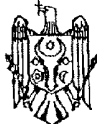




MD 2518 G2 2004.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **2518** ⁽¹³⁾ **G2**
(51) **Int. Cl.⁷**: A 61 K 35/78, 33/06;
A 61 P 3/06, 9/10

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2003 0284 (22) Data depozit: 2003.12.09	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2004.08.31, BOPI nr. 8/2004
(71) Solicitant: VATAMAN Eleonora, MD (72) Inventatori: VATAMAN Eleonora, MD; PRISCU Victor, MD; CARAGIA Vavil, MD; PARȘACOVA Lidia, MD (73) Titular: VATAMAN Eleonora, MD	

(54) **Preparat medicamentos pentru reducerea concentrației colesterolului în sânge**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, în special la
preparatele medicamentoase, care pot fi utilizate în
cardiologie pentru reducerea lipoproteidelor de
densitate joasă (LDL-colesterolul), colesterolului
total și a trigliceridelor în serul sanguin, ceea ce
conduce la prevenirea și tratamentul bolilor cardio-
vasculare cauzate de ateroscleroză.

10
Esența invenției constă în aceea că preparatul
medicamentos conține proteină din soia, pectină din

2
mere, în raport de 7:1, clorură de calciu și apă, în
5 următorul raport al componentelor % masă:

proteină din soia	70...85
pectină din mere	10...13
clorură de calciu	0,9...1,0
apă	restul.

Revendicări: 2

MD 2518 G2 2004.08.31

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la preparatele medicamentoase, care pot fi utilizate în cardiologie pentru reducerea lipoproteidelor de densitate joasă (LDL-colesterolul), colesterolului total în serul sanguin cât și a trigliceridelor, ceea ce duce la prevenirea și tratamentul bolilor cardiovasculare cauzate de ateroscleroză.

Bolile cardiovasculare dețin întâietatea printre cauzele de morbiditate și mortalitate în lume. Profilaxia primară și secundară a aterosclerozei și a complicațiilor majore ale acestei maladii – infarctul miocardic, ictusul cerebral și a morții subite poate fi realizat doar prin micșorarea gradului de risc individual. Printre factorii de risc se disting: predispoziția ereditară, sexul, vârsta, fumatul, hiperlipidemia inclusiv hipercolesterolemia, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și sindromul metabolic cardiovascular.

Este cunoscută compoziția medicamentoasă pentru tratamentul simptomelor pre- și postclimacterice și a alcoolismului, cancerului glandei mamare și prostatei, care conține extract din soia, care conține 0,6...1,5 părți de masă de saponine din soia din grupa B la 1 parte de masă de izoflavone [1].

Dezavantajul constă în aceea că compoziția dată nu micșorează colesterolul până la mărimile necesare, ceea ce nu are efect pentru tratamentul patologiilor cardiovasculare.

Este cunoscută compoziția medicamentoasă pentru tratamentul patologiilor cardiovasculare, care conține proteină din soia, care poate fi folosită din proteina de soia izolată, concentratul de proteină de soia sau din făina de soia, care conține până la 45% din cantitatea totală a compoziției, totodată mai conține fibre alimentare dietice din soia, care se conțin în cantitate de 6% din cantitatea totală a compoziției [2].

Dezavantajul compoziției date constă în aceea că conținutul, care constituie proteină din soia și fibre din soia nu are efectul necesar de micșorare a concentrației colesterolului din cauza dificultăților digestive, în deosebi pentru populația din regiunile unde această cultură nu este tradițională.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în crearea unui preparat vegetal eficient cu niște componente cu acțiune sinergică în doză zilnică necesară pentru prevenirea primară și secundară a maladiilor cardiovasculare cauzate de ateroscleroză.

Esența invenției constă în aceea că preparatul medicamentos conține proteină din soia, pectină din mere cu raport de 7:1 și suplimentar clorură de calciu în următorul raport al componentelor %mas:

proteină din soia	70...85
pectină din mere	10...13
clorură de calciu	0,9...1,0
apă	restul.

Rezultatul constă în obținerea unui preparat eficient cu acțiune metabolică importantă pentru afecțiunile organice provocate de ateroscleroză, cât și eficient pentru preîntâmpinarea apariției ei.

Utilizarea componentelor preparatului revendicat provoacă scăderea riscului patologiilor coronariene. Analiza efectuată asupra efectelor consumului de proteine din soia asupra lipidelor serice este asociată cu scăderea semnificativă a colesterolului seric, a colesterolului lipoproteidelor de densitate joasă, a concentrației trigliceridelor și o majorare nesemnificativă a concentrației colesterolului de densitate înaltă (Anderson J.W. et al. Metaanalysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. The New England Journal of Medicine, v. 33, №5, p. 276-282). Efectul este determinat de nivelul inițial al colesterolului seric. În majoritatea cazurilor, doza zilnică de proteină de soia a fost cca 47 g. O mare importanță o au pectinele – fibrele alimentare hidrosolubile, obținute din mere, citrice etc. Pectinele reduc apetitul, micșorează asimilarea glucidelor și lipidelor, elimină corpii cetonicici, care se acumulează în organism la micșorarea masei corpului și foamei curative. Pectina micșorează nivelul glicemiei la adăugarea în produsele alimentare care conțin glucide, produce un efect benefic în regimul dietetic al bolnavilor de diabet zaharat. Pectina, de asemenea, micșorează nivelul colesterolului în sânge, ficat, țesuturi. Ele exercită o acțiune protectoare asupra mucoasei tractului gastrointestinal, având un efect profilactic și curativ în tratamentul bolii ulceroase, pancreatitei cronice, colecistitei, dischineziei căilor biliare, colitei cronice pe fond de disbacterioză intestinală, sindromul intestinului iritat cu diaree și constipații. Conform studiilor doza nițemerală a pectinei de e 9 g/zi, în scop curativ, iar la administrarea de lungă durată este de 3...4 g/zi. Atât proteina din soia, cât și pectina au efecte unice, ceea ce ne oferă posibilitatea de ale utiliza în calitate de produse alimentare curative și profilactice.

S-au studiat modificările factorilor metabolici de risc ale aterosclerozei la pacienții cu infarct miocardic vechi, prin intermediul cercetării spectrului lipidic, de hemocoagulare, a parametrilor hemodinamicii centrale, a contractilității miocardului, a capacității de efort fizic, de asemenea, alegerea dozei zilnice și aprecierea toleranței la preparat pe parcursul unei perioade de 3 luni de utilizare. Toate rezultatele au fost analizate în raport cu vârsta, sexul pacienților, caracteristica maladiei și a factorilor de risc, factorii mediului de viață, obiceiurile alimentare și starea nutrițională

MD 2518 G2 2004.08.31

4

a bolnavului. Efectul principal obținut după administrarea zilnică a 40 g de preparat vegetal unui grup de 50 de pacienți cu cardiopatie ischemică după infarctul miocardic suportat a fost determinat de scăderea concentrației de colesterol al lipoproteidelor de densitate joasă (LDL- colesterolului) cu 16,8% ($P<0,01$) concomitent cu micșorarea nivelului seric de colesterol total cu 14, 9% și a trigliceridelor cu 29%, spre deosebire de grupul de referință la care nu s-au produs modificări semnificative. Concentrația colesterolului lipoproteidelor de densitate înaltă (HDL – colesterolului) a crescut nesemnificativ, cu 4,8% (Tabelul 1). Pe fond de tratament, de asemenea s-a manifestat tendința spre ameliorarea răspunsului de sarcină cu glucoză la pacienți, la care inițial nu s-au manifestat dereglări ale metabolismului glucidic și s-a îmbunătățit rezultatul profilului glicemic la pacienții cu diabet zaharat tip II (Tabelul 2).

Alt factor de risc important în evoluția aterosclerozei este concentrația proteinei „C”- reactive, marker al inflamației, care a scăzut cu 9,0% ($P<0,05$), iar acest nivel rămâne neschimbat în grupul de referință. În grupul de bază s-a majorat concentrația proteinei generale în sânge cu 3,83% ($P<0,01$), din contul majorării nivelului de albumine cu 2,01% ($P<0,001$), fapt deosebit de important pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (Tabelul 3). Administrarea preparatului vegetal revendicat pe parcursul a trei luni a demonstrat absența semnelor clinice de intoleranță la preparat, care a fost confirmată prin menținerea parametrilor biochimici ai funcției hepatice la nivel normal (Tabelul 4).

Proteina din soia a fost obținută din extractul proteic din soia (lapte din soia), care reprezintă 70% din masa totală și sedimentată cu calciu clorid, obținută cu ajutorul instalației CK-20, în modul următor: produsul inițial se usucă în instalația hidraulică, apoi se fărâmițează și se usucă, iar apoi din nou se fărâmițează. După pregătirea proteinei, ea se amestecă cu pectină, care reprezintă 10% din masa totală și apoi se ambalează. Uscarea se efectuează în instalația cu unde infraroșii, capacitatea cărei, pentru un ciclu, este de 16 kg, durata ciclului - de 6...8 ore. Pentru obținerea unui produs natural de origine vegetală, ce ar putea fi utilizat zilnic și pe larg în profilaxia primară și secundară în grupele de risc, preparatul se produce în forme solide și este ambalat într-un mod care asigură păstrarea îndelungată, în conformitate cu normele igienice. Acesta a asigurat utilizarea produsului timp îndelungat și a permis aprecierea calităților lui nutriționale, eficacitatea în calitate de remediu cu acțiune metabolică importantă pentru afecțiunile organice cauzate de ateroscleroză.

Exemplul 1

Pacienta C, anul nașterii 1948, a fost internată cu diagnosticul de CPI, angină pectorală de efort c. f. II, Q – infarct miocardic vechi a regiunii apicale a ventriculului stâng (II.2002). IC II (NYHA).

Lipidograma din 21.05.2002: colesterolul total – 7,5 mmol/l, trigliceride – 1,9 mmol/l, HDL colesterol – 1,67 mmol/l, LDL - 4,96 mmol/l. S-a administrat preparatul revendicat în doză zilnică de 40 g/zi, pe parcursul a 3 luni. Peste 3 luni de administrare a preparatului, datele de laborator sunt: colesterolul total – 5,96 mmol/l, trigliceride – 1,48 mmol/l, HDL colesterol – 1,55 mmol/l, LDL colesterol – 3,7 mmol/l. Clinic și biochimic semne de intoleranță și/sau reacții adverse nu s-au înregistrat.

Exemplul 2

Pacienta G, anul nașterii 1941, a fost internată cu diagnosticul de CPI, angină pectorală de efort c. f. III, Q – infarct miocardic vechi anterior extins al ventriculului stâng (1995, .2002). IC II (NYHA), Hipertensiune arterială gr.III.

Lipidograma din 21.05.2002: colesterolul total – 6,1 mmol/l, trigliceride – 4,04 mmol/l, HDL colesterol – 1,24 mmol/l, LDL - 3,05 mmol/l. S-a administrat preparatul revendicat în doză zilnică de 40 g/zi, pe parcursul a 3 luni. Peste 3 luni de administrare a preparatului, datele de laborator sunt: colesterolul total – 4,2 mmol/l, trigliceride – 1,69 mmol/l, HDL colesterol – 1,19 mmol/l, LDL - colesterol - 2,25 mmol/l. Clinic și biochimic semne de intoleranță și/sau reacții adverse nu s-au înregistrat.

MD 2518 G2 2004.08.31

5

Tabelul 1

Datele analizei biochimice. Lipidograma (mmol/l)

Parametri	№	Grupul de bază			№	Grupul de referință		
		Inițial M+m	3 luni M+m	%		Inițial M+m	3 luni M+m	%
Colesterol total (mmol/l)	50	5,77+0,15	4,91+0,13	-14,9	25	4,81+0,27	5,37+0,23	+11,64
Trigliceride	50	2,52+0,16	1,78+0,12	-29,3	25	1,66+0,17	1,66+0,15	0,00
HDL – colesterol (mmol/l)	49	1,28+0,03	1,34+0,03	+4,6	24	1,24+0,04	1,25+0,03	+0,80
LDL – colesterol (mmol/l)	49	3,26+0,14	2,71+0,11**	-16,8	24	3,04+0,19	3,40+0,19**	+11,84

Notă ** P< 0,01

5

Tabelul 2

Datele de analiză ale glucozei în sânge (mmol/l)

10

Parametri	№	Grupul de bază			№	Grupul de control		
		Inițial M+m	3 luni M+m	%		Inițial M+m	3 luni M+m	%
Glucoza (mmol/l)	50	5,9+0,36	5,34+0,25	-1,26	25	5,09+0,20	5,27+0,33	+3,53
Subgrupa fără diabet zaharat								
Glucoza matinal	28	4,66+0,14	4,57+0,14	-1,94	17	4,76+0,12	4,63+0,11	+2,74
Sarcina cu glucoză după 60 min	28	8,4+0,33	7,37+0,24	-3,09	17	7,01+0,10	8,11+0,86	+15,69
Sarcina cu glucoză după 120 min	28	6,6+0,24	5,95+0,17	-1,13		5,29+0,40	5,61+0,52	+6,04
Sarcina cu glucoză după 180 min	28	3,9+0,17	3,75+0,14	-4,34		3,69+0,08	3,99+0,12	+8,13
Subgrupa cu diabet zaharat								
Glucoza matinal	22	8,45+0,71	6,93+0,53	-17,9	8	6,84+0,56	7,64+0,69	+11,69
Glucoza prandial	22	7,8+0,68	6,78+0,69	-3,86	8	8,54+0,52	10,04+1,12	+17,56
Glucoza seara	22	7,5+0,63	6,39+0,59	-15,1	8	8,34+0,81	10,19+1,57	+22,18

Tabelul 3

Datele analizei biochimice. Proteinograma

Parametri	№	Grupul de bază			№	Grupul de control		
		Inițial M+m	3 luni M+m	%		Inițial M+m	3 luni M+m	%
Proteina generală (g/l)	50	76,58+0,72	79,52+0,64**	+3,83	25	74,83+0,90	72,28+1,18*	-3,41
Albumina %	50	57,95+0,69	59,11+0,61***	+2,01	25	55,73+0,66	53,34+0,64***	-4,29
Globuline %	49	42,06+0,70	41,04+0,62***	-2,43	25	44,13+0,89	46,92+0,64***	+6,32
Alfa I %	50	5,83+0,18	5,66+0,18	-2,92	24	5,87+0,09	6,12+0,14	+4,25
Alfa II %	50	9,14+0,31	8,95+0,20	-2,08	25	9,05+0,32	9,47+0,26	+4,64
Beta %	50	11,59+0,31	11,48+0,27*	-0,95	25	13,05+0,30	12,62+0,32*	-3,30
Gama %	49	14,99+0,30	15,82+0,31	+5,53	25	16,72+0,40	17,05+0,69	+1,97
Proteina C (mg)	50	7,44+0,47	6,77+0,26*	-9,01	25	6,72+0,79	6,04+0,47	-10,12

15

Notă * P< 0,05, *** P< 0,001

MD 2518 G2 2004.08.31

6

Tabelul 4

Datele analizei biochimice. Probe renale și hepatice

Parametri	№	Grupul de bază			№	Grupul de control		
		Inițial M+m	3 luni M+m	%		Inițial M+m	3 luni M+m	%
Acidul uric (mmol/l)	50	6,80±0,27	6,13±0,28	-9,85	25	6,76±0,38	6,62±0,39	-2,07
Creatinina (mmol/l)	50	84,69±2,00	81,72±1,06	-3,51	25	81,53±1,24	78,86±1,67	-3,27
Ureea (mmol/l)	50	5,53±0,16	5,01±0,16	-9,40	25	5,28±0,13	5,26±0,24	-0,38
ASAT (mmol/l)	50	0,39±0,02	0,34±0,01	-12,82	25	0,38±0,03	0,31±0,02	-18,42
ALAT (mmol/l)	50	0,51±0,04	0,43±0,02	-15,69	25	0,56±0,07	0,39±0,03	-30,35

- 5 № - numărul de pacienți din grupul respectiv
M+m – reprezintă indici de prelucrare statistică a materialului,
M – media aritmetică în grupurile respective,
M – eroarea medie a mediei aritmetice din același grupuri,
P – coeficientul de veridicitate statistică finală a rezultatelor prelucrării materialului.

10

A fost utilizată metoda determinării veridicității diferențelor valorilor medii conform criteriului t-student, în baza căruia s-a apreciat coeficientul P. Conform cerințelor, diferența valorilor medii dintre două grupuri sunt statistic semnificative atunci când coeficientul P este mai mic decât 0,05. În acest caz diferența înregistrată este caracteristica pentru 95% din toate cazurile analizate. Cu cât valoarea P este mai mică, cu atât este mai mare semnificația statistică. A fost însemnat prin P* - valoarea lui mai mică de 0,05 (95%), prin P** - valoarea lui mai mică de 0,01 (99%) și P*** - valoarea lui mai mică de 0,001 (≈100%).

15

20

(57) Revendicări:

1. Preparat medicamentos pentru reducerea concentrației colesterolului în sânge, care conține proteină din soia și fibre alimentare, **caracterizat prin aceea că** în calitate de fibre alimentare conține pectină din mere, iar suplimentar conține clorură de calciu și apă, în următorul raport al componentelor % masă:

25

proteină din soia 70...85
pectină din mere 10...13
clorură de calciu 0,9...1,0
apă restul.

30

2. Preparat medicamentos, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** raportul proteină/pectină este de 7:1.

(56) Referințe bibliografice:

1. RU 2183964 2002.06.27
2. AU 767245 2003.11.06

Șef Secție:

GUȘAN Ala

Examinator:

GROSU Petru

Redactor:

UNGUREANU Mihail

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2003 0284		
(22) Data depozit: 2003.12.09		
(51) ⁷ : A 61 K 35/78, 33/06; A 61 P 3/06, 9/10 Alți indici de clasificare: Titlul : Preparat medicamentos pentru reducerea concentrației colesterolului în sânge (71) Solicitantul : VATAMAN Eleonora, MD Termeni caracteristici : proteină din soia, pectină		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. (7))		
Int. Cl. ⁷ A 61 K 35/78, 33/06; A 61 P 3/06, 9/10 MD 1994-2003 – baza de date EA 1995-2003 – Buletine Oficiale SU 1970-1991 – certificate de autor		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
	1. RU 2183964 2002.06.27 2. AU 767245 2003.11.06	
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă cand documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării		2004-06-08
Examinatorul		GROSU Petru