

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **2003 U1**



ОПИСАНИЕ КЪМ СВИДЕТЕЛСТВО
ЗА РЕГИСТРАЦИЯ
НА ПОЛЕЗЕН МОДЕЛ

(51) Int.Cl.

A 61 K 36/48 (2006.01)

A 61 K 36/87 (2006.01)

A 61 P 3/06 (2006.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 2728

(22) Заявено на 28.02.2014

(24) Начало на действие
на регистрацията от:

Приоритетни данни

(31)

(32)

(33)

(45) Отпечатано на 30.12.2014

(46) Публикувано в бюлетин № 12
на 30.12.2014

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от заяв. №

(66) Трансформирано от:

(73),(72) Притежател(и) и
изобретател(и):

ДОЙЧИН СТОЯНОВ ДОЙЧИНОВ,
4004 ПЛОВДИВ,

КВ. "БЕЛОМОРСКИ" 47 А;

ПЛАМЕН ДОЙЧИНОВ ДОЙЧИНОВ,
4002 ПЛОВДИВ,

УЛ. "СЕВАСТОПОЛ" 41;

РАДОСЛАВ ЦВЕТАНОВ ХРИСТЕВ,
4000 ПЛОВДИВ,

УЛ. "ГРАФ ИГНАТИЕВ" 14, ЕТ. 2, АП. 6;

СТОЯН ДОЙЧИНОВ ДОЙЧИНОВ, 4002
ПЛОВДИВ, УЛ. "СЕВАСТОПОЛ" 41

(74) Представител по индустриална
собственост:

Лилия Цветкова Георгиева,

1138 София, ул. "Павел Красов" 6

(86) № и дата на РСТ заявка:

(87) № и дата на РСТ публикация:

(54) СРЕДСТВО ЗА ПРОФИЛАКТИКА И РЕГУЛИРАНЕ НА НИВОТО НА ОБЩИЯ ХОЛЕСТЕРОЛ

(57) Средството за профилактика и регулиране на нивото на общия холестерол в кръвта е на базата на природни съставки и осигурява по-голяма ефективност при постигане на нормални концентрации на LDL холестерола в кръвния серум, установяване на здравословен баланс между LDL и HDL, сигнификантно намаляване на риска от странични ефекти и безопасност при продължителна употреба. Средството съдържа сух екстракт от мая от червен ориз и сух екстракт от гроздово семе, като съгласно полезния модел съдържа допълнително сух екстракт от леспедеза капitata (Lespedeza capitata L.) при следното съотношение на компонентите (в тегл. %): сух екстракт от мая от червен ориз от 35 до 55, сух екстракт от гроздово семе от 15 до 25 и сух екстракт от леспедеза капitata (Lespedeza capitata L.) от 25 до 40.

1 претенция

BG 2003 U1

(54) СРЕДСТВО ЗА ПРОФИЛАКТИКА И РЕГУЛИРАНЕ НА НИВОТО НА ОБЩИЯ ХОЛЕСТЕРОЛ

Област на техниката

Полезният модел се отнася до средство за профилактика и регулиране на нивото на общия холестерол в кръвта на базата на природни съставки.

Предшестващо състояние на техниката

Известно е, че една трета от исхемичните заболявания на сърцето (ИБС) са свързани с високите нива на холестерол и триглицериди. Установено е, че 10% намаление на серумния холестерол при мъже на възраст около 40 г. води до $\geq 50\%$ намаляване на сърдечносъдови заболявания в рамките на 5 години. Същото намаляване на серумния холестерол при мъжете на възраст 70 години води приблизително до 20% намаление на появата на исхемична болест на сърцето през следващите 5 години.

През 2008 г. в световен мащаб бе отчетено повишаване нивата на общия холестерол на (5,0 mmol/l) при 39% от възрастното население (37% за мъжете и 40% за жените).

Известно е използването на статини за намаляване на нивото на холестерола чрез инхибиране на 3-хидрокси-3-метил-глутарил коензим А-редуктазата. Статините контролират нивото на циркулиращите в кръвта липиди - главен модифицируем рисков фактор за атеросклерозата. Техният ефект върху общата смъртност се сравнява с този на антибиотиците. Постига се значително намаление на нивата на холестерола при пациенти, които имат високи начални нива на холестерол. Въпреки това, статините повишават значително риска от нежелани странични ефекти, включително увеличен риск от диабет и отклонения в чернодробните ензимни тестове, както и по-редки, но тежки нежелани реакции, особено при увреждане на мускулите. Най-честите странични ефекти са повишени стойности на чернодробните ензими и мускулни проблеми. В рандомизирани проучвания статините повишават риска от неблагоприятен ефект с 39% в сравнение с плацебо (съотношенията на шансовете 1,4); две трети от тях са миалгия или повишени стойности на чернодробните ензими със сериозни

странични ефекти.

US 6,818,233 B2 разкрива състав на диетична хранителна добавка, която съдържа екстракт от гроздово семе, екстракт, извлечен от ципата на грозде и ензим. Хранителната добавка може да съдържа допълнително екстракт от гинко билоба, екстракт от боровинка и кверцетин.

В патентна публикация CN 101731599 A е описан състав за регулиране на липидите в кръвта и лечение на сърдечносъдови заболявания, който съдържа: мая от червен ориз от 2 до 96 части, гликозиди от гиностема пентафилум от 0,5 до 20,0 части, флавоноиди от kudzu vine от 0,1 до 10 части, екстракт от черна гъба от 1 до 30 части, селен от 0,0001 до 0,01 части и проантоцианидини от гроздово семе от 0,2 до 20 части.

Тези известни състави имат сравнително ниска ефективност за постигане на нормални концентрации на LDL холестерола в кръвния серум.

Техническа същност на полезния модел

Предмет на полезния модел е създаване на средство за профилактика и регулиране на нивото на общия холестерол в кръвта, което осигурява по-голяма ефективност при постигане на нормални концентрации на LDL холестерола в кръвния серум, установяване на здравословен баланс между LDL и HDL, сигнификантно намаляване на риска от странични ефекти и безопасност при продължителна употреба.

Средството за профилактика и регулиране на нивото на общия холестерол в кръвта съдържа сух екстракт от мая от червен ориз и сух екстракт от гроздово семе, като съгласно полезния модел съдържа допълнително сух екстракт от леспедеза капитата (*Lespedeza capitata* L.) при следното съотношение на компонентите (в тегл. %):

сух екстракт от мая от червен ориз от 35 до 55,
сух екстракт от гроздово семе от 15 до 25
и

сух екстракт от леспедеза капитата (*Lespedeza capitata* L.) от 25 до 40.

Синергичната комбинация от сухи екстракти на мая от червен ориз, гроздово семе и леспедеза капитата осигурява по-висока ефективност на средството съгласно полезния модел чрез едновременно създаване на няколко

нива на инхибиране на метаболитния път по време на биосинтеза на холестерола и холестероловите естери, което е основният, различен от известните продукти, път на действие на средството. В резултат на синергичното действие на активните съставки на средството се постигат нормални концентрации на LDL холестерола в кръвния серум, здравословен баланс между LDL и HDL и намаляване на високите нива на триглицеридите. Средството представлява природен продукт, като с него се предотвратява риска от странични ефекти, осигурява се безопасност при продължителна употреба и дава възможност за включването му в различни лечебни схеми. Активните съставки на фитопрепарата потенцират ефекта си чрез едновременно намаляване на ендегенното производство на холестерола и усвояването на екзогенния холестерол, като същевременно оказват анти-атеросклеротично действие чрез модулиране на генната експресия на протеините. Едновременното действие на трите основни компонента в три направления постига сигнификантно увеличение на ефективността на препарата в сравнение с въздействието на всяка една от тях, приемана поотделно.

Примери за изпълнение на полезния модел

Полезният модел се пояснява със следния пример, който не го ограничава.

Пример. Средство за профилактика и нормализиране на нивата на холестерол, LDL и HDL, със състав (в тегл. %): сух екстракт от мая от червен ориз 47,223, сух екстракт от гроздово семе 19,444 със съдържание на проантоцианидини 95 % и сух екстракт от леспедеза капитата (*Lespedeza capitata* L.) 33,333.

Сухите екстракти на посочените по-горе активни субстанции се смесват в неръждаем реактор в посоченото по-горе съотношение, добавят се помощни вещества и получената смес се хомогенизира до получаване на еднороден продукт, който се разфасова в таблетки. Всяка таблетка съдържа следните биологично активни вещества: сух екстракт от мая от червен ориз 340 mg, сух екстракт от гроздово семе 140 mg и сух екстракт от леспедеза капитата (*Lespedeza capitata* L.) 240 mg.

Дневният прием е 1 - 2 таблетки преди

хранене.

Сухият екстракт от мая от червен ориз се получава чрез ферментация на ориз с червени дрожди (*Monascus purpureus*). Той съдържа монаколин К (3,12 %), мевинолинова киселина и ловастатин, които оказват пряк ефект върху метаболизма на холестерола.

Монаколин К е един от основните терапевтични компоненти за регулацията на липидите. Той съдържа няколко вида монаколини, които конкурентно инхибират 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А редуктазата (HMG-CoA-редуктазата) в черния дроб. HMG-CoA-редуктазата преобразува 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А в мевалонат. В резултат се получава намаляване на производството на холестерол.

Монаколините не блокират изцяло производството на необходимите за холестероловия синтез основни конструкции, а само го намаляват. Затова се означават и като конкурентни HMG-CoA-инхибитори на редуктазата. Тяхното действие е обратимо и намалява с времето. Периодът на полуразпад възлиза на около 1.5-2 h, а тяхното действие започва след около 30-60 min.

Ловастатин е конкурентен инхибитор на 3-хидрокси-3-метил-глутарил коензим А-редуктазата. В организма ловастатин се хидролизира до активен метаболит, представляващ бета-хидроксикиселина. Орално приет, се елиминира 10% с урината и 83% с фекалиите. Голяма част от ловастатин и неговия метаболит (>95%) се свързват с плазмените протеини. Ловастатин има широко клинично приложение при хиперхолестеролемия (тип 2A) и хиперхолестероломия, придружена от хипертриглицеридемия (тип 2B).

Сред различните монаколини доминира мевинолиновата киселина (позната още като ловастатинова хидрокси киселина, мевинолинова киселина, монаколин К хидрокси киселина) заедно с кореспондиращия лактон ловастатин (монаколин К, алфа-6-метилкомпактин) с обемно участие от общо 85-90%.

Тъй като мевинолиновата киселина е доминиращият монаколин, то тя заема и най-голямата част от фармакологичното въздействие. Разлика между мевинолиновата киселина и ловастатина се състои в една допълнителна H₂O-молекула в мевинолиновата киселина, която води до значителни различия в действието. Във водно-

киселинна среда ловастатинът се преобразува преди всичко в хидроксикиселинна форма, респ. динамичното равновесие между мевинолиновата киселина и ловастатина сигнификантно се измества в полза на мевинолиновата киселина. Причината за това е, че лактонизирането на мевинолиновата киселина в ловастатин има нужда от енергия (4,93 kcal/mol), докато обратният процес (хидролиза на мевинолинова киселина в ловастатин) освобождава 2,42 kcal/mol.

Когато лактонът ловастатин се постави във водно-кисела среда (например стомашен сок) той се хидролизира самостоятелно, без присъствие на ензими, до един определен процент в мевинолинова киселина, но при тези обстоятелства мевинолиновата киселина може да се преобразува обратно в лактоновата форма. Затова след орален прием компонентата ловастатин в стомаха е вече налична под формата на мевинолинова киселина.

Мевинолиновата киселина се разтваря лесно във вода, но трудно в мазнина. Лактонът ловастатин трудно се разтваря във вода, а лесно в мазнина. Тези свойства, свързани с разтворимостта, определят отвореният (мевинолинова киселина) или затвореният (ловастатин) лактонов пръстен. Мевинолиновата киселина се резорбира от храносмилателния тракт до 83-100%, а лактонът ловастатин - само до към 30%. Различната разтворимост в мазнина прави почти невъзможно (след преминаването на двата лактона в серума на мевинолиновата киселина) да се премине през клетъчната мембрана.

Значителната разлика между мевинолиновата киселина и ловастатина е във фармакологичното действие. Ловастатинът е неактивен и едва след преобразуването си в мевинолинова киселина се превръща в активна действаща форма. Мевинолиновата киселина е отворен лактонов пръстен, което я превръща в действаща компонента. Мевинолиновата киселина инхибира директно HMG-CoA-редуктазата в черния дроб. Ловастатинът се активира изключително бавно. Първоначално приет, една част от него се разпада неензимно в стомаха, а друга част от него ензимно се превръща в мевинолинова киселина. Останалият ловастатин действа едва тогава, когато се активира химически в черния дроб с помощта на ензим CYP3A4 от ензимната система на цитохром P450. Тогава възникват три различни хидроксикиселинни и лактонови форми

от ловастатин, а именно онези от субстанциите 6'бета-хидрокси-ловастатин, 3"-хидрокси-ловастатин и 6'-екзометилена ловастатин. Докато естествената мевинолинова киселина действа директно, ловастатинът първо трябва да бъде преобразуван в минимум седем структури, за да може да подежда.

От изложеното по-горе може да се направи заключение, че в сравнение с готовата лекарствена форма на ловастатин маята от червен ориз действа фармакологично много по-оптимално.

Сухият екстракт от гроздово семе съдържа галова киселина, катехин, епикатехин, които оказват холестерол понижаващото действие. Галовата киселина, катехинът и епикатехинът сигнификантно инхибират панкреасния холестерол естер в зависимост от тяхната концентрация. Нещо повече, те се свързват с таурохолева киселина, тауродео-ксихолева киселина и гликодеоксихолева киселина в нива, вариращи от 38.6 до 28.2%. Трите основни полифенолни съединения, съдържащи се в гроздовото семе, притежават понижаващо холестерола действие чрез инхибирането на панкреатитния холестеролов естер, свързването с жлъчните киселини и намаляването на холестеролните мицели, което води до намаляване на абсорбцията на холестерола.

Галовата киселина, катехинът и епикатехинът инхибират холестерол естеразата в зависимост от концентрацията. Въпреки това, тези съединения ($IC_{50} > 100 \mu g/ml$) са по-малко ефективни от симвастатина, който се използва като инхибитор на панкреасната холестерол естераза. Като цяло панкреасната холестерол естераза играе важна роля в хидролизиране на холестероловите естери (чрез храната), които освобождават свободен холестерол в лумена на червата. Освен това подобрява включването на холестеролното на свободния холестерол до еритроцитите.

Инхибирането на холестерол естеразата води до ограничаване на абсорбцията на холестерола, приет с храната, а това от своя страна оказва влияние за намаляването на общия холестерол в кръвния серум.

Тези три полифенола инхибират панкреасната холестерол естераза, което води до увеличаване на контрола върху приетите с храната холестеролни деривати и ограничаване на

свободния холестерол в кръвотока.

Галовата киселина, катехинът и епикатехинът са отговорни за инхибирането на панкреасната холестерол естераза. Те също така се свързват с жлъчните киселини, което води до намаляване на разтворимостта на холестерол в мицелите.

Сухият екстракт от леспедеза капитата съдържа каемферол 3,7-дирамнопиранозид, жълто съединение с ниска молекулна маса (MW: 286,2 g/mol), често срещан природен флавоноид. Този флавоноид е широко разпространен в много растително-дериватни храни и традиционната медицина. Каемферолът и неговите гликозиди имат много и различни фармакологични действия, като антиоксидант, противовъзпалително, противораково, антимикробно, невропротективно, антидиабетно и др. Доказана е ефективността на каемферола върху възпалителните молекули като Е-селектин (E-sel), междуклетъчната адхезионна молекула-1 (ICAM-1), васкуларната клетъчна адхезионна молекула-1 (VCAM-1) и моноцитния хемотаксичен протеин 1 (MCP-1) в предизвикана високохолестеролна атеросклероза. Каемферол 3,7-дирамнозид оказва анти-атеросклеротично действие чрез модулиране на генната експресия на протеин.

Сухият екстракт от леспедеза капитата, освен каемферол, съдържа и активни съставки кверцетин и леспекапитозид 1,1%.

На базата на изложеното по-горе може да се направи заключение, че е създаден фито-препарат с естествени компоненти и деривати, които въздействат на множество етапи от метаболизирането на холестерола на ендогенно и екзогенно ниво. По този начин препаратът постига висока ефективност като същевременно съществено снижава рисковия фактор от появата на контраиндикации при пациентите, принудени да приемат холестерол понижаващи продукти продължително (постоянно) време.

Средството съгласно полезния модел осигурява едновременно няколко нива на инхибиране на метаболитния път по време на биосинтеза на холестерола и холестероловите

естери, което е основният, различен от известните продукти, път на действие на средството. Ловастатинът, съдържащ се в сухия екстракт от мая от червен ориз, се прилага при хиперхолестеролемия (тип 2А) и хиперхолестеролемия, придружена от хипертриглицеридемия (тип 2В). Ловастатинът е неактивен и едва след преобразуването си в мевинолинова киселина се превръща в активна действаща форма. Мевинолиновата киселина е отворен лактонов пръстен, което я превръща в действаща компонента. Тя инхибира директно 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А редуктазата (HMG-CoA-редуктазата) в черния дроб. Съдържащите се в сухия екстракт от гроздово семе инхибитори (галова киселина, катехин, епикатехин) на панкреасната холестерол естераза имат потенциала да променят метаболизма на холестерола в множество посоки. Предполага се, че холестерол естеразата допринася за наличието на свободен холестерол чрез катализиране хидролизата на холестерол естерите и допринасят за образуването на лизолецитин съдържащи мицели, които са средства за ефективно усвояване на холестерол, като катализират хидролизата на лецитин. Каемферол 3,7-дирамнозид, съдържащ се в екстракта от леспедеза капитата, оказва анти-атеросклеротично действие чрез модулиране на генната експресия на протеин.

Претенции

1. Средство за профилактика и регулиране на нивото на общия холестерол в кръвта, съдържащо сух екстракт от мая от червен ориз и сух екстракт от гроздово семе, характеризиращо се с това, че съдържа допълнително сух екстракт от *Lespedeza capitata* L при следното съотношение на компонентите в тегл. %:

сух екстракт от мая от
червен ориз от 35 до 55,
сух екстракт от
гроздово семе от 15 до 25 и
сух екстракт от *Lespedeza*
capitata L от 25 до 40.