinys buvo liofilizuotas gaunant šio išradimo kompoziciją.

7 pavyzdys

Gerai sumaišoma 230 mg raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto, 75 mg pietinio ženšenio šaknų ekstrakto, 17 mg kulkšnės šaknų ekstrakto, gautų pagal 1 pavyzdžio aprašymą, ir 8 mg borneolio. Tada mišinys buvo liofilizuotas gaunant šio išradimo kompoziciją.

8 pavyzdys

Gerai sumaišoma 17 mg raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto, 70 mg pietinio ženšenio šaknų ekstrakto, 230 mg kulkšnės šaknų ekstrakto, gautų pagal 1 pavyzdžio aprašymą, ir 13 mg borneolio. Tada mišinys buvo liofilizuotas gaunant šio išradimo kompoziciją.

9 pavyzdys

Gerai sumaišoma 55 mg raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto, 160 mg pietinio ženšenio šaknų ekstrakto, 63 mg kulkšnės šaknų ekstrakto, gautų pagal 1 pavyzdžio aprašymą, ir 48 mg borneolio. Tada mišinys buvo liofilizuotas gaunant šio išradimo kompoziciją.

10 pavyzdys

96 mg raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto, 136 mg pietinio ženšenio šaknų ekstrakto, 70 mg kulkšnės šaknų ekstrakto, gautų pagal 1 pavyzdžio aprašymą, ir 28 mg kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus gerai sumaišoma su 400 mg polietilenglikolio-6000 ir sulydoma. Tada mišinys paliekamas atšalti ir gaunama šio išradimo kompozicija.

11 pavyzdys

70 mg raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto, 150 mg pietinio ženšenio šaknų ekstrakto, 90 mg kulkšnės šaknų ekstrakto, gautų pagal 1 pavyzdžio aprašymą, ir 20 mg kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus gerai sumaišoma su 400 mg polietilenglikolio-6000 ir sulydoma. Tada mišinys paliekamas atšalti ir gaunama šio išradimo kompozicija.

12 pavyzdys

165 mg raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto, 80 mg pietinio ženšenio šaknų ekstrakto, 60 mg kulkšnės šaknų ekstrakto, gautų pagal 1 pavyzdžio aprašymą, ir 25 mg kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus gerai sumaišoma su 400 mg polietilenglikolio-6000 ir sulydoma.. Tada mišinys paliekamas atšalti ir gaunama šio išradimo kompozicija.

13 pavyzdys

75 mg raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto, 135 mg pietinio ženšenio šaknų ekstrakto, 82 mg kulkšnės šaknų ekstrakto, gautų pagal 1 pavyzdžio aprašymą, ir 38 mg kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus gerai sumaišoma su 400 mg polietilenglikolio-6000 ir sulydoma. Tada mišinys paliekamas atšalti ir gaunama šio išradimo kompozicija.

14 pavyzdys

230 mg raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto, 75 mg pietinio ženšenio šaknų ekstrakto, 17 mg kulkšnės šaknų ekstrakto, gautų pagal 1 pavyzdžio aprašymą, ir 8 mg kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus gerai sumaišoma su 400 mg

polietilenglikolio-6000 ir sulydoma. Tada mišinys paliekamas atšalti ir gaunama šio išradimo kompozicija.

15 pavyzdys

17 mg raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto, 70 mg pietinio ženšenio šaknų ekstrakto, 230 mg kulkšnės šaknų ekstrakto, gautų pagal 1 pavyzdžio aprašymą, ir 13 mg kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus gerai sumaišoma su 400 mg polietilenglikolio-6000 ir sulydoma. Tada mišinys paliekamas atšalti ir gaunama šio išradimo kompozicija.

16 pavyzdys

55 mg raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto, 160 mg pietinio ženšenio šaknų ekstrakto, 230 mg kulkšnės šaknų ekstrakto, gautų pagal 1 pavyzdžio aprašymą, ir 48 mg kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus gerai sumaišoma su 400 mg polietilenglikolio-6000 ir sulydoma. Tada mišinys paliekamas atšalti ir gaunama šio išradimo kompozicija.

17 pavyzdys

Kruopščiai sumaišoma 75 g raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto, 135 g pietinio ženšenio šaknų ekstrakto, 96 g kulkšnės šaknų ekstrakto, gautų pagal 1 pavyzdžio aprašymą, ir 25 g borneolio, 90 g manitolio, 15 g kalcio dinatrio edato ir 15 ml distiliuoto vandens. Mišinys liofilizuojamas ir padalinamas į 1000 mėginių.

18 pavyzdys

67 g raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto (CN patentinė paraiška CN1352985A, 1 pavyzdys), 180 g pietinio ženšenio šaknų ekstrakto (šio išradimo 1 pavyzdys), 67 g kulkšnės šaknų ekstrakto (šio išradimo 1 pavyzdys) ir 16 g borneolio gerai sumaišoma su 40 g mikrokristalinės celiuliozės. Mišiniui suminkštinti pridedama 3% povidono etanolinio tirpalo. Tada mišinys perleidžiamas per 18 # sieta, gaunant granules, ir džiovinama 60 °C temperatūroje 30-45 minutes. Nuo tokiu būdu gautų granulių nuimamos šerpetos, pridedama 4 g talko ir gerai sumaišoma. Gautos granulės supilstomos į kapsules.

19 pavyzdys

Nedideliame kiekyje fiziologinio druskos tirpalo atskirai ištirpinama po 50 g raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto (pagaminto pagal Guo Ying ir kt. *The Journal of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine*, 2001, 24(4): 6 ekstrahavimo vandeniu ir nusodinimo alkoholiu metodu), 210 g pietinio ženšenio šaknų ekstrakto (Qian Tian Xiang ir kt. *Foreign Medical Sciences, Plant Medicine Section*, 1997, 12(4)), 50 g kulkšnės šaknų ekstrakto (šio išradimo pavyzdys) ir 20 g borneolio. Po to pridedamas reikiamas kiekis tween'o 80. Kiekvienas mišinys smulkiai sumalamas, ir pridėjus fiziologinio druskos tirpalo pašalinama jo spalva. Tirpalas filtruojamas sumažintame slėgyje kol tampa skaidrus ir permatomas. Filtratas surenkamas į fiziologinio druskos tirpalo turintį konteinerį. Konteineris sandariai uždaromas ir sterilizuojama verdančiame vandenyje. Tada šie trys skaidrūs tirpalai sumaišomi ir koreguojamas rūgštingumas, kad pH būtų 5. Pridedamas reikiamas fiziologinio druskos tirpalo kiekis. Kartojamas filtravimo procesas, kol gaunamas skaidrus ir permatomas tirpalas. Gaunamas norimas tirpalas injekcijoms.

20 pavyzdys

60 g raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto (CN patentinė paraiška CN1384090A, 1 pavyzdys), 80 g pietinio ženšenio šaknų ekstrakto (Tang Di Guang, *The Journal of Chinese Traditional Patent Medicine*, 1990, 12(8): 5), 165 g kulkšnės šaknų ekstrakto (1 šio išradimo pavyzdys) ir 25 g borneolio gerai sumaišoma su 40 g mikrokristalinės celiuliozės. Mišiniui suminkštinti pridedama 3% povidono etanolinio tirpalo. Tada mišinys perleidžiamas per 18 # sieta, gaunant granules, džiovinamas 60 °C temperatūroje 30-45 minutes, pridedama 4 g talko ir gerai sumaišoma. Gautos granulės presuojamos į tabletes.

21 pavyzdys

90 g raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto (CN patentinė paraiška CN1384090A, 1 pavyzdys), 150 g pietinio ženšenio šaknų ekstrakto (šio išradimo 1 pavyzdys), 82 g kulkšnės šaknų ekstrakto (šio išradimo 1 pavyzdys) ir 8 g borneolio gerai sumaišoma su 40 g mikrokristalinės celiuliozės. Mišiniui suminkštinti pridedama

3% povidono etanolinio tirpalo. Tada mišinys perleidžiamas per 18 # sieta, gaunant granules, ir džiovinama 60 °C temperatūroje 30-45 minutes. Nuo tokiu būdu gautų granulių nuimamos šerpetos, pridedama 4 g talko ir gerai sumaišoma.

22 pavyzdys

85 g raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto (CN patentinė paraiška CN1384090A, 1 pavyzdys), 135 g pietinio ženšenio šaknų ekstrakto (šio išradimo 1 pavyzdys), 80 kulkšnės šaknų ekstrakto (Teng Xing Long ir kt. *Hei Long Jiang Medical Journal*, 2002, 15(5): 340) ir 30 g borneolio gerai sumaišoma su 700 g polietilenglikolio-6000 ir sulydoma. Tada lašinama į žemos temperatūros skystą parafiną, išrenkami žirneliai, o žemos temperatūros parafinas pašalinamas.

23 pavyzdys

17 g raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto (CN patentinė paraiška CN1384090A, 1 pavyzdys), 280 g pietinio ženšenio šaknų ekstrakto (šio išradimo 1 pavyzdys), 17 kulkšnės šaknų ekstrakto (šio išradimo 1 pavyzdys, (ekstrakcija: Yu Hao ir kt. *West China Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1993, 8(3):163); rafinavimas: Teng Xing Long ir kt. *Hei Long Jiang Medical Journal*, 2002, 15(5): 340) ir 16 g borneolio gerai sumaišoma su 700 g polietilenglikolio-6000 ir sulydoma. Tada lašinama į žemos temperatūros skystą parafiną, išrenkami žirneliai, o žemos temperatūros parafinas pašalinamas.

24 pavyzdys

67 g raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto (CN patentinė paraiška CN1352985A, 1 pavyzdys), 180 g pietinio ženšenio šaknų ekstrakto (šio išradimo 1 pavyzdys), 67 g kulkšnės šaknų ekstrakto (šio išradimo 1 pavyzdys) ir 16 g kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus gerai sumaišoma su 40 g mikrokristalinės celiuliozės. Mišiniui suminkštinti pridedama 3% povidono etanolinio tirpalo. Tada mišinys perleidžiamas per 18 # sieta, gaunant granules, ir džiovinama 60 °C temperatūroje 30-45 minutes. Nuo tokiu būdu gautų granulių nuimamos šerpetos, pridedama 4 g talko ir gerai sumaišoma. Gautos granulės supilstomos į kapsules.

25 pavyzdys

60 g raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto (CN patentinė paraiška CN1384090A, 1 pavyzdys), 80 g pietinio ženšenio šaknų ekstrakto (Tang Di Guang, *The Journal of Chinese Traditional Patent Medicine*, 1990, 12(8): 5), 165 g kulkšnės šaknų ekstrakto (šio išradimo 1 pavyzdys) ir 25 g kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus gerai sumaišoma su 40 g mikrokristalinės celiuliozės. Mišiniui suminkštinti pridedama 3% povidono etanolinio tirpalo. Tada mišinys perleidžiamas per 18 # sieta, gaunant granules, ir džiovinama 60 °C temperatūroje 30-45 minutes. Nuo tokiu būdu gautų granulių nuimamos šerpetos, pridedama 4 g talko ir gerai sumaišoma. Gautos granulės presuojamos į tabletes.

26 pavyzdys

90 g raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto (CN patentinė paraiška CN1384090A, 1 pavyzdys), 150 g pietinio ženšenio šaknų ekstrakto (šio išradimo 1 pavyzdys), 82 g kulkšnės šaknų ekstrakto (šio išradimo 1 pavyzdys) ir 8 g kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus gerai sumaišoma su 40 g mikrokristalinės celiuliozės. Mišiniui suminkštinti pridedama 3% povidono etanolinio tirpalo. Tada mišinys perleidžiamas per 18 # sieta, gaunant granules, ir džiovinama 60 °C temperatūroje 30-45 minutes. Nuo tokiu būdu gautų granulių nuimamos šerpetos, pridedama 4 g talko ir gerai sumaišoma. Nuo gautų granulių dar kartą nuimamos šerpetos ir fasuojama.

27 pavyzdys

85 g raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto (CN patentinė paraiška CN1384090A, 1 pavyzdys), 135 g pietinio ženšenio šaknų ekstrakto (šio išradimo 1 pavyzdys), 80 kulkšnės šaknų ekstrakto (Teng Xing Long ir kt. *Hei Long Jiang Medical Journal*, 2002, 15(5): 340) ir 30 g kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus gerai sumaišoma su 700 g polietilenglikolio-6000 ir sulydoma. Tada lašinama į žemos temperatūros skystą parafiną, išrenkami žirneliai, o žemos temperatūros parafinas pašalinamas.

28 pavyzdys

17 g raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto (CN patentinė paraiška CN1384090A, 1 pavyzdys), 280 g pietinio ženšenio šaknų ekstrakto (1 šio išradimo pavyzdys), 17 kulkšnės šaknų ekstrakto (1 šio išradimo pavyzdys, ekstrakcija: Yu Hao ir kt. *West China Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1993, 8(3):163); rafinavimas: Teng Xing Long ir kt. *Hei Long Jiang Medical Journal*, 2002, 15(5): 340) ir 16 g kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus gerai sumaišoma su 700 g polietilenglikolio-6000 ir sulydoma. Tada lašinama į žemos temperatūros skystą parafiną, išrenkami žirneliai, o žemos temperatūros parafinas pašalinamas.

1 eksperimentas – Šio išradimo farmacinių kompozicijų poveikis į lokalizuotą smegenų išemiją bandyme su žiurkėmis

1. Medžiagos

a. Gyvūnai: Sprague-Dawley (SD) žiurkių patinėliai, sveriantys 180-200 gramų, kokybės kontrolės sertifikato numeris SCXK(Beijing) 2002-0003, buvo gauti iš Beijing Weitong Lihua Experimental Animal Technology Co., Limited.

b. Testuojami vaistai ir cheminiai agentai:

Testuojami vaistai: šio išradimo 1 pavyzdyje ir 2 pavyzdyje gautos kompozicijos; šio išradimo 1 pavyzdžio raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas; šio išradimo 1 pavyzdžio pietinio ženšenio šaknų ekstraktas; šio išradimo 1 pavyzdžio kulkšnės šaknų ekstraktas; kvapiosios dalbergijos medienos aliejus ir borneolis. XUESAITONG (prekės ženklas) buvo gautas iš prekybininkų, pagaminta Qunming Pharmaceutical Co., Limited, gamybinės partijos numeris 2002092203.

Cheminis agentas: 2,3,5-trifeniltetrazolio chloridas (TTC), gelsvi milteliai, Beijing Mashu Fine Chemical Co., Limited produktas, gamybinės partijos numeris 011102.

c. Eksperimento prietaisai: XTT stereoskopinis mikroskopas, Yunnan Optical Instrument Factory produktas; AEG-220 modelio elektroninės analitinės svarstyklės, Japonijos Shimadzu Corporation produktas; 307-6 stalinis dantų gydymo prietaisų vežimėlis, Shanghai Dental Medical Instrument Factory

produktas; HZQ-C oro vonios vibratorius, Harbin Dongming Medical Instrument Factory produktas.

2. Metodai ir rezultatai

- a. Grupavimas ir tiriamųjų produktų įvedimas: Gyvūnai buvo atsitiktinai sugrupuoti pagal jų kūno masę. Testuojami tiriamieji produktai visų grupių gyvūnams buvo įvedami per poliežuvinę veną praėjus 30 minučių po operacijos. Testuojami tiriamieji produktai taip pat buvo įvedami intraperitoninių injekcijų būdu praėjus 2 valandoms ir 23 valandoms po operacijos. Visi produktai buvo skiedžiami fiziologiniu druskos tirpalu iki norimos koncentracijos. Injekcijų kiekis buvo 0,4 ml/100 g kūno masės.
- b. Vidurinės smegenų arterijos embolijos modelis: Žiurkės buvo anestezuojamos įvedant minėtą 10% chloralio hidrato tirpalą (350 mg/kg) intraperitoniniu būdu ir pritvirtinamos ant dešiniojo šono. Padaromas 1,5 cm ilgio lenktas pjūvis nuo vidurinio taško tarp išorinio kairiosios akies kampo ir kairiojo išorinio klausos kanalo. Nupjaunamas ir pašalinamas smilkininis raumuo, atidengiamas smilkinio kaulas ir po stereoskopiniu mikroskopu atveriamas 2,5 mm skersmens kaulo langelis padėtyje, esančioje ant skruostikaulio ir smilkinkaulio žvyno sujungimo, ir yra tik 1 mm atstumu nuo sąnario iš burnos pusės. Išvalomos lūženos ir atidengiama vidurinė smegenų arterija (kuri yra tarp uoslės pluošto ir vidinės smegenų venos). Plotui apie kraujagyslę apsaugoti uždedamas nedidelis plastiko gabaliukas. Ant šio vidurinės smegenų arterijos segmento uždedamas nedidelis kiekinio filtro popieriaus gabaliukas, sumirkytas 10 μ l 50% geležies(III) chlorido; po 30 min. filtro popierius nuimamas, aplinkiniai audiniai plaunami fiziologiniu druskos tirpalu, o pjūvis susiuvamas sluoksniais. Žiurkės sugrąžinamos į narvą ir į normalias gyvenimo sąlygas. Palaikoma 24 °C kambario temperatūra.
- c. Neurologinių simptomų vertinimo kriterijai
Elgsenos vertinimai buvo vykdomi praėjus 24 valandoms po operacijos. Vertinimo kriterijai buvo tokie: (1). Stebimas priekinių galūnių lankstumas, pakėlus žiurkės už uodegos; bus imama 0 taškų, jei abi priekinės galūnės ištiesiamos simetriškai į priekį, 1 taškas, jei yra sulenkimas per petį,

sulenkimas per alkūnę ir (arba) priekinės galūnės peties susukimas į priešingą nuo operuotos vietos pusę. (2). Žiurkė padedama ant plokščio paviršiaus, stumiami abu pečiai į priešingas puses ir tikrinamas pasipriešinimas; imama 0 taškų, jei pasipriešinimas yra vienodas ir stiprus abiejose pusėse, 1 taškas, jei pasipriešinimas priešingoje nuo operuotos vietos pusėje sumažėjęs. (3) Padedamos žiurkės priekinės galūnės ant metalinio tinklelio ir stebimas raumenų įtempimas; imama 0 taškų, jei raumenų įtempimas yra vienodas ir stiprus abiejose pusėse, 1 taškas, jei raumenų įtempimas priekinės galūnės, esančios priešingoje nuo operuotos vietos pusėje, sumažėjęs. (4). Imamas 1 taškas, jei pakėlus žiurkę už uodegos, ji pastoviai sukasi į priešingą nuo operacijos vietos pusę. Remiantis aukščiau aprašytais vertinimo kriterijais bendras taškų skaičius yra 4 taškai. Kuo didesnis taškų skaičius, tuo didesnis elgsenos sutrikimas.

d. Smegenų infarkto dydžio nustatymas

[vertinus elgseną, nupjaunamos žiurkių galvos. Išimamos smegenys. Išmetama uoslės stormuo, smegenėlės ir apatinis smegenų kamienas, likusios smegenys strėliška supjaustomos į 5 dalis. Šios 5 smegenų dalys įmerkiamos į TCC dažo tirpalą (5-se ml dažo tirpalo yra 1,5 ml 4% TCC, 0,1 ml 1M K_2HPO_4 ir pridėta distiliuoto vandens iki žymės), inkubuojamos 37 °C temperatūroje tamsoje 30 minučių, smegenų dalys perkeliamos į 10% formaldehido tirpalą ir laikomos tamsoje 24 val. Nudažius, neišeminis plotas yra rausvai rožinės spalvos, o išeminis – baltos. Baltos spalvos smegenų gabaliukų audiniai kruopščiai išpjaunami ir pasveriami. Infarktinių audinių masės procentai nuo visų smegenų ir pakenktos smegenų pusės masės laikomi smegenų infarkto laipsniu.

d. Rezultatai:

1 lentelė. Šio išradimo kompozicijų ir ekstraktų poveikis į neurologinius simptomus bandyme su žiurkėmis (MCAO) ($\bar{x} \pm s$)

Grupės	Dozė (mg/kg kūno masės)	Gyvū nų skaiči us	Neurologinių simptomų taškų skaičius po 6 val.	Neurologinių simptomų taškų skaičius po 24 val
Šio išradimo 1 pavyzdžio farmacinė kompozicija (Rau- donšaknio šalavijo šaknų ekstraktas pietinio ženšenio šaknų ekstraktas + kulkšnės šaknų ekstraktas + borneolis)	5+10+5 +2	10	1.22±0.41** ## &&@	1.07±0.59** ## && @
2 pavyzdžio farmacinė kompozicija (Raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas pietinio ženšenio šaknų ekst- raktas + kulkšnės šaknų eks- traktas + kvapiosios dalber- gijos medienos aliejus)	5+10+5 +2	10	1.32±0.45** ## &&@	1.13±0.56** ## && @
Salvinolinės rūgštys + pietinio ženšenio šaknų saponinai + borneolis	6+12+2	10	1.68±0.43** ## &	1.61±0.63** ## &
Salvinolinės rūgštys+pietinio ženšenio šaknų saponinai	6.7+13. 3	10	2.14±0.60** #	2.14±0.59** #
Salvinolinės rūgštys	20	10	2.95±0.67*	2.57±0.42*
Pietinio ženšenio šaknų saponinai	20	10	2.65±0.32*	2.52±0.51*
XUESAITONG	20	10	2.65±0.37*	2.56±0.54*
Kontrolinė grupė		10	3.22±0.42	3.04±0.53

Pastabos: * P<0.05, ** P<0.01, lyginant su kontroline grupe; # P<0.05, ## P<0.01,

lyginant su salvinolinių rūgščių grupe arba pietinio ženšenio šaknų saponinų grupe; $&P<0.05$, $&&P<0.01$, lyginant su salvinolinių rūgščių + pietinio ženšenio šaknų saponinų grupe; @ $P<0.05$ lyginant su salvinolinių rūgščių + pietinio ženšenio šaknų saponinų + borneolio grupe.

MCAO – vidurinės galvos smegenų arterijos okliuzija

2 lentelė. Šio išradimo kompozicijų ir ekstraktų poveikis į smegenų infarkto plotą bandyme su žiurkėmis (MCAO) ($\bar{x} \pm s$)

Grupės	Dozė (mg/kg kūno masės)	Gyvū nų skaiči us	Smegenų infarktas/visos smegenys. (%)	Smegenų infarktas/pakenkt a smegenų pusė (%)
Šio išradimo 1 pavyzdžio farmacinė kompozicija (Rau- donšaknio šalavijo šaknų ekst- raktas pietinio ženšenio šaknų ekstraktas + kulkšnės šaknų ekstraktas + borneolis)	5+10+5 +2	10	1.28±0.74** ## && @	2.57±1.41** ## && @
2 pavyzdžio farmacinė kom- pozicija (Raudonšaknio šala- vijo šaknų ekstraktas pietinio ženšenio šaknų ekstraktas + kulkšnės šaknų ekstraktas + kvapiosios dalbergijos medie- nos aliejus)	5+10+5 +2	10	1.34±0.69** ## && @	2.61±1.50** ## && @
Salvinolinės rūgštys+pietinio ženšenio šaknų saponinai + borneolis	6+12+2	10	1.66±0.69** ## &	3.37±1.30** ## &
Salvinolinės rūgštys+pietinio ženšenio šaknų saponinai	6.7+13. 3	10	2.32±0.84** #	4.61±1.80** #
Salvinolinės rūgštys	20	10	3.21±0.86*	6.41±1.76*

Pietinio ženšenio šaknų saponinai	20	10	3.02±1.21*	5.99±2.33*
XUESAITONG	20	10	2.99±1.11*	5.98±2.23*
Kontrolinė grupė		10	4.33±0.81	8.69±1.59

Pastabos: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, lyginant su kontroline grupe; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, lyginant su salvinolinių rūgščių grupe arba pietinio ženšenio šaknų saponinų grupe; & $P < 0.05$, && $P < 0.01$, lyginant su salvinolinių rūgščių + pietinio ženšenio šaknų saponinų grupe; @ $P < 0.05$ lyginant su salvinolinių rūgščių + pietinio ženšenio šaknų saponinų + borneolio grupe.

1 ir 2 lentelių rezultatai rodo, kad visi tirtieji vaistai turi žymų poveikį prieš galvos smegenų išemiją. Iš visų vaistų žymų terapinį poveikį duoda šio išradimo 1 pavyzdžio kompozicija (raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas, pietinio ženšenio šaknų ekstraktas, kulkšnės ekstraktas ir borneolis) ir šio išradimo 2 pavyzdžio kompozicija (raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas, pietinio ženšenio šaknų ekstraktas, kulkšnės ekstraktas ir kvapiosios dalbergijos medienos aliejus). Įvedant tik salvinolines rūgštis arba pietinio ženšenio šaknų saponinus, gaunamas panašus poveikis, kaip ir įvedant XUESAITONG (prekės pavadinimas, teigiamos kontrolės vaistas); salvinolinių rūgščių plius pietinio ženšenio saponinų plius borneolio derinio terapinis poveikis yra geresnis nei salvinolinių rūgščių plius pietinio ženšenio saponinų, arba vien tik salvinolinių rūgščių, arba vien tik pietinio ženšenio saponinų, arba XUESAITONG (prekės pavadinimas), bet yra blogesnis nei šio išradimo 1 pavyzdžio kompozicijos ir šio išradimo 2 pavyzdžio kompozicijos.

Šiame išradime, naudojant eksperimentinį širdies infarkto modelį bandyme su žiurkėmis ir ekstrakorporinės perfuzijos metodu, palyginamas šio išradimo farmacinių kompozicijų, salvinolinių rūgščių plius pietinio ženšenio šaknų saponinų plius borneolio arba kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus, salvinolinių rūgščių plius pietinio ženšenio šaknų saponinų, salvinolinių rūgščių ir pietinio ženšenio šaknų saponinų poveikis prieš miokardo išemiją. Rezultatai rodo, kad šio išradimo farmacinės kompozicijos turi žymų poveikį prieš miokardo išemiją. Jų terapinis poveikis yra geresnis nei poveikis, gaunamas naudojant vien tik salvinolines rūgštis

arba pietinio ženšenio šaknų saponinus, stipresnis nei poveikis, gaunamas naudojant salvinolines rūgštis plius pietinio ženšenio šaknų saponinus ir geresnis nei salvanolinių rūgščių plius pietinio ženšenio šaknų saponinų plius borneolio arba kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus poveikį. Rezultatai rodo, kad šio išradimo farmacinės kompozicijos, t.y. raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas plius pietinio ženšenio šaknų ekstraktas plius kulkšnės šaknų ekstraktas ir borneolis arba raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas plius pietinio ženšenio šaknų ekstraktas plius kulkšnės šaknų ekstraktas ir kvapiosios dalbergijos medienos aliejus, (keturi iš šių komponentų) turi stiprų sinergetinį veikimą.

2 eksperimentas – Šio išradimo farmacinių kompozicijų poveikio prieš miokardo išemiją tyrimai

1. Grupė ir tiriamųjų produktų įvedimas: 70 Wistar žiurkių patinėlių, sveriančių $258,0 \pm 24,6$ gramų, buvo atsitiktinai padalinta į septynias vaisto įvedimo grupes pagal jų masę: fiziologinis tirpalas kaip kontrolė, XUESAITONG, salvinolinės rūgštys, pietinio ženšenio saponinai, salvinolinės rūgštys plius pietinio ženšenio saponinai, šio išradimo 1 pavyzdžio farmacinės kompozicijos ir šio išradimo 2 pavyzdžio farmacinės kompozicijos. Visi tiriamieji vaistai buvo praskiedžiami fiziologiniu tirpalu iki reikiamų koncentracijų; visi tiriamieji vaistai buvo suleidžiami į uodegos veną imant 4 ml/kg dozę.

2. Metodas

a. Eksperimentinis miokardo infarkto modelis bandyme su žiurkėmis: Žiurkės buvo anestezuojamos natrio pentobarbitalio (45 mg/kg) tirpalu suleidžiant į pilvaplėvę, įtvirtinamos aukštiekninkoje padėtyje, įstatomas trachėjos vamzdelis ir išilgai kairiąją krūtinkaulio pusę padaromas 2 cm ilgio pjūvis. Atidarius krūtinės ertmę, išpjaunamas trečias ir ketvirtas šonkaulis per jo kremzlinę dalį šalia krūtinkaulio, kvėpavimas palaikomas dirbtinio kvėpavimo aparatu (ventiliacijos tūris 2 ml/100 g, 50 kartų/min.). Atveržiama perikardinė membrana ir apnuoginama širdis, po kairiąją žemyn einančia vainikine širdies arterija padedamas raištis perrišimui ir užrašoma standartinė II jungiamųjų laidų elektrokardiograma. Palaikoma 10 minučių, po to perrišama kairioji žemyn einanti vainikinė širdies arterija ir uždaroma krūtinės ertmė. Švirkštu

išsiurbiamos išsiskyrusios medžiagos iš gerklų, ir žiurkėms leidžiama kvėpuoti pačioms. Praėjus 15 minučių po vainikinės arterijos perrišimo, per veną suleidžiami tiriamieji vaistai. Praėjus 4 valandoms po vainikinės arterijos perrišimo, išimama širdis, išpjauinama širdies dalis žemiau perrišimo raiščio, supjaustoma į 5 gabaliukus ir šie gabaliukai dažomi nitrotetrazolio mėliu (NBT). Apskaičiuojamas miokardo infarkto plotas procentais nuo skilvelių ploto, o taip pat ir nuo viso širdies ploto ir analizuojama panaudojant statistikinį metodą (t-testą).

- b. Izoliuotos širdies, per kurią leidžiamas skystis (Langendorff), eksperimentas: aprašytas "Experimental Methodology of Pharmacology" (edited by Shuyun Xu etc., People Health Press, third edition, January 2002).

3. Rezultatai

- a. Poveikis į miokardo infarkto plotą bandyme su žiurkėmis parodytas 3 lentelėje.

3 lentelė. Šio išradimo farmacinių kompozicijų ir ekstraktų poveikis į miokardo infarkto plotą bandyme su žiurkėmis (MCAO) ($\bar{x} \pm s$)

Grupės	Dozė (mg/kg kūno masės)	Gyvū nų skaiči us	Infarkto plotas/skilvelių plotas. (%)	Infarkto plotas/visa širdis. (%)
Šio išradimo 1 pavyzdžio farmacinė kompozicija (Raudonšaknio šalavijo šak- nų ekstraktas + pietinio žen- šenio šaknų ekstraktas + kulkšnės šaknų ekstraktas + borneolis)				
	5+10+5+ 2	10	12.53±4.57** ## &&@	10.96±3.35** ## &&@

2 pavyzdžio farmacinė kompozicija (Raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas+ pietinio ženšenio šaknų ekstraktas + kulkšnės šaknų ekstraktas + kvapiosios dalbergijos medienos aliejus)

Salvinolinės rūgštys + pietinio ženšenio šaknų saponinai + borneolis

Salvinolinės rūgštys + pietinio ženšenio šaknų saponinai

Salvinolinės rūgštys

Pietinio ženšenio šaknų saponinai

XUESAITONG

Kontrolinė grupė

5+10+5+
2

10

12.62±4.49** ##
&&@

11.01±3.42** ##
&&@

6+12+2

10

16.72±6.43** ## &

13.15±4.16** ## &

6.7+13.3

10

20.51±6.58** #

14.03±5.18** #

20

10

24.08±8.56*

18.11±4.49*

20

10

25.97±4.65*

21.03±3.82*

20

10

25.02±5.72*

19.64±4.71*

10

33.67±7.85

26.48±5.11

Pastabos: * P<0.05, ** P<0.01, lyginant su kontroline grupe; # P<0.05, ## P<0.01, lyginant su salvinolinių rūgščių grupe arba pietinio ženšenio šaknų saponinų grupe; &P<0.05, &&P<0.01, lyginant su salvinolinių rūgščių + pietinio ženšenio šaknų saponinų grupe; @ P<0.05 lyginant su salvinolinių rūgščių + pietinio ženšenio šaknų saponinų + borneolio grupe.

b. Poveikis į srauto vainikinėje arterijoje tūrij ir širdies susitraukimų dažnį bandyme su jūrų kiaulytės izoliuota širdimi parodytas 4 lentelėje.

4 lentelė. Šio išradimo kompozicijų ir ekstraktų poveikis į srauto vainikinėje arterijoje tūrį ir širdies susitraukimų dažnį bandyme su jūrų kiaulytės izoliuota širdimi ($\bar{x} \pm s$)

Grupės	Dozė (mg/kg kūno masės)	Gyvūnų skaičius	Vainikinės arterijos srauto tūrio didėjimo reikšmė (ml/min)	Širdies susitraukimų skaičiaus mažėjimo reikšmė (tvinksniai/min)
Šio išradimo 1 pavyzdžio farmacinė kompozicija (Raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas + pietinio ženšenio šaknų ekstraktas + kulkšnės šaknų ekstraktas + borneolis)	5+10+5+2	10	16.67±1.74 ** && #	40±14** && #
2 pavyzdžio farmacinė kompozicija (Raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas + pietinio ženšenio šaknų ekstraktas + kulkšnės šaknų ekstraktas + kvapiosios dalbergijos medienos aliejus)	5+10+5+2	10	16.76±1.68 ** && #	41±15** && #
Salvinolinės rūgštys + pietinio ženšenio šaknų saponinai + borneolis	6+12+2	10	14.85±1.76 ** &	32±12** &

Salvinolinės rūgštys		10		
+ pietinio ženšenio šaknų saponinai	6.7+13.3		11.34±2.24 *	21±9*
Salvinolinės rūgštys	20	10	7.91±1.36	9±4
Pietinio ženšenio šaknų saponinai	20	10	8.88±1.51	10±5
XUESAITONG	20	10	8.82±1.11	10±4

Pastabos: * $P<0.05$, ** $P<0.01$, lyginant su kontroline grupe; salvinolinių rūgščių grupė arba pietinio ženšenio šaknų saponinų grupė arba XUESAITONG; & $P<0.05$, && $P<0.01$, lyginant su salvinolinių rūgščių + pietinio ženšenio šaknų saponinų grupe; # $P<0.05$ lyginant su salvinolinių rūgščių + pietinio ženšenio šaknų saponinų + borneolio grupe.

3 ir 4 lentelių rezultatai rodo, kad visi tirtieji vaistai turi žymų poveikį prieš miokardo išemiją. Iš visų vaistų geriausią terapinį poveikį parodė šio išradimo 1 pavyzdžio kompozicija (raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas, pietinio ženšenio šaknų ekstraktas, kulkšnės ekstraktas ir borneolis) ir šio išradimo 2 pavyzdžio kompozicija (raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas, pietinio ženšenio šaknų ekstraktas, kulkšnės ekstraktas ir kvapiosios dalbergijos medienos aliejus). Įvedant tik salvinolines rūgštis arba pietinio ženšenio šaknų saponinus, gaunamas panašus poveikis, kaip ir įvedant XUESAITONG (teigiamos kontrolės vaistas); salvinolinių rūgščių plus pietinio ženšenio saponinų plus borneolio derinio terapinis poveikis yra geresnis nei salvinolinių rūgščių plus pietinio ženšenio saponinų arba vien tik salvinolinių rūgščių, arba vien tik pietinio ženšenio saponinų, arba XUESAITONG, bet yra blogesnis nei šio išradimo 1 pavyzdžio farmacinės kompozicijos ir šio išradimo 2 pavyzdžio farmacinės kompozicijos.

Išradimo apibrėžtis

1. Farmacinė kompozicija, apimanti
raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktą,
pietinio ženšenio šaknų ekstraktą,
kulkšnės šaknų ekstraktą ir
borneolio arba kvapiosios dalbergijos medienos aliejų.
2. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad apima
5,0% - 70,0% raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto,
10,0% - 85,0 % pietinio ženšenio šaknų ekstrakto,
5,0% - 70,0% kulkšnės šaknų ekstrakto ir
1,0% - 15,0% borneolio arba kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus.
3. Kompozicija pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad apima
15,0% - 50,0% raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto,
25,0% - 65,0 % pietinio ženšenio šaknų ekstrakto,
15,0% - 50,0% kulkšnės šaknų ekstrakto ir
2,0% - 12,0% borneolio arba kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus.
4. Kompozicija pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad apima
20,0% - 30,0% raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto,
30,0% - 55,0 % pietinio ženšenio šaknų ekstrakto,
20,0% - 30,0% kulkšnės šaknų ekstrakto ir
4,0% - 10,0% borneolio arba kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus.
5. Kompozicija pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad apima
23,0% raudonšaknio šalavijo šaknų ekstrakto,
45,0 % pietinio ženšenio šaknų ekstrakto,
23% kulkšnės šaknų ekstrakto ir
9% borneolio arba kvapiosios dalbergijos medienos aliejaus.
6. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4 arba 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad
minėtas raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas apima 45% - 70% salvianolinės
rūgšties B, 2% - 10% salvianolinės rūgšties E, 4% - 20% rozmarininės rūgšties , 1% -
10% litosperminės rūgšties ir daugiau nei 70% salvinolinių rūgščių, minėtas pietinio
ženšenio šaknų ekstraktas apima 2% - 10% notoginzenozido R1, 2% - 6%

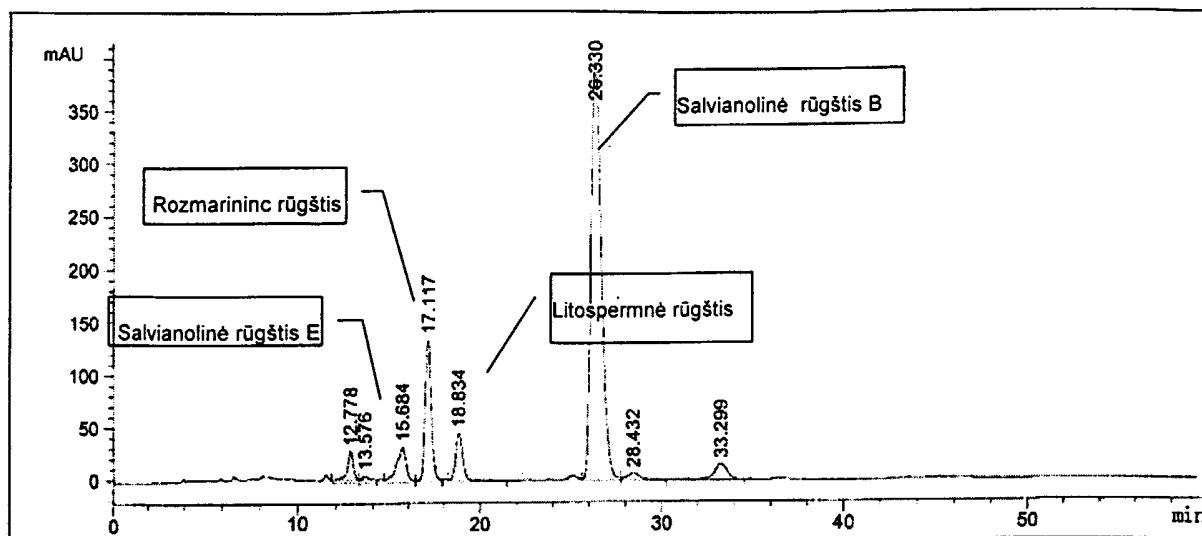
ginzenozido Re, 15% - 40% ginzenozido Rg1, 15% - 40% ginzenozido Rb1, 5% - 12% ginzenozido Rd ir daugiau nei 70% pietinio ženšenio šaknų saponinų, o minėtas kulkšnės šaknų ekstraktas apima 5% - 15% astragalozido I ir daugiau nei 70% kulkšnės šaknų saponinų.

7. Kompozicija pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad minėtas raudonšaknio šalavijo šaknų ekstraktas apima daugiau nei 80% salvinolinių rūgščių, minėtame pietinio ženšenio šaknų ekstraktas apima daugiau nei 80% pietinio ženšenio šaknų saponinų, o minėtas kulkšnės šaknų ekstraktas apima daugiau nei 80% kulkšnės šaknų saponinų.

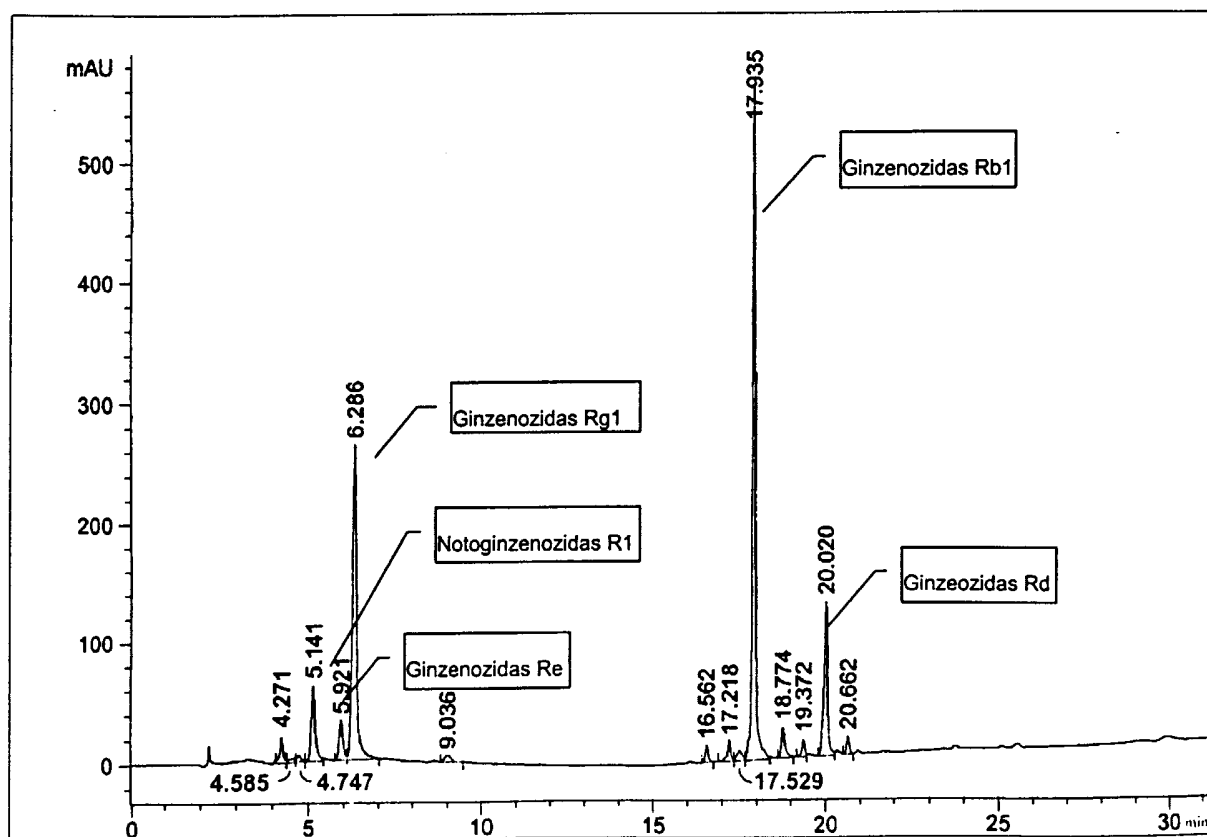
8. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4 arba 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad ji yra tirpalas injekcijoms, tabletės, uždelsto atpalaidavimo tabletės, dražė, granulės, milteliai injekcijoms, kapsulės arba mikrogranulės.

9. Kompozicija pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad ji yra tirpalas injekcijoms arba milteliai injekcijoms.

10. Kompozicijos pagal bet kurį iš 1 – 9 punktų panaudojimas vaisto, skirto širdies kraujagyslių ir galvos smegenų kraujagyslių ligoms gydyti, gamybai.



1 figūra



2 figūra