(19) LIETUVOS RESPUBLIKA
VALSTYBINIS PATENTŲ BIURAS
V P B

(10) **LT 4880 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **4880**

(51) Int. Cl.[7]: **A61K 35/78**

(21) Paraiškos numeris: **2001 036**

(22) Paraiškos padavimo data: **2001 03 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 10 25**

(45) Patento paskelbimo data: **2002 01 25**

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

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: —

(72) Išradėjas:

Aldona KETURKIENĖ, LT
Jonė VAIČIŪNIENĖ, LT
Laima LEONAVIČIENĖ, LT
Dalia VAITKIENĖ, LT
Loreta JASIULEVIČIŪTĖ, LT
Lilija GENYTĖ, LT

(73) Patento savininkas:

Eksperimentinės ir klinikinės medicinos institutas, Žygimantų g. 9, 2000 Vilnius, LT

(74) Patentinis patikėtinis:

—

(54) Pavadinimas:

Pelkinės vingiorykštės preparato gamybos būdas

(57) Referatas:

Pelkinės vingiorykštės preparato gamybos būdas priklauso biomedicinos sričiai, ir būtent priešreumatinių augalinių preparatų gamybos būdų grupei. Darbo tikslas - sukurti efektyvesnį pelkinės vingiorykštės preparato gamybos būdą. Tikslas pasiekiamas tuo, kad nesmulkintą žiedynų masę padžiovina 25-30 °C temperatūroje 24 val., ją užpila 60 % etanoliu masės dalių santykiu 1:5, laiko 14 dienų kambario temperatūroje, pamaišant 3 kartus per dieną po 2 min., nufiltruoja ir gauna preparatą, kurio pH>5,9 ir kuris turi savo sudėtyje >40 % etanolio.

LT 4880 B

Išradimas priklauso biomedicinos sričiai, ir būtent priešreumatinių augalinių preparatų gamybos būdų grupei.

Reumatinėms ligoms reikalingas ilgalaikis gydymas. Joms būdingi uždegiminiai bei autoimuniniai procesai, lydimi progresuojančios sąnario audinių destrukcijos. Naudojami šiuolaikiniai vaistai dažnai sukelia pašalinius poveikius, todėl augaliniai preparatai yra perspektyvi priemonė ligos remisijų metu arba kaip papildoma priemonė, leidžianti sumažinti vaistų dozes.

Pelkinės vingiorykštės gydomosios savybės pastebėtos dar antikos laikais. Iš pelkinės vingiorykštės žiedų italų profesorius Rafaele Piria 1838 m. pirmą kartą išskyrė salicilo rūgštį, kurios pagrindu BAYER vaistų kompanija 1899 m. sintezavo naują vaistą (acetilsalicilo rūgštį) ir pavadino jį aspirinu. Aspirino pavadinimas kilęs iš seniau naudoto pelkinės vingiorykštės botaninio pavadinimo "Spirea ulmaria". Aspirinas buvo sukurtas kaip uždegimą ir skausmą mažinanti priemonė, naudojamas ir reumatinių ligų gydymui. Vingiorykštės žieduose yra farmaciniu pažiūriu vertingų medžiagų, kaip lakių aliejų, (kurių sudėtyje vyrauja salicilo rūgšties dariniai, būtent salicilaldehidas), polifenolių (flavonoidai), eterinių aliejų, rauginių medžiagų.

Žinomas vingiorykštės tinktūros gaminimo būdas Anglijoje, Incense Magic (23 Baugh Gardens Downend, Bristol). Tinktūra savo sudetyje turi 25 % etanolio, rekomenduojama per os vartojimui, gydant karščiavimą, virškinimo trakto opas, onkologines ir peršalimo ligas.

Žinomas vingiorykštės preparato gamybos būdas Rusijoje (О. Д. Барнаулов и др. Химичческий состав и первичная оценка фармакологических свойств препаратов из цветков. Растительные

ресурсы, Т. 13, вып. 4, 1977: 661-669). Preparatas gaminamas iš susmulkintos ir išdžiovintos vingiorykštės žolės. Naudojamas esant 5 % etanolio.

Išdžiovinimo ir smulkinimo metu prarandama dalis lakiųjų aliejų, jie išgaruoja smulkinimo metu ir iš susmulkintos sausos medžiagos, todėl preparatų sudėtyje lieka mažesnis salicilaldehido ir flavonoidų kiekis. Norint gauti pakankamą veiksmingų minėtų junginių kiekį preparate, reikalingas didesnis žiedynų masės kiekis.

Išradimo tikslas – sukurti efektyvesnį pelkinės vingiorykštės preparato gamybos būdą.

Tikslas pasiekiamas tuo, kad pelkinės vingiorykštės preparato gamybai imami nesuvytę 20 cm ilgio žiedynai (matuojant nuo viršūnės). Augalai tiktai padžiovinami pritemdytoje, gerai vėdinamoje patalpoje 24 val., esant kambario temperatūrai 25° – 30° C. Augalų masė džiovinimo metu sumažėja 11- 19 %. Preparatas gaminamas iš 1 dalies padžiovintos nesmulkintos žaliavos ir 5 dalių 60 % (masės) etanolio (GOST 5962-67, rektifikuotas). Užpilta etanoliu padžiovinta, nesmulkinta žaliava laikoma tamsioje vietoje kambario temperatūroje 14 d., tris kartus per dieną lengvai pakratant (kad nesusidarytų putos) 2 min. Gauta ištrauka filtruojama ir fasuojama.

Efektas gaunamas pasekoje to, kad žiedynų masė tiktai padžiovinama ir nesmulkinama, todėl patiriami mažesni lakių junginių nuostoliai ir pakinta cheminių junginių santykis preparate. Žiedynų masės pakratymas esant 25° – 30° C temperatūrai duoda pilnesnę cheminių junginių ekstrakciją. Esantis 40% etanolio kiekis preparate užtikrina ilgesnį vartojimo laiką, o preparato 5,9 pH artimesnė fiziologinei pH normai. Preparato sudėtyje išlieka didesnis kiekis lakaus salicilaldehido ir kitų lakių junginių (1 lentelė), dalyvaujančių mažinant uždegiminius ir

degradacinius procesus jungiamajame audinyje reumatinių ligų metu (2 lentelė).

1 lentelė. **Pelkinės vingiorykštės preparatų cheminės sudėties skirtumai**

Eilės Nr.	Preparato gamybos būdas	Etanolio kiekis %	Salicilaldehido kiekis, µg/ml	Flavonoidų kiekis %	Sausos medžiagos kiekis %	pH
1	Incense Magic	25	0,10	0,788	2,39	5,1
2	Mūsų pagamintas preparatas	40	0,15	0,891	2,35	5,9

Pelkinės vingiorykštės preparato poveikis jungiamojo audinio dezorganizacijai

Reguliuojant jungiamojo audinio dezorganizacijos procesus, svarbus vaidmuo tenka metaloproteinazių klasės fermentui – polimorfonuklearinių leukocitų (PMNL) kolagenazei.

2 lentelė. **Mūsų pagaminto preparato poveikis jungiamojo audinio degradacijai (pagal kolagenazės aktyvumą PMNL, išskirtuose iš ligonių, sergančių artritais, kraujo)** M±m

Nr.	Grupės	n	PML	PMNL+pelkinės vingiorykštės tinktūra	Statistinis įvertinimas	
			*IU/10^6 ląstelių	*IU/10^6 ląstelių		
			1	2	p<	r
I	Donorai	5	17,12±1,17	16,55±1,16	$I_1/II_1<0,01$	$I_1/II_1<0,73$
II	RA	6	73,81±12,05	30,39±6,53	$II_1/II_2<0,01$ $I_1/III_1<0,05$	$II_1/II_2<0,72$
III	OA	5	55,35±13,77	22,97±5,29	$III_1/III_1<0,1$	$III_1/III_2<0,97$

*IU – mkg suskaldyto substrato (kolageno) per minutę.

Iš ligonių, sergančių reumatoidiniu artritu, išskirtuose kraujo PMNL kolagenazės aktyvumas 4, 3 karto ($p < 0,01$) didesnis negu PMNL, išskirtuose iš praktiškai sveikų žmonių kraujo. Šis skirtumas ryškus tiek vertinant kolagenazės aktyvumą IU/10^6 ląstelių, tiek ir skaičiuojant IU/mg baltymo. Vingiorykštės preparato įtakoje PMNL kolagenazės aktyvumas sumažėjo 2,4 karto ($p<0,01$) nebuvo statistiškai patikimo skirtumo palyginus su donorų PMNL kolagenazės aktyvumu.

Mūsų tyrimų duomenimis, pagamintas pelkinės vingiorykštės preparatas mažino jungiamojo audinio dezorganizaciją sąnario minkštuosiuose audiniuose nepriklausomai nuo dozės. Didesnės dozės (4 mg/kg^{-1} ir 8 mg/kg^{-1}) ne tiktai sumažino jungiamojo audinio dezorganizaciją sinovijoje ir kremzlėje, bet ir slopino sinovijos gaurelių proliferaciją, panuso formavimąsi bei skatino sinovijos fibrozavimą.

Pelkinės vingiorykštės preparato priešuždegiminis poveikis

Bandymui parinktos 2 mg/kg^{-1}, 4 mg/kg^{-1} ir 8 mg/kg^{-1} preparato dozės ryškiai ir statistiškai patikimai mažino eritrocitų nusėdimo greitį (ENG), kuris buvo padidėjęs adjuvantinio artrito (AA) metu. Visos trys dozės mažino padidėjusį leukocitų skaičių kraujuje AA metu iki sveikų žiurkių leukocitų skaičiaus kraujuje. Duomenys buvo panašūs gydant AA aspirinu. AA pažeisto sąnario patinimą mūsų preparatas slopino 32-45%. Panašus sąnarių patinimo slopinimas gaunamas tokių ligą modifikuojančių cheminių vaistų kaip metatreksatas poveikyje. Visos bandytos preparato dozės mažino sąnario minkštųjų audinių uždegiminę infiltraciją. Dvi didesnės preparato dozės ryškiai slopino uždegiminius procesus ir sąnario sinovijoje: žymiai silpnesnė buvo sinovijos gaurelių proliferacija, stipriau nuslopinta bendra uždegiminė ląstelinė infiltracija, ypač PMNL, limfocitais ir makrofagais.

Išradimo apibrėžtis

Pelkinės vingiorykštės preparato, naudojamo reumatinių ligų gydymui, gavimo iš augalo Filipendula ulmaria L. žiedynų masės būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nesmulkintą žiedynų masę padžiovina 25-30 °C temperatūroje 24 val., ją užpila 60 % etanoliu masės dalių santykiu 1:5, laiko 14 dienų kambario temperatūroje, pamaišant 3 kartus per dieną po 2 min., nufiltruoja ir gauna preparatą, kurio ph>5,9 ir kuris turi savo sudėtyje >40 % etanolio.