

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **2023 508**
(22) Paraiškos padavimo data: **2023-02-08**
(41) Paraiškos paskelbimo data: **2024-08-12**
(45) Patento paskelbimo data: **2024-10-25**

(73) Patento savininkas:
YUNNAN BIOVALLEY PHARMACEUTICAL CO., LTD.,
No. 999, Bio Valley Street, Majinpu New District, High
tech Zone, 650500 Kunming, Yunnan, CN
Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese
Academy of Medical Sciences & Peking Union
Medical College, No.1 Tiantan Xili, Dongcheng
District, 100050 Beijing, CN

(72) Išradėjas:
Yanhe LIN, CN
Jiandong JIANG, CN
Lulu WANG, CN

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Vitalija BANAITIENĖ, 55, UAB TARPINĖ,
A.P.Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Geriamasis preparatas, apimantis *Erigeron breviscapus* ekstraktą, ir geriamojo preparato gamybos būdas bei panaudojimas

(57) Referatas:

Šis išradimas yra susijęs su geriamuoju preparatu, kurio sudėtyje yra *Erigeron breviscapus* ekstrakto, ir geriamojo preparato gamybos būdu bei panaudojimu. Geriamasis preparatas apima įprastas geriamąsias dozavimo formas, tokias kaip kapsulės, tabletės, geriamasis skystis, lašinamosios piliulės arba granulės. Pagal šiame išradime pateiktą gamybos būdą yra pilnai panaudojamas *Erigeron breviscapus* sudėtyje esantis kofeino rūgšties esterio ingredientas, ir sumažėja kitų kenksmingų ir neveiksmingų medžiagų kiekis; be to, breviscapinas ir kofeino rūgšties esteris gali sudaryti druskas, todėl pagerėja vaisto poveikis, kepenys yra apsaugomos, gali būti sumažinti masės padidėjimas, riebalų kiekio kraujyje padidėjimas, trombocitų agregacijos ir krešėjimo sutrikimai, kuriuos sukelia riebi dieta, ir pateikiamas patogesnis, veiksmingesnis ir kokybiškai kontroliuojamas šiuolaikinis kinų vaistas, kurį galima taikyti klinikinėje praktikoje.

TECHNIKOS SRITIS

Šis išradimas yra susijęs su breviskapino ir kofeino rūgšties esterio arba jo druskos gamybos būdu ir panaudojimu, ypač panaudojimu vaistams, skirtiems gydyti ligoms, susijusioms su medžiagų apykaita, tokioms kaip hiperlipidemija, hipertenzija, diabetas, nutukimas ir nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga, ir širdies ir kraujagyslių bei smegenų kraujagyslių ligoms, ir panaudojimu gamybai vaistų, skirtų gydyti trombocitų agregacijai ir krešėjimo disfunkcijai, kurias sukelia ligos, susijusios su medžiagų apykaita.

TECHNIKOS LYGIS

Pastaraisiais metais spartėjant gyventojų senėjimui, gilėjant urbanizacijai ir laipsniškiems gyvenimo būdo pokyčiams, ligų spektre taip pat įvyko reikšmingų pokyčių. Su medžiagų apykaita susijusios ligos, tokios kaip hipertenzija, hiperlipidemija, nutukimas ir diabetas yra plačiai paplitusios, ir todėl taip sparčiai didėja su tuo susijęs sergamumas širdies ir kraujagyslių bei smegenų kraujagyslių ligomis.

Erigeron breviscapus yra džiovinta *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand.-Mazz, priklausančios *Compositae* šeimai, žolė, aitraus, šiek tiek kartoko bei šildančio pobūdžio. *Erigeron breviscapus* atlieka šalčio išsklaidymo, išorinio sindromo palengvinimo, vėjo ir drėgmės išstūmimo, kraujotakos skatinimo, siekiant pašalinti kraujo stazę, kolateralių gilinimo ir skausmo palengvinimo funkcijas, ir yra vartojama nuo peršalimo, galvos skausmo, reumatinio skausmo, paralyžiaus, sukulto smegenų kraujotakos sutrikimo (Nacionalinis Kinijos žolelių medicinos rinkinys). *Erigeron breviscapus* gali būti naudojama viena kaip vaistas. Rinkoje žinomi vaistai įvairiais pavadinimais apima *Erigeron breviscapus* injekcijas, *Erigeron breviscapus* kapsules, *Erigeron breviscapus* minkštas kapsules, *Erigeron breviscapus* lašinamąsias piliules, Yimaikang ir *Erigeron breviscapus* granules. *Erigeron breviscapus* veiksmingi ingredientai yra flavonoido breviskapino ir kofeino rūgšties esterio ingredientai, tačiau žinomuose produktuose daugiausia akcentuojama, kad skutelarinas yra pagrindinis ingredientas.

Breviskapino produktai apima breviskapino injekcijas, injekcijoms skirtą breviskapiną, breviskapino tabletes ir breviskapino lašinamąsias piliules. Netgi *Erigeron breviscapus* ekstrakto produktai, tokie kaip *Erigeron breviscapus* kapsulė ir

Yimaikang, nenurodo kofeino rūgšties esterio kiekio ir sodrinimo. *Erigeron breviscapus* injekcija yra vienintelis iš būdo produktų, praturtintas kofeino rūgšties esterio ingredientu. Tačiau kofeino rūgšties esterio kiekio santykis su flavonoidų ingredientu yra ribose tik nuo 1:1,2 iki 1:5,5. Ištyrus kofeino rūgšties esterį *Erigeron breviscapus* augale, nustatyta, kad kofeino rūgšties esterio ingredientas *Erigeron breviscapus* yra labai gausus ir apima monokofeino rūgšties esterio ingredientą ir dikofeino rūgšties esterio ingredientą. Augaluose esantį kofeino rūgšties esterį turi daugybė šeimų, tokių kaip *Compositae*, *Caprifoliaceae*, *Eucommiaceae*, *Dipsaceae*, *Rubiaceae*, *Convolvulaceae* ir panašių. Šiuo metu yra žinoma, kad *Compositae* augalai skiriasi nuo kitų augalų, turinčių kofeoilchino rūgšties esterio, tuo, kad *Compositae* augalai taip pat apima kofeiloktulozono rūgšties junginį, įskaitant monokofeilo, dikofeilo ir trikofeilo oktulozono rūgštis. Kofeilo oktulozono rūgšties ingredientas *Erigeron breviscapus* yra dikofeilo oktulozono rūgštis, įskaitant skutelariną ir *Erigeron breviscapus* esterį. Skutelarinas yra atskiriamas nuo *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand-Mazz, priklausančios *Compositae*, o *Erigeron breviscapus* esteris gaunamas tik iš *Erigeron breviscapus*. Jianping Zhao ir kt. (J. Nat. Prod. 2014, 77, 509-515) pranešė, kad šešios kofeiloktulozono rūgštys, gautos iš *Chamaemelum nobile* augalų, turi priešuždegiminį ir medžiagų apykaitos sutrikimą mažinantį poveikį. Todėl specialios rūšies dikofeino rūgšties esterio junginio kiekis pateikiamas atskirai taip, kad iš *Erigeron breviscapus* gautas kofeino rūgšties esterio ingredientas gali būti geriau ir aiškiau klasifikuojamas, turinys gali būti kontroliuojamas, *Erigeron breviscapus* veiksmingo ingrediento kiekis gali būti kontroliuojamas daug lengviau, o gaminių kokybė gali būti geriau valdoma. *Erigeron breviscapus* turi kepenims toksiškos medžiagos γ -pirono ingredientą, o tipiškas junginys yra piromekoninė rūgštis. Žinomuose patentuose piromekoninė rūgštis pašalinama taikant kolonėlės chromatografijos metodą, kuriame naudojama didelio poliškumo piromekoninės rūgšties savybė. Piromekoninė rūgštis gali būti pašalinta plovimo vandeniu būdu kolonėlės chromatografijoje, tačiau ekstrahuojant tirpikliu turi būti naudojamas mažos koncentracijos alkoholis arba ekstrahavimas vandeniu, kitaip priemaišos, tokios kaip chlorofilas, adsorbcinėje kolonėlėje lengvai sukietėja, todėl tampa neįmanoma eliuuoti arba sudėtinga regeneruoti kolonėlę. Šiame patente parūgštinto supernatanto pH yra reguliuojamas iki neutralaus, yra atliekama mikrofiltracija, yra pašalinamos netirpios makromolekulinės priemaišos, įskaitant didžiąją dalį chlorofilo, baltymų ir tanino, ir koncentravimas yra atliekamas nanofiltravimo membrana. Kadangi nanofiltravimo

membrana gali filtruoti mikromolekulinės medžiagas ir vandenį, piromekoninė rūgštis gali būti ištirpinta vandenyje, o molekulinė masė yra tik 112 Da, todėl šiuo metodu gali būti pašalinta 90 % piromekoninės rūgšties. Pašalinus piromekoninę rūgštį, ant kolonėlės yra pilamas koncentruotas skystis tam, kad skystį, užpiltą ant kolonėlės, būtų galima efektyviai atskirti ir rafinuoti. Be to, norint padidinti ekstrahavimo greitį, pirmoje pakopoje ekstrahavimui gali būti panaudotas 50 % - 80 % etanolis. Breviskapinas ir kofeino rūgšties esteris po ekstrahavimo ir rafinavimo gali būti tiesiogiai išdžiovinami ir naudojami kaip vaistas, arba breviskapino ir kofeino rūgšties esterio pH gali būti sureguliuotas taip, kad būtų neutralus, o tada, kai susidaro druska, atliekamas purškiamas džiovinimas tam, kad pagerėtų tirpumas vandenyje ir pagerėtų dviejų ingredientų vaistingumas.

IŠRADIMO ESMĖ

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą techninę problemą, šio išradimo tikslas yra pateikti geriamąjį preparatą, kurio sudėtyje yra *Erigeron breviscapus* ekstraktas. Geriamasis preparatas apima kofeino rūgšties esterį arba jo druską, breviskapiną arba jo druską ir farmaciniu požiūriu priimtina pagalbinių medžiagų, kur kofeino rūgšties esterio arba jo druskos ir breviskapino arba jo druskos masių santykis yra nuo 1:1 iki 30:1.

Šiuo metu *Erigeron breviscapus* geriamasis preparatas yra ribojamas ekstrahavimo metodu, preparatas dažniausiai yra kofeino rūgšties esterio, *Erigeron breviscapus* ir kitų medžiagų mišinys, bet ingredientai negali būti tiksliai sumaišomi. Šiame išradime naudojamas unikalūs paruošimo būdas, o pagrindiniai ingredientai yra atitinkamai ekstrahuojami. Būtent, dviejų pagrindinių efektyvių ingredientų druskos yra paruošiamos tiksliai taip, kad vaisto poveikis yra veiksmingai pagerinamas.

Geriau yra tai, kad šis išradimas papildomai pateikia geriamąjį preparatą, turintį *Erigeron breviscapus* ekstraktą, kur kofeino rūgšties esteris arba jo druska apima dikofeino rūgšties esterį arba jo druską, ir monokofeino rūgšties esterį arba jo druską; dikofeino rūgšties esterio arba jo druskos ir breviskapino arba jo druskos masių santykis yra nuo 1,25:1 iki 6:1 (geriau nuo 1,25:1 iki 5,5:1, dar geriau nuo 1,5:1 iki 5:1, geriausia nuo 2:1 iki 4,5:1); ir monokofeino rūgšties esterio arba jo druskos ir dikofeino rūgšties esterio arba jo druskos masių santykis yra nuo 1:1,2 iki 1:6,2.

Gerau yra tai, kad šiame išradime papildomai pateikiamas geriamasis preparatas, turintis *Erigeron breviscapus* ekstrakto, kuriame dikofeino rūgšties esteris arba jo druska apima 1,3-O-dikofeoilchino rūgštį arba jos druską, 3,4-O-dikofeoilchino rūgštį arba jos druską, 3,5-O-dikofeoilchino rūgštį arba jos druską, 4,5-O-dikofeoilchino rūgštį arba jos druską, skutelariną arba jo druską, ir *Erigeron breviscapus* esterį arba jo druską; ir monokofeino rūgštis arba jos druską apima 3-O-kofeoilchino rūgštį arba jos druską, 4-O-kofeoilchino rūgštį arba jos druską, 5-O-kofeoilchino rūgštį arba jos druską, ir breviscapiną arba jo druską.

Geriau yra tai, kad šiame išradime papildomai pateikiamas geriamasis preparatas, apimantis *Erigeron breviscapus* ekstraktą, kur 1,3-O-dikofeoilchino rūgštis arba jos druska, 3,4-O-dikofeoilchino rūgštis arba jos druska, 3,5-O-dikofeoilchino rūgštis arba jos druska ir 4,5-O-dikofeoilchino rūgštis arba jos druska dikofeino rūgšties esteryje arba jo druskoje yra izomerai; ir skutelarinas arba jo druska, ir *Erigeron breviscapus* esteris arba jo druska yra izomerai ir vadinami dikofeilohtulozono rūgštimi arba jos druska, kur paprastai pakeisto dikofeino rūgšties esterio arba jo druskos santykis su dikofeilohtulozono rūgštimi arba jos druska yra nuo 2:1 iki 0,9:1.

Pageidautina, kad geriamasis preparatas būtų kieta kapsulė, minkšta kapsulė, tabletė, granulė, geriamasis skystis, lašinamoji piliulė, vandens piliulė, milteliai ir piliulė.

Breviskapino arba jo druskos geriamasis preparatas apima skutelariną arba jo druską, apigenin-7-O-gliukuronidą arba jo druską, skutelareino druską ir kitus flavono junginius arba jų druskas, atskirtas nuo *Erigeron breviscapus* ir susijusias su skutelarinu arba jo druska.

Preparate kofeino rūgšties esteris arba jo druska ir breviscapinas arba jo druska sudaro nuo 80 masės % iki 99 masės % preparato, o likutis yra pagalbinė medžiaga. Pageidautina, kad geriamasis preparatas būtų kapsulė ir tabletė, tokia kaip kieta kapsulė.

Be to, dikofeino rūgšties esterio druska ir breviscapino druska yra natrio druskos arba kalio druskos arba kitos medicininės ir vandenyje tirpios druskos, geriau, natrio druskos, kurių masės santykis yra nuo 1:1 iki 6:1. Tai reiškia, kad kiti produktai taip pat turėtų būti natrio druskos arba kalio druskos arba kitos vaistinės ir vandenyje tirpios druskos. Panašiai ir kiti produktai pageidautina, kad taip pat būtų natrio druskos.

Šis išradimas papildomai pateikia geriamojo preparato gamybos būdą.

Gamybos būdas apima šias pakopas:

Erigeron breviscapus ekstrahavimą pridedant vandeninio etanolio, kurio koncentracija yra nuo 10 % iki 90 %, ir ekstrahavimo skysčio koncentravimą sumažintame slėgyje, kad būtų gautas ekstraktas; ekstrakto ištirpinimą įpilant vandens, pH reguliavimą iki 7-9, filtravimą, pH reguliavimą iki 1-3 pridedant rūgšties, laikymą per naktį, filtravimą, filtrato ir nuosėdų surinkimą, nuosėdų rafinavimą vandeniu ir etanolio, ir džiovinimą, siekiant gauti breviskapiną; po nuosėdų rafinavimo pH reguliavimą iki 7-8 pridedant šarmo ir atliekant purškimą džiovinimą, kad būtų gauta breviskapino druska; parūgštinto filtrato pH reguliavimą iki 7-9, skaidrinimą naudojant keraminę mikrofiltravimo membraną, nuskaidrinto skysčio, gauto po skaidrinimo, koncentravimą naudojant organinę nanofiltravimo membraną, koncentruoto skysčio praleidimą per poliamido chromatografinę kolonėlę, eliuavimą naudojant vandenį, eliuavimą naudojant 50% - 80 % etanolį, etanolio eliuento surinkimą, ir po koncentracijos džiovinimą, kad būtų gautas kofeino rūgšties esteris; etanolio eliuento koncentravimą ir pH reguliavimą iki 7-9, filtravimą, filtrato džiovinimą purškiant, kad būtų gauta kofeino rūgšties esterio druska. Dikofeino rūgšties esteris arba jo druska ir *Erigeron breviscapus* arba jo druska yra paruošiami santykiu nuo 1:1 iki 6:1 (geriau nuo 1,25:1 iki 5,5:1, dar geriau nuo 1,5:1 iki 5:1, geriausia nuo 2:1 iki 4,5:1), ir pridedamos atitinkamos pagalbinės medžiagos, kad būtų paruošta tabletė, kapsulė, minkšta kapsulė, lašinamoji piliulė, granulė ir geriamasis skystas preparatas.

Geriamojo preparato gamybos būde šarmas, skirtas tirpalo pH vertei reguliuoti, yra NaOH, Na₂CO₃, NaHCO₃, KOH, K₂CO₃ arba KHCO₃ arba kiti šarminiai tirpalai, skirti pH vertei reguliuoti; o rūgštis, skirta tirpalo pH vertei reguliuoti, yra HCl, H₂SO₄ arba H₃PO₄, arba kiti rūgščių tirpalai, skirti pH vertei reguliuoti. Šarmas, skirtas tirpalo pH vertei reguliuoti, geriausiai yra NaOH, Na₂CO₃, NaHCO₃, KOH, K₂CO₃ arba KHCO₃; ir rūgštis, skirta tirpalo pH vertei reguliuoti, geriau yra HCl, H₂SO₄ arba H₃PO₄.

Etanolio koncentracija, kuriuo eliuuoja poliamido chromatografine kolonėle, yra nuo 50 % iki 95 %.

Šiame išradime pateikia vaistinės kompozicijos panaudojimą gaminant vaistus, skirtus gydyti ligoms, susijusioms su metabolizmu, tokioms kaip hipertenzija, hiperlipidemija, diabetas, nutukimas ir nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga, o taip pat širdies ir kraujagyslių bei smegenų kraujagyslių ligoms. Konkrečiau, vaistinė

kompozicija su aukščiau nurodytomis proporcijomis ir gauta atrankos būdu, turi funkciją reguliuoti su medžiagų apykaita susijusias ligas, ir trombocitų agregaciją bei krešėjimo disfunkciją, kurias sukelia su medžiagų apykaita susijusios ligos. Be to, daug maloniau pasiekti netikėtą efektą. Tai reiškia, kad, palyginti su aspirinu ir klopidoogreliu, šio išradimo pateikiama kompozicija turi trombocitų agregaciją mažinantį poveikį, lygiavertį teigiamų vaistų poveikiui, ir taip pat turi gerą antikoaguliacinį poveikį, tai yra medicininis ir farmacinis pranašumas, kurio neturi aspirinas ir klopidoogrelis. Dar svarbiau yra tai, kad šiuo išradimu pateikta kompozicija nesukels kraujavimo simptomų, kai naudojama už nustatytos apimtys ribų, o tai labai svarbu aterosklerozės ir jos sukeliamų širdies ir kraujagyslių bei smegenų kraujagyslių ligų prevencijai.

Šiuo metu rinkoje esantis vienos formulės *Erigeron breviscapus* geriamasis preparatas neturi kepenims toksiškos sudedamosios dalies, piromekoninės rūgšties, pašalinimo pakopos ir neturi kofeino rūgšties esterio arba jo druskos rafinavimo pakopos ar būdo, ypač dikofeino rūgšties esterio arba jo druskos. Pavyzdžiui, žinomas *Erigeron breviscapus* kapsulės gamybos būdas apima šiuos etapus: paima 2000 g *Erigeron breviscapus*, du kartus atliekant kaitinimo su grįžtamu šaldytuvu ekstrahavimą 80 % etanolio, pirmą kartą 1,5 val., antrą kartą 1 val., sujungia ekstrahavimo skystį, įpila apie 640 g aktyvintos anglies, verda, filtruoja, sumažintame slėgyje filtratą koncentruoja, kad būtų gauta tiršta pasta, įdeda reikiamą kiekį krakmolo, džiovina sumažintame slėgyje, smulkina, sijoja, padengia 3 % polivinilo alkoholio tirpalu, prideda 0,5 g magnio stearato, medžiagą vienodai sumaišo ir mišinį išpilsto į kapsules gaunant 1000 kapsulių.

Literatūroje rašoma, kad kofeoilchino rūgšties esterio junginys pasižymi antioksidaciniu, priešuždegiminiu, antibakteriniu, antivirusiniu, gliukozės kiekį kraujyje mažinančiu, riebalų kiekį kraujyje mažinančiu ir imunoreguliaciniu poveikiais, ir yra veiklioji medžiaga. Todėl veiklioji medžiaga yra rafinuojama, ir yra būtina kiekybiškai paruošti du ingredientus tam, kad *Erigeron breviscapus* produktas geriau tarnautų klinikai. Breviskapinas ir kofeino rūgšties esteris blogai tirpsta vandenyje ir riebaluose, dėl to yra mažas biologinis prieinamumas ir mažas vaistingumas. Pagal šį išradimą gamybos būdas apima šarminį tirpinimą ir rūgštinį nusodinimą, rafinavimui buvo nusodintas flavonoidinis ingredientas breviskapinas, parūgštinta supernatanto dalis liko, parūgštinta supernatanto dalis buvo kita veiklioji medžiaga kofeino rūgšties esteris, stambiamolekulinė netirpi medžiaga buvo pašalinta naudojant mikrofiltravimą

ir membraninio atskyrimo technologiją, koncentravimas buvo atliktas nanofiltravimo membrana tam, kad būtų pašalinta didžioji dalis piromekoninės rūgšties kolonėlės chromatografijai, buvo pagerintas dikofeino rūgšties esterio ingredientas, ir hepatotoksinį poveikį turinti piromekoninė rūgštis vėl buvo pašalinta. 99% piromekoninės rūgšties gali būti pašalinta per nanofiltravimo membraną ir kolonėlės chromatografiją.

Šis rezultatas buvo patvirtintas atliekant eksperimentus:

1 lentelė. *Erigeron breviscapus* parūgštinto supernatanto ingrediento kiekio pasikeitimas po pH reguliavimo ir membraninio filtravimo

Dikofeino rūgšties esterio kiekis				Piromekoninės rūgšties kiekis	
Produkto pavadinimas	Reprezentatyvus kiekis (L)	Kiekis (mg/ml)	Bendras kiekis (g)	Kiekis (mg/ml)	Bendras kiekis (g)
<i>Erigeron breviscapus</i> parūgštintas supernatantas	55	1,0020	55,1100	0,1854	10,1970
Po apdorojimo mikrofiltravimu skaidrinimo membrana	78	0,7082	55,2396	0,1184	9,2352
Po apdorojimo nanofiltravimu ir koncentravimo membrana	38,4	1,391	55,2614	0,0420	1,6128
Koncentruotas skystis po kolonėlės chromatografijos	13,6	3,808	51,784	Neaptikta	Neaptikta

Iš 1 lentelės galima matyti, kad po to, kai parūgštinto *Erigeron breviscapus* supernatantas sureguliuojamas iki neutralaus pH ir praeina pro skaidrinimo membraną bei nanofiltravimo koncentruotą membraną, efektyvioji medžiaga dikofeino rūgšties esteris išlieka gerai, o kenksmingos medžiagos piromekoninės rūgšties pašalinimo rodiklis pasiekia 84 %. Po kolonėlės chromatografijos dikofeino rūgšties esterio kiekis išlieka gerai, o piromekoninė rūgštis yra toliau pašalinama.

Pageidautina, kad mikrofiltravimo skaidrinimo membrana būtų 100 nm arba 200 nm, o nanofiltravimo koncentruota membrana, pageidautina, kad būtų nuo 300 D iki 400 D.

Kai flavonoidų ingredientas ir kofeino rūgšties esterio ingredientas sudaro druską, *in vitro* tirpinimo eksperimentas įrodo, kad tirpimo rodiklis yra didesnis negu prototipo, todėl vaisto tinkamumas yra geresnis negu prototipo. *Erigeron breviscapus* tabletės ir *Erigeron breviscapus* natrio druskos tabletės tirpimo kreivės skirtingose tirpinimo terpėse. Tyrimo rezultatas rodo, kad dviejų tablečių tirpimo rodikliai 0,1 M HCl yra maži ir pasiekia įsotinimą per 5 minutes, o sukauptas ištirpimo procentas yra mažesnis negu 15 %; acetatinio buferinio tirpalo, kurio pH 4,5, tirpinimo terpėje dviejų tablečių sukauptas išsiskyrimo kiekis iš esmės pasiekia įsotinimą per 30 minučių, o *Erigeron breviscapus* natrio druskos tabletės sukauptas ištirpimo procentas yra didesnis negu tabletės prototipo ir yra mažiau negu 60 %; fosfatinio buferinio tirpalo, kurio pH yra 6,8, tirpimo terpėje *Erigeron breviscapus* natrio druskos tabletė visiškai ištirpo per 15 minučių, kai sukimosi greitis buvo 50 aps./min., o sukauptas ištirpimo procentas *Erigeron breviscapus* natrio druskos tabletėje per 45 minutes reikia, kad būtų didesnis negu 85 %; ir sukaupta *Erigeron breviscapus* natrio druskos tabletės ištirpimo procentinė dalis yra didesnė negu *Erigeron breviscapus* tabletės per 30 minučių.

C57 pelės yra šeriamos metionino ir cholino stokojančia L-amino rūgščių dieta (MCD) metionino ir cholino stokojančiu pašaru, taip sukuriant nealkoholinio steatohepatito (NASH) modelį, ir ištiriant žinomų *Erigeron breviscapus* kapsulių terapinį poveikį ir šio išradimo būde *Erigeron breviscapus* kapsulių terapinį poveikį NASH.

Eksperimentiniai reagentai

MCD tiekimas: numeris: A02082002BR, ir gamintojas: Research Diets (JAV)

2. Eksperimentinis procesas

(1) Gyvūnų grupavimas ir gydymas: 20 C57BL/6J pelių patinų buvo adaptyviai šeriami 1 savaitę, o paskui atsitiktine tvarka suskirstyti į 4 grupes, po 5 peles kiekvienoje grupėje. Kontrolinė grupė buvo šeriama įprastais palaikomaisiais pašarais. Modelių grupė buvo maitinama MCD pašaru. Žinoma *Erigeron breviscapus* kapsulių miltelių grupė ir *Erigeron breviscapus* kapsulių miltelių grupė šio išradimo būde

(formulė parodyta 6 įgyvendinimo variante) milteliai buvo vartojami su geriamuoju skysčiu į skrandį (100 mg/kg kūno masės) kartą per parą. Eksperimentiniai gyvūnai 4 savaites galėjo būti ir gerti vandenį.

(2) Pelių kūno masės ir kepenų masės matavimas: kiekvienoje grupėje pelių kūno masė ir šlapia kepenų masė buvo pasvertos ir buvo apskaičiuotas kepenų indeksas.

Eksperimento rezultatas

1) Įtaka pelių kūno masei, kepenų masei ir kepenų indeksui

Po to, kai pelės buvo šertos 4 savaites, buvo nustatyta modelio grupės pelių kūno masė, kepenų masė ir kepenų indeksas, žinomos *Erigeron breviscapus* kapsulių miltelių grupės ir *Erigeron breviscapus* kapsulių miltelių grupės prevencinio išradimo būde buvo žymiai sumažintos, palyginti su jomis kontrolinėje grupėje, o tai rodo, kad išbandytas vaistas negalėjo veiksmingai pagerinti kūno masės ir kepenų masės sumažėjimo, kurį sukelia MCD dieta. Be to, kaip parodyta 2 lentelėje, dviejų tirtų vaistų ir modelio grupės kūno masė, kepenų masė ir kepenų indeksas reikšmingai nesiskiria.

2 lentelė *Erigeron breviscapus* kapsulių miltelių įtaka kūno masei, kepenų masei, pelių kepenų indeksui

Grupė	Kūno masė (g)	Kepenų masė (g)	Kepenų indeksas (%)
Kontrolinė grupė	27,08±1,46	1,43±0,15	5,31±0,36
Modelio grupė	21,94±1,25	1,91±0,24	8,69±0,75
<i>Erigeron breviscapus</i> grupė šio išradimo būde	22,12±0,56	1,88±0,11	8,49±0,36
<i>Erigeron breviscapus</i> grupė žinomame būde	22,68±0,22	1,97±0,35	8,77±0,22

(2) Įtaka pelių kepenų funkcijos indeksui

Palyginti su kontroline grupe, etaloninės grupės pelių serume alanino transaminazės (ALT) kiekis ir aspartato transaminazės (AST) kiekis buvo reikšmingai padidėję (###P<0.001). AST ir ALT kiekis pelių serume *Erigeron breviscapus* kapsulių miltelių grupėje šio išradimo būde buvo didesnis negu kontrolinės grupės, tačiau lyginant su etalonine grupe, *Erigeron breviscapus* kapsulės milteliai šio išradimo būde

žymiai sumažina AST ir ALT padidėjimą pelių serume, sukeltą MCD dietos; ir *Erigeron breviscapus* grupė (pavyzdžiui, Yunnan HAOPY Pharmacy) žinomame būde gali žymiai sumažinti ALT kiekį ir turi tendenciją mažinti AST, tačiau neturi statistinio reikšmingumo, kaip parodyta 3 lentelėje.

3 lentelė *Erigeron breviscapus* kapsulės miltelių ir žinomų *Erigeron breviscapus* kapsulės miltelių įtaka pelių NASH kepenų funkcijos indeksui

Grupė	Alanino transaminazė (U/l)	Aspartato transaminazė (U/l)
Kontrolinė grupė	37,2±6,57	103,2±22,9
Etaloninė grupė	160,8±49,2 ^{###}	181,2±34,1 ^{###}
<i>Erigeron breviscapus</i> grupė šio išradimo būde	101,6±28,2 ^{*#}	132,1±22,1 [*]
<i>Erigeron breviscapus</i> grupė žinomame būde	100,1±22,4 ^{*#}	162,2±21,6 ^{##}

^{###}P<0,005 vs kontrolinė grupė; ^{##}P<0,01 vs kontrolinė grupė; [#]P<0,05 vs kontrolinė grupė; ^{*}P<0,05 vs modelio grupė

4. Analizė ir išvada

(1) Įtaka kūno masei: NASH kūno masės sumažėjimas pelėms, kurį sukelia MCD dieta, yra dietos modelio ligos simptomas. Šis tyrimas parodė, kad *Erigeron breviscapus* kapsulės milteliai šio išradimo būde ir *Erigeron briscapus* kapsulės milteliai žinomame būde negali slopinti kūno masės sumažėjimo, kurį sukelia MCD dieta, o tai gali būti susiję su MCD dietos struktūra.

(2) Įtaka kepenų funkcijai: pelių, šeriamų MCD dieta, serume ALT ir AST kiekiai žymiai padidėja, o tai rodo, kad MCD dietos sukeltas NASH modelis yra sėkmingai sukurtas. Šis tyrimas parodė, kad *Erigeron breviscapus* kapsulės milteliai šio išradimo būde ir *Erigeron breviscapus* kapsulės milteliai žinomame būde gali pagerinti kepenų funkcijos pažeidimą, kurį sukelia MCD dieta, ir *Erigeron breviscapus* kapsulės milteliai šio išradimo būde turi ALT ir AST mažinantį reguliavimo poveikį. Nors žinomoje literatūroje nustatyta, kad skutelarinas (paprastai taikant injekcijos režimą) gali apsaugoti kepenis, šis eksperimentas rodo, kad, palyginti su *Erigeron breviscapus*, gautu žinomu būdu, *Erigeron breviscapus* šio išradimo būdu vartojant per burną (100

mg/kg) turi geresnį kepenų apsaugos poveikį.

Žinomi *Erigeron breviscapus* kapsulės milteliai yra pagaminti iš breviscapino druskos ir kofeino rūgšties esterio druskos pagal proporciją, nurodytą apibrėžties apimtyje.

TRUMPAS BRĖŽINIŲ KELIŲ VAIZDŲ APRAŠYMAS

Pav. 1 rodo sirinių žiurkėnų kūno masės kitimą;

Pav. 2 rodo bendro cholesterolio kiekį sirinių žiurkėnų plazmoje;

Pav. 3 rodo mažo tankio lipoproteinų-cholesterolio (LDL-c) kiekį sirinių žiurkėnų plazmoje;

Pav. 4 rodo trigliceridų (TG) kiekį sirinių žiurkėnų plazmoje;

Pav. 5 rodo alanino transaminazės (ALT) kiekį sirinių žiurkėnų plazmoje;

Pav. 6 rodo aspartato transaminazės (AST) kiekį sirinių žiurkėnų plazmoje;

Pav. 7 rodo sirinių žiurkėnų kepenų indeksą (%);

Pav. 8 rodo sirinių žiurkėnų riebalų indeksą (%);

Pav. 9 rodo sirinių žiurkėnų kepenų trigliceridų indeksą (%);

Pav. 10 rodo trombocitų agregacijos rodiklį (%);

Pav. 11 rodo aktyvuotą dalinį tromboplastino laiką;

Pav. 12 rodo protrombino laiką;

Pav. 13 rodo plazmos trombino laiką; ir

Pav. 14 rodo fibrinogeno kiekį plazmoje.

Šiuo eksperimentu siekiama ištirti pagrindinių *Erigeron breviscapus* ingredientų su skirtingomis proporcijomis terapinį poveikį ligoms, susijusioms su medžiagų apykaita, kurias sukelia riebios dietos, ir trombocitų agregacijai ir krešėjimo disfunkcijai, taip gaunant eksperimentinių duomenų, kuriais grindžiamas naujas klinikinis vaistų vartojimas.

Remiantis aukščiau pateiktu eksperimentu, *Erigeron breviscapus* naujajame būde gali veiksmingai sumažinti ALT ir AST nealkoholinio steatohepatito modelyje. Be

to, žinomas būdas (Yunnan HAOPY Pharmacy Co., Ltd.) yra lyginamas su 6 įgyvendinimo variante nurodytu būdu, dikofeino rūgšties esterio druska ir breviskapino druska yra tiksliai apskaičiuojamos ir paruošiamos, kad būtų nustatyta optimali dikofeino rūgšties esterio druskos ir breviskapino druskos proporcija. Šiame tyrime aspirinas ir klopidoogrelis yra naudojami kaip teigiami kontroliniai vaistai. Kadangi nėra reikšmingo skirtumo tarp abiejų vaistų kiekvieno rodiklio, toliau šiame eksperimente pateikiamas tik aspirino matavimo rezultatas.

2) Eksperimentinis metodas:

2.1) Eksperimentiniai gyvūnai: LVG siriniai žiurkėnai, patinai, 6 savaičių amžiaus, kurių kūno masė nuo 90 g iki 110 g, 2 savaites prisitaikė prie aplinkos. Gyvūnai buvo įsigyti iš Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.

2.2) Eksperimentinis pašaras: normalaus maisto dietos grupė (NC grupė); ir riebios dietos modelio grupė (HFD grupė): 1,0 % cholesterolio, 0,2 % natrio choliato, 10,0 % lydytų kiaulės taukų, 5,0 procentai trynio miltelių ir 83,8 % normalaus maisto dietos. Pašarai buvo įsigyti iš Beijing Keao Xieli Feed Co. Ltd.

2.3) Vartojimo režimas: gyvūnams 8 savaites buvo duodamas vaistinis pašaras, kurio pagrindą sudarė riebi dieta, kai pašaras, kurio sudėtyje yra *Erigeron breviscapus*, turintis 4 g/kg, o tai atitinka 200 mg/kg kūno masės paros dozę, perskaičiavus į gyvūno suvartojamą kiekį; o pašaruose, kuriuose yra aspirino, vaisto yra 0,4 g/kg kūno masės, o tai atitinka 20 mg/kg kūno masės paros dozę perskaičiavus į gyvūno suvartojamą kiekį. Be to, tokia pat grupė sirinių žiurkėnų buvo šeriama normalaus maisto dieta tam, kad būtų normali kontrolinė grupė (NC grupė).

2.4) Eksperimentų grupavimas ir vaistų vartojimas

4 lentelė. Eksperimentų grupavimas ir vaistų vartojimas

Grupės Nr.	Grupė	Dozė (mg/kg/parai)	Dikofeino rūgšties esterio druska: breviskapino druska	Gyvūnų skaičius
1	Sveika kontrolinė grupė	/	/	10
2	Riebios dietos maitinimo modelis (HFD)	/	/	10
3	Modelis +aspirinas (HFD+AS)	30	/	10

4	Modelis+kontrolinis <i>Erigeron breviscapus</i> (HFD+kontrolinis)	200	/	10
5	Modelis+ <i>Erigeron breviscapus</i> A grupė (HFD+proporcija 1,25)	200	1,25:1	10
6	Modelis+ <i>Erigeron breviscapus</i> B grupė (HFD+proporcija 2)	200	2:1	10
7	Modelis+ <i>Erigeron breviscapus</i> C grupė (HFD+proporcija 3)	200	3:1	10
8	Modelis+ <i>Erigeron breviscapus</i> D grupė (HFD+proporcija 4)	200	4:1	10
9	Modelis+ <i>Erigeron breviscapus</i> E grupė (HFD+proporcija 4,5)	200	4,5:1	10
0	Modelis+ <i>Erigeron breviscapus</i> F grupė (HFD+proporcija 6)	200	6:1	10

Kontrolinis *Erigeron breviscapus* pagaminamas žinomu būdu; ir *Erigeron breviscapus* A-F grupės yra pagaminamos šio išradimo būdu.

2.5) Aptikimo indeksas ir metodas:

a. Kūno masės matavimas

Eksperimento metu gyvūnų kūno masė buvo fiksuojama kartą per savaitę.

b. Biocheminis kraujo nustatymas

Po eksperimento 12 valandų gyvūnai buvo nemaitinami, iš orbitinio veninio rezginio į antikoaguliacinį vamzdelį buvo paimta kraujo (0,5 ml), centrifugavimas buvo atliktas 3500 aps./min. ir 4 °C temperatūroje 10 minučių, ir buvo paimta 100 µl supernatanto ir laikoma šaldytuve -80 °C temperatūroje. Tada visiškai automatinio biocheminiu analizatoriumi buvo nustatytas bendrojo cholesterolio (CHO) kiekis, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (LDL-C) kiekis, trigliceridų (TG) kiekis, alanino transaminazės (ALT) kiekis ir aspartato transferazės (AST) kiekis plazmoje.

c. Kepenų šlapios masės santykis ir sėklidės priedėlio riebalų šlapios masės santykis

Po eksperimento buvo paimti ir pasverti gyvūnų kepenų audiniai ir sėklidės priedėlio riebalai, ir buvo apskaičiuotas kepenų šlapios masės ir šlapių sėklidės

priedėlio riebalų procentas atitinkamai nuo kiekvieno gyvūno kūno masės.

d. Kepenų audinio lipidų kiekio matavimas

Po eksperimento buvo pasverta kiekvienos grupės kiekvieno žiurkėno po 20 mg kepenų audinio, T-PER (kuriame yra 1/100 proteazės fosfatazės inhibitoriaus) tūryje, kuris yra 20 kartų didesnis negu kepenų audinys pagal santykį masė (g): tūris (ml)=1:20, mechaninis homogenizavimas buvo atliktas ledo ir vandens vonioje (42 HZ, nuo 4 iki 6 minučių), tada 10 minučių buvo atliekamas centrifūgavimas 2500 aps./min., buvo paimta 2,5 µl supernatanto skysčio ir praskiesta 5 kartus, kad būtų paruoštas mėginys, kurį reikia ištirti, ir aptikimas buvo atliktas pagal TG aptikimo rinkinio instrukciją. Likęs kepenų audinio homogenatas 30 minučių buvo centrifuguojamas 12000 aps./min. ir 4 °C temperatūroje, o supernatantas buvo išsiurbtas baltymo kiekybiniam įvertinimui BCA metodu. Gautas rezultatas buvo toliau skaičiuojamas pagal toliau pateiktą formulę.

$$\text{Trigliceridų kiekis} \left(\frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right) = \frac{A \text{ mėginio akutės} - A \text{ tuščios akutės}}{A \text{ etaloninės akutės} - A \text{ tuščios akutės}} \times C \text{ etalonas} \div \text{audinio baltymo koncentracija} \left(\frac{\mu\text{g}}{\mu\text{l}} \right)$$

e. Trombocitų agregacijos ir krešėjimo indekso matavimas

Po eksperimento buvo atlikta anestezija 5% chloralio hidratu (1 ml/100 g), injektoriumi buvo paimtas širdies kraujas, į kraujo mėginį buvo pridėta antikoagulianto natrio citrato (4 %) tirpalo santykiu su krauju 1:9, 200 g buvo centrifuguojama 10 minučių, supernatantas buvo paliktas, kad būtų gauta trombocitais turtinga plazma (PRP), likusi 800 g plazma buvo centrifuguojama 10 minučių, ir supernatantas buvo paliktas, kad būtų gauta plazma be trombocitų (PPP). Eksperimente, skirtame maksimaliam trombocitų agregacijos rodikliui nustatyti, pirmiausia buvo naudojamas PPP kalibravimas, PRP buvo 180 sekundžių pašildytas iki 37 °C ir patalpintas į aptikimo šulinėlį, reakcija buvo pradedama pridedant 10 µl adenoizino difosfato (ADP, 10 nM), ir per 300 sekundžių buvo nuskaityta didžiausia trombocitų agregacijos greičio (MAR) reikšmė. Keturių kraujo krešėjimo elementų eksperimente PPP buvo patalpintas į aptikimo šulinėlį po to, kai 180 sekundžių buvo pašildytas 37 °C temperatūroje, pagal specifikacijos aprašymą buvo atitinkamai pridėti kiekybinio aktyvuoto dalinio tromboplastino laikas (APTT), protrombino laikas (PT), trombino

laikas (TT) ir fibrinogeno (FIB) aptikimo rinkiniai, buvo pradėtas matavimas, ir buvo nuskaitytas kraujo krešėjimo laikas ir fibrinogeno laikas.

2.6) Duomenų analizė

Visi duomenys buvo įvesti į „Excel“ dokumentą ir buvo pateikti kaip vidurkis $\pm$ SEM. Duomenų statistinei analizei naudota Graphpad Prism 8.0 programinė įranga. Vieno faktoriaus arba dvigubo faktoriaus dispersinės analizės ir palyginimo metodais laikė $*P < 0,05$ kaip reikšmingo skirtumo nustatymo etalonu.

3) *In vivo* bandymo rezultatas

3.1) Kūno masės pokytis

Gyvūnų kūno masė buvo matuojama vieną kartą per savaitę vartojimo laikotarpiu, o rezultatai yra parodyti Pav. 1. Palyginus su normalios maisto dietos kontroline grupe (NC), riebios dietos modelio grupės (HFD) kūno masė yra žymiai padidėjusi. Antitrombocitinis vaistas aspirinas nesumažina kūno masės padidėjimo, kurį sukelia riebi dieta. Kontrolinis vaistas (Yunnan HAOPY, žinomas būdas) ir kiekviena *Erigeron breviscapus* proporcijos grupė (šio išradimo būdas) gali sumažinti kūno masės padidėjimą, kurį sukelia riebi dieta; ir kiekviena *Erigeron breviscapus* santykio grupė (šio išradimo būdas) turi kūno masę mažinantį poveikį, kuris yra geresnis nei kontrolinio *Erigeron breviscapus* (Yunnan HAOPY, žinomas būdas), kur dvi dikofeino rūgšties esterio druskos ir *Erigeron breviscapus* druskos santykių grupės 3:1 ir 4,5:1 turi geriausią poveikį.

3.2) Kraujo biocheminis nustatymas

a. Bendro cholesterolio kiekio plazmoje rezultatai yra parodyti Pav. 2 ir 5 lentelėje.

5 lentelė. Bendras cholesterolio kiekis plazmoje

Grupės Nr.	Grupė	Vidutinė vertė (mmol/l)	Standartinis nuokrypis	p reikšmė (palyginus su HFD)
1	Sveika kontrolinė grupė (NC)		0,421592	<0,0001
2	Riebios dietos maitinimo modelis (HFD)	12,544	2,164094	
3	Modelis +aspirinas (HFD+AS)	14,637	4,382972	0,5957

4	Modelis + kontrolinis <i>Erigeron breviscapus</i> (HFD+kontrolinis)	14,608	3,704399	0,6106
5	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> A grupė (HFD+proporcija 1,25)	12,711	3,782432	0,9999
6	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> B grupė (HFD+proporcija 2)	11,245	3,315849	0,9412
7	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> C grupė (HFD+proporcija 3)	11,154	2,046218	0,9163
8	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> D grupė (HFD+proporcija 4)	12,476	4,579148	>0,9999
9	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> E grupė (HFD+proporcija 4,5)	9,165	1,549129	0,1198
10	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> F grupė (HFD+proporcija 6)	11,085	3,235522	0,8942

Rezultatas rodo, kad riebios dietos modelio gyvūno plazmoje bendrojo cholesterolio kiekis yra žymiai padidėjęs, palyginti su tuo sveikos kontrolinės grupės (**P<0,001); aspirinas ir kontrolinis *Erigeron breviscapus* (Yunnan HAOPY, žinomas būdas) neturi bendro cholesterolio kiekio plazmoje sumažinimo poveikio; ir eksperimentinis *Erigeron breviscapus* (šio išradimo būdas) turi tendenciją sumažinti bendrą cholesterolio kiekį plazmoje, tačiau, palyginti su HFD grupe, reikšmingo skirtumo nėra.

b. Mažo tankio lipoproteinų-cholesterolio (LDL-c) kiekio rezultatai yra parodyti Pav. 3 ir 6 lentelėje

6 lentelė. Mažo tankio lipoproteinų-cholesterolio (LDL-c) kiekis

Grupės Nr.	Grupė	Vidutinė vertė (mmol/l)	Standartinis nuokrypis	p reikšmė (palyginus su HFD)
1	Sveika kontrolinė grupė (NC)	0,7455	0,247391	<0,0001
2	Riebios dietos maitinimo modelis (HFD)	5,5635	2,471634	
3	Modelis +aspirinas (HFD+AS)	4,8300	1,991218	0,9199

4	Modelis + kontrolinis <i>Erigeron breviscapus</i> (HFD+kontrolinis)	4,7935	1,885985	0,8984
5	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> A grupė (HFD+proporcija 1,25)	4,8300	1,991218	0,9199
6	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> B grupė (HFD+ proporcija 2)	4,7935	1,885985	0,8984
7	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> C grupė (HFD+ proporcija 3)	3,6555	1,063415	0,0859
8	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> D grupė (HFD+ proporcija 4)	3,0135	1,585472	0,0085
9	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> E grupė (HFD+ proporcija 4,5)	2,8500	0,937923	0,0043
10	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> F grupė (HFD+ proporcija 6)	3,5940	1,702251	0,0706

Rezultatas rodo, kad riebios dietos modelio gyvūno plazmoje mažo tankio lipoproteinų-cholesterolio kiekis yra žymiai padidėjęs ($***P<0,001$) lyginant su kiekiu sveikos kontrolinės grupės, ir aspirinas ir kontrolinis *Erigeron breviscapus* (žinomas būdas) neturi mažo tankio lipoproteinų-cholesterolio plazmoje sumažinimo poveikio; ir eksperimentinis *Erigeron breviscapus* (šio išradimo būdas) sumažina mažo tankio lipoproteinų-cholesterolio kiekį plazmoje, kai dvi dikofeino rūgšties esterio druskos ir breviskapino druskos santykio grupės 4:1 ir 4,5:1 turi reikšmingą MTL-c ($**P<0,01$) sumažinimo poveikį, ir santykio grupės 3:1 ($P=0,085$) ir 6:1 ($P=0,071$) turi tam tikrą mažo tankio lipoproteinų-cholesterolio mažinimo poveikį.

c. Trigliceridų (TG) kiekio nustatymo rezultatai yra parodyti Pav. 4 ir 7 lentelėje

7 lentelė. Trigliceridų (TG) kiekis

Grupės Nr.	Grupė	Vidutinė vertė (mmol/l)	Standartinis nuokrypis	p vertė (palyginus su HFD)
1	Sveika kontrolinė grupė (NC)	1,4341	0,457395	<0.0001
2	Riebios dietos maitinimo modelis (HFD)	7,0052	1,84628	
3	Modelis +aspirinas (HFD+AS)	6,5326	1,812312	0,9965

4	Modelis + kontrolinis <i>Erigeron breviscapus</i> (HFD+kontrolinis)	5,8965	1,911288	0,7009
5	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> A grupė (HFD+proporcija 1,25 n)	5,7375	1,697148	0,5588
6	Modelis+ <i>Erigeron breviscapus</i> B grupė (HFD+ proporcija 2)	5,8371	2,172412	0,6479
7	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> C grupė (HFD+ proporcija 3)	4,7505	2,392269	0,0548
8	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> D grupė (HFD+proporcija 4)	5,3552	2,040931	0,269
9	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> E grupė (HFD+proporcija 4,5)	4,4595	1,29746	0,0215
10	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> F grupė (HFD+proporcija 6)	5,4225	2,235411	0,3113

Rezultatas rodo, kad trigliceridų (TG) kiekis riebios dietos modelio gyvūno plazmoje yra reikšmingai padidėjęs (**P<0,001) lyginant su sveikos kontrolinės grupės kiekiu; aspirinas ir kontrolinis *Erigeron breviscapus* (žinomas būdas) neturi trigliceridų kiekį plazmoje mažinančio poveikio; ir eksperimentinė *Erigeron breviscapus* (šio išradimo būdas) grupė, kurioje dikofeino rūgšties esterio druskos ir breviskapino druskos proporcija yra 4,5:1, žymiai sumažina trigliceridų kiekį plazmoje (*P<0,05), ir proporcijos 3:1 grupės (P=0,0548) taip pat turi tam tikrą plazmos trigliceridų kiekį mažinantį poveikį.

d. Alanino transaminazės (ALT) kiekio plazmoje rezultatai yra parodyti Pav. 5 ir 8 lentelėje.

8 lentelė. Alanino transaminazės (ALT) kiekis

Grupės Nr.	Grupė	Vidutinė vertė (mmol/l)	Standartinis nuokrypis	p vertė (palyginus su HFD)
1	Sveika kontrolinė grupė (NC)	124,42	24,77992	0,049
2	Riebios dietos maitinimo modelis (HFD)	186,00	45,32353	

3	Modelis +aspirinas (HFD+AS)	131,21	102,5593	0,1024
4	Modelis + kontrolinis <i>Erigeron breviscapus</i> (HFD+kontrolinis)	153,94	36,68257	0,5237
5	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> A grupė (HFD+ proporcija 1,25)	152,82	48,49009	0,5879
6	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> B grupė (HFD+ proporcija 2)	152,67	56,81979	0,5813
7	Modelis+ <i>Erigeron breviscapus</i> C grupė (HFD+ proporcija 3)	123,23	23,66808	0,0426
8	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> D grupė (HFD+ proporcija 4)	125,81	31,9089	0,0573
9	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> E grupė (HFD+ proporcija 4,5)	114,00	14,7573	0,0136
10	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> F grupė (HFD+ proporcija 6)	161,13	56,9853	0,8494

Rezultatas rodo, kad alanino transaminazės (ALT) kiekis riebios dietos modelio gyvūno plazmoje yra reikšmingai padidėjęs (* $P < 0,05$) lyginant su sveikos kontrolinės grupės kiekiu; aspirinas ir kontrolinė *Erigeron breviscapus* (žinomas būdas) neturi plazmos alanino aotransferazę mažinančio poveikio; ir eksperimentinė *Erigeron breviscapus* (šio išradimo metodas) grupė, kurioje dikofeino rūgšties esterio druskos ir breviskapino druskos proporcija yra 3:1, ir grupė, kurios proporcija yra 4,5:1, žymiai sumažina plazmos ALT (* $P < 0,05$), ir 4:1 proporcijos grupė ($P = 0,0573$) taip pat turi tam tikrą plazmos alanino transaminazės mažinimo poveikį.

e. Aspartato transaminazės (AST) kiekio plazmoje rezultatai yra parodyti Pav. 6 ir 9 lentelėje.

9 lentelė. Aspartato transaminazės (AST) kiekis plazmoje

Grupės Nr.	Grupė	Vidutinė vertė (mmol/l)	Standartinis nuokrypis	p reikšmė (palyginus su HFD)
1	Sveika kontrolinė grupė (NC)	35,25	6,214901	0,0184
2	Riebios dietos maitinimo modelis (HFD)	83,71	34,90559	

3	Modelis + aspirinas (HFD+AS)	51,15	23,92122	0,2191
4	Modelis + kontrolinė <i>Erigeron breviscapus</i> (HFD+kontrolinė)	73,16	33,26973	0,9918
5	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> A grupė (HFD proporcija 1,25)	87,83	45,13387	0,9996
6	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> B grupė (HFD+ proporcija2)	79,83	34,23631	0,9997
7	Modelis+ <i>Erigeron breviscapus</i> C grupė (HFD+ proporcija 3)	86,85	36,03089	0,9997
8	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> D grupė (HFD+ proporcija4)	84,45	34,64859	>0,9999
9	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> E grupė (HFD+ proporcija 4,5)	69,45	46,08715	0,9416
10	Modelis+ <i>Erigeron breviscapus</i> F grupė (HFD+ proporcija6)	77,42	36,36757	0,9994

Rezultatas rodo, kad aspartato transferazės (AST) kiekis riebios dietos modelio gyvūno plazmoje yra žymiai didesnis lyginant su kiekiu sveikos kontrolinės grupės (* $P < 0.05$); ir nei viena iš eksperimentinių grupių neturi plazmos aspartato transferazės mažinimo poveikio.

3.3) Kepenų ir riebalų indekso nustatymas

a. Kepenų indekso rezultatai yra parodyti Pav. 7 ir 10 lentelėje.

10 lentelė. Kepenų indeksas

Grupės Nr.	Grupė	Vidutinė vertė (mmol/l)	Standartinis nuokrypis	p reikšmė (palyginus su HFD)
1	Sveika kontrolinė grupė (NC))	2,953269	0.270224	<0,0001
2	Riebios dietos maitinimo modelis (HFD)	5,498788	0.312775	
3	Modelis + aspirinas (HFD+AS)	5,660423	0,206307	0,8509
4	Modelis + kontrolinė <i>Erigeron breviscapus</i> (HFD+kontrolinė)	5,642959	0,259206	0,7894

5	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> A grupė (HFD+ proporcija 1,25)	5,527244	0,391977	0,9997
6	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> B grupė (HFD+ proporcija 2)	5,681791	0,367347	0,623
7	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> C grupė (HFD+ proporcija 3)	5,430074	0,350931	0,9977
8	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> D grupė (HFD+ proporcija 4)	5,60389	0,332517	0,9863
9	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> E grupė (HFD+ proporcija 4,5)	5,10194	0,391762	0,0529
10	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> F grupė (HFD+ proporcija 6)	5,55989	0,338356	0,9994

Kepenų indeksas yra šlapios kepenų masės ir kūno masės santykis. Rezultatas rodo, kad lyginant su sveika kontroline grupe, riebios dietos modelio gyvūno kepenų indeksas yra žymiai padidėjęs (**P<0.001); aspirinas ir kontrolinis *Erigeron breviscapus* (žinomas būdas) neturi kepenų indekso sumažinimo poveikio; ir eksperimentinė *Erigeron breviscapus* (šio išradimo būdas) grupė, kurios dikofeino rūgšties esterio druskos ir breviskapino druskos proporcija yra 4,5:1, turi tam tikrą kepenų indekso mažinimo poveikį (P=0,0529), o tai rodo, kad nealkoholinės riebiosios kepenų ligos, kurią sukelia riebios dietos, prevencijai ir gydymui grupė turi tam tikrą poveikį.

b. Riebalų indekso rezultatai parodyti Pav. 8 ir 11 lentelėje.

11 lentelė. Riebalų indeksas

Grupės Nr.	Grupė	Vidutinė vertė (mmol/l)	Standartinis nuokrypis	p reikšmė (palyginus su HFD)
1	Sveika kontrolinė grupė (NC)	1,735868	0,424011	0,0179
2	Didelio riebumo dietos maitinimo modelis (HFD)	2,36106	0,338339	
3	Modelis +aspirinas (HFD+AS)	2,397277	0,414557	0,9997

4	Modelis + kontrolinis <i>Erigeron breviscapus</i> (HFD+kontrolinis)	2,796504	0,438109	0,2732
5	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> A grupė (HFD+ proporcija 1,25)	2,44926	0,413382	0,9993
6	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> B grupė (HFD+ proporcija 2)	2,591576	0,672514	0,9597
7	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> C grupė (HFD+ proporcija 3)	2,279353	0,597587	0,9994
8	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> D grupė (HFD+ proporcija 4)	2,53388	0,380567	0,9572
9	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> E grupė (HFD+ proporcija 4,5)	1,965124	0,329304	0,2712
10	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> F grupė (HFD+ proporcija 6)	2,53158	0,369808	0,9603

Riebalų indeksas yra sėklidės priedėlio riebalų šlapios masės ir kūno masės santykis. Rezultatas rodo, kad, lyginant su sveika kontroline grupe, riebios dietos modelio gyvūno riebalų indeksas yra žymiai padidėjęs (* $P < 0.05$); aspirinas ir kontrolinė medžiaga *Erigeron breviscapus* (žinomas procesas) nesumažina riebalų indekso; ir eksperimentinė *Erigeron breviscapus* (šio išradimo būdas) grupė, kurioje dikofeino rūgšties esterio druskos ir breviskapino druskos proporcija yra 4,5:1, turi tam tikrą riebalų indekso mažinimo poveikį.

3.4) Kepenų audinio lipidų kiekio nustatymo rezultatas

c. Kepenų lipidų kiekį rodo kepenų trigliceridai, o rezultatai yra parodyti Pav. 9 ir 12 lentelėje.

12 lentelė. Kepenų trigliceridų kiekis

Grupės Nr.	Grupė	Vidutinė vertė (mmol/l)	Standartinis nuokrypis	p reikšmė (palyginus su HFD)
1	Sveika kontrolinė grupė (NC)	0,171819	0,057845	0,0002
2	Didelio riebumo dietos maitinimo modelis (HFD)	0,377319	0,119501	

3	Modelis +aspirinas (HFD+AS)	0,28001	0,068516	0,1955
4	Modelis + kontrolinis <i>Erigeron breviscapus</i> (HFD+kontrolinis)	0,283609	0,128262	0,254
5	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> A grupė (HFD+proporcija 1,25)	0,246542	0,101052	0,0343
6	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> B grupė (HFD+ proporcija 2)	0,262076	0,134518	0,0381
7	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> C grupė (HFD+ proporcija 3)	0,208711	0,103835	0,0028
8	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> D group (HFD+ proporcija 4)	0,239388	0,097271	0,0223
9	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> E grupė (HFD+ proporcija 4,5)	0,198711	0,07589	0,0013
10	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> F grupė (HFD+ proporcija 6)	0,25176	0,101853	0,0465

Rezultatas rodo, kad riebios dietos modelio gyvūno kepenų audinio TG kiekis yra žymiai didesnis lyginant su sveikos kontrolinės grupės kiekiu, (** $P < 0.001$), o aspirinas ir kontrolinis *Erigeron breviscapus* (žinomas būdas) neturi jokio mažinimo poveikio kepenų audinio TG; o eksperimentinis *Erigeron breviscapus* (šio išradimo būdas) gali žymiai sumažinti kepenų audinio TG, kai poveikiai dviejų proporcijos grupių dikofeino rūgšties esterio druskos ir *Erigeron breviscapus* druskos 3:1 ir 4,5:1 poveikis yra reikšmingiausias (** $P < 0.01$), ir grupės, kurių proporcija yra 1,25:1, 2:1, 4:1 ir 6:1, gali žymiai sumažinti kepenų audinio TG (* $P < 0.05$), o tai rodo, kad galima pasiekti gerą nealkoholinės suriebėjusių kepenų ligos prevencijos ir gydymo poveikį.

3.5) Trombocitų agregacijos ir kraujo krešėjimo aptikimo rezultatas

A. Trombocitų agregacijos rezultatai parodyti Pav. 10 ir 13 lentelėje.

Grupės Nr.	Grupė	Vidutinė vertė (mmol/l)	Standartinis nuokrypis	p reikšmė (palyginus su HFD)
1	Sveika kontrolinė grupė (NC)	35,67667	3,613047	<0,0001
2	Riebios dietos maitinimo modelis (HFD)	62,97333	7,155772	

3	Modelis +aspirinas (HFD+AS)	31,96	8,133536	<0,0001
4	Modelis +kontrolinis <i>Erigeron breviscapus</i> (HFD+ kontrolinis)	51,305	7,166731	0,0333
5	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> A grupė (HFD+proporcija 1,25)	51,98667	9,313875	0,0511
6	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> B grupė (HFD+proporcija 2)	50,07833	7,03515	0,0147
7	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> C grupė (HFD+ proporcija 3)	49,515	6,79092	0,0099
8	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> D grupė (HFD+proporcija 4)	50,71833	6,124353	0,0227
9	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> E grupė (HFD+ proporcija 4,5)	47,36	5,788817	0,002
10	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> F grupė (HFD+ proporcija 6)	51,57333	5,87342	0,0395

Trombocitų agregacijos rodikliui padidėjus lengvai susidarys trombai ir užsikimš kraujagyslės, o tai yra vienas iš koronarinės širdies ligos patogeninių veiksnių ir gali sukelti aterosklerozę. Rezultatas rodo, kad riebios dietos modelio trombocitų agregacijos rodiklis yra žymiai didesnis lyginant su sveikos kontrolinės grupės ($***P<0.001$); aspirinas žymiai sumažina trombocitų agregaciją, kurią sukelia riebus maistas ($***P<0.001$); ir *Erigeron breviscapus* (žinomas būdas) kontrolinėje grupėje ir *Erigeron breviscapus* (šio išradimo būdas) kiekvienoje eksperimento grupėje su kiekviena proporcija gali žymiai sumažinti trombocitų agregaciją, kurią sukelia riebi dieta, kur dikofeino rūgšties esterio druskos ir breviskapino dviejų proporcijos grupių 3:1 ir 4,5:1 poveikiai yra reikšmingiausi ($**P<0,1$), o grupės, kurių proporcija yra 1,25:1, 2:1, 4:1 ir 6:1, taip pat gali žymiai sumažinti trombocitų agregaciją ($*P<0,05$), kurią sukelia riebi dieta, ir turėti geresnius poveikius negu kontrolinis *Erigeron breviscapus* (žinomas būdas).

b. Aktyvinto dalinio tromboplastino laiko (APTT) rezultatai yra parodyti Pav. 11 ir 14 lentelėje.

Pav. 14. Aktyvintas dalinis tromboplastino laikas

Grupės Nr.	Grupė	Vidutinė vertė (mmol/l)	Standartinis nuokrypis	p reikšmė (palyginus su HFD)
1	Sveika kontrolinė grupė (NC)	27,96667	2,797022	0,0342
2	Riebios dietos maitinimo modelis (HFD)	23,5	1,1	
3	Modelis +aspirinas (HFD+AS)	22,73333	2,345918	0,9593
4	Modelis +kontrolinis <i>Erigeron breviscapus</i> (HFD+kontrolinis)	21,85	2,757716	0,9997
5	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> A grupė (HFD+ proporcija 1,25)	23,875	1,135415	0,9998
6	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> B grupė (HFD+ proporcija 2)	23,75	0,465475	0,9993
7	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> C grupė (HFD+ proporcija 3)	25,06	3,709852	0,9401
8	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> D grupė (HFD+ proporcija4)	31,65	7,570777	0,0522
9	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> E grupė (HFD+ proporcija 4,5)	29,0375	5,36042	0,0893
10	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> F grupė (HFD+ proporcija 6)	24,23333	2,417299	0,5383

Aktyvintas dalinis tromboplastino laikas (APTT) yra krešėjimo funkcijos indeksas, kuris atspindi visapusišką krešėjimo faktorių aktyvumą endogeniniame krešėjimo kelyje, ypač pirmajame etape, ir sutrumpintas laikas gali būti stebimas esant hiperkoaguliacijai ir trombozei. Rezultatas rodo, kad riebios dietos modelio gyvūno APTT yra žymiai sutrumpintas lyginant su sveikos kontrolinės grupės APTT (* $P < 0,05$), o aspirinas ir kontrolinė *Erigeron breviscapus* (žinomas būdas) neturi APTT didinimo poveikio; ir *Erigeron breviscapus* eksperimentinėje grupėje (šio išradimo būdas) dvi dikofeino rūgšties esterio druskos ir breviscapino proporcijų grupės 4:1 ($P = 0,052$) ir 4,5:1 ($P = 0,089$) turi tam tikrą APTT didinimo poveikį, o tai rodo, kad trombozinei ligai, kurią sukelia riebi dieta, gali būti užkirstas kelias.

c. Protrombino laiko (PT) rezultatai yra parodyti Pav. 12 ir 15 lentelėje.

15 lentelė. Protrombino laikas (PT)

Grupės Nr.	Grupė	Vidutinė vertė (mmol/l)	Standartinis nuokrypis	p reikšmė (palyginus su HFD)
1	Sveika kontrolinė grupė (NC)	9,225	1,114675	0,0006
2	Riebios dietos maitinimo modelis (HFD)	8,142857	0,423703	
3	Modelis +aspirinas (HFD+AS)	8,757143	1,075263	0,2347
4	Modelis+kontrolinis <i>Erigeron breviscapus</i> (HFD+kontrolinis)	8,966667	0,208167	0,9334
5	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> A grupė (HFD+ proporcija 1,25)	8,7	0,424264	0,7229
6	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> B grupė (HFD+ proporcija 2)	8,45	0,680686	0,4422
7	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> C grupė (HFD+ proporcija 3)	8,75	0,712039	0,2586
8	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> D grupė (HFD+ proporcija 4)	9,233333	0,763763	0,2803
9	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> E grupė (HFD+ proporcija 4,5)	9,1	0,867948	0,0117
10	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> F grupė (HFD+ proporcija 6)	8,333333	0,85049	0,1551

Protrombino laikas yra indeksas, atspindintis I, II, V, VII ir X krešėjimo faktorių aktyvumą plazmoje. Protrombino laikas yra šiek tiek trumpesnis hiperkoaguliacijos būsenoje, pavyzdžiui, protrombino laikas yra šiek tiek trumpesnis miokardo infarkto ar smegenų trombozės atveju. Rezultatas rodo, kad riebios dietos modelio gyvūno PT yra žymiai sutrumpėjęs lyginant su juo sveikos kontrolinės grupės gyvūno (** $P < 0,001$); aspirinas ir kontrolinė *Erigeron breviscapus* (žinomas būdas) neturi PT didinimo poveikio; ir eksperimentinėje *Erigeron breviscapus* grupėje (šio išradimo būdas) dvi dikofeino rūgšties esterio druskos ir breviskapino druskos proporcijų grupės 4,5:1 gali žymiai padidinti PT sumažėjimą, kurį sukelia riebi dieta (* $P < 0,05$), tai rodo, kad būtų galima išvengti trombozinių ligų, kurias sukelia riebi dieta.

d. Trombino laiko (TT) rezultatai yra parodyti Pav. 13 ir 16 lentelėje.

16 lentelė. Trombino laikas

Grupės Nr.	Grupė	Vidutinė vertė (mmol/l)	Standartinis nuokrypis	p reikšmė (palyginus su HFD)
1	Sveika kontrolinė grupė (NC)	35,7	5,267637	<0.0001
2	Didelio riebumo dietos maitinimo modelis (HFD)	26,51667	2,654367	
3	Modelis + aspirinas (HFD + AS)	26,45	3,179151	>0,9999
4	Modelis+valdiklis <i>Erigeron breviscapus</i> (HFD+kontrolė)	24,71667	2,464481	0,9065
5	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> A grupė (HFD + proporcija 1,25)	29,18333	2,856163	0,5954
6	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> B grupė (HFD+ proporcija 2)	28,15	1,847972	0,9429
7	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> C grupė (HFD+ proporcija 3)	29,45	1,505656	0,49
8	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> D grupė (HFD+proporcija 4)	27,61667	4,09068	0,9935
9	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> E grupė (HFD+proporcija 4,5)	31,6	3,649658	0,0468
10	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> F grupė (HFD+ proporcija 6)	26,66667	1,769369	0,9999

Plazmos trombino laikas nurodo laiką, reikalingą plazmos fibrinogenui paversti pluoštiniu baltymu į tiriamąją plazmą pridėjus „standartizuoto“ trombino. Mažas plazmos trombino laikas gali būti susijęs su dideliu lipidų kiekiu paciento kraujyje arba gali būti sukeltas trombozės ligų. Rezultatas rodo, kad riebios dietos modelio gyvūno TT yra žymiai sutrumpėjęs lyginant su sveikos kontrolinės grupės TT ($***P<0,001$); aspirinas ir kontrolinis *Erigeron breviscapus* (žinomas būdas) neturi PT didinimo poveikio; o eksperimentinėje *Erigeron breviscapus* grupėje (šio išradimo būdas) dikofeino rūgšties esterio druskos ir breviskapino proporcijos grupė 4,5:1 gali žymiai

padidinti TT sumažėjimą, kurį sukelia riebios dietos (* $P < 0,05$), o tai rodo, kad trombozinės ligos, kurią sukelia riebi dieta, galima išvengti.

d. Fibrinogeno (FIB) rezultatai parodyti Pav. 14 ir 17 lentelėje.

17 lentelė. Fibrinogenas

Grupės Nr.	Grupė	Vidutinė vertė (mmol/l)	Standartinis nuokrypis	p reikšmė (palyginus su HFD)
1	Sveika kontrolinė grupė (NC)	1,89933 3	0,365932	0,0002
2	Riebios dietos maitinimo modelis (HFD)	2,886	0,884702	
3	Modelis +aspirinas (HFD+AS)	2,2888	0,323547	0,2532
4	Modelis + kontrolinis <i>Erigeron breviscapus</i> (HFD+kontrolinis)	2,542	0,163174	0,7783
5	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> A grupė (HFD+ proporcija 1,25)	2,5105	0,508804	0,8262
6	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> B grupė (HFD+ proporcija 2)	2,139	0,429222	0,0642
7	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> C grupė (HFD+ proporcija 3)	1,894	0,523926	0,0581
8	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> D grupė (HFD+ proporcija 4)	2,7605	0,305272	0,4131
9	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> E grupė (HFD+ proporcija 4,5)	2,07771 4	0,690352	0,0142
10	Modelis + <i>Erigeron breviscapus</i> F grupė (HFD+ proporcija 6)	2,18914 3	0,753032	0,0571

Fibrinogenas (FIB) yra baltymas, kurį daugiausia sintetina kepenų ląstelės ir kuris turi krešėjimo funkciją, ir yra krešėjimo faktorius, kurio kiekis plazmoje yra didžiausias. Klinikiniai duomenys rodo, kad: daugumą pacientų, kuriems yra padidėjęs fibrinogeno kiekis, gali ištikti miokardo infarktas arba staigi mirtis, o kuo didesnis fibrinogeno kiekis, tuo didesnė rizika; fibrinogeno kiekio padidėjimas plazmoje yra svarbus veiksnys, skatinantis aterosklerozės atsiradimą; fibrinogenui padidėjus,

kraujas yra hiperkoaguliacijos būsenoje, kraujo tėkmės rodiklis sumažėja, padidėja kraujo klampumas, ir lengvai gali įvykti trombozė; hipertenziją dažnai lydi fibrinogeno kiekio padidėjimas, kuris yra svarbi hipertenzijos atsiradimo ir paūmėjimo priežastis; fibrinogenas yra glaudžiai susijęs su riebalų apykaita; be to, senatvė, rūkymas, nutukimas, stresas ir diabetas gali skatinti fibrinogeno kiekio padidėjimą organizme. Rezultatas rodo, kad riebios dietos modelio gyvūno fibrinogenas yra žymiai padidėjęs lyginant su sveikos kontrolinės grupės gyvūnu ($***P<0,001$); aspirinas ir kontrolinis *Erigeron breviscapus* (žinomas būdas) neturi sumažinančio poveikio fibrinogeno padidėjimui, sąlygotam riebios dietos; ir eksperimentinėje *Erigeron breviscapus* grupėje (šio išradimo būdas), dikofeino rūgšties esterio druskos ir breviskapino proporcijos grupė 4,5:1 gali žymiai sumažinti fibrinogeno padidėjimą, kurį sukelia riebus maistas ($*P<0,05$), o dikofeino rūgšties esterio druskos ir breviskapino druskos grupės 2:1 ($P=0,064$), 3:1 ($P=0,058$) ir 6:1 ($P=0,057$) turi tam tikrą poveikį plazmos fibrinogeno mažinimui.

4) Išvada

4.1) 8 savaičių riebios dietos modeliavimas gali žymiai padidinti sirinių žiurkėnų kūno masę, kepenų indeksą, riebalų indeksą, kepenų lipidų, kraujo riebalų ir kepenų fermentų kiekius, ir modelis yra sėkmingas.

4.2) Antitrombocitinis vaistas aspirinas nesumažina kūno masės padidėjimo, sąlygoto riebios dietos (kito teigiamo vaisto klopido grelio aptikimo rezultatas yra toks pat, kaip ir aspirino); kiekvienas proporcingas *Erigeron breviscapus* vaistas šio išradimo būdu gali sumažinti kūno masės padidėjimą, sukeltą riebios dietos; ir kūno masės mažinimo efektas yra geresnis negu kontrolinio *Erigeron breviscapus* (HAOPY Pharmacy, žinomas būdas), kur dvi dikofeino rūgšties esterio druskos ir breviskapino druskos proporcijos 3:1 ir 4,5:1 turi geriausią poveikį.

4.3) Antitrombocitinis vaistas aspirinas ir kontrolinis *Erigeron breviscapus* (HAOPY Pharmacy, žinomas būdas) neturi riebalų kiekio kraujyje mažinimo poveikio, įskaitant bendrą cholesterolio kiekį plazmoje, mažo tankio lipoproteinų cholesterolį ir trigliceridus (kito teigiamo vaisto klopido grelio aptikimo rezultatas yra toks pat kaip ir aspirino); ir eksperimentinis *Erigeron breviscapus* (šio išradimo būdas) turi riebalų kiekio mažinimo kraujyje poveikį, o dikofeino rūgšties esterio druskos ir breviskapino druskos proporcijos grupė 4,5:1 turi geriausią poveikį.

4.4) Aspirinas ir kontrolinis *Erigeron breviscapus* (HAOPY Pharmacy, žinomas būdas) neturi poveikio plazmos kepenų fermentų mažinimui (kito teigiamo vaisto klopido grelio aptikimo rezultatas yra toks pat kaip ir aspirino); ir eksperimentinis *Erigeron breviscapus* (šio išradimo būdas) turi alanino transaminazės mažinimo poveikį, o dikofeino rūgšties esterio druskos ir breviskapino druskos proporcijos grupė 4,5:1 turi geriausią poveikį.

4.5) Aspirinas ir kontrolinis *Erigeron breviscapus* (HAOPY Pharmacy, žinomas būdas) neturi poveikio kepenų indekso mažinimui, riebalų indeksui ir kepenų audinio lipidų kaupimuisi (kito teigiamo vaisto klopido grelio aptikimo rezultatas yra toks pat kaip ir aspirino); ir eksperimentinis *Erigeron breviscapus* (šio išradimo būdas) turi riebalų kraujyje mažinimo poveikį, o dikofeino rūgšties esterio druskos ir breviskapino druskos proporcijos grupė 4,5:1 turi geriausią poveikį.

4.6) Kiekvienas proporcingas *Erigeron breviscapus* vaistas (šio išradimo būdas) gali žymiai pagerinti trombocitų agregacijos ir krešėjimo disfunkciją, kurią sukelia riebios dietos maistas, įskaitant trombocitų agregacijos rodiklį ir keturis krešėjimo indeksus, ir turi geresnį poveikį negu kontrolinis *Erigeron breviscapus* (žinomas būdas), kai dikofeino rūgšties esterio druskos ir breviskapino druskos proporcija 4,5:1 turi optimalų visapusišką poveikį; o aspirinas gali veiksmingai sumažinti trombocitų agregaciją, bet neturi antikoaguliacinio poveikio (kito teigiamo vaisto klopido grelio aptikimo rezultatas yra toks pat kaip ir aspirino).

7. Remiantis aukščiau pateiktais rezultatais, eksperimentinis *Erigeron breviscapus* (šio išradimo procesas) turi gerą hiperlipidemijos, nealkoholinių suriebėjusių kepenų ligų, nutukimo ir kitų, su medžiagų apykaita susijusių, ligų prevencijos ir gydymo poveikį, gali veiksmingai užkirsti kelią trombocitų agregacijai ir krešėjimo disfunkcijai, kurias sukelia ligos, susijusios su medžiagų apykaita, bei juos gydyti, ir turi širdies ir kraujagyslių bei smegenų kraujagyslių ligų prevencijos ir gydymo poveikį; o poveikis yra susijęs su paruošimo būdu ir pagrindinių ingredientų proporcija.

Žinomi *Erigeron breviscapus* kapsulių milteliai, gaminami iš breviskapino druskos ir kofeino rūgšties esterio druskos pagal proporcijas, patenkančias į apibrėžties taikymo sritį.

1 įgyvendinimo variantas. Neapdorotų vaistų ekstraktų paruošimas

Į 2000 g *Erigeron breviscapus* buvo įpilta 50% vandeninio etanolio, kad būtų

galima aptikti du kartus, po 2 valandas kiekvieną kartą, buvo filtruojama, o filtratas buvo sumaišomas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje, kad būtų gautas ekstraktas (santykinis tankis nuo 1,15 iki 1,25, 75 °C), į ekstraktą buvo įpilta vandens, kurio kiekis 5 kartus viršijo ekstrakto kiekį, kad jis ištirptų, maišant buvo įpilta 5% natrio hidroksido tirpalo, pH buvo sureguliuota iki 7,5-8,5, buvo atliktas filtravimas, pH buvo sureguliuota iki 1-3 įpilant 10 % sieros rūgšties tirpalo, tirpalas buvo laikomas per naktį ir buvo filtruojamas, filtratas ir nuosėdos buvo surenkami, nuosėdos buvo rafinuotos etanolio, po to buvo pridėta 5% natrio hidroksido, kad pH vertė būtų sureguliuota iki 7-8, ir buvo atliktas purškiamas džiovinimas, kad būtų gauti milteliai 1; parūgštinto filtrato pH buvo sureguliuota iki 7-9, nuskaidrinimas buvo atliktas naudojant 100 nm keraminę membraną, nuskaidrintas skystis, gautas po nuskaidrinimo, buvo koncentruotas naudojant 350D organinę membraną, koncentruotas skystis, praleistas per nuo 30 iki 60 tankio (skersmens ir ilgio santykis yra 1: 4) poliamido chromatografinę kolonėlę, eliuavimas buvo atliktas 3 kolonėlės tūriais vandens, eliuavimas buvo atliktas 4 kolonėlės tūriais 65 % etanolio, buvo surinktas etanolio eliuentas, po koncentravimo pH vertė buvo sureguliuota iki 7-9, ir buvo atliktas purškiamas džiovinimas, siekiant gauti miltelius 2; ir milteliai 1 ir milteliai 2 buvo sumaišyti pagal proporciją, kad būtų gautas breviskapino natrio druskos miltelių ir kofeino rūgšties esterio natrio druskos miltelių mišinys santykiu 1:4 taip, kad būtų gauti šio išradimo farmacinės kompozicijos neapdoroti vaisto kompozicijos ingredientai. Milteliai 1 apima 36,3 % breviskapino natrio druskos, iš viso 5,4 g. Milteliai 2 apima 21,0 % dikofeino rūgšties esterio druskos, iš viso 30,9 g ir 9,1 g monokofeino rūgšties esterio druskos. Tiesiog pakeisto dikofeino rūgšties esterio yra 19,0 g, o dikofeoiloktulozono rūgšties druskos yra 11,9 g. Gaunama 162 g *Erigeron breviscapus* sumaišytų miltelių.

2 įgyvendinimo variantas. Neapdorotų vaistų ekstraktų paruošimas

Į 2000 g *Erigeron breviscapus* buvo pridėta 50% vandeninio etanolio, kad būtų galima nustatyti du kartus, po 2 valandas kiekvieną kartą, buvo atliktas filtravimas, ir filtratas buvo sujungiamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje, kad būtų gautas ekstraktas (santykinis tankis nuo 1,15 iki 1,25, 75 °C); kad ekstraktas ištirptų į jį buvo įpilta vandens kiekis, kuris buvo 5 kartus didesnis negu ekstrakto, maišant buvo įpiltas 5% natrio hidroksido tirpalas, pH buvo sureguliuota iki 7,5-8,5, buvo atliktas filtravimas, pH sureguliuota iki 1-3 pridedant 10 % sieros rūgšties tirpalo, tirpalas stovėjo per naktį ir buvo filtruojamas, filtratas ir nuosėdos buvo surinkti, nuosėdos buvo rafinuotos

etanoliu ir buvo džiovinamos sumažintame slėgyje, kad būtų gauti milteliai 1; parūgštinto filtrato pH vertė buvo sureguliuota iki 7-9, nuskaidrinimas buvo atliktas naudojant 100 nm keraminę membraną, nuskaidrintas skystis, gautas po nuskaidrinimo, buvo koncentruotas naudojant 350D organinę membraną, koncentruotą skystį praleido per nuo 30 iki 60 tankio (skersmens ir ilgio santykis 1:4) poliamido chromatografinę kolonėlę, buvo eliuuojama 3 kolonėlės tūriais vandens, eliuavimas buvo atliktas 4 kolonėlės tūriais 65% etanolio, etanolio eluentas buvo surinktas, o po koncentracijos buvo atliktas džiovinimas sumažintame slėgyje, kad būtų gauti milteliai 2; ir milteliai 1 ir milteliai 2 buvo sumaišyti pagal proporciją, kad būtų gautas breviskapino miltelių ir kofeino rūgšties esterio miltelių mišinys proporcija 1:4 tam, kad būtų gauti šio išradimo farmacinės kompozicijos neapdoroto vaisto kompozicijos ingredientai. Milteliai 1 apima 35,7 % breviskapino, iš viso 5,6 g. Milteliai 2 apima 21,5% dikofeilo rūgšties esterio, iš viso 31,4 g ir 9,1 g monokofeino rūgšties esterio. Tiesiog pakeisto dikofeino rūgšties esterio yra 18,5 g, ir dikofeiloftulozono rūgšties yra 12,9 g. Gautas bendras sumaišytų *Erigeron breviscapus* miltelių kiekis 161,7 g.

3 įgyvendinimo variantas. Neapdorotų vaistų ekstraktų paruošimas

3000 g *Erigeron breviscapus* buvo pridėta 60% vandeninio etanolio, kad būtų galima nustatyti du kartus, po 2 valandas kiekvieną kartą, buvo filtruojama, filtratas buvo sumaišomas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje, kad būtų gautas ekstraktas (santykinis tankis nuo 1,15 iki 1,25, 75 °C); kad ištirptų, į ekstraktą buvo įpilamas vandens kiekis, 5 kartus didesnis negu ekstrakto kiekis, maišant buvo įpiltas 5% natrio hidroksido tirpalas, pH buvo sureguliuota iki 7-9, atliktas filtravimas, pH sureguliuota iki 1-3 pridėdant 10% druskos rūgšties tirpalo, tirpalas stovėjo per naktį ir buvo filtruojamas, filtratas ir nuosėdos buvo surenkami, nuosėdos buvo rafinuotos etanoliu, pridėdant 5 % natrio hidroksido pH vertė buvo sureguliuota iki 7-8, ir, kad būtų gauti milteliai 1, buvo atliktas purškiamas džiovinimas;

Parūgštinto filtrato pH buvo sureguliuotas iki 7-9, nuskaidrinimas atliktas naudojant 200 nm keraminę membraną, nuskaidrintas skystis, gautas po nuskaidrinimo, buvo koncentruojamas naudojant 400D organinę membraną, koncentruotas skystis buvo praleidžiamas per poliamidinę chromatografinę kolonėlę nuo 30 iki 60 tankio (skersmens ir ilgio santykis yra 1:4), eliuavimas buvo atliktas 3 kolonėlės tūriais vandens, eliuavimas buvo atliktas 3 kolonėlės tūriais 70 % etanolio,

etanolio eliuentas buvo surinktas, po koncentravimo pH vertė buvo sureguliuota iki 7-9, ir buvo atliktas purškiamas džiovinimas, kad būtų gauti milteliai 2; ir buvo gauta apie 18,7 g miltelių 1 ir apie 208,3 g miltelių 2, milteliai 1 ir milteliai 2 buvo sumaišyti pagal proporcijas, kad būtų gautas breviskapino natrio druskos miltelių ir kofeino rūgšties esterio natrio druskos miltelių mišinys proporcija 1:3 taip, kad būtų gauti šio išradimo farmacinės kompozicijos neapdoroto vaisto kompozicijos ingredientai.

Milteliai 1 apima 45 % natrio skutelarino druskos, iš viso 8,4 g. Milteliai 2 apima 18,6 % dikofeino rūgšties esterio druskos, iš viso 38,7 g, ir 7,3 g monokofeino rūgšties esterio druskos. Tiesiog pakeistos dikofeino rūgšties esterio druskos yra 18,3 g, ir dikofeoiloktulozono rūgšties druskos yra 20,4 g.

4 įgyvendinimo variantas. Neapdorotų vaistų ekstraktų paruošimas

Į 3000 g *Erigeron breviscapus* buvo pridėta 65% vandeninio etanolio, kad būtų galima nustatyti du kartus, po 2 valandas kiekvieną kartą, buvo filtruojama, ir filtratas buvo sumaišomas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje, kad būtų gautas ekstraktas (santykinis tankis nuo 1,15 iki 1,25, 75 °C), ištirpinimui į ekstraktą buvo įpiltas vandens kiekis, 5 kartus didesnis negu ekstrakto kiekis, maišant buvo įpiltas 5% natrio hidroksido tirpalas, pH sureguliuota iki 7-9, buvo atliktas filtravimas, pH buvo sureguliuota iki 1-3 pridedant 10 % druskos rūgšties tirpalo, tirpalas stovėjo per naktį ir buvo filtruojamas, filtratas ir nuosėdos buvo surenkami, nuosėdos buvo rafinuotos etanolio, ir sumažintame slėgyje buvo gauti milteliai 1; parūgštinto filtrato pH vertė buvo sureguliuota iki 7-9, nuskaidrinimas buvo atliktas naudojant 200 nm keraminę membraną, nuskaidrintas skystis, gautas po nuskaidrinimo, buvo koncentruojamas naudojant 400D organinę membraną, koncentruotas skystis, praleistas per poliamido chromatografijos kolonėlę nuo 30 iki 60 tankio (skersmens ir ilgio santykis 1:4), buvo eliuuojamas 3 kolonėlės tūriais vandens, buvo eliuuojama 3 kolonėlės tūriais 70% etanolio, etanolio eliuentas buvo surinktas, po koncentracijos pH vertė buvo sureguliuota iki 7-9 ir atliktas purškiamas džiovinimas, kad būtų gauti milteliai 2; ir buvo gauta 25,3 g miltelių 1 ir 223 g miltelių 2, milteliai 1 ir milteliai 2 buvo sumaišyti pagal proporcijas, kad būtų gautas breviskapino ir dikofeino rūgšties esterio miltelių mišinys proporcija 1:3,5 taip, kad būtų gauti šio išradimo farmacinės kompozicijos neapdoroto vaisto kompozicijos ingredientai.

Milteliai 1 apima 32% breviskapino, iš viso 8,1 g. Milteliai 2 apima 12,7 %

dikofeino rūgšties esterio druskos, iš viso 28,4 g, ir 7,3 g monokofeino rūgšties esterio druskos. Tiesiog pakeistos dikofeino rūgšties esterio druskos yra 13,4 g, o dikofeiloftalozono rūgšties druskos yra 15 g.

5 įgyvendinimo variantas. Neapdorotų vaistų ekstraktų paruošimas

Į 2500 g *Erigeron breviscapus*, kad būtų galima nustatyti du kartus, po 2 valandas kiekvieną kartą, buvo pridėta 75 % koncentracijos vandeninio etanolio, buvo filtruojama, filtratas buvo sumaišomas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje, kad būtų gautas ekstraktas (santykinis tankis nuo 1,15 iki 1,25, 75 °C); ištirpinimui į ekstraktą buvo įpiltas vandens kiekis, 5 kartus didesnis negu ekstrakto kiekis, maišant buvo įpiltas 5% natrio hidroksido tirpalas, pH sureguliuota iki 7,5-9,0, buvo atliktas filtravimas, pH buvo sureguliuota iki 1-3 pridedant 10 % sieros rūgšties tirpalo, tirpalas stovėjo per naktį, buvo atliktas filtravimas, filtratas ir nuosėdos buvo surenkami, nuosėdos rafinuotos etanolio, pH vertė buvo sureguliuota iki 7-8 pridedant 5 % natrio hidroksido ir buvo atliktas purškiamas džiovinimas, kad būtų gauti milteliai 1;

parūgštinto filtrato pH vertė buvo sureguliuota iki 7-9, nuskaidrinimas buvo atliktas naudojant 100 nm keraminę membraną, nuskaidrintas skystis, gautas po nuskaidrinimo, buvo koncentruotas naudojant 300D organinę membraną, koncentruotas skystis praleidžiamas per poliamido chromatografijos kolonėlę nuo 30 iki 60 tankio (skersmens ir ilgio santykis 1:4), buvo eliuuojama 3,5 kolonėlės tūriais vandens, buvo eliuuojama 3 kolonėlės tūriais 75 % etanolio, buvo surinkta etanolio eluentas, po koncentracijos pH vertė buvo sureguliuota iki 7-9, ir buvo atliekamas džiovinimas, kad būtų gauti milteliai 2; ir buvo gauta apie 13,5 g miltelių 1 ir apie 164 g miltelių 2, ir gauti breviskapino natrio druskos milteliai ir kofeino rūgšties esterio natrio druskos milteliai buvo sumaišyti santykiu 1:2 taip, kad būtų gauti šio išradimo farmacinės kompozicijos neapdoroto vaisto kompozicijos ingredientai. Milteliuose 1 yra 51 % natrio skutelarino druskos, iš viso 6,9 g. Milteliuose 2 yra 19,5 % dikofeino rūgšties esterio druskos, iš viso 32,0 g, ir 9,7 g monokofeino rūgšties esterio druskos. Tiesiog pakeistos dikofeino rūgšties esterio druskos yra 19,6 g, o dikofeiloftalozono rūgšties druskos yra 12,4 g.

Išradėjas ekstrahavo *Erigeron breviscapus* atitinkamai naudodamas skirtingų koncentracijų 10%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 75% ir 90 % vandeninį etanolį, o kiti veiksmas buvo tokie patys kaip ir 1 įgyvendinimo variante. Purškiamuoju

džiovinimu buvo gauti milteliai po parūgštinimo, membranos praėjimo ir koncentravimo. Eksperimentai parodė, kad *Erigerono* ekstraktus galima gauti ekstrahuojant 10% - 90% etanoliu, tačiau, remiantis išeigos matavimu, membranos pralaidumo greičiu, priemaišų kiekiu, miltelių tūrio tankiu ir vienodumu, pramoninės gamybos sąnaudomis, ir kitais rodikliais, ekstraktas, gautas naudojant daugiau negu 40 % etanolį, yra geresnis už ekstraktą, gautą naudojant mažiau negu 40% etanolį, ir ekstraktas, gautas naudojant nuo 40% iki 75% etanolį, yra akivaizdžiai geresnis ir tinkamesnis šio išradimo būdui, kur geriausia, kai *Erigerono breviscapus* yra ekstrahuojamas 50% etanoliu.

6 įgyvendinimo variantas: veiksmingų ingredientų kiekio skirtumas tarp šio išradimo būdo ir žinomo būdo

Šio išradimo būdas: į 2000 g *Erigeron breviscapus*, kad būtų galima nustatyti du kartus, po 2 valandas kiekvieną kartą, buvo įpilama 50 % vandeninio etanolio, buvo filtruojama, ir filtratas buvo sujungiamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje, kad būtų gautas ekstraktas (santykinis tankis nuo 1,15 iki 1,25, 75 °C); ištirpinimui į ekstraktą buvo įpilta vandens kiekis, 5 kartus didesnis negu ekstrakto kiekis, maišant buvo įpilta 5% natrio hidroksido tirpalas, pH sureguliuota iki 7,5-8,5, buvo atliktas filtravimas, pH buvo sureguliuota iki 1-3 pridedant 10 % sieros rūgšties tirpalo, tirpalas stovėjo per naktį ir buvo filtruojamas, filtratas ir nuosėdos buvo surenkamos, nuosėdos buvo rafinuotos etanoliu, tada buvo pridėta 5% natrio hidroksido, kad būtų sureguliuota pH vertė iki 7-8, ir buvo atliktas purškiamas džiovinimas, kad būtų gauti milteliai 1; parūgštinto filtrato pH vertė buvo nustatyta iki 7-9, nuskaidrinimas buvo atliktas naudojant 100nm keraminę membraną, nuskaidrintas skystis, gautas po nuskaidrinimo, buvo koncentruojamas naudojant 350D organinę membraną, koncentruotas skystis buvo praleidžiamas per nuo 30 iki 60 tankio (skersmens ir ilgio santykis 1:4) poliamido chromatografinę kolonėlę, eliuavimas buvo atliktas 3 kolonėlės tūriais vandens, eliuavimas buvo atliktas 4 kolonėlės tūriais 65 % etanolio, etanolio eliuentas buvo surinktas, po koncentravimo nustatyta pH vertė iki 7-9, ir atliktas purškiamas džiovinimas, kad būtų gauti milteliai 2; ir 15 g miltelių 1 ir 147 g miltelių 2 buvo sumaišyti, kad būtų gauti breviscapino natrio druskos milteliai ir kofeino rūgšties esterio natrio druskos milteliai.

Žinomas būdas: buvo paimta 2000 g *Erigeron breviscapus*, su grįžtamu šaldytuvu buvo du kartus atliktas ekstrahavimas 80 % etanoliu, pirmą kartą 1,5 val., ir

antrą kartą 1 val., buvo sujungiamas ekstrahavimo skystis, buvo įpilta apie 640 g aktyvintos anglies, buvo virinama ir filtruojama, filtratas buvo koncentruotas sumažintame slėgyje, kad būtų gauta tiršta pasta, buvo įdėtas tinkamas krakmolo kiekis, buvo džiovinama sumažintame slėgyje, bei atliktas smulkinimas ir sijojimas. Buvo gauti *Erigeron breviscapus* ekstrahavimo milteliai.

18 lentelėje pateikti duomenys yra apskaičiuoti imant visų sumaišytų miltelių masę kaip vardiklį ir įvairių rūšių ingredientų masę kaip skaitiklį.

18 lentelė. Ingredientų palyginimas tarp žinomo būdo ir šio išradimo būdo

Produkto pavadinimas	Dikofeino rūgšties esterio druska		Monokofeino rūgšties esterio druska	Skutelarino druska
	Tiesiog pakeista dikofeino rūgšties esterio druska	Dikofeilo oktulozono rūgšties druska		
	Kiekis (mg/g)	Kiekis (mg/g)	Kiekis (mg/g)	Kiekis (mg/g)
<i>Erigeron breviscapus</i> milteliai žinomame būde	12,6	11,2	9,2	29,7
<i>Erigeron breviscapus</i> milteliai šio išradimo būde	117,3	80,9	56,2	30,0

Breviskapinas yra Farmakopėjoje nurodytas ekstraktas, o pagrindiniai breviskapino ingredientai yra skutelarinas ir kitos medžiagos, tokios kaip apigenin-7-O-gliukuronidas, apigeninas ir skutelareinas, tačiau kiekio turinio matavimą rodo skutelarinas.

Atsižvelgiant į didelį aukščiau išvardytų veiksmingų medžiagų kiekį, eksperimentinės grupės dalis sudaroma naudojant miltelius 1 ir miltelius 2 pagal aptikimo rezultata.

5 įgyvendinimo variantas: kapsulių paruošimas

Buvo paimta 162 g ekstrahavimo mišinio, paruošto pagal 1 įgyvendinimo variantą, pridėta 18 g krakmolo, o ekstrahavimo mišinys ir krakmolas supilstymui į kapsules buvo vienodai sumaišyti.

6 įgyvendinimo variantas: kapsulių paruošimas

Buvo paimta 151 g ekstrahavimo mišinio, paruošto pagal 2 įgyvendinimo variantą, pridėta 29 g krakmolo, o ekstrahavimo mišinys ir krakmolos supilstymui į kapsules buvo vienodai sumaišyti.

7 įgyvendinimo variantas: kapsulių paruošimas

Buvo paimta 142 g ekstrahavimo mišinio, paruošto pagal 1 įgyvendinimo variantą, pridėta 34 g krakmolo ir 4 g magnio stearato, o ekstrahavimo mišinys, krakmolos ir magnio stearatas supilstymui į kapsules buvo vienodai sumaišyti.

8 įgyvendinimo variantas: tablečių paruošimas

151 g ekstrahavimo mišinio, paruošto pagal 2 įgyvendinimo variantą, 100 g krakmolo ir 10 g dekstrino granuliavimui buvo praleista per 14 tankio tinklelio sietelį, džiovinimas buvo atliktas 60°C-70 °C temperatūroje ir ventiliacijos sąlygomis, ir buvo pridėta 3 g magnio stearato. Minėtos medžiagos buvo supresuotos į tabletes ir tabletės buvo padengtos.

9 įgyvendinimo variantas: lašinamųjų tablečių paruošimas

Buvo paimta 15 g ekstrahavimo mišinio, paruošto 3 įgyvendinimo variante, buvo pridėta 45 g polietilenglikolio 4000, minėtos medžiagos buvo vienodai sumaišytos, išlydytos ir supiltos į žemos temperatūros skystą parafiną, piliulės buvo atrinktos, o skystas parafinas buvo pašalintas.

10 įgyvendinimo variantas: geriamojo skysčio paruošimas

Buvo paimta 20 g ekstrahavimo mišinio, paruošto 1 įgyvendinimo variante, ir sumaišyta su 300 g medaus, 50 g sacharozės, 2 g natrio benzoato ir 300 ml distiliuoto vandens, o mišinys buvo kaitinamas ir ištirpintas, kad būtų užtikrinta šilumos izoliacija ir filtravimas.

11 įgyvendinimo variantas: granulių paruošimas

Buvo paimta 9 g ekstrahavimo mišinio, paruošto 3 įgyvendinimo variante, ir vienodai sumaišyta su 40 g mikrokristalinės celiuliozės, buvo pridėta 3% povidono etanolio tirpalo, kad būtų paruošta minkšta medžiaga, kuri prasiskverbtų per 18 tankio tinklelio sietelį, kad būtų paruoštos granulės buvo džiovinama 600 °C temperatūroje nuo 30 iki 45 minučių, buvo granuliuojama, kad vienodai išsumaišytų buvo pridėta 4 g

talko miltelių, ir buvo atliekamas granuliavimas bei pakavimas į maišelius.

12 įgyvendinimo variantas: minkštųjų kapsulių paruošimas

Buvo paimta 120 g ekstrahavimo mišinio, paruošto 3 įgyvendinimo variante, pridėta 5% glicerino ir 1% glicino, pridėta polietilenglikolio 400, kol bendra masė buvo 400 g, aukščiau pateiktos medžiagos buvo vienodai sumaišytos ir suspaustos į 1000 minkštųjų kapsulių.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Geriamasis preparatas, kurio sudėtyje yra *Erigeron breviscapus* ekstraktas, apimantis kofeino rūgšties esterį arba jo druską, breviscapiną arba jo druską, ir farmaciniu požiūriu priimtina medžiagą, kur kofeino rūgšties esterio arba jo druskos ir breviscapino arba jo druskos masės santykis yra nuo 1:1 iki 30:1.

2. Geriamasis preparatas pagal 1 punktą, kuriame kofeino rūgšties esteris arba jo druska apima dikofeino rūgšties esterį arba jo druską, ir monokofeino rūgšties esterį arba jo druską, kur dikofeino rūgšties esterio arba jo druskos ir breviscapino arba jo druskos masės santykis yra nuo 1:1 iki 6:1, ir monokofeino rūgšties esterio arba jo druskos ir dikofeino rūgšties esterio arba jo druskos masės santykis yra nuo 1:1,2 iki 1:6,2.

3. Geriamasis preparatas pagal 2 punktą, kuriame dikofeino rūgšties esteris arba jo druska apima 1,3-O-dikofeoilchino rūgštį arba jos druską, 3,4-O-dikofeoilchino rūgštį arba jos druską, 3,5-O-dikofeoilchino rūgštį arba jos druską, 4,5-O-dikofeoilchino rūgštį arba jos druską, skuteliną arba jo druską, ir *Erigeron breviscapus* esterį arba jo druską; ir monokofeino rūgšties esteris arba jo druska apima 3-O-kofeoilchino rūgštį arba jos druską, 4-O-kofeoilchino rūgštį arba jos druską, 5-O-kofeoilchino rūgštį arba jos druską, ir breviscapiną arba jo druską.

4. Geriamasis preparatas pagal 3 punktą, kuriame 1,3-O-dikofeoilchino rūgštis arba jos druska, 3,4-O-dikofeoilchino rūgštis arba jos druska, 3,5-O-dikofeoilchino rūgštis arba jos druska, ir 4,5-O-dikofeoilchino rūgštis arba jos druska, dikofeino rūgšties esteryje arba jo druskoje yra bendrai vadinami tiesiog pakeistu dikofeino rūgšties esteriu arba jo druska; ir skutelinas arba jo druska ir *Erigeron breviscapus* esteris arba jo druska yra izomerai ir vadinami dikofeilohtulozono rūgštimi arba jos druska, ir santykis paprastai pakeisto dikofeino rūgšties esterio arba jo druskos ir dikofeilohtulozono rūgšties arba jos druskos yra nuo 2:1 iki 0,9:1.

5. Geriamasis preparatas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kuriame geriamasis preparatas yra kieta kapsulė, minkšta kapsulė, tabletė, granulė, geriamasis skystis, lašinamoji piliulė, vandens piliulė, milteliai ir piliulė.

6. Geriamasis preparatas pagal 5 punktą, kuriame kofeino rūgšties esterio arba jo druskos ir breviskapino arba jo druskos masės proporcija yra nuo 1:1 iki 30:1, ir kofeino rūgšties esterio druska ir breviskapino druska yra natrio druskos arba kalio druskos arba kitos vaistinės ir vandenyje tirpios druskos.

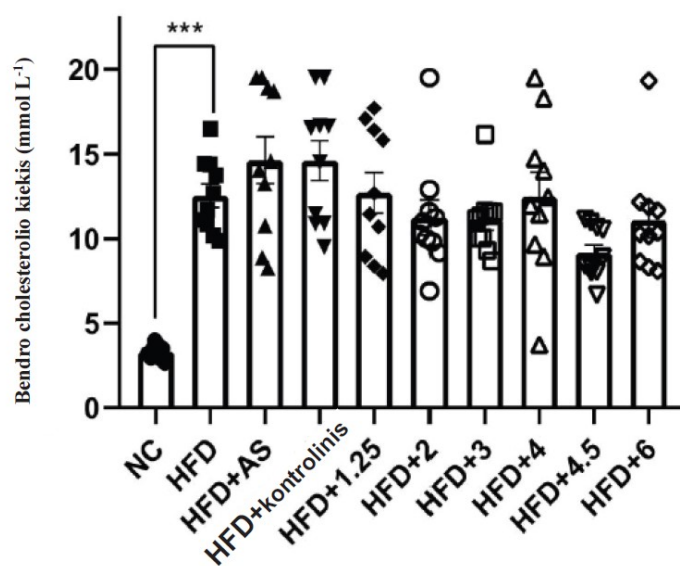
7. Geriamojo preparato pagal 1 punktą gamybos būdas, apimantis: *Erigeron breviscapus* ekstrahavimą pridedant vandeninio etanolio, kurio koncentracija yra nuo 10 % iki 90 %, ir ekstrahavimo skysčio koncentravimą sumažintame slėgyje, kad būtų gautas ekstraktas; ekstrakto ištirpinimą pridedant vandens, pH sureguliuvimą iki 7-9, filtravimą, pH sureguliuvimą iki 1-3 pridedant rūgšties, išlaikymą per naktį, filtravimą, filtrato ir nuosėdų surinkimą, nuosėdų rafinavimą vandeniui ir etanoliumi, ir džiovinimą, siekiant gauti breviskapiną; po nuosėdų rafinavimo, pH sureguliuvimą iki 7-8 pridedant šarmo, ir purškiamojo džiovinimo vykdymą, kad būtų gauta breviskapino druska; parūgštinto filtrato pH sureguliuvimą iki 7-9, nuskaidrinimą naudojant keraminę mikrofiltravimo membraną, nuskaidrinto skysčio, gauto po nuskaidrinimo, koncentravimą naudojant organinę nanofiltravimo membraną, koncentruoto skysčio praleidimą per poliamido chromatografijos kolonėlę, eliuavimą naudojant vandenį, eliuavimą naudojant nuo 50% iki 80 % etanolį, etanolio eliuento surinkimą, ir po koncentravimo džiovinimą, kad būtų gautas kofeino rūgšties esteris; etanolio eliuento koncentravimą ir pH sureguliuvimą iki 7-9, filtravimą, ir filtrato džiovinimą purškiant, kad būtų gauta kofeino rūgšties esterio druska; ir kofeino rūgšties esterio arba jo druskos ir breviskapino arba jo druskos sujungimą santykiu nuo 1:1 iki 30:1, kad būtų gautas *Erigeron breviscapus* geriamasis preparatas, ir atitinkamų pagalbinių medžiagų pridėjimą, kad būtų gauta tabletė, kapsulė, minkšta kapsulė, lašinamoji piliulė, granulė ir geriamojo skysčio preparatas.

8. Gamybos būdas pagal 7 punktą, kuriame šarmas, skirtas tirpalo pH vertei

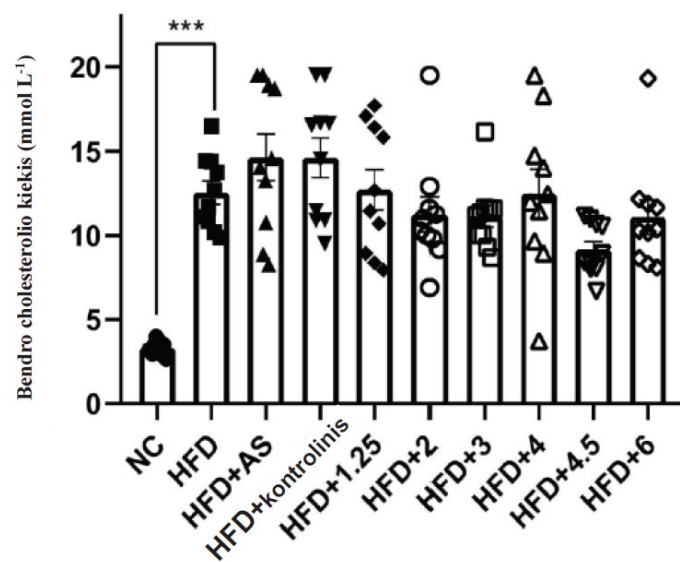
reguluoti, yra NaOH, Na₂CO₃, NaHCO₃, KOH, K₂CO₃ arba KHCO₃ arba kiti šarminiai tirpalai, skirti pH vertei reguliuoti; ir rūgštis, skirta tirpalo pH vertę reguliuoti, yra HCl, H₂SO₄ arba H₃PO₄, arba kiti rūgščių tirpalai, skirti pH vertei reguliuoti.

9. Geriamojo preparato pagal 1 punktą panaudojimas gamybai vaistų, skirtų su medžiagų apykaita susijusių ligų, tokių kaip hiperlipidemija, hipertenzija, diabetas, nutukimas ir nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga, širdies ir kraujagyslių bei smegenų kraujagyslių ligos, gydymui.

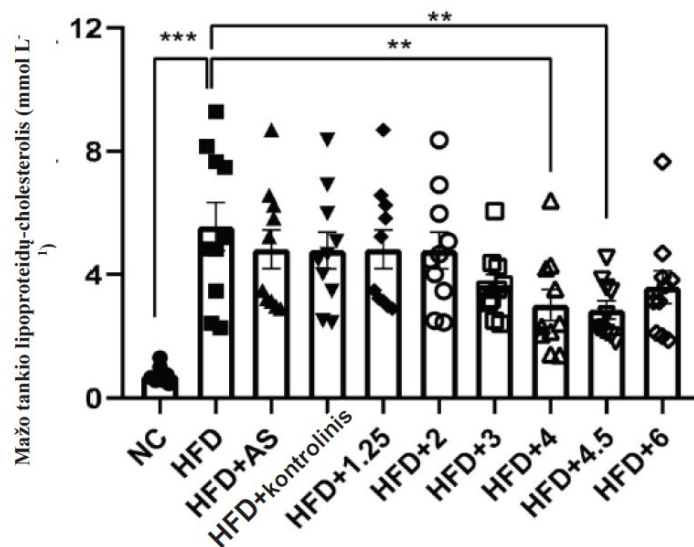
10. Geriamojo preparato pagal 1 punktą panaudojimas gamybai vaistų, skirtų trombocitų agregacijos ir krešėjimo disfunkcijos, kurias sukelia medžiagų apykaitos ligos, slopinimui arba gydymui.



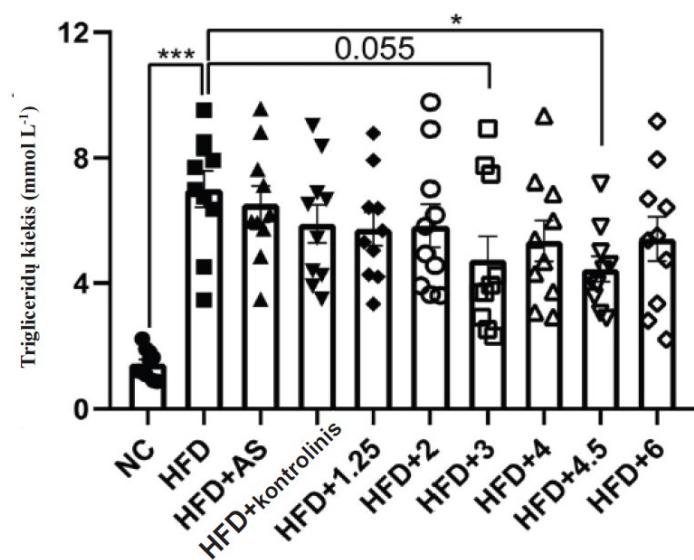
Pav. 1



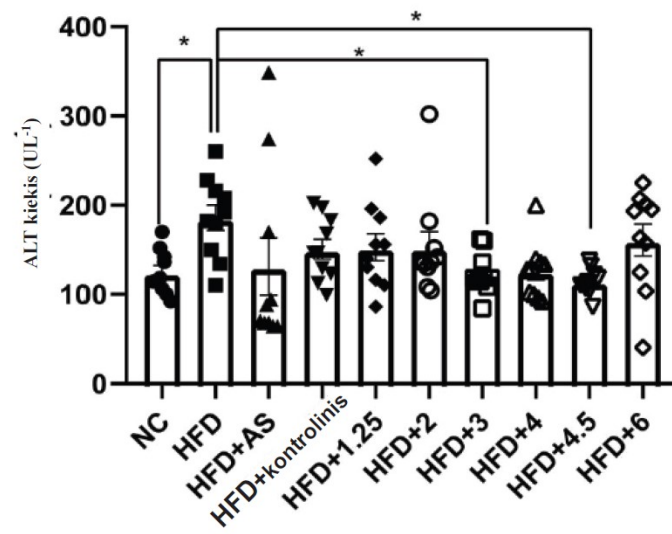
Pav. 2



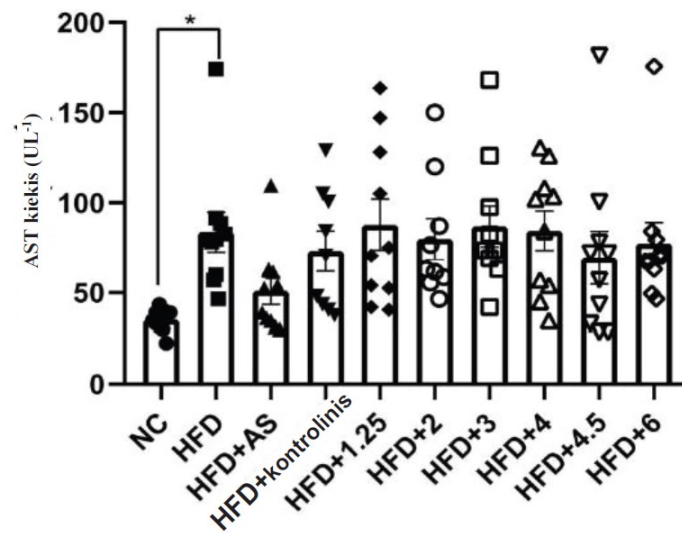
Pav. 3



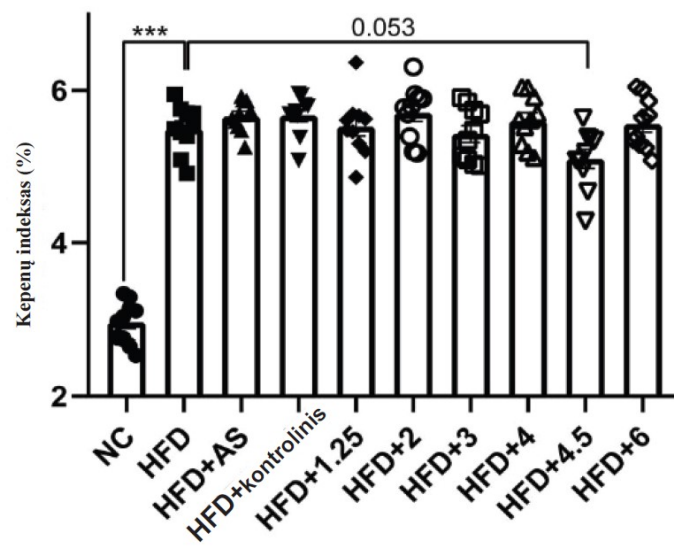
Pav. 4



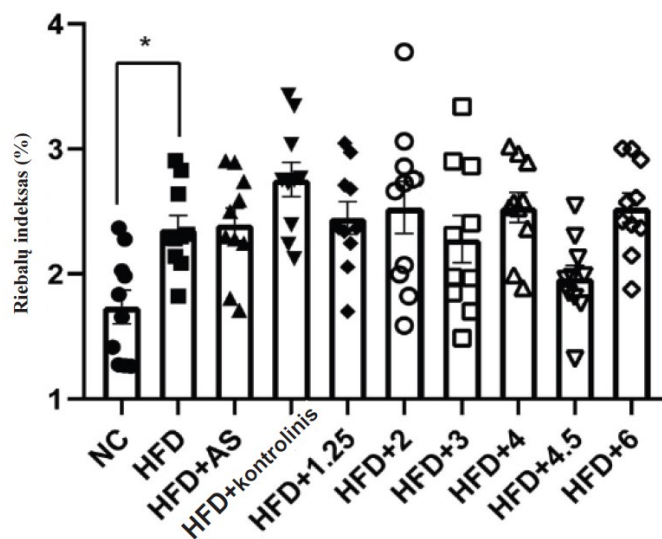
Pav. 5



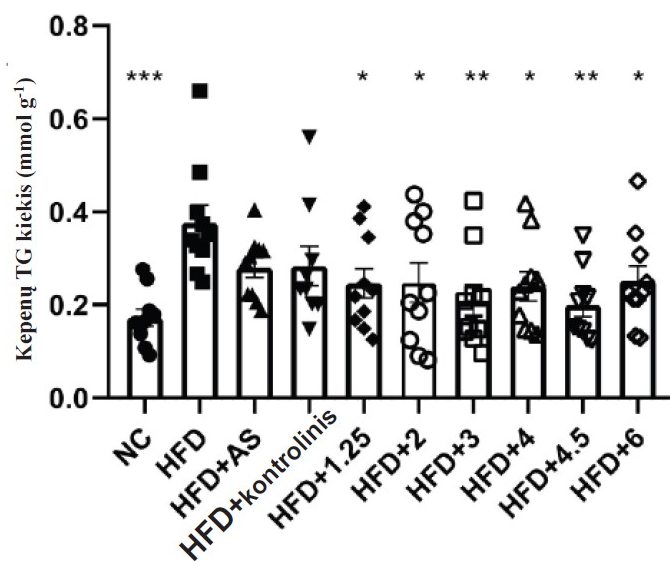
Pav. 6



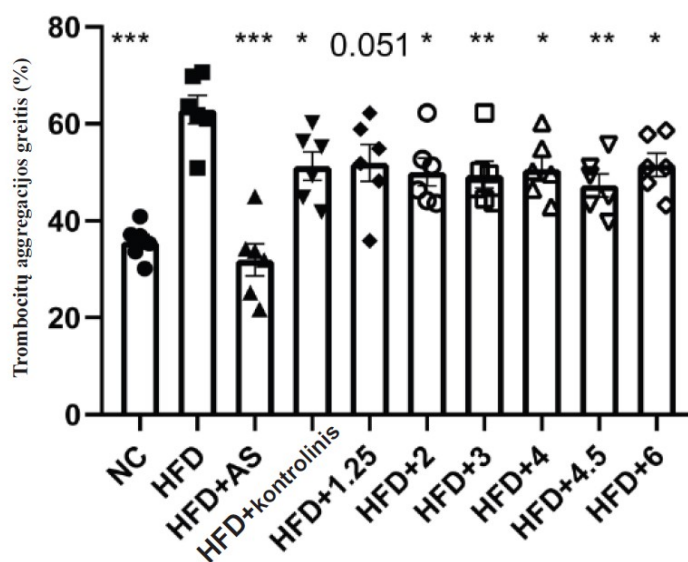
Pav. 7



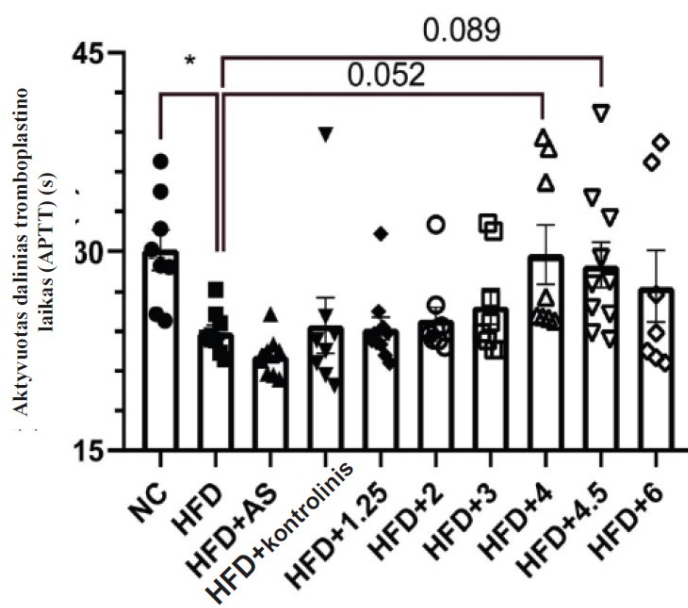
Pav. 8



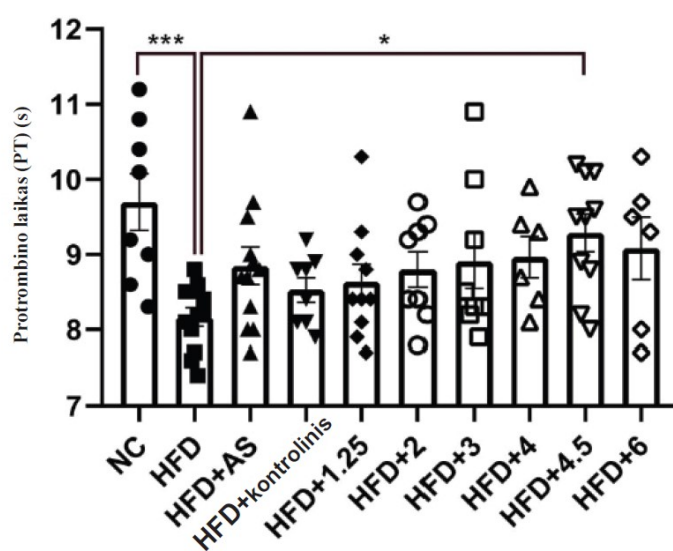
Pav. 9



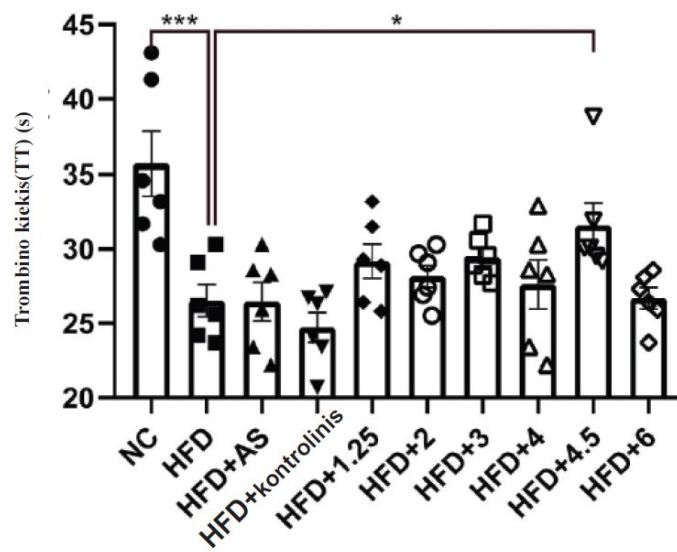
Pav. 10



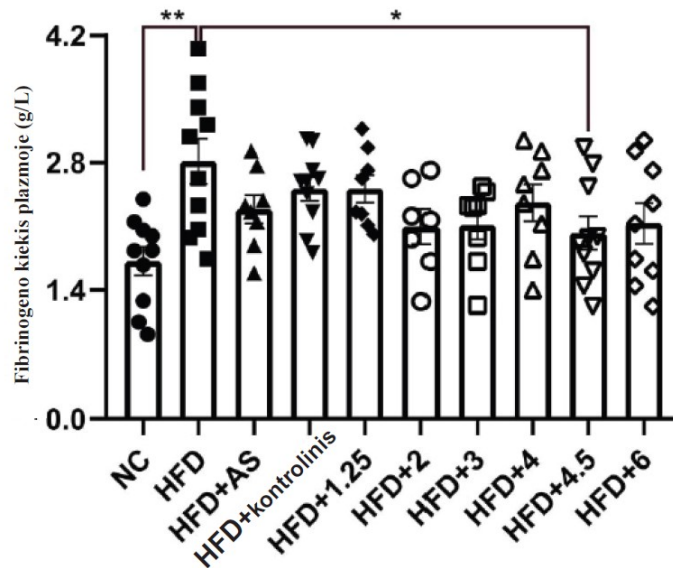
Pav. 11



Pav.12



Pav. 13



Pav. 14