



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2012 00725**

(22) Data de depozit: **12.10.2012**

(41) Data publicării cererii:
30.09.2013 BOPI nr. **9/2013**

(71) Solicitant:
• **FULGA ION GIGEL, CALEA MOȘILOR
NR. 235, BL. 43, SC. 1, ET. 4, AP. 16,
SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **VASILE DĂNUȚ,
STR. BARBU DELAVRANCEA NR. 35,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **FULGA ION GIGEL, CALEA MOȘILOR
NR. 235, BL. 43, SC. 1, ET. 4, AP. 16,
SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **VASILE DĂNUȚ,
STR. BARBU DELAVRANCEA NR. 35,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO**

(54) **COMPOZIȚIE PENTRU TRATAMENTUL SAU PREVENIREA
DISLIPIDEMIILOR**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție pentru tratamentul sau prevenirea dislipidemiilor. Compoziția conform invenției este o asociere dintre o substanță care scade sinteza colesterolului endogen de tip extract de orez roșu, o substanță care scade absorbția colesterolului, aleasă dintre sitosterol și sitostanol, o substanță care

contribuie la degradarea colesterolului, de tip taurină, și o substanță cu efect de creștere HDL colesterol, aleasă dintre niacină, canitină sau resveratrol.

Revendicări: 8
Figuri: 3



Compoziție pentru tratamentul sau prevenirea dislipidemiilor

Invenția se referă la o compoziție pentru preparate farmaceutice ca supliment nutritiv sau ca medicament pentru tratamentul sau prevenirea dislipidemiilor, pentru îmbunătățirea profilului lipidic sanguin sau pentru prevenirea perturbărilor profilului lipidic sanguin.

Dislipidemiile reprezintă astăzi o problemă majoră de sănătate publică pentru că se asociază cu o accelerare a procesului de ateroscleroză, ceea ce crește remarcabil riscul unor boli grave cum ar fi cele cardio-vasculare, cerebrale, renale, etc.

Principalele lipide ale organismului care circulă în sânge sunt colesterolul, fosfolipidele și trigliceridele. Unele din aceste lipide sunt complet insolubile în apă, fiind hidrofobe, altele au molecule amfotere, cu un capăt hidrofil și altul hidrofob.

Pentru a putea circula în plasmă este obligatoriu ca aceste lipide să se organizeze sub forma unor complexe (particule sferice) numite lipoproteine. Aceste lipoproteine sunt constituite dintr-un miez hidrofob și un înveliș format din molecule amfotere, situate cu capătul hidrofob către interiorul lipoproteinei și cu capătul hidrofil către exterior, în contact cu mediul apos reprezentat de plasmă. În interior, se găsesc trigliceride și colesterol esterificat. În învelișul extern, se găsesc fosfolipide, colesterol neesterificat (liber) și unele proteine speciale numite apolipoproteine.

Aceste lipoproteine au fost clasificate în funcție de densitatea lor în lipoproteine cu densitate foarte joasă (*very low density lipoproteins* – VLDL), lipoproteine cu densitate intermediară (*intermediar density lipoproteins* – IDL), lipoproteine cu densitate joasă (*low density lipoproteins* – LDL) și lipoproteine cu densitate înaltă (*high density lipoproteins* – HDL), la care se adaugă chilomicronii. În menținerea homeostaziei lipidice, lipoproteinele suferă unele transformări. VLDL, de ex., se transformă în IDL, iar IDL se pot transforma în LDL.

Creșterea concentrației lipidelor, a trigliceridelor și a colesterolului se asociază cu o accelerare a procesului aterosclerotic. Dintre variatele forme de circulație a colesterolului în sânge, cel mai periculos pentru accelerarea procesului de ateroscleroză

este fără discuție LDL colesterolul. Spre deosebire de LDL colesterol, HDL colesterolul pare să aibă însă, invers, un rol protector față de procesul de ateroscleroză. În aceste condiții, un bun medicament hipolipidemiant ar trebui nu numai să scadă colesterolul total și LDL colesterolul, dar, în măsura posibilului, să crească valorile HDL colesterolului, adică să nu fie numai un hipolipidemiant, ci un medicament care îmbunătățește profilul lipidic al organismului.

Principalele medicamente utilizate la ora actuală pentru tratamentul dislipidemiilor sunt statinele (simvastatina (ZOCOR[®], VASILIP[®]), atorvastatina (SORTIS[®]), fluvastatina (LESCOL[®]), lovastatina (MEVACOR[®]), pravastatina (LIPOSTAT[®]), fibrații (clofibratul - primul fibrat folosit în 1967, fenofibratul, gemfibrozilul și bezafibratul) sau alte hipolipidemiante cum ar fi rășinile fixatoare de acizi biliari (precum colestiramina și colestipolul) sau acidul nicotinic (*Fulga I, Farmacologie, Ed. Medicală, 2004; Fulga I, Statinele - medicamente prototip pentru tratamentul dislipidemiei, MEDICINA MODERNA, 2003 iulie 10 (7) : 371-376*). Aceste medicamente cunoscute pentru tratamentul dislipidemiilor pot produce și importante reacții adverse.

Fenofibratul se poate acumula în caz de insuficiență renală, provoacă uneori tulburări dispeptice, mai rar creșterea transaminazelor, fenomene de miozită, scăderea libidoului, reacții alergice. Fenofibratul este contraindicat în insuficiența hepatică, insuficiența renală, în timpul sarcinii și alăptării, iar asocierea cu anticoagulante cumarinice impune prudență.

Principalele efecte nedorite posibile ale statinelor constau în creșterea transaminazelor hepatice și creșterea creatinfosfokinazei, uneori cu fenomene de miozită. Aceasta face necesar controlul enzimelor hepatice și al creatinfosfokinazei o dată la 2-3 luni în primele 6 luni de tratament, apoi de 2 ori/an. Asocierea cu fibrați sau acid nicotinic crește riscul miopatiei – este necesară prudență, micșorarea dozei de statine și urmărirea mai frecventă a creatinfosfokinazei. Statinele sunt incompatibile cu sarcina.

Colestiramina are un indice beneficiu/risc mic, iar administrarea orală a dozelor mari, necesare în tratamentul hipercolesterolemiilor, este neplăcută și poate fi cauză de greață, constipație, flatulență. Colestiramina fixează în intestin medicamentele acide, micșorându-le disponibilitatea pentru absorbție.

Acidul nicotinic este indicat în dislipidemiile severe, fiind considerat un medicament de rezervă deoarece dozele mari necesare provoacă frecvent reacții adverse: iritație gastrointestinală, flush.

Un interes cu totul special îl reprezintă utilizarea suplimentelor nutritive pentru îmbunătățirea profilului lipidic plecând de la constatări de mare notorietate cum ar fi rolul favorabil al dietei mediteraneene în acest sens. Dintre acestea, sunt cunoscute multe substanțe naturale sau extracte naturale care pot influența profilul lipidic sanguin.

Unul dintre extractele naturale, care are un efect anticolesterolemiant demonstrat, este drojdia sau extractul de orez roșu având proprietatea de a împiedica sinteza colesterolului. De asemenea, drojdia de orez roșu (*red rice yeast*) reduce consistent lipidele plasmaticice (Liu J, Zhang J, Shi Y, Grimsgaard S, Alraek T, Fønnebo V, *Chinese red yeast rice (Monascus purpureus) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials, Chin Med, 2006 Nov. 23;1:4*). Efectele anticolesterolemiantă ale orezului roșu (Heber D, Yip I, Ashley JM, Elashoff DA, Elashoff RM, Go VL, *Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement, Am J Clin Nutr, 1999 Feb;69(2):231-6*) se datorează unor fungi, anume *Monascus species*, care se dezvoltă pe suprafața bobului de orez roșu. Cel mai studiat dintre acești fungi este *Monascus purpureus* sau *Monascus ruber*. Drojdia de orez roșu sau extractul de orez roșu este produs de fermentația fungilor *Monascus species*. Obținerea acestor produse, după fermentarea boabelor de orez neaglutinat, se face prin cultivarea tulpinilor de *Monascus* în medii de cultură, recoltarea culturii și îndepărtarea mediului. Reziduul conținând tulpinile cultivate se usucă și se sterilizează (GB 2046737 A) sau se extrage cu etanol (EP 10440096 B1) și constituie extractul de orez roșu. Unele dintre substanțele active ale extractului de orez roșu sunt monacolinele (Huang HN, Hua YY, Bao GR, Xie LH, *The quantification of monacolin K in some red yeast rice from Fujian province and the comparison of the other product. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2006 May; 54(5):687-9*), substanțe similare lovastatinei și responsabile de scăderea nivelului de trigliceride din sânge, ele fiind inhibitori ai HMG-CoA reductazei, împiedicând astfel sinteza colesterolului (WO 2011068923 A alin. 005).

Extractul de drojdie de orez roșu conține și alți compuși naturali cum sunt: substanțe flavonoide, acizi grași nesaturați, fitosteroli. Ansamblul de compuși activi din

extractul de orez roșu are efecte inhibitorii la nivelul statusului pro-oxidant implicat în aterogeneză.

Multe suplimente nutritive care au folosit ca principiu activ doar extractul de orez roșu sunt: CHOLEST-BIO[®] fabricat de Ropharma[®]; Red Yeast Rice fabricat de Rexall[®], de Solary[®] sau Smart Living[®]; produsul medicamentos din cererea de brevet US2012172425 (A1).

În ultimii ani, sunt cunoscute compoziții în care extractul de orez roșu este asociat cu alte ingrediente ce au contribuții în tratamentul hipercolesterolemiei. Astfel sunt compozițiile în care extractul de orez roșu este asociat cu diverse uleiuri cum ar fi uleiul de pește sau acizi grași polinesaturați, cum ar fi acidul polinesaturat omega-3 (US 2012171285 A1; US 2012171311 A1; WO 2011068923 A1). În aceste asocieri ale extractului de orez roșu s-a urmărit scăderea valorilor colesterolului total seric, reducerea nivelului colesterolului „rău” (LDL) și/ sau creșterea nivelului de colesterol „bun” (HDL), precum și scăderea trigliceridelor.

O altă asociere cunoscută a extractului de orez roșu este asocierea cu extractul din frunze de *Cynara scolimus*(FR 29367911 A1; EP 1967199 (A1)). Această asociere favorizează combinarea efectului coleretic al extractului de Cynara, cu efectul de inhibare a sintezei colesterolului dat de extractul de orez roșu, ceea ce înseamnă o stimulare a excreției colesterolului pe cale biliară și scăderea totală a nivelului de colesterol seric.

Este cunoscut un număr mare de alte substanțe active cu proprietatea de a scădea nivelul colesterolului seric și nivelul trigliceridelor. Din datele cunoscute în stadiul tehnicii rezultă următoarele posibile utilizări clinice ale unor asemenea substanțe:

Este foarte convingător demonstrat că niacina crește cantitatea de HDL colesterol (*Ganji SH, Kamanna VS, Kashyap ML, Niacin and cholesterol: role in cardiovascular disease (review), J Nutr Biochem, 2003 Jun;14(6):298-305. Review; Luria MH, Effect of low-dose niacin on high-density lipoprotein cholesterol and total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio, Arch Intern Med, 1988 Nov;148(11):2493-5*). La această substanță se poate evidenția de asemenea o serie de alte efecte benefice cum ar fi creșterea efluxului de colesterol din celule, normalizarea

vasomotricității, scăderea trigliceridelor, oprirea evoluției procesului de ateroscleroză, toate conducând la scăderea evenimentelor clinice adverse la bolnavii cu boală coronariană, acest ultim fapt fiind de asemenea demonstrat prin studii clinice convingătoare (*Alderman JD, Pasternak RC, Sacks FM, Smith HS, Monrad ES, Grossman W, Effect of a modified, well-tolerated niacin regimen on serum total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and the cholesterol to high density lipoprotein ratio, Am J Cardiol, 1989 Oct 1;64(12):725-9; Benjó AM, Maranhão RC, Coimbra SR, Andrade AC, Favarato D, Molina MS, Brandizzi LI, da Luz PL, Accumulation of chylomicron remnants and impaired vascular reactivity occur in subjects with isolated low HDL cholesterol: effects of niacin treatment, Atherosclerosis. 2006 Jul;187(1):116-22. Epub 2006 Feb 3*). Este foarte adevărat însă că aceste efecte sunt produse de doze mari de niacină, doze farmacologice, nu de doze mici cum sunt cele utilizate în suplimentele nutritive. Au fost executate studii privind efectele combinațiilor dintre niacină și simvastatină sau lovastatină, studii care arată că aceste combinații pot conduce la creșterea HDL colesterolului (*Ballantyne CM, Davidson MH, McKenney J, Keller LH, Bajorunas DR, Karas RH, Comparison of the safety and efficacy of a combination tablet of niacin extended release and simvastatin vs simvastatin monotherapy in patients with increased non-HDL cholesterol (from the SEACOAST I study), Am J Cardiol, 2008 May 15;101(10):1428-36; Bays HE, Dujovne CA, McGovern ME, White TE, Kashyap ML, Hutcheson AG, Crouse JR; ADVICOR Versus Other Cholesterol-Modulating Agents Trial Evaluation. Comparison of once-daily, niacin extended-release/ lovastatin with standard doses of atorvastatin and simvastatin (the ADVICOR Versus Other Cholesterol-Modulating Agents Trial Evaluation [ADVOCATE]), Am J Cardiol., 2003 Mar 15; 91(6):667-72; Yang J, Zhao SP, Li J, Wu ZH, Dong SZ, [Effect of niacin on HDL-induced cholesterol efflux and LXRA expression in adipocytes of hypercholesterolemic rabbits] Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2007 Aug; 35(8):745-9, Chinese*). Deși a fost dovedit faptul că niacina crește cantitatea de HDL colesterol și scade nivelul sanguin al trigliceridelor, aceste efecte sunt însă efective la doze mari de niacină, față de dozele mici cum sunt cele utilizate în suplimentele nutritive, de exemplu.

Este cunoscut că sitosterolul scade absorbția colesterolului, dar numai în cantități echivalente cu cele de colesterol (*Hassan AS, Rampone AJ, Intestinal*

absorption and lymphatic transport of cholesterol and beta-sitostanol in the rat, *J Lipid Res*, 1979 Jul;20(5):646-53; Aringer L, Eneroth P, Nordström L, Side chain hydroxylation of cholesterol, campesterol and beta-sitosterol in rat liver mitochondria, *J Lipid Res*. 1976 May;17(3):263-72; Aringer L, Eneroth P, Formation and metabolism in vitro of 5,6-epoxides of cholesterol and beta-sitosterol, *J Lipid Res*, 1974 Jul; 15(4): 389-98 ; Aringer L, Eneroth P, Studies on the formation of C7-oxygenated cholesterol and beta-sitosterol metabolites in cell-free preparations of rat liver, *J Lipid Res*, 1973 Sep;14(5):563-7). Sitostanolul pare să scadă absorbția colesterolului din intestin mai bine decât sitosterolul (Terry JG, McGill BL, Crouse JR 3rd, Evaluation of the use of beta-sitostanol as a nonabsorbable marker for quantifying cholesterol absorption, *J Lipid Res*, 1995 Oct; 36(10):2267-71; Borgström B, Quantitative aspects of the intestinal absorption and metabolism of cholesterol and beta-sitosterol in the rat, *J Lipid Res*, 1968 Jul; 9(4):473-81; Denke MA, Lack of efficacy of low-dose sitostanol therapy as an adjunct to a cholesterol-lowering diet in men with moderate hypercholesterolemia, *Am J Clin Nutr*, 1995 Feb;61(2):392-6; Field FJ, Mathur SN, beta-sitosterol: esterification by intestinal acylcoenzyme A: cholesterol acyltransferase (ACAT) and its effect on cholesterol esterification, *J Lipid Res*, 1983 Apr;24(4):409-17; Gerson T, Shorland FB, Dunckley GG, The effect of beta-sitosterol on the metabolism of cholesterol and lipids in rats on a diet containing coconut oil, *Biochem J*, 1965 Aug; 96(2):399-403; Gylling H, Radhakrishnan R, Miettinen TA, Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine: women and dietary sitostanol, *Circulation*, 1997 Dec 16;96(12):4226-31; Nair PP, Turjman N, Kessie G, Calkins B, Goodman GT, Davidovitz H, Nimmagadda G, Diet, nutrition intake, and metabolism in populations at high and low risk for colon cancer. Dietary cholesterol, beta-sitosterol, and stigmasterol, *Am J Clin Nutr*, 1984 Oct;40(4 Suppl):927-30; Jones PJ, Ntanios FY, Raeini-Sarjaz M, Vanstone CA, Cholesterol-lowering efficacy of a sitostanol-containing phytosterol mixture with a prudent diet in hyperlipidemic men, *Am J Clin Nutr*, 1999 Jun; 69(6):1144-50).

De asemenea, o limită pentru obținerea efectelor terapeutice este și aceea că sitosterolul scade absorbția colesterolului, dar numai în cantități echivalente cu cele de

colesterol. Spre deosebire de sitostanol, sitosterolul pare să aibă influență numai ca aliment.

Carnitina ar putea crește HDL colesterolul și ar putea să scadă trigliceridele, dar acest fapt a fost demonstrat numai la bolnavii dializați și numai la administrarea în doze foarte mari (*Vacha GM, Giorcelli G, Siliprandi N, Corsi M, Favorable effects of L-carnitine treatment on hypertriglyceridemia in hemodialysis patients: decisive role of low levels of high-density lipoprotein-cholesterol, Am J Clin Nutr, 1983 Oct;38(4):532-40*).

Este cunoscut că taurina reduce modificările induse de ateroscleroză, favorizează degradarea colesterolului și poate să crească HDL colesterolul (*Mochizuki H, Oda H, Yokogoshi H, Increasing effect of dietary taurine on the serum HDL-cholesterol concentration in rats, Biosci Biotechnol Biochem, 1998 Mar;62(3):578-9*). Din păcate, toate aceste rezultate au fost obținute numai prin studii non clinice, neexistând rezultate obținute folosind taurina în studii clinice. (*Balkan J, Oztezcan S, Hatipoglu A, Cevikbas U, Aykac-Toker G, Uysal M, Effect of a taurine treatment on the regression of existing atherosclerotic lesions in rabbits fed on a high-cholesterol diet, Biosci Biotechnol Biochem, 2004 May;68(5):1035-9; Balkan J, Kanbağlı O, Hatipoğlu A, Küçük M, Cevikbaş U, Aykaç-Toker G, Uysal M, Improving effect of dietary taurine supplementation on the oxidative stress and lipid levels in the plasma, liver and aorta of rabbits fed on a high-cholesterol diet, Biosci Biotechnol Biochem, 2002 Aug;66(8):1755-8; Balkan J, Oztezcan S, Aykaç-Toker G, Uysal M, Effects of added dietary taurine on erythrocyte lipids and oxidative stress in rabbits fed a high cholesterol diet, Biosci Biotechnol Biochem, 2002 Dec;66(12):2701-5*).

Quercetina ar putea scădea LDL colesterolul și ar putea încetini procesul de ateroscleroză. Studiile sunt însă puține și nu este demonstrată reproductibilitatea datelor. (*Arai Y, Watanabe S, Kimira M, Shimoji K, Mochizuki R, Kinane N, Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration, J Nutr, 2000 Sep;130(9):2243-50; Chien JT, Hsu DJ, Chen BH, Kinetic model for studying the effect of quercetin on cholesterol oxidation during heating, J Agric Food Chem, 2006 Feb 22;54(4):1486-92; Enkhmaa B, Shiwaku K, Katsube T, Kitajima K,*

Anuurad E, Yamasaki M, Yamane Y, Mulberry (*Morus alba* L.) leaves and their major flavonol quercetin 3-(6-malonylglucoside) attenuate atherosclerotic lesion development in LDL receptor-deficient mice, *J Nutr*, 2005 Apr;135(4):729-34 Field FJ, Born E, Mathur SN, Effect of micellar beta-sitosterol on cholesterol metabolism in CaCo-2 cells, *J Lipid Res*, 1997 Feb;38(2):348-60;) Kamada C, da Silva EL, Ohnishi-Kameyama M, Moon JH, Terao J, Attenuation of lipid peroxidation and hyperlipidemia by quercetin glucoside in the aorta of high cholesterol-fed rabbit. *Free Radic Res*. 2005 Feb;39(2):185-94).

Resveratrolul ar putea scădea LDL și crește HDL (Dávalos A, Fernández-Hernando C, Cerrato F, Martínez-Botas J, Gómez-Coronado D, Gómez-Cordovés C, Lasunción MA, Red grape juice polyphenols alter cholesterol homeostasis and increase LDL-receptor activity in human cells in vitro, *J Nutr*, 2006 Jul;136(7):1766-73. Review; Do GM, Kwon EY, Kim HJ, Jeon SM, Ha TY, Park T, Choi MS, Long-term effects of resveratrol supplementation on suppression of atherogenic lesion formation and cholesterol synthesis in apo E-deficient mice, *Biochem Biophys Res Commun*, 2008 Sep 12;374(1):55-9. Epub 2008 Jul 9), dar aceste efecte au fost demonstrate numai la anumite tipuri de șoareci modificați genetic și acest efect a fost demonstrat numai prin studii non clinice.

Un alt dezavantaj al utilizării acestor substanțe prezentate mai sus este că toate au efectele amintite doar la doze mari, de regulă mai mari decât cele utilizate ca și necesare în suplimentele nutritive.

Problema pe care invenția de față o rezolvă este o nouă asociere a unor categorii de substanțe active, care să asigure concomitent efecte sinergice în tratamentul hipercolesterolemiei și hiperlipemiei.

Compoziția pentru prevenirea și tratamentul dislipidemiilor, conform invenției, conține o asociere a unei substanțe care scade sinteza colesterolului endogen, cu o substanță care scade absorbția de colesterol, cu o substanță care crește HDL și cu o substanță care crește degradarea colesterolului, raportul lor fiind de 0, 5...1: 0,5...1: 0,015: 1,5...2, exprimate în părți de greutate.

Compoziția, conform invenției, este constituită în forma preferată din asocierea extractului de orez roșu având efect de scădere a sintezei colesterolului și de reducere

consistentă a lipidelor plasmatice cu o substanță care scade absorbția colesterolului, cu o substanță care contribuie la degradarea colesterolului și cu o substanță care crește cantitatea de HDL colesterol și/ sau care scade cantitatea de LDL colesterol, în rapoarte de asociere de 1:1: 0,015:1,5 exprimate în părți de greutate.

În compoziția conform invenției, în forma preferată, substanța având efect de scădere a absorbției colesterolului este aleasă dintre sitosterol sau sitostanolul, substanța care contribuie la degradarea colesterolului este taurina, iar substanța care are efect de creștere a HDL colesterolului este aleasă dintre niacină, carnitină sau resveratrol.

Compoziția preferată conform invenției este constituită din asocierea a 28,45% extract de orez roșu (sau drojdie de orez roșu) ce conține min. 1% monacolina K cu 28,45% sitostanol având un conținut de min. 70% beta-sitosterol, cu 0,428% niacină și cu 42,67% taurină.

Avantajele compoziției conform invenției sunt următoarele:

- îmbunătățește semnificativ profilul lipidic sanguin prin scăderea concentrației lipidelor totale, a colesterolului total și a LDL colesterolului și creșterea HDL colesterolului;

- este constituită din substanțe naturale, utilizate în mod normal ca suplimente nutritive și deci, prin definiție, foarte bine suportate.

Se dau mai jos exemple de realizare a invenției, în legătură și cu figurile care reprezintă:

- Figura nr. 1: influențarea profilului lipidic la șobolan de hrana îmbogățită în colesterol; înălțimea coloanelor reprezintă creșterea concentrației lipidelor în sânge (mg/dl) la 2 săptămâni și, respectiv, la 4 săptămâni de la debutul experimentului față de valorile inițiale;

- Figura nr. 2: influențarea profilului lipidic de două combinații T testate la șobolanii hrăniți cu hrană îmbogățită în colesterol. Înălțimea coloanelor reprezintă scăderea concentrației lipidelor în sânge (mg/dl) la 2 săptămâni de la debutul experimentului față de valorile inițiale.

- Figura nr. 3: influențarea concentrației HDL colesterolului de cele două combinații T testate comparativ cu animalele netratate la șobolani hrăniți cu hrană îmbogățită în colesterol; înălțimea coloanelor reprezintă creșterea concentrației HDL colesterolului în sânge (mg/dl) la 2 săptămâni de la debutul experimentului față de valorile inițiale.

În abordarea scopului propus, anume de obținere a unei asocieri de substanțe active cu efecte terapeutice în tratamentul hipercolesterolemiei, s-a procedat la alegerea acelor substanțe care au prin asociere probabilitatea unui efect sinergic în acest tratament și în special a acelor care se găsesc și în natură. Substanțelor alese li s-au studiat proprietățile cunoscute hipocolesterolemiante și hipolipemiante.

Studiul a arătat că din punct de vedere al efectelor lor terapeutice cunoscute, substanțele studiate pot fi grupate în patru categorii:

A. *Substanțe care cresc cantitatea de HDL cholesterol*, dintre acestea fiind reținute: niacina, carnitina și resveratrolul.

B. *Substanțe care scad absorbția de colesterol*, dintre acestea fiind reținute: sitoserol, sitostanol și quercetina.

C. *Substanțe care scad sinteza de colesterol*, dintre acestea fiind reținut: extractul sau drojdia de orez roșu.

D. *Substanțe care cresc degradarea colesterolului*, dintre acestea fiind reținută taurina.

Așa cum a fost arătat mai sus, niacina este o substanță bine cunoscută despre care există studii că ea crește cantitatea de HDL cholesterol. Într-un studiu clinic efectuat pe 19 bărbați cu deficiență în HDL (HDL colesterol < a 5-a percentilă) în vârstă de 55 +/- 10 ani, procentul mediu de modificare a HDL colesterolului de către atorvastatină, fenofibrat și niacină a fost de -6% (p = NS), +6% (p = NS), și, respectiv +22% (p < 0.05) (Alrasadi K, Awan Z, Alwaili K, Ruel I, Hafiane A, Krimbou L, Genest J, *Comparison of treatment of severe high-density lipoprotein cholesterol deficiency in men with daily atorvastatin (20 mg) versus fenofibrate (200 mg) versus extended-release niacin (2 g)*, *Am J Cardiol*, 2008 Nov 15;102(10):1341-7. Epub 2008 Sep 11).

Un studiu a testat efectul de scădere a fosfatului și de creștere a HDL colesterolului produs de Niaspan (acid nicotinic cu eliberare prelungită) la 20 de pacienți dializați cronic, tratați timp de 12 săptămâni. S-a constatat o creștere semnificativă a HDL colesterolului de la 40 +/- 3.2 la 59 +/- 5.5 mg/dl (34%) după administrarea de Niaspan (P = 0.0005). Concluzia studiului a fost că Niaspan este eficace în creșterea HDL colesterolului (*Müller D, Mehling H, Otto B, Bergmann-Lips R, Luft F, Jordan J, Kettritz R, Niacin lowers serum phosphate and increases HDL cholesterol in dialysis patients, Clin J Am Soc Nephrol, 2007 Nov;2(6):1249-54, Epub 2007 Oct 3*).

Un studiu a avut ca obiectiv să investigheze efectul niacinei asupra efluxului de colesterol indus de HDL în adipocite provenite de la iepuri hipercolesterolemici. După 6 săptămâni de tratament niacina a crescut semnificativ efluxul de colesterol din adipocite (*Yang J, Zhao SP, Li J, Wu ZH, Dong SZ, [Effect of niacin on HDL-induced cholesterol efflux and LXRA expression in adipocytes of hypercholesterolemic rabbits] Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2007 Aug;35(8):745-9, Chinese*).

Într-un studiu clinic, au fost studiați treisprezece bărbați cu HDL < 1.04 mmol/L și fără alți factori de risc pentru boala coronariană și 11 subiecți normali folosiți ca lot martor cu HDL > 1.04 mmol/L. Vasodilatația mediată de flux (*flow-mediated dilation* (FMD)) a fost diminuată la cei cu HDL scăzut (7.4 +/- 4.1 versus 12.8 +/- 4.6%, p < 0.001), pe când vasodilatația mediată de nitriți a fost similară în ambele loturi. După 3 luni de tratament, cinetica lipidelor plasmatică și a chilomicronilor nu a fost modificată de tratamentul cu niacină, dar FMD a crescut către valorile normale (de la 5.44 +/- 1.89 la 11.13 +/- 3.4%, p < 0.01) (*Benjó AM, Maranhão RC, Coimbra SR, Andrade AC, Favarato D, Molina MS, Brandizzi LI, da Luz PL, Accumulation of chylomicron remnants and impaired vascular reactivity occur in subjects with isolated low HDL cholesterol: effects of niacin treatment. Atherosclerosis, 2006 Jul;187(1):116-22, Epub 2006 Feb 3*).

Într-un studiu de literatură, autorii arată că niacina este cel mai potent medicament disponibil pentru scăderea trigliceridelor plasmatică și creșterea nivelurilor HDL-colesterolului (*Chrysant SG, Ibrahim M. Niacin-ER/statin combination for the*

treatment of dyslipidemia: focus on low high-density lipoprotein cholesterol. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006 Jul;8(7):493-9; quiz 500-1. Review).

Zhao XQ (Zhao XQ, Morse JS, Dowdy AA, Heise N, DeAngelis D, Frohlich J, Chait A, Albers JJ, Brown BG, *Safety and tolerability of simvastatin plus niacin in patients with coronary artery disease and low high-density lipoprotein cholesterol (The HDL Atherosclerosis Treatment Study)*, *Am J Cardiol*, 2004 Feb 1;93(3):307-12) arată că studiul “The high-density lipoprotein (HDL)-Atherosclerosis Treatment Study” a demonstrat că simvastatina plus niacină (doză zilnică medie 13 mg și, respectiv 2.4 g) oprește progresia procesului de ateroscleroză și reduce evenimentele clinice majore cu 60% la pacienții cu boală coronariană care au niveluri joase de HDL, în comparație cu placebo, în 3 ani de tratament.

Sitostanolul scade absorbția colesterolului din intestin. Într-un studiu clinic a fost demonstrat că beta-sitostanolul a inhibat absorbția colesterolului (Normén L, Dutta P, Lia A, Andersson H, *Soy sterol esters and beta-sitostanol ester as inhibitors of cholesterol absorption in human small bowel. Am J Clin Nutr.* 2000 Apr;71(4):908-13). Astfel, sitostanolul pulbere (1 g) a redus absorbția colesterolului numai cu 11.3 +/- 7.4% (P = 0.2). În schimb, sitostanolul în micelile de lecitină a redus absorbția colesterolului cu 36.7 +/- 4.2% (P = 0.003) la o doză de 700 mg și cu 34.4 +/- 5.8% (P = 0.01) la o doză de 300 mg (Ostlund RE Jr, Spilburg CA, Stenson WF, *Sitostanol administered in lecithin micelles potently reduces cholesterol absorption in humans, Am J Clin Nutr*, 1999 Nov;70(5):826-31).

Utilizarea dietetică de margarină conținând sitostanol ester a arătat că acest ester normalizează LDL colesterolul la aproximativ o treime din femei cu antecedente de infarct miocardic, în special la cele cu o viteză mare a absorbției de colesterol și o sinteză scăzută a colesterolului (Gylling H, Radhakrishnan R, Miettinen TA, *Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine: women and dietary sitostanol. Circulation*, 1997 Dec 16;96(12):4226-31). De asemenea, utilizarea de margarină alimentară cu sitostanol normalizează lipidele sanguine la pacienți cu hipercolesterolemie blândă scăzând în special LDL colesterolul (Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E, *Reduction of serum cholesterol with*

sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population, N Engl J Med, 1995 Nov 16;333(20):1308-12).

Efectele anticolesterolemizante ale orezului roșu au fost demonstrate (Heber D, Yip I, Ashley JM, Elashoff DA, Elashoff RM, Go VL, *Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement, Am J Clin Nutr, 1999 Feb;69(2):231-6*). Orezul roșu reduce consistent și lipidele plasmatice. Drojdia de orez roșu reduce evenimentele adverse cardiace într-un mod similar statinelor. Drojdia de orez roșu reduce semnificativ colesterolul total, LDL colesterolul și concentrația trigliceridelor totale comparativ cu placebo (Ong HT, Cheah JS, *Statin alternatives or just placebo: an objective review of omega-3, red yeast rice and garlic in cardiovascular therapeutics, Chin Med J (Engl), 2008 Aug 20;121(16):1588-94. Review*).

Într-un studiu efectuat la iepure, s-a constatat că întinderea leziunilor aterosclerotice în aortă a fost mai mică la lotul tratat cu taurină decât la lotul martor. Taurina pare să reducă modificările induse de ateroscleroză. Aceste studii demonstrează că taurina ar putea accelera regresia leziunilor aterosclerotice induse de colesterol (Balkan J, Oztezcan S, Hatipoglu A, Cevikbas U, Aykac-Toker G, Uysal M, *Effect of a taurine treatment on the regression of existing atherosclerotic lesions in rabbits fed on a high-cholesterol diet, Biosci Biotechnol Biochem. 2004 May;68(5):1035-9*). Un studiu efectuat la iepure arată că taurina a ameliorat stresul oxidativ și acumularea de colesterol în aorta iepurilor hrăniți cu o dietă bogată în colesterol și că acest efect ar putea fi în legătură cu potențialul său antioxidant (Balkan J, Kanbağlı O, Hatipoğlu A, Küçük M, Cevikbaş U, Aykaç-Toker G, Uysal M, *Improving effect of dietary taurine supplementation on the oxidative stress and lipid levels in the plasma, liver and aorta of rabbits fed on a high-cholesterol diet, Biosci Biotechnol Biochem, 2002 Aug;66(8):1755-8*).

Într-un studiu efectuat pe șobolani diabetici se arată că unul din mecanismele prin care taurina are efect hipolipidemiatic ar putea fi creșterea degradării colesterolului (Mochizuki H, Takido J, Oda H, Yokogoshi H. *Improving effect of dietary taurine on marked hypercholesterolemia induced by a high-cholesterol diet in streptozotocin-induced diabetic rats, Biosci Biotechnol Biochem, 1999 Nov;63(11):1984-7*).

Un studiu efectuat la șobolani hrăniți cu o dietă bogată în colesterol ajunge la aceleași concluzii cu studiul precedent: unul din mecanismele prin care taurina are efect hipolipidemiant ar putea fi creșterea degradării colesterolului (*Yokogoshi H, Mochizuki H, Nanami K, Hida Y, Miyachi F, Oda H, Dietary taurine enhances cholesterol degradation and reduces serum and liver cholesterol concentrations in rats fed a high-cholesterol diet, J Nutr, 1999 Sep;129(9):1705-12*). Într-un studiu efectuat la șobolan se arată că taurina a crescut concentrația serică a HDL colesterolului într-o manieră dependentă de doză, fără să influențeze în niciun fel colesterolul total (*Mochizuki H, Oda H, Yokogoshi H. Increasing effect of dietary taurine on the serum HDL cholesterol concentration in rats, Biosci Biotechnol Biochem, 1998 Mar;62(3):578-9*).

Cunoscând aceste date din stadiul tehnicii, s-a trecut la alegerea substanțelor din categoriile de substanțe care cresc HDL colesterolul (categoria A), substanțe care scad sinteza de colesterol endogen (categoria C), substanțe care scad absorbția de colesterol (categoria B) și substanțe care cresc degradarea colesterolului (categoria D), cu scopul de a realiza o asocieră a unor reprezentanți ai acestor categorii într-un produs farmaceutic sau supliment nutritiv.

Studiile pentru prezenta invenție efectuate de autori asupra unor astfel de asocieri au indicat că efectele asocierii sunt mai consistente decât efectele fiecărei substanțe în parte, ceea ce înseamnă că, de fapt, se obține un sinergism între acțiunile lor în ceea ce privește creșterea cantității de HDL colesterol, scăderea absorbției de colesterol, scăderea sintezei de colesterol și creșterea degradării colesterolului.

Deși nu există niciun studiu în literatura de specialitate care să evalueze astfel de combinații sau asocieri, asociația conform invenției a fost studiată constatându-se că mecanismul de acțiune al asociației pare să fie unul complex, intervenind în aproape toate procesele metabolice ale lipidelor în organism.

Având în vedere cele 4 categorii de substanțe (A, B, C și D) ale căror efecte terapeutice în tratamentul hipercolesterolemiei au fost demonstrate și cunoscute în stadiul tehnicii, pentru realizarea invenției de față au fost studiate câteva combinații în care se pot asocia aceste substanțe.

Posibilitățile de combinare a substanțelor din categoriile A, B, C și D sunt redate mai jos în tabelul 1.

Tabelul 1 - Combinațiile studiate pentru asocierea substanțelor din cele patru categorii:

Nr. crt.	Categoria	A	B	C	D
		Niacina Carnitina Resveratrol Combinatia	Sitosterol Sitostanol Quercetina Resveratrol	Drojdie de orez roșu (sau extract de orez roșu)	Taurina
1.	Combinatia T	Niacin	Sitosterol	Drojdie de orez roșu	Taurina
2.	Combinatia S	Niacin	Sitostanol	Drojdie de orez roșu	Taurina
3.	Combinatia U	Niacin	Quercetina	Drojdie de orez roșu	Taurina
4.	Combinatia V	Niacin	Resveratrol	Drojdie de orez roșu	Taurina
5.	Combinatia Y	Carnitina	Sitosterol	Drojdie de orez roșu	Taurina
6.	Combinatia AA	Carnitina	Sitostanol	Drojdie de orez roșu	Taurina
7.	Combinatia BB	Carnitina	Quercetina	Drojdie de orez roșu	Taurina
8.	Combinatia CC	Carnitina	Resveratrol	Drojdie de orez roșu	Taurina
9.	Combinatia FF	Resveratrol	Sitosterol	Drojdie de orez roșu	Taurina
10.	Combinatia GG	Resveratrol	Sitostanol	Drojdie de orez roșu	Taurina
11.	Combinatia HH	Resveratrol	Quercetina	Drojdie de orez roșu	Taurina
12.	Combinatia JJ	Resveratrol	Resveratrol	Drojdie de orez roșu	Taurina

Pentru a evalua care dintre aceste asocieri are într-adevăr efect favorabil asupra profilului lipidic sanguin, au fost efectuate o serie de cercetări experimentale la șobolan, plecând de la scopul de a obține un efect sinergic al ingredientelor active. În acest scop, cea mai eficientă combinație într-un supliment nutritiv a fost aceea de a asocia o substanță care crește HDL colesterolul (categoria A), o substanță care scade sinteza de colesterol endogen (categoria C), o substanță care scade absorbția de colesterol (categoria B) și o substanță care crește degradarea colesterolului (categoria D), adică o combinație a substanțelor din toate cele patru categorii.

Constatările au fost surprinzătoare, deoarece asocierile de substanțe au influențat majoritatea verigilor funcționale ale sistemului lipidic în organism cu efect terapeutic corespunzător, mult mai evident decât fiecare substanță în parte și chiar dacă fiecare substanță a fost utilizată în doze subterapeutice. Această ipoteză a fost demonstrată experimental, deoarece literatura de specialitate existentă la ora actuală nu oferă niciun fel de informații în acest sens, asupra unei asemenea asocieri.

Un prim studiu a fost efectuat pe șobolani masculi rasa Wistar cu greutatea inițială de aproximativ 180 grame. Șobolanii au fost cazați individual în cuști de plexiglas a căror podea a fost acoperită cu talaș absorbant și au fost aduși în laborator cu 5 zile înainte de experiment pentru aclimatizare. Pe toată durata experimentului, șobolanii au avut acces *ad libitum* la hrană și apă. Cuștile cu șobolani au fost găzduite în aceeași cameră pe toată durata experimentului, cu menținerea unei temperaturi relativ constante (~22° C).

Pentru inducerea hipercolesterolemiei s-a administrat hrană îmbogățită cu colesterol, grăsimile reprezentând 35% – preparată de o firmă specializată în diete pentru animale de laborator. Hrana îmbogățită cu colesterol s-a administrat timp de 4 săptămâni. Determinări biochimice au fost realizate înainte de administrarea hranei îmbogățite cu colesterol, la 2 și la 4 săptămâni de la administrarea acesteia. Determinările biochimice sunt reprezentate în figura 1, pe ordonata graficului fiind colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, lipide totale, iar pe abcisa graficului sunt date valorile concentrației lipidelor la 2 săptămâni și respectiv la 4 săptămâni de la debutul experimentului față de valorile inițiale. Înălțimea coloanelor reprezintă creșterea concentrației lipidelor în sânge (mg/dl).

Rezultatele cercetării prezentate în figura nr. 1 arată că hrana îmbogățită în colesterol înrăutățește profilul lipidic sanguin. Sub efectul acestui tip de alimentație crește concentrația lipidelor totale, a colesterolului total și a LDL colesterolului. HDL colesterolul crește nesemnificativ, iar trigliceridele înregistrează o creștere după 2 săptămâni de hrană îmbogățită în colesterol, dar concentrația trigliceridelor revine la normal după 4 săptămâni de astfel de hrană. În aceste condiții s-a apreciat că modelul experimental se pretează pentru studiul influențării concentrației lipidelor totale, a

colesterolului total, a LDL colesterolului și HDL colesterolului, dar nu și pentru studiul influențării concentrației sanguine a trigliceridelor.

Au fost administrate apoi pe loturi de șobolani hrăniți cu hrană bogată în colesterol toate asocierile din tabelul 1. Evaluarea combinațiilor din tabelul 1 și a fiecărei substanțe în parte a arătat că cea mai bună combinație este combinația T care conține niacină, sitosterol, drojdie de orez roșu (sau extract de orez roșu) și taurină.

Un studiu experimental a urmărit modul în care asociația reprezentată de combinația T influențează profilul lipidic la șobolani hrăniți cu hrană îmbogățită în colesterol. Șobolani au fost cazați individual în cuști de plexiglas a căror podea a fost acoperită cu talaș absorbant și au fost aduși în laborator cu 5 zile înainte de experiment pentru aclimatizare. Pe toată durata experimentului șobolani au avut acces *ad libitum* la hrană și apă. Cuștile cu șobolani au fost găzduite în aceeași cameră pe toată durata experimentului cu menținerea unei temperaturi relativ constante (~22° C).

S-au studiat două variante de tratament pentru combinația T, notate Combinația 1 care conține extract drojdie de orez roșu 1000 mg /zi + sitosterol 300 mg/zi + niacină 8 mg/zi + taurină 300 mg/zi și Combinația 2 ce conține extract drojdie de orez roșu 300 mg/zi + sitosterol 1125 mg/zi + niacină 9 mg/zi + taurină 150 mg/zi. Administrarea substanțelor a început în aceeași zi cu debutul hranei îmbogățite în colesterol. Determinări biochimice au fost realizate înainte de administrarea hranei îmbogățite cu colesterol și la 2 săptămâni de administrarea acesteia. Determinările biochimice sunt reprezentate de: colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, lipide totale.

Rezultatele cercetării sunt prezentate în figura nr. 2 și în graficul acestei figuri este prezentată influența profilului lipidic de către cele două combinații testate la șobolani hrăniți cu hrană îmbogățită în colesterol. Înălțimea coloanelor reprezintă scăderea concentrației lipidelor în sânge (mg/dl) la 2 săptămâni de la debutul experimentului față de valorile inițiale.

După cum se poate constata, în ciuda administrării de hrană îmbogățită în colesterol, concentrațiile sanguine ale lipidelor totale, colesterolului total și LDL colesterolului nu mai cresc ca în graficul din figura nr. 1, ci dimpotrivă, toate scad. În schimb, concentrația sanguină a HDL colesterolului, care are rol protector față de procesul de ateroscleroză, crește.

O problemă cu totul specială din punct de vedere al importanței clinice o reprezintă creșterea proporției de HDL colesterol, având în vedere că acest tip de colesterol are efect protector asupra accidentelor vasculare și cardiace. În general, în cazul medicamentelor hipolipidemiante clasice se obține o asemenea creștere a proporției de HDL colesterol, dar se apreciază în general că este o creștere relativă, datorată mai degrabă scăderii ponderii LDL colesterolului și nu creșterii absolute a HDL colesterolului. Pentru a evidenția situația de fapt în cadrul compoziției care face obiectul prezentei invenții, au fost comparate valorile absolute ale HDL colesterolului la șobolanii hrăniți cu hrană îmbogățită în colesterol, comparativ cu șobolanii care, pe lângă hrana îmbogățită în colesterol, au primit și tratament cu cele două combinații T supuse studiului, respectiv, Combinația 1 și Combinația 2. Rezultatele sunt prezentate în figura nr. 3. Înălțimea coloanelor reprezintă creșterea concentrației HDL colesterolului în sânge (mg/dl) la 2 săptămâni de la debutul experimentului față de valorile inițiale.

După cum se poate vedea din graficul din figura nr. 3, la animalele hrănite cu hrană îmbogățită în colesterol, HDL colesterolul a crescut cu 2,16 mg/dl, pe când hrana îmbogățită în colesterol asociată cu Combinația T a determinat creșteri ale HDL colesterolului cu 9,25 mg/dl în cadrul Combinației 1 și cu 5,26 mg/dl în cazul Combinației 2, ceea ce sugerează o creștere absolută a HDL colesterolului și nu o creștere relativă ca în cazul medicamentelor hipolipidemiante clasice.

Din datele prezentate mai sus, este absolut evident că această Combinație T îmbunătățește evident profilul lipidic sanguin.

De asemenea, toate cele arătate mai sus arată că asociația niacină, sitostanol, drojdie de orez roșu și taurină poate fi utilizată în preparate farmaceutice ca supliment nutritiv sau ca medicament pentru tratamentul sau prevenirea dislipidemiilor, pentru îmbunătățirea profilului lipidic sanguin sau pentru prevenirea perturbărilor profilului lipidic sanguin.

Odată obținute rezultatele experimentale, s-a trecut la stabilirea compozițiilor destinate obținerii unor produse farmaceutice sau a suplimentelor nutritive și a formelor lor de condiționare. Având în vedere posibilă intervenție a asocierii conform invenției

în absorbția intestinală a colesterolului, sunt de preferat preparatele administrabile pe cale orală, indiferent dacă este vorba de forme de administrare solide sau lichide.

Compoziția conform prezentei invenții este destinată pentru administrare orală sub formă de capsule, tablete sau suspensie apoasă sau emulsie ulei în apă.

Toate ingredientele active ale compoziției conform invenției sunt procurate din comerț (Xiamen Forever Green Source Biochem Tech. Co. Ltd.[®], China, DSM Corporate[®] și altele). Compoziția conform invenției este preparată prin amestecarea uniformă și intimă a celor patru ingrediente active din categoriile A, B, C și D și apoi condiționarea acestui amestec folosind excipienți de formulare, acceptabili din punct de vedere farmaceutic, în sine cunoscuți pentru obținerea fiecărei forme farmaceutice dorite.

Astfel, compoziția conform invenției poate fi formulată sub formă de comprimate folosind agenți de diluare cum ar fi lactoza sau celuloza microcristalină, agenți lubrifianți cum ar fi stearatul de magneziu sau talcul, agenți de granulare cum ar fi hidroxipropilmetil celuloza sau amidonul de porumb pregelatinizat, agenți de dezintegrare cum ar fi amidonul de porumb sau alți agenți în sine cunoscuți pentru formularea comprimatelor.

Încapsularea în capsule operculate se formulează prin folosirea unui agent de diluare cum ar fi lactoza și un agent de curgere. Capsulele moi folosite pentru formularea compoziției conform invenției, sunt cele constituite din gelatină și glicerină.

Condiționarea sub formă de suspensie a compoziției de ingrediente active poate fi făcută prin suspendarea ei în apă, folosind aditivi de suspendare sau de dispersie în sine cunoscuți, cum ar fi derivați de celuloză sau sirop de sorbitol și agenți de conservare, cum ar fi metil sau propil p-hidroxibenzoați.

Utilizarea compoziției conform invenției în preparate farmaceutice orale se face ca supliment nutritiv sau ca medicament pentru tratamentul sau prevenirea dislipidemiilor, pentru îmbunătățirea profilului lipidic sanguin sau pentru prevenirea perturbărilor profilului lipidic sanguin.

Compoziția conform invenției va fi exemplificată în continuare, fără ca exemplele date să limiteze atingerea scopului propus în această invenție.

Exemplul nr. 1:

Condițiile tehnice necesare pentru ingredientele active din compoziția T, conform invenției, destinată obținerii efectelor terapeutice sunt următoarele:

- extractul de pulbere de orez roșu trebuie să conțină min. 1% monacolina K;
- stosterolul trebuie să conțină min. 70% beta-sitosterol;
- taurina trebuie să fie de calitate USP 98,5-101%;
- niacina trebuie să fie de calitate USP30.

Compoziția, conform invenției, se poate formula în comprimate conținând:

Extract de orez roșu	100 mg
Sitosterol	100 mg
Niacină	1,5 mg
Taurină	150 mg
Celuloză	81 mg
Bioxid de siliciu	5,5 mg
Fosfat dicalcic	81 mg
Hipromeloză	22 mg

pentru un comprimat.

Prepararea comprimatelor se realizează prin granulara umedă a amestecului constituit din principiile active cu celuloza, oxidul de siliciu și fosfatul dicalcic. Pentru granulara umedă se folosește o soluție apoasă 8% de hipermeloză. Granulatul astfel obținut se usucă, se amestecă cu restul de hipermeloză și se comprimă.

Exemplul nr. 2:

Compoziția T, conform invenției, poate fi inclusă direct în capsule operculate, folosind tehnici în sine cunoscute.

Extract de orez roșu	100 mg
Sitosterol	100 mg
Niacină	1,5 mg
Taurină	150 mg

pentru o capsulă operculată.

Exemplul nr. 3:

Pentru formularea compoziției conform invenției, în capsule moi, se va utiliza următoarea compoziție:

Extract de orez roșu	100 mg
Sitosterol	100 mg
Niacină	1,5 mg
Taurină	150 mg
Ulei de Canola	87 mg
Gelatina	87 mg
Glicerină	87 mg
Lecitină	6,5 mg
Apă	q. s.

pentru o capsulă moale.

Amestecul de principii active se dispersează cu ajutorul lecitinei în uleiul de Canola și suspensia obținută se introduce în capsule moi constituite din gelatină, glicerină și apă. Compoziția conform invenției formulată în capsule moi are un timp de eliberare prelungit, ceea ce asigură concentrații plasmatice eficiente pe o durată mai mare de timp între administrări.

Exemplul nr. 4:

Compoziția, conform invenției, se poate formula ca suspensie buvabilă conținând:

Extract de orez roșu	100 mg
Sitosterol	100 mg
Niacină	1,5 mg
Taurină	150 mg
Gumă xantan	30 mg
Metilceluloză	15 mg
Polisorbat	15 mg
Lecitină	15 mg
Benzoat de sodiu	15mg
Apă	q. s.

pentru o lingură de suspensie.

Principiile active amestecate omogen se triturează cu polisorbat și lecitină. Amestecul obținut se înglobează într-un mucilagiu apos, preparat din gumă xantan și metilceluloză.

Revendicări

1. Compoziție pentru prevenirea și tratamentul dislipidemiilor, **caracterizată prin aceea că** este o asociere constituită dintr-o substanță care scade sinteza colesterolului endogen, o substanță care scade absorbția de colesterol, o substanță care crește HDL și o substanță care crește degradarea colesterolului, raportul celor patru substanțe fiind de 0,5...1: 0,5...1: 0,015: 1,5...2, exprimate în părți de greutate.

2. Compoziție, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** este constituită din asocierea extractului de orez roșu având efect de scădere a sintezei colesterolului și de reducere consistentă a lipidelor plasmatică cu o substanță care scade absorbția colesterolului, cu o substanță care contribuie la degradarea colesterolului și cu o substanță care crește cantitatea de HDL colesterol și/ sau care scade cantitatea de LDL colesterol, în rapoarte de asociere de 1:1: 0,015:1,5 exprimate în părți de greutate.

3. Compoziție conform revendicării 1-2, **caracterizată prin aceea că** substanța având efect de scădere a absorbției colesterolului este aleasă dintre sitosterol sau sitostanolul.

4. Compoziție conform revendicării 1-2, **caracterizată prin aceea că**, substanța care contribuie la degradarea colesterolului este taurina.

5. Compoziție conform revendicării 1-2, **caracterizată prin aceea că** substanța care are efect de creștere a HDL colesterol este aleasă dintre niacină, carnitină sau resveratrol.

6. Compoziție conform revendicării 1-5, **caracterizată prin aceea că** este constituită din asocierea a 28,45% extract de orez roșu (sau drojdie de orez roșu) ce conține min. 1% monacolina K cu 28,45% sitostanol cu un conținut de min.70% beta-sitosterol, cu 0,428% niacină și cu 42,67% taurină.

7. Compoziție conform revendicărilor 1 -6, **caracterizată prin aceea că** este formulată în forme de administrare orală în asociere cu excipienți acceptabili farmaceutic.

8. Utilizarea compoziției conform revendicarilor 1-7 pentru prepararea formelor farmaceutice orale, ca supliment nutritiv sau ca medicament pentru tratamentul sau prevenirea dislipidemiilor, pentru îmbunătățirea profilului lipidic sanguin, sau pentru prevenirea perturbărilor profilului lipidic sanguin.

Figura nr. 1

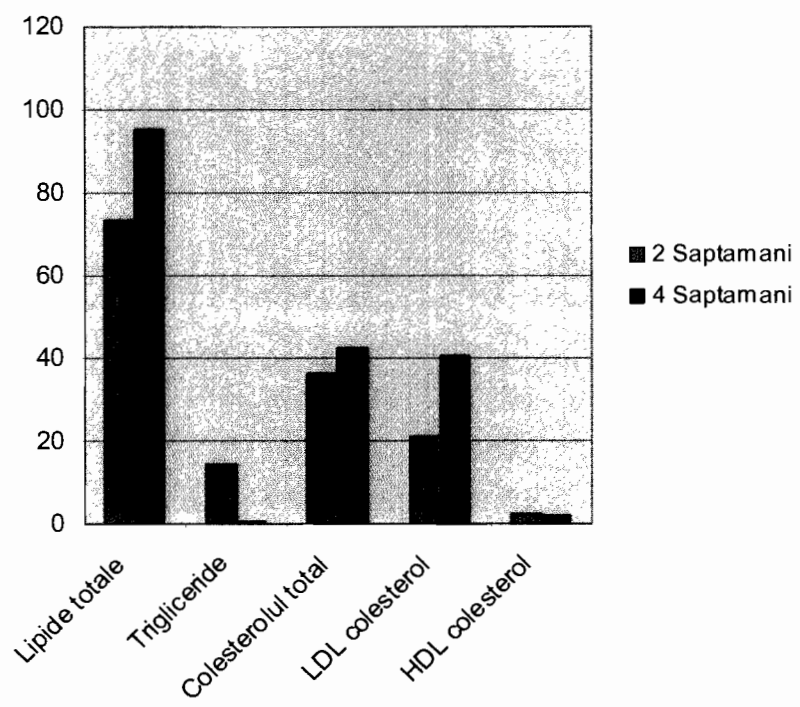


Figura nr. 2

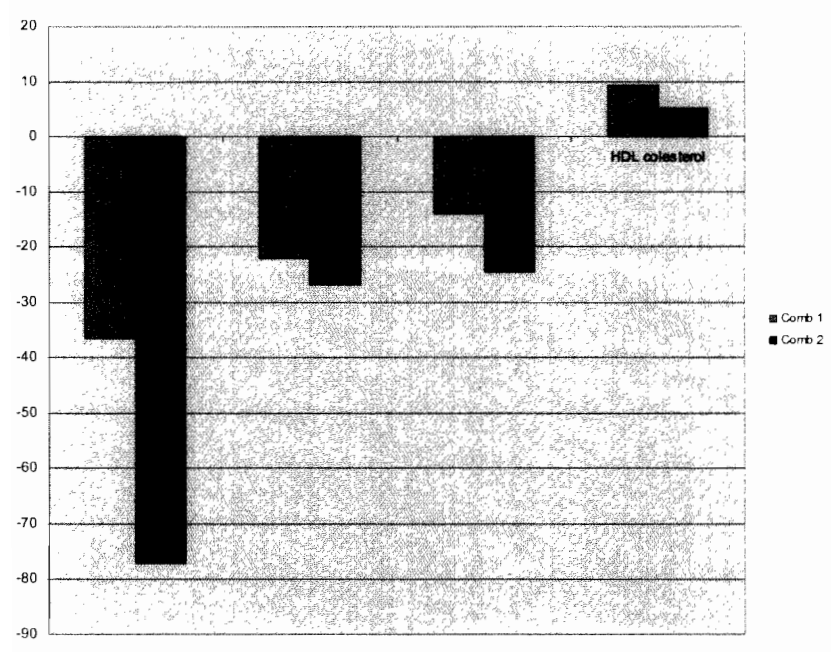


Figura nr. 3

