



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2008 00056**

(22) Data de depozit: **24.01.2008**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28.01.2011** BOPI nr. 1/2011

(41) Data publicării cererii:
30.07.2009 BOPI nr. 7/2009

(73) Titular:
• **HOFIGAL EXPORT-IMPORT S.A.**,
INTRAREA SERELOR, NR. 2, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• **MANEA ȘTEFAN**, CALEA MOȘILOR,
NR. 209, ET. 2, AP. 6, SECTOR 2,
BUCUREȘTI, B, RO;

• **RIZEA GABRIELA DENISA**,
CALEA 13 SEPTEMBRIE, NR. 235, BL. V3,
SC. A, ET. 2, AP. 9, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
• **VĂTAFU MARIANA**, STR. SECUILOR,
NR. 3, BL. B27, SC. 3, AP. 31, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 97801; RO 97926

(54) **COMPOZIȚIE FITOTERAPEUTICĂ CU ACȚIUNE
ANTISCLEROTICĂ ȘI CARDIOPROTECTOARE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție fitoterapeutică având acțiune aterosclerotică și cardioprotectoare, ce constă în aceea că este constituită din 55...60% extract de *Allii*

sativi bulbos, 15...20% extract de *Rosmarini herba* și 15...20% extract de propolis, procentele fiind exprimate în greutate.

Revendicări: 1
Figuri: 8



RO 123167 B1

1 Prezenta invenție se referă la o compoziție fitoterapeutică, cu acțiune antisclerotică și cardioprotectoare, cu utilizare în industria fitofarmaceutică.

3 Bolile cardiovasculare aterosclerotice sunt o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la populația adultă de ambele sexe, peste vârsta de 65 de ani și în ultimele decenii, în mod alarmant, la vârste din ce în ce mai timpurii.

5 Accidentele cardiovasculare de cauză ischemică, care reprezintă trei sferturi din totalul accidentelor vasculare, sunt cauzate de modificări degenerative de tip aterosclerotic ale peretelui vascular. Ca urmare a prezenței plăcilor de aterom în structura arterelor, se poate produce obstrucția trombotică sau embolică a ramurilor arteriale. Ocluzia vaselor de sânge, totală sau parțială, determină infarctizarea țesuturilor din sectorul de organ irigat (cerebral, miocardic, renal, intestinal etc.).

7 Arterioscleroza (termen generic pentru îngroșarea și întărirea peretelui arterial) este procesul fiziopatologic responsabil de degradarea structurii și parametrilor reologici ai aparatului cardiovascular și stă la baza producerii bolilor coronariene, anevrismelor aortei și a bolilor arteriale ale membrelor inferioare și, în final, a producerii accidentelor ocluzive.

9 Mijloacele de profilaxie primară, care se adresează prevenirii sau reducerii efectului nociv al factorilor de risc (nivel crescut de colesterol plasmatic, dislipidemie, diabet zaharat, hipertensiune arterială, tabagism, stres, alimentație necorespunzătoare), sunt principala cauză de combatere a aterosclerozei.

11 Astfel, măsurile curativo-profilactice necesare includ regimul igieno-dietetic, precum și abordarea medicamentoasă a dislipidemiilor, hiperglicemiei, hipertensiunii arteriale de diferite cauze și a bolilor endocrine.

13 În prezent, este disponibilă o gamă largă de produse medicamentoase de sinteză, a căror acțiune interferă cu etapele metabolismului lipidic (absorbția intestinală, metabolizarea hepatică, repartizarea în țesuturi, distribuția receptorilor pentru colesterol, secreția biliară, reabsorbția intestinală etc.). Deși verificate ca având o eficiență ridicată, aceste medicamente alocate nu sunt lipsite de efecte secundare, unele dintre acestea, chiar majore. Preponderent, folosirea medicamentelor hipolipemiante este curativă, acestea nefiind administrate profilactic, decât într-un număr redus de afecțiuni legate de ateroscleroza prematură, determinată de factori genetici.

15 De asemenea, trebuie subliniat și prețul de cost destul de ridicat al acestor produse, astfel încât accesibilitatea pacienților la acestea este limitată.

17 Literatura de brevete deține o serie de compoziții de preparate vegetale în domeniu, cunoscute ca având acțiune antisclerotică sau cardioprotectoare.

19 Brevetul **RO 97801 B1** prezintă un medicament pentru tratamentul tulburărilor circulatorii periferice, constituit din 20 părți extract fluid 20% din frunze de *Ginkgo biloba*, 20 părți extract fluid din polen, 2,5 părți tinctură 30% de propolis, 25 părți miere de albine, 16,25 părți alcool etilic 96^o, 0,25 părți nipagin și 16 părți apă distilată, părțile fiind exprimate în greutate.

21 Brevetul **RO 97926 B1** menționează comprimate cu acțiune antiaterosclerotică, constituite din 0,200 părți *bulbus Allium sativum*, 0,080 părți *folium Visci album*, 0,050 părți *herba radicibus Taraxacum officinalis*, 0,091 părți *folium Cynarae scolimus*, 0,040 părți *folium Betulae album*, 0,003 părți *aetheroleum Citri*, 0,001 părți gelatină și 0,005 părți talc, părțile fiind exprimate în greutate.

23 F. Crăciun, O. Bojor, M. Alexan, în *Farmacologia naturii*, vol II, Editura Ceres, 1977, pp. 67...70 și 238, prezintă o monografie de plante medicinale, cu caracteristici de recunoaștere, compoziție chimică, acțiune farmaco-dinamică și utilizări terapeutice; printre acestea sunt descrise rosmarinul (*Rosmarinus officinalis*), cunoscut pentru utilizarea acestuia "în boli de stomac și intestine", iar usturoiul (*Allium sativum*) ca având "proprietăți hipotensive, datorită acțiunii sale asupra arteriolelor și a contractilității cardiace".

RO 123167 B1

Literatura de specialitate menționează, de asemenea, compoziția și proprietățile individuale ale materiilor prime vegetale, selectate ca structuri biocompatibile.	1
Usturoiul este semnalat, din cele mai vechi timpuri, ca plantă culinară și medicinală. Efectele hipolipemiante și antiaterosclerotice ale usturoiului au devenit punct de interes curent, datorită progreselor tehnologice, care au dus la descifrarea fiziopatologiei proceselor metabolice, în general, și a metabolismului lipidic, în special.	3 5
Cei mai importanți constituenți chimici din usturoi sunt compușii cu sulf (aliină, alicină, ajoen) derivați din aminoacidul cisteină (S-alilcistein-sulfoxid și γ -glutamyl-S-alilcisteină). Aliina (S-alil-L (+) cistein sulfoxid) este un produs instabil, alicina (dialil-disulfid-mono-S-oxid) rezultă din hidroliza enzimatică a aliinei, iar ajoen (4,5,9 tridialidodeca 1,6-trien 9-S oxid) este de asemenea un produs enzimatic. Acești derivați cu sulf, care provin din degradarea enzimatică a precursorului comun, tioaminoacidul aliina, sunt o parte a principiilor active ale usturoiului, numărul acestora fiind mult mai mare și mai complex. Alinaza, enzimă de scindare a aliinei, pare să aibă o importanță semnificativă asupra biodisponibilității principiilor active, deoarece majoritatea efectelor farmacologice ale usturoiului sunt corelabile cu această enzimă de scindare a aliinei. Acțiunea hipotensivă, constând în scăderea tensiunii arteriale, se datorează disulfurii de alil. Prin consumarea usturoiului, se produce o scădere a colesterolului din sânge, o scădere a trigliceridelor (3-lipoproteinelor și a fosfolipidelor serice.	7 9 11 13 15 17 19
Mai trebuie amintite, din compoziția usturoiului, triterpenele, adenzina, fitosterolii (β -sitosterolul, campesterol, colesterol). De asemenea, o serie de enzime ca: invertaza, polifructozidaza, ribonucleaza, aliinliaza, lipaza intervin în procesele de biosinteză a aminoacizilor, acizilor ribonucleici sau implicarea în procesele metabolice sau catabolice ale metabolismului protidic. Datorită acestei compoziții complexe, usturoiul este folosit în profilaxia și tratarea dislipidemiilor, a hipertensiunii arteriale, precum și pentru proprietățile imunostimulante, antidiabetice, antioxidante și tonice generale.	21 23 25
Au apărut astfel, în arsenalul terapeutic, o multitudine de clase de substanțe de sinteză (statine, acid nicotinic, fibrați, rășini ce leagă lipidele în lumenul intestinal, împiedicând absorbția acestora etc.). Totodată, s-au impus, în acest domeniu, și numeroase preparate fitoterapice, aromaterapice și, în ultimele decenii, gemoderivatele.	27 29
Dintre produsele extrase din plante, usturoiul a intrat în focarul atenției cercetătorilor și clinicienilor, descoperindu-se eficacitatea preparatelor din usturoi, în ceea ce privește capacitatea de reducere a nivelului seric al colesterolului total, al LDL colesterolului, al trigliceridelor și de creștere a valorilor HDL colesterolului.	31 33
Trebuie menționat că Comision E, ESCOP și l'Organisation mondiale de la Santé recunosc și recomandă utilizarea usturoiului ca adjuvant al măsurilor alimentare/dietetice contra hiperlipidemie și prevenirii tulburărilor vasculare legate de îmbătrânire.	35 37
Rozmarinul are în compoziție 1,0...2,5% ulei volatil format din 1,8-cineol, α -pinen, camfor, acetat de bornil, camfen, α -terpineol, limonen, β - pinen, β - cariofilen și mircen, diterpeni fenolici, rosmariquinona, acid rosmarinic, flavonoizi, triterpene, etolide și taninuri. Principiile active din plantă au proprietăți coleretice, colagoge, antiseptice, diuretice și antigonadotrope. Stimulează secreția bilei și eliminarea acesteia în intestin; distrug microorganismele; acționează asupra epitelului renal, măbind cantitatea de urină eliminată. Uleiul volatil este emenagog și coleretic. Ajuns în plămân prin inspirație, se resoarbe, ajunge în sânge și, prin acesta, la sistemul nervos central, exercitând un efect psihostabilizant, fără a imprima o stare euforică. Contribuie la îmbunătățirea irigației și oxigenării cerebrale.	39 41 43 45

RO 123167 B1

1 Propolisul este un produs natural de origine vegetală, cu o compoziție chimică
complexă, colectat din diferite surse vegetale de către albinele culegătoare. În structura
3 acestuia, s-au pus în evidență anumite grupuri de substanțe, cum sunt cele de tip flavonoid
(flavone, flavonone, flavonoli), de care sunt legate însușirile caracteristice fizico - chimice și
5 biologice ale acestuia. S-au mai izolat și alte grupe de substanțe, ca balsamuri, uleiuri eterice,
acizi aromatici nesaturați, microelemente (fier, calciu, mangan, zinc, cobalt, aluminiu)
7 etc. Fiecare grup dintre constituenții care alcătuiesc compoziția fitoterapeutică, îi conferă
acesteia o anumită activitate biologică: imunostimulatoare, antibacteriană, antivirală, anes-
9 tezică, antiinflamatoare, antioxidantă.

11 Extractele de rozmarin și de propolis au fost asociate atât pentru a amplifica, prin
interacțiune sinergică, activitatea principală, datorată extractului de usturoi (acțiunea asupra
metabolismului lipidelor, vasoprotectoare și cardioprotectoare, antioxidantă, adaptogenă și
13 detoxifiantă), cât și pentru a modera, prin interacțiune antagonică, efectele extractului de
usturoi, de scădere a tensiunii arteriale și a nivelului glicemiei.

15 Problema tehnică, propusă spre rezolvare de prezenta cerere, constă în prevenția
și tratamentul simptomatic al aterosclerozei și al bolilor cardiovasculare.

17 Soluția constă în faptul că se utilizează, într-o asociere fitoterapeutică sinergică,
extracte de usturoi, rozmarin și propolis.

19 Compoziția fitoterapeutică, conform invenției, constă în aceea că este constituită din
55...60% extract de *Alii sativii bulbos*, 15...20% extract de *Rosmarini herba* și 15...20%
21 extract de propolis, procentele fiind exprimate în greutate.

Prin aplicarea compoziției fitoterapeutice, se obțin următoarele avantaje:

- 23 - are eficacitate și toleranță bună, și este lipsită de efecte secundare;
- nu prezintă manifestări toxice sau interacțiuni cu alte medicamente;
- 25 - are rol de prevenire a aterosclerozei, a bolilor ocluzive arteriale, a bolilor vasculare
aterosclerotice și de reechilibrare a stărilor de dislipidemie de diferite etiologii.

27 Sunt prezentate, în continuare, explicațiile graficelor și ale figurilor.

- graficul 1, comparație între nivelul colesterolului total seric, înainte și după adminis-
29 trarea produsului Reducol;

- graficul 2, comparație între nivelul colesterolului total seric, înainte și după
31 administrarea produsului Reducol + tratament alopatic (statine, fibrați etc.);

- graficul 3, comparație între nivelul seric al trigliceridelor, înainte și după
33 administrarea produsului Reducol;

- fig. 1 și 2, cromatogramele produsului Reducol;

35 - fig. 3...8, cromatogramele fiecărei componente cu tabelele specifice.

37 Compoziția naturală, care face obiectul prezentei invenției, utilizează extracte de
usturoi, rozmarin și de propolis, într-o asociere fitochimică prin care se realizează un fitocom-
plex a cărui activitate farmacologică deosebită este dată de proprietățile farmacodinamice
39 individuale ale componentelor vegetale.

41 Compoziția fitoterapeutică, obținută conform invenției, prin complexul fitochimic
special, realizat pe baza asocierii principiilor active menționate, are rol de prevenire a atero-
sclerozei, a bolilor ocluzive arteriale și a modificărilor vasculare aterosclerotice, de reechili-
43 brare a stărilor de dislipidemie de diferite etiologii, caracterizate prin hipercolesterolemie cu
valori LDL-colesterol crescute și HDL-colesterol scăzute (modificarea raportului LDL/ HDL),

RO 123167 B1

rol cardioprotector și de prevenire a reinfarctizării, de atenuare a acțiunii nocive a unor factori de risc (hiperglicemie, hipertensiune arterială, neutralizarea unor radicali liberi superoxidici, factori de stres, diverse noxe, radiații etc.), tonic general, imunostimulator, adaptogen, reechilibrant nervos.	1 3
Se prezintă, în continuare, modul de obținere a compoziției fitoterapeutice. Modalitatea de realizare a compoziției, conform invenției, cuprinde următoarele operații: amestecarea extractelor de usturoi (<i>Allii sativi bulbos</i>), de rozmarin (<i>Rosmarini herba</i>) și de propolis, într-un raport de: 60%, 20% și 20%, condiționarea amestecului sub formă de picături orale sau fixarea amestecului de extracte, pe suport solid de extract de fructe de zmeur, granulara cu excipienți de granulare specifici, uscarea, măcinarea și sitarea.	5 7 9
Granula finală obținută, uniform omogenizată, este condiționată sub formă de comprimate sau capsule.	11
Compoziția poate fi condiționată fie sub formă de soluție de uz oral, fie sub formă de comprimate sau capsule, destinată prevenirii aterosclerozei și bolilor cardiovasculare, datorită, în principal, acțiunii acesteia asupra metabolismului lipidic (hipocolesterolemiantă, hipertensivă, cardioprotectoare și vasoprotectoare sau ca stabilizator nervos).	13 15
În continuare, se prezintă două exemple de realizare a invenției.	17
Exemplul 1. Într-un omogenizator în sine cunoscut, cu capacitate 8...10 l, se introduc, la temperatura camerei și sub agitare continuă, 60 părți extract de usturoi, 20 părți extract de rozmarin și 20 părți extract de propolis.	19
Amestecul obținut se omogenizează timp de 30...45 min, se analizează și se condiționează în flacoane cu picurător.	21
Exemplul 2. Într-un omogenizator în sine cunoscut, cu capacitate 8...10 l, se introduc 60 părți extract de usturoi, 20 părți extract de rozmarin și 20 părți extract de propolis, care se granulează cu pulbere de extract din fructe de zmeur și excipienți uzuali de granulare.	23 25
Se usucă la temperatura de 40...45°C, după care se adaugă, sub agitare continuă, agenții obișnuiți de lubrifiere.	27
Se obține o granulă omogenă, care se condiționează sub formă de capsule sau comprimate, cu un conținut de polifenoli totali, exprimați în acid cafeic, de minimum 1,0 mg.	29
TESTĂRI FARMACOLOGICE	
Compoziția fitoterapeutică, conform invenției, a fost experimentată clinic, dovedind cu o acoperire statistică suficientă, astfel încât, suplimentarea dietei cu aceasta aduce beneficii reale în abordarea complexă a tulburărilor metabolismului lipidelor (tulburări care stau la baza patogenezei unor afecțiuni și accidente cardiovasculare).	31 33
De asemenea, este de semnalat că administrarea produsului nu generează efecte secundare nedorite, manifestări toxice sau interacțiuni cu alte medicamente.	35
Testările farmacologice au cuprins rezultatele unui studiu de colaborare dintre Secția de Cardiologie a Spitalului "N. Malaxa" și cabinetul de consiliere fitoterapeutică al S. C. Hofigal.	37
<i>Material și metodă</i>	39
<i>A. Lotul de pacienți</i>	
Au fost incluși în acest studiu 21 de pacienți, dintre care 14 femei și 7 bărbați, cu vârste cuprinse între 30 și 76 ani, cu dislipidemie din documentația medicală la prezentarea în Secția de Cardiologie a Spitalului "N. Malaxa" (examen clinic, investigații de laborator, electrocardiogramă, examen radiologic cord-pulmon, ecografii abdominale și ecocardiografii, care completează diagnosticul clinic la fiecare pacient în parte).	41 43 45

RO 123167 B1

Tabelul 1

Structura lotului de pacienți investigați (sex, vârstă, diagnostic, lot R și lot R&St)

Nr. crt.	Pacient	Vârstă	Sex	Diagnostic	Factor de risc	Lot de studiu (dietă și tratament)
1	V.A.	56	♂	Dislipidemie IIB; HTA stadiul II-III; hepatită cronică (HBS+), histerectomie totală	CT- 313, Trig=160, LDL=160	R
2	D.V.	47	♂	Dislipidemie tip IIB; diskinezie biliară; sindrom vertiginos	CT=350, Trig=270	R
3	N.D.	54	♂	Hipercolesterolemie; diabet zaharat tip II	CT=359, Trig=169, LDL=192, HDL=35, Glic=139	R
4	B.G.	54	♂	Dislipidemie IIB; CICD	CT=249, Trig=281, LDL=150	R
5	P.Ver.	57	♂	Hipercolesterolemie; HTA stil	CT=270, Trig=III	R
6	I.E.	50	♂	Dislipidemie; colică renală stânga; miopie forte	CT=281, Trig=165	R
7	Ț.F.	32	♂	Dislipidemie tip IIB familială	CT= 244, Trig=270, LDL=164	R
8	B.E.	56	♂	Hipercolesterolemie; arteriopatie obliterantă membru inferior stâng, stadiul II Fontaine; HTA stm; AO; BPOC; ulcer duodenal	CT=211, Trig=119, LdL=119	R
9	P.C.	29	♂	Hipercolesterolemie; colecistită cronică nelitiazică	CT=232, Trig=76	R
10	P.R.	66	♂	Hipercolesterolemie; ateromatoză aortică; tulburare circulatorie vertebro-bazilară	CT=255, Trig=157	R
11	G.I.	75	♂	Dislipidemie; stenoză aortică degenerativă medie; diabet zaharat tip II; HTA stdII	CT=223, Trig= 234 Glic=127	R
12	N.F.	59	♂	Dislipidemie; sechele IM anteroseptal; triplu bypass coronarian; IC congestivă cl. II-III	CT=154, Trig=166	R
13	DEc.	76	♂	Hipercolesterolemie; tulburări circulatorii vertebro-bazilare; spondiloză cervicală	CT=248, LDL=162, Trig.=73	R
				B. de reflux esofagian		

Tabelul 1 (continuare)

Nr. crt.	Pacient	Vârstă	Sex	Diagnostic	Factor de risc	Lot de studiu (dietă și tratament)
14	P.V.	61	♂	Dislipidemie; ateromatoză aortică; lombosciatică; discopatie L4-L5	CT= 237, LDL=116	Reducol
15	P.S.	56	♂	Hipercolesterolemie	CT=298, LDL=168	Reducol
16	M.P.A.	66	♂	Hipercolesterolemie	CT=215, LDL=101,	Reducol & Alopap (Statine)
17	I.A.	53	♂	Hipertrigliceridemie; diabet zaharat tip II; discopatie lombară	CT=195, Trig=272, Glic.=183	Reducol & Alopap
18	C.I.	64	♂	Dislipidemie; spondiloză cervicală; ateromatoză A. A.	CT=330, Trig=173	Reducol & Alopap
19	D.C.	72	♂	Hipercolesterolemie; HTA, st.II; scolioză dorsală	CT=223	Reducol & Alopap
20	S.H.T.	50	♂	Hipercolesterolemie familială; BCI; angor postTM anteroseptal cu stentare; insuficiență ventriculară stângă	CT=249, LDL=134	Reducol & Alopap
21	V.V.	55	♂	Dislipidemie tipii B; CICD; HTA st II-III; ITU (infecție căi urinare)	CT=323, Trig=276, LDL=176	Reducol & Alopap

Grupa de vârstă: între 47 și 76 de ani = 19 pacienți, < 40 de ani = 2 pacienți.
Distribuția pe sexe: 14 femei și 7 bărbați.

B. Tratament

Toți pacienții au primit Reducol (10 picături x 2 ori/zi diluate în 1/2 pahar de apă, băute înainte cu 30 min de mesele de dimineață și prânz, timp de 5 zile; apoi 20 de picături x 2 ori/zi, administrate în același mod, timp de 5 zile; apoi 30 picături x 2 ori/zi, diluate într-un pahar de apă, cu 30 min înainte de mesele de dimineață și prânz, tot restul perioadei de urmărire a pacienților. Durata administrării a fost între 3 și 6 luni (7 cazuri) și aproximativ 7...12 luni (8 cazuri). Administrarea produsului Reducol a fost făcută la cererea acestor pacienți și cu acordul scris al acestora.

Pacienții au urmat și tratament cu medicamente de sinteză și/sau fitoterapice particularizate în funcție de diagnosticul și starea clinică a fiecăruia.

Pacienții au primit și indicații privind regimul igienico-dietetic individual. Un număr de 6 pacienți, pe lângă un tratament cu statine sau fibrați, impus de stadiul bolii și complicațiile survenite, au primit și suplimentul alimentar Reducol. Practic, în acest studiu de caz, pacienții au primit tratamentele uzuale practicate de medicina alopapă, conform prescripțiilor și normelor eticii medicale și ale legislației, și în plus au primit și un supliment alimentar, pentru echilibrarea dietei și, după caz, și unele produse fitoterapice.

Deoarece tratamentele convenționale au fost individualizate, singurele influențe constante, la toți pacienții, au fost suplimentarea dietei cu Reducol (15 cazuri) și asocierea Reducol & Statine/Fibrați (6 cazuri), astfel că analiza statistică a fost aplicată la momentul recrutării în lotul de studiu și la finele acestuia, prin compararea și evaluarea semnificației valorilor parametrilor de laborator urmăriți.

RO 123167 B1

După cum se poate vedea, nu s-a putut selecta pentru comparație un lot de subiecți cu tratament numai cu Statine sau Fibrati și îndeosebi un lot placebo pentru control, deoarece mărirea numărului de subiecți ar fi depășit posibilitățile logistice disponibile pe moment, suficiente numai pentru o primă testare a aplicabilității în tratamentul dislipidemiilor a produsului Reducol (prin suplimentarea dietei).

Datele asupra mecanismului de acțiune și randamentul tratamentelor standard și/sau complementare cu medicamente hipocolesterolemizante se regăsesc din abundență în literatura de specialitate, fapt ce a înlesnit evaluarea și compararea rezultatelor acestui studiu cu datele obținute de alți autori.

C. Urmărirea clinică și de laborator

Pacienții au fost urmăriți clinic, periodic, la nivelul cabinetului de consiliere Hofigal și monitorizați clinic și paraclinic de către medicul primar cardiolog din Secția de cardiologie a spitalului "N. Malaxa". Datele clinice și de laborator au fost consemnate în foi de observație individuale.

D. Evaluarea rezultatelor

Evaluarea observațiilor obținute prin acest studiu a fost efectuată prin bilanț clinic și metabolic la finele administrării produsului Reducol, pentru fiecare pacient în parte.

Datele privitoare la parametrii metabolici urmăriți au fost centralizate și analizate prin metode statistice de apreciere a semnificației valorilor acestora la momentul inițial (t=0) și final (t=f).

E. Parametrii biochimici urmăriți au fost:

1. Nivelul seric al colesterolului total (CT):

- optim - mai puțin de 200 mg/ml;
- granița de risc - 200-239 mg/dL;
- risc crescut - 240 mg/dL și mai mult.

2. Nivelul LDL - colesterol seric:

- optim - mai puțin decât 100 mg/dL;
- granița deasupra optimului - 100 la 129 mg/dL;
- limita spre nivel crescut - 130 la 159 mg/dL;
- nivel crescut - 160 la 189 mg/dL;
- nivel foarte crescut - 190 mg/dL și mai mult.

3. Nivelul LDL la care este indicată terapia medicamentoasă:

Tabelul 2

Nivelul LDL la care este indicată terapia medicamentoasă

	Nivelul LDL	Rezultatul scontat
Pacienți fără boală coronariană și cu mai mult de doi factori de risc	boală 190 mg/dL sau mai mult*	160 mg/dL sau mai puțin
Pacienți fără boală coronariană și cu doi sau mai mulți factori de risc	160 mg/dL sau mai mult	130 mg/dL sau mai puțin
Pacienți cu boală coronariană	130 mg/dL sau mai mult**	100 mg/dL sau mai puțin

* La bărbați până în 35 ani și femei înainte de menopauză, cu LDL colesterol 190 la 219 mg/dL, este indicat ca terapia cu medicamente de sinteză să fie temporizată, exceptând pacienții cu risc crescut, ca de exemplu diabeticii.

** în bolile coronariene, pacienții cu LDL colesterol de 100 la 129 mg/dL, se indică administrarea tratamentului și regimului dietetic adecvat (la recomandarea medicului).

RO 123167 B1

4. Nivelul HDL-colesterol: media la bărbați este de 40 la 50 mg/dL; media la femei este de 50 la 60 mg/dL.	1
HDL colesterol mai mic de 40 mg/dL este considerat scăzut. HDL scăzut predispozează la un risc crescut de boală cardiacă. Fumatul, supraponderabilitatea, viața sedentară pot avea ca rezultat scăderea HDL colesterol. Persoanele cu nivelul trigliceridelor serice crescut au de obicei HDL colesterolul scăzut și un risc crescut de accidente cardiace sau cerebrale.	3
5. Nivelul trigliceridei serice: normal - mai puțin de 150 mg/dL; limita spre risc înalt - 150-199 mg/dL; risc crescut - 200-499 mg/dL; foarte crescut - 500 mg/dL.	7
Pacienții cu nivel de trigliceride crescut trebuie să limiteze aportul de carbohidrați din dietă la 40-50% din totalul de calorii, deoarece hidrații de carbon cresc nivelul trigliceridei și scad HDL la unele persoane.	9
6. Raporturi ca factori de risc:	11
Formule generale:	13
LDL colesterol = CT colesterol total - HDL colesterol - TG trigliceride/5	
VLDL colesterol = TG trigliceride/5	15
Aceste formule sunt valabile à jeun (după <i>Biochimie Clinică</i> , Denisa Mihele, Editura Medicală, 2006)	17
a) CT/HDL - Ideal - 3,5 sau mai mic; Risc mediu - 4,5; Potențial periculos - 5 sau mai mult.	19
b) LDL/HDL	
Optim - mai puțin de 5	21
F. Analiza cromatografică a produsului Reducol, comparativ cu analizele tincturilor de usturoi, propolis și rozmarin, este prezentată în cadrul fig. 1 și 2.	23
C. Obiectivele studiului:	
Ipoteza de pornire:	25
Suplimentul alimentar Reducol, supus acestui studiu, este realizat prin asocierea a trei extracte naturale cu activitate biologică cunoscută (usturoi, propolis, rozmarin). Acestea se află în prezent la dispoziția pacienților, la indicația medicului, pentru echilibrarea dietei, în unele afecțiuni umane, cu rol adjuvant și de potențare a tratamentelor medicale convenționale.	27
	29

Tabelul 3

Proprietățile farmacologice, principale, ale tincturilor din compoziția produsului Reducol

Nr. crt.	Tinctură de propolis	Tinctură de rozmarin	Tinctură de usturoi	
1	Hipocolesterolemiant	Colagog coleretic, digestiv aromatic	Scade nivelul colesterolului total și al lipidelor plasmatic	35
2	Hipotensiv	Ușor hipertensiv	Antihipertensiv	37
3	Cardioprotectiv	Antiinflamator	Cardioprotector	39
4	Scavenger de radicali liberi, inhibitor al oxidării lipidelor	Antioxidant	Activitate antioxidantă și de scavenger de radicali superoxidici	41
5	Antispastic	Antispastic	Activitate spasmolitică	43
6	Depurativ, stimulează funcția de dezintoxicare a organismului	Diuretic		45
8	Scade permeabilitatea capilarelor prin fortifierea acestora	Inhibă aldozo-reductaza	Crește activitatea fibrinolitică serică	47
9	Antihemoragic, stimulează agregarea plachetară	Stimulează SNC, tonic general și psihostabilizant	Inhibă agregarea plachetară	49
				51

RO 123167 B1

1 Analizele prin HPLC au arătat că nu are loc o interacțiune chimică între substanțele
componente ale celor trei extracte, interacțiunile acestora fiind farmacologice.

3 **METODA CROMATOGRAFICĂ**

Identificare polifenoli, taninuri

5 Se examinează prin cromatografie lichidă, utilizându-se, pentru identificare, două
soluții de referință.

7 *1. Pregătirea soluțiilor*

Se prepară, cu precizie analitică, următoarele soluții de referință:

9 *1.1. Soluția de referință a*

Compoziție:

11	- Epicatehin 1 mg/ml	0,5 ml;
	- <i>p</i> -cumaric 0,06 mg/ml	0,5 ml;
13	- Acid ferulic 1 mg/ml	0,5 ml;
	- Rutin 0,22 mg/ml	1,5 ml;
15	- Quercitin 0,24 mg/ml	0,5 ml;
	- Apigenin 0,2 mg/ml	0,5 ml;
17	- Luteonin 2 mg/ml	0,5 ml;
	- Kaemferol 2 mg/ml	0,5 ml.

19 Soluția de referință se filtrează, utilizând un filtru de 0,22 μ și se stochează într-o
sticlă fumurie cu dop etanș. Se păstrează la temperatura de 4...12°C.

21 *1.2. Soluția de referință b*

În 5 ml MeOH, se dizolvă 5 mg amestec standard de taninuri. Se filtrează, utilizând
membrana filtrantă de 0,22 μ . Se păstrează în frigider, într-o eprubetă cu dop etanș.

23 *1.3. Soluția test*

25 Se filtrează circa 20 ml extract (rozmarin, usturoi, propolis) prin hârtie de filtru
calitativă. Filtratul obținut se trece în continuare printr-o membrană filtrantă cu porii de 0,22 μ
și poate fi păstrată în frigider maximum 24 h, într-o eprubetă cu dop etanș.

27 *2. Procedura cromatografică*

29 Se utilizează un sistem pentru cromatografie lichidă Tip: HPLC-DIONEX, care are în
componentă următoarele:

- 31 - pompă P580;
- detector UVD 340U-Arie de diode;
- 33 - coloană de oțel inox de 200 mm: ϕ 4,6 mm; 5 μ m; LiChrosorb RP-8.

Programul de lucru Flavovit I. rev. pgm.

35 Debitul fazei mobile este de 1 ml/min.

- Faza mobilă **A** - MeOH.
- 37 - Faza mobilă **B** - acid orto-fosforic 0,01 M.

Se lucrează în gradient A - de la 20 crește la 100%;

39 B - de la 80 scade 0%.

Datele se achiziționează la lungimile de undă: 225, 280, 360 nm.

41 - Se injectează de două ori câte 20 μ l din soluția test și se efectuează două
cromatograme.

43 - Se injectează 20 μ l din soluția de referință a.

- Se injectează 20 μ l din soluția de referință b.

45 - Se identifică peakurile corespunzătoare, în funcție de timpii de retenție și spectrul
UV corespunzător.

47 Procedura este valabilă numai dacă în cromatograma efectuată cu soluția de referință
rezoluția între peak-urile de Luteonin și Kaemferol este >5.

RO 123167 B1

<i>Elementul cheie</i>	1
<i>Rezultate</i>	
<i>1. Analiza fizico-chimică a produsului Reduacol</i>	3
Caracteristici fizico-chimice ale produsului Reduacol:	
- aspectul: lichid limpede, prin diluare cu apă se tulbură;	5
- culoarea: brun-roșcată;	
- mirosul: aromat, caracteristic de usturoi;	7
- densitatea, d_{20} : 0,9000...0,9300;	
- metale grele, g/g% minimum: conform punctului 4.5;	9
- identificare flavone: pozitiv;	
- dozare, flavonozide totale (exprimat în acid cafeic), g%, minimum: 0,10;	11
- contaminare microbiană: - bacterii/ml maximum: 10^4 ;	
- fungi/ml maximum: 10^2 ;	13
- enterobacteriaceae /ml: 102;	
- conținut etanol, % minimum 40,0;	15
- conținut în alicină: 3,87 mg% produs;	
- analiza prin cromatografie lichidă tip HPLC-DIONEX a produsului este prezentată	17
în fig. 1 și 2 (cromatograme). În cromatograma produsului Reduacol (pur), se observă o mare	
cantitate de flavone. S-au putut identifica datorită spectrului UV- vis picurile de cafeic, p-	19
cumarinic și vanilina, care provin din propolis, picurile de vitexin, acid rosmarinic și acid	
carnosic provin din rosmarin. Usturoiul are puține flavone și acizi polifenolici. Picurile	21
provenind de la usturoi se pierd în masa de flavone ale propolisului și rozmarinului. Se pot	
evidenția picurile de aliină și alicină, care sunt principalele componente bioactive din	23
extractul de usturoi.	

Tabelul 4

Reducerea nivelului colesterolului seric total, înainte și după tratamentul cu Reduacol

	Pacient	Colesterol total inițial mg/dL R	Colesterol total final mg/dL R	Reducere %	
1	V.A.	313	217	-30,67	
2	D.V.	350	314	-10,29	31
3	N.D.	359	220	-38,72	
4	B.G.	249	221	-11,24	33
5	P.Ver.	270	238	-19,26	
6	I.E.	281	218	-22,42	35
7	Ț.F.	244	198	-18,85	
8	B.E.	211	216	2,37	37
9	P.R.	255	206	-19,22	
10	P.C.	232	181	-21,98	39
11	G.I.	223	210	-5,83	
12	N.F.	154	142	-7,79	41
13	D.E.	248	189	-23,79	
14	P.S.	298	235	-21,14	43
15	P.V.	237	198	16,46	
Media		261,6 ± 13,72	213,53 ± 9,42	-17,51 ± 3,03	45

RO 123167 B1

1 Concluzii

3 Semnificația diferenței mediilor prin testul Student "t": în cadrul criteriilor
 5 convenționale ($p < 0,05$; la $t = 2,89$; cu $df = 28$ (grade de libertate) arată că această diferență
 este considerată extrem de semnificativă statistic. Diferența între mediile colesterolului total
 ($CT_i - CT_f = 48,07 \pm 9,1$).

7 *Tabelul 5*

9 *Comparația între valorile parametrilor considerați ca factor de risc, la începutul și la
 sfârșitul administrării de Reducol*

Nr.crt.	Pacienți	CT/HDL inițial	CT/HDL final	LDL/HDL inițial	LDL/HDL final	
11	1	V.A.	244/63 (3,87)	217/80 (2,71)	160/63 (2,54)	128/80 (1,60)
13	2	M.P.A.	184/60,2 (3,07)	184/58 (3,17)	101/60,2 (1,68)	106/58 (1,83)
15	3	D.D.	247/35 (7,05)	220/127 (1,73)	192/35 (5,49)	143/127 (1,13)
17	4	I.A.	135/56 (2,41)	195/56 (3,48)	112,6/56 (2,01)	112,6/56 (2,01)
19	5	I.E.	281/NT	218/59 (3,90)	NT	141/59
21	6	B.E.	211/68 (3,10)	216/NT	119/68 (1,75)	NT
23	7	C.I.	330/NT*	230/67 (3,43)	NT	NT/67
25	8	P.R.	255/NT	206/50,4 (4,12)	NT	NT/50,4
27	9	S.H.T.	249/55 (4,53)	213/57 (3,47)	134/55 (2,44)	129/57 (2,26)
29	10	P.V.	237/45 (3,47)	198/43,6 (2,91)	116/45 (1,95)	98/43,6
31	11	G.I.	223/NT	210/43,2 (4,86)	NT	NT/43,2
33	12	N.F.	154/NT	142/44 (3,23)	NT	78/44 (1,77)
35	13	D.E.	248/66 (3,76)	189/34 (5,56)	162/66 (2,45)	132/34 (3,88)
37	14	V.V.	323/86 (3,76)	215/55 (3,91)	176/86 (2,05)	125/55 (2,27)
39	15	P.S.	235/86 (3,47)	198/80,7 (2,91)	168/86 (1,95)	NT/80,7
41	16	P.C.	232/NT	18 I/NT	NT	NT
	Media		3,85+0,4	3,53+0,25	2,43+0,35	2,1+0,28

RO 123167 B1

După cum se poate vedea în tabelul 5, comparația între raportul CT/HDL și LDL/HDL, considerați ca indicatori ai riscului de apariție a bolilor cardiovasculare, la momentul inițial vs. momentul final al administrării produsului, indică o scădere a valorii acestora, ca urmare a suplimentării dietei cu Reduacol. Astfel : raportul CT/HDL scade de la 3,85, care indică un risc mediu, la 3,53, care reprezintă un risc scăzut. Modificarea raportului este determinată de scăderea nivelului colesterolului total, valoarea HDL nefiind influențată în sensul creșterii valorii.

În ceea ce privește raportul LDL/HDL, media pe lot a acestuia este de la începutul studiului la valori considerate ca normale (sub limita de risc) și prezintă o ușoară scădere a valorii medii la momentul final, dar fără o semnificație statistică a diferenței între cele două medii. Scăderea valorilor raportului LDL/HDL se datorează scăderii LDL colesterolului și nu unei creșteri a valorilor HDL, așa cum se sconta ca ipoteză.

Tabelul 6

Comparația între colesterolul total, la momentul inițial și la sfârșitul tratamentului, lotul R&S

Nr. crt.	Pacient	Colesterol Total inițial lot R&S mg/dL	Colesterol Total final lot R&S mg/dL	Reducere %
1	M.P.	215	174	- 19,07
2	IA.	195	135	- 30,77
3	DC.	223	187	- 16,14
4	S.H.	249	213	- 14,46
5	C.I.	330	230	- 30,30
6	V.V.	323	215	-3,44
Media		261,86± 20,7	198,43 ± 13,4	- 19,03 ±2,9

În tabelul 6 sunt redate valorile (la lotul de 6 subiecți) colesterolului total înainte și la sfârșitul tratamentului cu statine și fibrati, asociat cu suplimentul alimentar Reduacol. Diferențele între mediile valorilor colesterolului, la momentul inițial și final, analizate cu testul Student "t", indică o diferență semnificativă pentru un $t = 2,5691$ la $p = 0,05$ cu $df = 5$ (grade de libertate). Reducerea medie este de -19,03%. De remarcat că acest tratament asociat reduce media colesterolului total de la 262 la 198 mg/dL, deci scade valorile crescute la valori normale (<200 mg/dL).

Concluzii

Semnificația statistică a diferenței dintre medii, prin testul "t" Student: ($t=2,569$; $p=0,05$; $df=12$; $SED=24,689$), pe baza criteriilor convenționale, arată că diferența dintre cele două medii este semnificativă statistic.

În tabelul 6 este redată semnificația statistică a diferenței între mediile reducerii % Colesterol total, între loturile R și R&S, prin testul "t" Student: $t = 1,3050$; la $p = 0,2$; $df = 18$. Conform criteriilor convenționale, această diferență este considerată nesemnificativă. Aparent, tratamentul alopatic, asociat cu suplimentul alimentar Reduacol, determină o reducere mai mare a colesterolului total, comparativ cu valoarea reducerii %, la lotul de subiecți care au primit numai suplimentul alimentar Reduacol. Dar, datorită numărului redus de subiecți investigați, a variantei mari, datorată diferențelor de diagnostic și stadiu al bolii, și a diferențelor între natura tratamentelor alopatice și fitoterapice asociate, varianta pe care o are valoarea reducerii medii face ca diferența față de reducerea observată la lotul care a primit numai Reduacol să fie nesemnificativă statistic. Valoarea parametrului "t", pentru $p = 0,05$, nu devine semnificativă, nici la un număr de grade de libertate >120.

RO 123167 B1

1 Aplicarea testului Mann-Whitney-Wilcoxon "U", pentru cele două eșantioane de
reducere % a colesterolului total pentru $n_1=12$, $n_2=7$ cu $U=56,0$ la $p=0,26$, arată lipsa
3 diferenței semnificative între cele două distribuții.

5 Deci, capacitatea de reducere a nivelului colesterolului total la cele două scheme de
tratament, cu suplimentarea dietei cu Reduacol plus sau minus tratament alopatic, în condițiile
7 studiului prezent, nu diferă semnificativ statistic. De asemenea, rămâne de lămurit faptul că
tratamentul alopatic, asociat cu suplimentul Reduacol, aduce nivelul colesterolului total de la
9 valori patologice, la valori considerate normale, așa cum s-a văzut în tabelul 5, rezultat care
11 nu se constată la lotul de subiecți suplimentați numai cu Reduacol, unde media colesterolului
total seric scade de la 261 la 212 mg/dL, valoare considerată peste limita superioară a
nivelului acceptat ca normal.

13 *Tabelul 7*

15 *Comparația între reducerea % a colesterolului total la lotul cu Reduacol și lotul cu Statine
plus Reduacol*

17 Reducere % Colesterol Total lot R	Reducere % Colesterol Total lot R&S
-17,51 ±3,03	-19,03 ±2,92

19 **Concluzii**

21 Media lot R&S minus media lot R = 1,52. Semnificația statistică a diferenței între
mediile reducerii Colesterol Total între loturile R și R&S, prin testul "t" Student: $p=0,2$;
23 $t=1,3050$; $df=18$.

25 Conform criteriilor convenționale, această diferență este considerată nesemnificativă.
Acestă constatare ar putea crea impresia că efectul de corectare a dislipidemiei de către
27 acest supliment alimentar este comparabil ca intensitate/eficiență cu tratamentul alopatic cu
statine și fibrați, fapt surprinzător și neconcordanț cu datele cunoscute din literatura de
specialitate. În condițiile studiului prezent, ținând cont de numărul redus de subiecți, absența
29 unor loturi de control (pentru comparație și scădere a efectului placebo), acest rezultat
trebuie privit cu precauție și rămâne doar la nivelul unui simplu fapt de observație, care se
cere verificat în viitor.

31 *Tabelul 8*

33 *Comparația între eficacitatea de normalizare a valorilor colesterolului total (<200 mg/dL)*

35 Tratament	> 200 mg/dL	< 200 mg/dL	Total	
Reduacol	10	5	15	Calcul X^2 (Chi pătrat) tabel 2x2
37 Reduacol+Statine	3	3	6	
Total	13	8	21	

39 Grade de libertate 1, X^2 (Chi-square) = 0,045, $p=0,83$ se acceptă ipoteza nulă. Pentru
41 semnificație la nivelul $p=0,05$, chi-square trebuie să fie mai mare sau egal cu 3,84, deci
distribuția este nesemnificativă. Interpretarea rezultatelor testului chi pătrat ne arată că din
43 punct de vedere statistic, în condițiile și limitele studiului prezent, nu se poate susține
superioritatea acțiunii de normalizare a valorilor colesterolului total a tratamentului alopatic
45 (statine, fibrați) + suplimentul alimentar Reduacol, comparativ cu simpla suplimentare a dietei
cu produsul Reduacol, fapt surprinzător, dar care la acest număr redus de subiecți, nu poate
47 fi luat în considerare.

RO 123167 B1

Tabelul 9

Comparația între nivelul seric al trigliceridelor, înainte și după tratamentul cu Reduacol

Nr. crt.	Pacient	Trigliceride mg/dL la t = inițial	Trigliceride mg/dL la t = final	Reducere %
1	V.A.	187	80	-57,22
2	D.V.	270	232	-14,07
3	N.D.	169	127	-24,85
4	B.G.	281	151	-46,26
5	P.V.	133	111	-16,54
6	LE.	165	88	-46,67
7	T.F.	270	215	-20,37
8	B.E.	119	123	3,36
9	P.R.	157	124	-21,02
10	P.C.	16	48	-36,84
11	G.I.	11	57	-25,97
12	N.F.	166	100	-39,76
13	D.Ec.	73	89	21,92
Media		164,85 ±20,15	118,85 ± 15,15	-24,9454 ±5,9661

Tabelul 10

Comparația între capacitatea de reducere (%) a colesterolului total și de reducere (%) a trigliceridelor

Nr.	Pacient	Reducere % colesterol total	Reducere % trigliceride
1	V.A.	-30,67	-57,22
2	D.V.	-10,29	-14,07
3	N.D.	-38,72	-24,85
4	B.G.	-11,24	-46,26
5	P.V.	-19,26	-16,54
6	LE.	-22,42	-46,67
7	T.F.	-18,85	-20,37
9	P.R.	-19,22	-21,02
10	P.C.	-21,98	-36,84
11	G.I.	-5,83	-25,97
12	N.F.	-7,79	-39,76
13	D.Ec.	-23,79	-21,92
Media		19,18 ±2,76	30,98 ±4.02

RO 123167 B1

Analiza trigliceridelor în sensul unui efect de reducere mai intens asupra nivelului trigliceridelor comparativ cu reducerea nivelului colesterolului total. Aplicând testul „t” Student, pentru semnificația statistică a diferenței între mediile capacității Reduacol, de reducere a valorii medii pe lot, a nivelului colesterolului total vs. reducerea trigliceridelor, se constată o diferență semnificativă statistic pentru un „t”=2,596; df = 11; $M_1 - M_2 = 11,8 \pm 4,6$. Această observație este concordantă cu semnalările unor autori, publicate în literatura de specialitate și care constată (Mader, 1990) o reducere de 12% a colesterolului total și o scădere de 17% a nivelului trigliceridelor (la o administrare de usturoi pulbere standardizată 800 mg (Kwai, Sapec).

Tabelul 11

Bilanțul acțiunii hipolipemiante a produsului Reduacol

	CT inițial mg/dL	CT final mg/dL	Reducere %	Triglice-ride inițial mg/dL	Triglice-ride final mg/dL	Reducere %	CT/HDL; LDL/HDL inițial	CT/HDL; LDL/HDL final
Media	260.69 ±15,52	211.54 +10,53	-17,51 ±3,03	164,85 ±20,15	118,85 ± 15,15	-24,94 ±5,97	3,85 ; 2,43	3,53 ; 2,1

În tabelul 11 sunt prezentate datele de bilanț metabolic al efectului asupra dislipidemiei a produsului Reduacol, prin compararea valorilor medii ale colesterolului total, trigliceridelor și rapoartelor CT/HDL și LDL/HDL, la momentul inițial și final al studiului. Semnificația statistică a diferențelor, apreciată prin testul "t" Student, indică o semnificație netă, pentru $t = 2,89$, la $p < 0,05$ $df = 28$ a nivelului colesterolului total și o semnificație netă pentru "t", la $p < 0,05$ $df =$ a nivelului trigliceridelor serice. În ceea ce privește rapoartele CT/HDL și LDL/HDL, considerate indicatori ai factorului de risc, se poate vedea scăderea valorii rapoartelor înregistrate la momentul inițial, la finalul studiului, fapt care se datorează scăderii CT și LDL, cu valoarea HDL care rămâne aproximativ constantă.

Acest aspect se poate observa în următorul tabel 12.

Tabelul 12

Bilanțul acțiunii produsului Reduacol asupra nivelului HDL și LDL, inițial și final

Nr. crt.	Nivelul HDL inițial mg/dL	Nivelul HDL final mg/dL	Nivelul LDL inițial mg/dL	Nivelul LDL final mg/dL
1	63	80	160	128
2	60,2	58	101	106
3	35	127	192	143
4	56	56	112,6	112,6
5	nt*	59	nt*	141
6	68	nt*	119	nt*
7	nt*	67	nt*	nt*
8	nt*	50,4	nt*	nt*
9	55	57	134	129

Tabelul 12 (continuare)

Nr. crt.	Nivelul HDL inițial mg/dL	Nivelul HDL final mg/dL	Nivelul LDL inițial mg/dL	Nivelul LDL final mg/dL
10	86	80,7	168	nt*
11	nt*	43,2	nt*	78
12	nt*	44	nt*	78
13	66	34	162	132
14	86	55	176	125
15	86	80,7	168	
Media	66,1±5,2	63,7±6,2	149±9,6	117±7,4

nt* = netestat

După cum se poate vedea în tabelul 12, nivelul HDL colesterolului seric rămâne practic nemodificat, la sfârșitul administrării Reducol. Această observație, analizată prin testul „t” Student („t” = 0,281; df = 22; p = 0,78), admite ipoteza nulă, ceea ce semnifică absența unei diferențe semnificative între media HDL inițială și finală.

Acest fapt de observație din prezentul studiu este diferit de constatările altor autori, care semnaleză efectul de creștere al valorilor HDL, ca urmare a tratamentului cu preparate extrase din usturoi sau usturoi pulbere. Numărul redus de subiecți din lotul studiat, varianta indusă de factorii individuali, legați de starea clinică a pacienților și tratamentele convenționale aplicate acestora, nu ne îngăduie să facem nicio afirmație asigurată statistic asupra acestui aspect. În schimb, administrarea Reducol, în dieta pacienților, reduce valoarea medie pe lot a nivelului LDL colesterolului seric, de la 149 la 117 mg/dL, reducere care semnifică o scădere a factorului de risc al bolilor cardiovasculare, de la un nivel de risc crescut la un nivel sub granița de risc înspre nivelul optim acceptat. Semnificația statistică a diferenței între media inițială și finală a LDL (analizată prin testul "t". Student "t"=2,63, df=18) este asigurată la un p=0,017 (deci un prag de <5% eroare).

Ațiunea moderată a produsului Reducol asupra nivelului glicemiei.

Tabelul 13

Comparația între nivelul glicemiei înainte de administrarea Reducol și la sfârșitul administrării la pacienți diabetici noninsulinodependenți

Nr. crt.	Pacient diabetic	Glicemie inițială mg/dL	Glicemie finală mg/dL
1	N.D.	136	111
2	G.I.	127	128
3	L.A.	183	130
Media		148,67±17,36	123±6

La pacienți diabetici, comparația între mediile glicemiei înainte și la sfârșitul perioadei de observație prin testul "t" Student nu arată o diferență semnificativă statistic (t= 1,646; diferența între medii= 25,67; sdev. diferenței= ±15,6; df=2; p=0,242). Numărul mic de subiecți nu permite susținerea unei ipoteze asupra acestui fapt de observație. Aparent, suplimentarea cu Reducol scade glicemia la pacienții diabetici tip II, fără însă să o modifice substanțial până la valorile normale, efect presupus prin asocierea tincturii de usturoi cu efect hipoglicemiant, cu tinctura de rozmarin ușor hiperglicemiantă. De menționat că pacienții cu diabet de tip II au fost sub tratament antidiabetic alopăt și dietă.

Comparația între nivelul glicemiei înainte și după administrarea de Reducol, la subiecți
fără diabet

Nr. crt.	Pacient	Glicemie inițială mg/dL	Glicemie finală 1 mg/dL
1	V.A	81	85
2	D.V.	85	70
3	M.P.	113	89
4	B.G.	124	101
5	P.V.	92	92
6	P.C.	74	94
7	N.F.	83	78
8	DE.	94	107
9	B.E.	92	83
10	C.I.	87	92
11	D.C.	73	78
12	P.R.	87	92
13	S.H.	100	91
14	P.Ve.	107	99
15	I.E.	93	-
16	T.F.	89	89
17	V.V.	98	92
Media		92,5 ± 3,2	89,5 ± 2,31

Comparația între mediile glicemiei inițiale și finale, la întreg lotul de pacienți, prin testul Student, arată că aceste două medii nu sunt semnificativ diferite. Tratamentele aplicate și suplimentarea dietei cu Reducol nu influențează nivelul glicemiei serice. Acest rezultat susține ipoteza prin care asocierea tincturii de usturoi cu efect hipoglicemiant este balansată de acțiunea ușor hiperglicemiantă a tincturii de rozmarin, astfel încât nivelul glicemiei rămâne aproximativ constant, pe parcursul administrării produsului Reducol.

Discuții

Usturoiul a câștigat reputația în folclorul mai multor culturi, în decursul secolelor, ca agent medicinal cu puternic potențial profilactic și terapeutic; de asemenea, a suscitat o atenție deosebită în cadrul medicinei moderne, ținând cont de larga răspândire a utilizării sale în lumea întreagă și de la convingerea formată în decursul timpului, în medicina tradițională a unor popoare că ajută la menținerea unei bune stări de sănătate, favorizează prevenirea bolilor și stimulează restabilirea energiei psiho-somatice. Până în prezent, au fost raportate, pe baze experimentale și clinice, numeroase efecte pozitive ale diverselor preparate din usturoi. Aceste răspunsuri biologice sunt în mare măsură atribuite: reducerii factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare și cancer, stimulării funcțiilor imune, creșterii detoxificării pentru compușii nocivi exogeni, hepatoprotecției, efectelor antimicrobiene și efectelor antioxidante. Totodată, au debutat și cercetările privind descoperirea de remedii care să readucă la normal valorile patologice ale unor biocomponente ale metabolismului lipidelor (colesterol, apolipoproteine, trigliceride etc.).

RO 123167 B1

Mecanismul posibil al efectului protector al usturoiului împotriva aterosclerozei a fost atribuit capacității de reducere a conținutului de lipide în peretele arterial. Usturoiul produce un efect antiaterogenic (preventiv) și antiaterosclerotic (favorizând regresia) la nivelul peretelui vascular arterial. Usturoiul deprimă activitatea hepatică a enzimelor lipogenice și colesterogenice (ca de exemplu sintetaza acizilor grași, glucozo-6-fosfat dehidrogenaza, și 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductaza (HMG Co A). Usturoiul crește excreția colesterolului, care se manifestă prin excreția sporită a unor steroizi acizi și neutri. LDL izolat de la subiecți umani care au primit extracte de usturoi a fost dovedit ca fiind mai rezistent la oxidare.

Aceste date indică faptul că supresarea oxidării LDL poate fi unul din mecanismele cele mai potente care sunt atribuite beneficiului usturoiului în ateroscleroză.

Allicina a fost identificată inițial ca fiind compusul activ responsabil pentru efectul antiaterosclerotic. Totuși studii recente *in vitro* au revelat faptul că unii compuși organosulfurați, în special S-allil cisteina, prezentă în extractul din usturoi matur și dialil-di-sulfidul, prezent în uleiul de usturoi, sunt inhibitori potenți ai sintezei colesterolului.

Majoritatea studiilor farmacologice din ultimii 20 de ani au fost efectuate pe modele animale și s-au ocupat în general cu efectele sale inhibitorii asupra sintezei de colesterol, proprietățile vasodilatatoare și antioxidante. Studii mai vechi au avut tendința să se focalizeze pe proprietățile antimicrobiene ale usturoiului. Luată global, rezultatele acestor studii pot susține efectul inhibitor al usturoiului asupra evoluției aterosclerozei.

Majoritatea autorilor a găsit că dieta cu supliment de usturoi produce o reducere semnificativă statistic a leziunilor ateromatoase, în particular, în aortă, cu o medie de aproape 50%. Durata utilizării a fost un factor înalt semnificativ și o perioadă de luni de zile a fost necesară pentru inhibarea aterogenezei. Studii comparative cu diferite preparate de usturoi au arătat că efectul antiateromatosis a fost datorat în principal fracției lipofice din usturoi (fracția hidrofilă are un rol mai mic).

În lucrarea de față, sunt prezentate rezultatele unor observații clinice și de laborator pe un lot de subiecți, redus ca număr, astfel că datele au un caracter preliminar și se axează pe analiza globală a capacității de modificare a stării de dislipidemie, prin compararea unor parametri de laborator ai metabolismului lipidic, ca urmare a introducerii în dietă a produsului Reducol.

Tabelul 15 31

Nivelul personal de risc de apariție a unei boli cardiovasculare ca urmare a dislipidemiei	Nivelul LDL care este de dorit să se obțină în vederea scăderii riscului	Raportul CT/HDL la care trebuie să se ajungă în vederea diminuării riscului
Crescut	mai puțin de 95 mg/dL (2,5 mmol/L)	mai puțin de 4,0
Moderat	mai puțin de 135 mg/dL (3,5 mmol/L)	mai puțin de 5,0
Scăzut	170 mg/dL (4,5 mmol/L)	mai puțin de 6,0

În ceea ce privește factorii de risc de apariție a bolilor cardiovasculare, în deosebi a bolii arterelor coronare (CAD-coronary arterial diseases), în ultimul deceniu, s-a conturat o entitate noseologică, care sub denumirea de "sindrom metabolic", este caracterizată de un grup de factori de risc care se întrunesc la o persoană.

RO 123167 B1

1 Acești factori includ:

- obezitatea abdominală;

3 - dislipidemia aterogenă (disfuncția lipidelor serice-hipertrigliceridemie, HDL colesterol scăzut, hipercolesterolemia și LDL colesterol crescut- care produc formarea de plăci de

5 aterom în peretele arterial);

- creșterea presiunii sanguine;

7 - rezistența la insulina sau intoleranță la glucoza (organismul este incapabil să utilizeze corect insulina sau glucoza din sânge);

9 - stare protrombotică (fibrinogen crescut sau inhibitorul plasminogen- activatorului-1 în sânge);

11 - stare proinflamatorie (proteina C-reactivă crescută în sânge).

Persoanele cu sindrom metabolic au un risc crescut pentru bolile coronarelor și alte boli datorate formării de plăci de aterom (accident vascular cerebral și boli obstructive ale vaselor periferice) și diabet de tip II. Incidența acestui sindrom este într-o alarmantă creștere, în toate țările industrializate.

Alte cauze asociate sindromului sunt sedentarismul, vârsta, dezechilibrul hormonal și predispoziția genetică; mutații la nivelul genelor ER.S-1 (Insulin Receptor Substrate) și PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor). Insulina joacă un rol cheie în controlul metabolismelor intermediare, exercitând o influență semnificativă atât asupra metabolismului carbohidraților, lipidelor, cât și un efect asupra metabolismului proteinelor și mineralelor. Din aceste motive, disfuncțiile în semnalizarea celulară a insulinei pot conduce la efecte devastatoare la nivelul diferitelor organe și țesuturi. Rezistența la insulina este o disfuncție metabolică generalizată, în care organismul nu poate utiliza eficient insulina. Din această cauză, sindromul metabolic este denumit și "sindrom de rezistentă la insulină".

Datorită numărului redus de subiecți urmăriți în acest studiu și a limitelor impuse în ceea ce privește investigațiile paraclinice referitoare la activitatea metabolică a insulinei, nu a fost posibilă abordarea aspectelor conexe sindromului metabolic. Pornind de la datele experimentale și clinice care se referă la efectul de perturbare a activității insulinei, provocat de hipertrigliceridemie și de nivelul ridicat de acizi grași liberi în plasmă, s-a analizat statistic corelația între nivelul seric al trigliceridelor și valorile glicemiei la 3 pacienți cu diabet tip II (la momentul inițial și la sfârșitul administrării de Reduacol) și la 13 subiecți cu niveluri normale ale glicemiei.

Analiza statistică nu a evidențiat o corelație semnificativă între valorile trigliceridelor și ale glicemiei atât la diabetici, cât și la subiecții cu valori normale ale glicemiei. Această constatare este discordantă față de ceea ce este acceptat în prezent pentru patogenia diabetului și aterosclerozei, dar în condițiile studiului nostru (număr redus de subiecți și lipsa unor date de laborator), această constatare rămâne doar un fapt de observație, care va necesita clarificări ulterioare mai elaborate.

Rezultatele obținute ca urmare a studiului de caz privind evaluarea preliminară a efectului aplicării produsului Reduacol în dieta unor pacienți cu dislipidemii și afecțiuni cardiovasculare diverse, în ceea ce privește raportul CT/HDL, sunt promițătoare, în sensul normalizării acestui raport, de la nivelul crescut/moderat la un nivel scăzut/normal.

În ceea ce privește raportul LDL/HDL, valoarea acestuia este de la început sub limita de risc (<5) și scade până la sfârșitul tratamentului cu mai mult de jumătate, datorită reducerii în aceeași proporție a nivelului LDL, concomitent cu un nivel al HDL constant, sau în unele cazuri într-o creștere semnificativă.

Totuși, scăderea nivelului LDL colesterolului seric, deși se realizează semnificativ statistic, nu se încadrează în exigențele recomandate în tabelul de mai sus.

RO 123167 B1

Un aspect care necesită clarificări ulterioare se referă la faptul că asocierea tratamentului alopatic, convențional, al dislipidemieii (statine, fibrati), cu suplimentarea dietei cu produsul Reducol, nu înregistrează rezultate superioare cu efect comparativ, cu cele observate la subiecții care au primit numai suplimentul Reducol. Condițiile concrete de realizare și limitele inerente ale acestui studiu preliminar nu permit, în acest moment, depășirea stadiului de ipoteze.

Cu toate scăderile privind posibilitatea de argumentare a unor aspecte de interes farmacodinamic, în condițiile propuse pentru acest prim studiu privind produsul Reducol, se poate afirma cu o acoperire statistică suficientă că suplimentarea dietei cu acest produs aduce beneficii reale în abordarea complexă a tulburărilor metabolismului lipidelor (tulburări care stau la baza patogenezei unor afecțiuni și accidente cardiovasculare).

În final, este de semnalat că administrarea produsului pe o perioadă între 4 și 6 luni nu a generat efecte secundare nedorite, manifestări toxice sau interacțiuni cu alte medicamente.

Determinarea transaminazelor serice, bilirubinemieii, hemoleucogramei ș.a. nu au decelat modificări față de valorile considerate normale. Produsul a fost bine tolerat de toți subiecții înrolați în studiu, cu excepția unui singur caz, care a dovedit o hipersensibilitate la propolis care, la indicația medicului, a determinat oprirea administrării.

Reacțiile alergice la propolis sunt cunoscute la un număr redus de persoane, aspect care impune înainte de recomandarea produsului o anamneză riguroasă și în unele cazuri efectuarea unor teste alergologice.

Concluzii generale

1. Studiul prezent este un studiu de caz, privind aplicabilitatea produsului Reducol ca supliment alimentar în dieta persoanelor cu dislipidemii. Rezultatele prezentate au un caracter preliminar, date fiind: numărul redus de subiecți înrolați în studiu și absența unor loturi de control necesare pentru unele comparații.

2. Ipoteza de pornire a studiului privind reducerea nivelului seric al colesterolului total (CT), reducerea nivelului seric al trigliceridelor, reducerea nivelului seric al LDL colesterolului se verifică cu semnificație statistică netă. Capacitatea de reducere este comparabilă cu rezultatele comunicate de alți autori în reviste de specialitate, ca urmare a unor studii similare. Se verifică de asemenea că asocierea celor trei tincturi (usturoi, rozmarin, propolis) este sinergică. Studii anterioare (Iuliana Crișan și col.) privind capacitatea de scavenger a radicalilor superoxidici exercitată de propolis, precum și numeroasele date din literatura de specialitate susțin acțiunea antioxidantă a acestor tincturi, efect important legat de împiedicarea oxidării LDL colesterolului.

3. Se verifică ipoteza că prin asociere tinctura de rozmarin moderează acțiunea hipoglicemiantă a tincturii de usturoi, astfel că nivelul glicemiei se păstrează aproximativ constant pe parcursul studiului.

4. Tratamentul este bine tolerat, nu sunt semnalate efecte adverse și interacții cu alte medicamente. Un singur participant a fost retras din studiu, deoarece prezenta o reacție alergică la propolis. Administrarea produsului Reducol nu afectează nivelul altor constante biochimice ca: transaminaze, acid uric, uree, hemoleucogramă etc.

5. Asocierea celor trei tincturi și prezentarea acestora sub formă de monodoze facilitează modul de administrare și asigură o bună dozare a produsului.

6. Asocierea tratamentului standard cu statine și fibrati cu suplimentul alimentar Reducol (deși în prezentul studiu nu a demonstrat o creștere a eficacității sustenabilă prin analiză statistică) sugerează faptul că această asociere ar putea conduce la un efect superior de normalizare a parametrilor metabolici la pacienții cu dislipidemie, aspect care suscită un studiu de aprofundare în continuare.

RO 123167 B1

1 7. Alte acțiuni cunoscute din compoziția produsului Reducol nu au fost investigate în
prezentul studiu, aceste aspecte rămânând deschise pentru expectativa unor studii sau
3 observații ulterioare.

5 8. Rezultatele prezentate, deși preliminare, sunt încurajatoare pentru beneficiul de
sănătate pe care produsul Reducol îl poate furniza atât pacienților cu dislipidemii, cât și
7 persoanelor sănătoase, ca supliment alimentar, cu rol de echilibrare a dietei și posibil și alte
acțiuni (de stimulare a sistemului imun, cardioprotectivă, hepatoprotectoare, depurativă și
antitoxică).

9 9. Concluzii finale ale observațiilor clinice și paraclinice ale studiului:

- nr. total de bolnavi: 20,

11 dintre care: bărbați 8, femei 12,

cu vârste cuprinse între 29 și 76 ani.

13 Au primit tratament cu Reducol între 3 luni și 6 luni.

Paraclinic, s-au obiectivat următoarele:

15 - scăderea până la normalizare a valorilor colesterolului și trigliceridelor la 15 pacienți
din totalul de 20, adică 75% din lot;

17 - scăderea nesatisfăcătoare (de la valori mari, dar nu s-au încadrat ulterior în limitele
fiziologice admise) ale valorilor trigliceridelor și ale colesterolului la 3 pacienți din 20, adică
19 la 15% din lot;

21 - menținerea la același nivel al valorilor trigliceridelor și al colesterolului la 2 pacienți
din 20, adică la 10% din lot;

23 - normalizarea valorilor transaminazelor (TGO/AST; TGP/ALT) la trei cazuri din cei
5 pacienți care au prezentat creșteri ale acestor parametri, adică la 66% din cazuri.

Clinic, s-au observat următoarele:

25 - îmbunătățirea performanțelor fizice la 15 pacienți din lotul de 20, adică 75%;

27 - îmbunătățirea circulației sanguine, mai ales la nivelul extremităților, observate la 15
din cei 20 de pacienți, adică la 75% din lot.

29 În ceea ce privește compliancea subiecților la participarea voluntară la studiu, precum
și la acceptarea administrării suplimentului Reducol în dietă, s-a constatat că:

31 - a fost foarte bine primit de pacienții din lot atât ca modalitate de administrare, cât
și în ceea ce privește particularitățile organoleptice;

33 - toleranță digestivă foarte bună; s-a înregistrat un singur caz de intoleranță, pacienta
având reacție alergică la propolis;

35 - eficacitatea a fost dovedită la mai mult de 65% dintre persoanele din lot;

37 - în cazul pacienților care au primit și tratament alopatic, administrarea în paralel a pro-
dusului Reducol a determinat apariția unor modificări semnificative ale valorilor colesterole-
miei și trigliceridelor la mai mult de 65% dintre cei 21 de pacienți;

39 - nu s-au înregistrat retrageri ale subiecților din lot sau absențe nejustificate la con-
troalele medicale și de laborator;

41 - normalizarea tranzitului intestinal, dispariția senzației de flatulență postprandială a
fost observată la 15 din cei 20 de pacienți din lot, adică la 75%;

43 - normalizarea valorilor măsurătorilor tensiunii arteriale la 4 cazuri din cele 6 paciente
cu HTA stad 11-111(75%);

45 - scăderea valorilor glicemiei la 2 din cei 4 pacienți depistați cu diabet zaharat tip
II (50%);

47 - creșterea apetitului pentru viață și a tonusului psihic la 15 din cei 20 pacienți 75%
din lot.

49 În concluzie, rezultatele obținute cu produsul Reducol în cadrul unui tratament
fitoterapeutic adjuvant terapiei alopate posedă reale beneficii pentru bolnavii cardiovasculari
dislipidemici.

RO 123167 B1

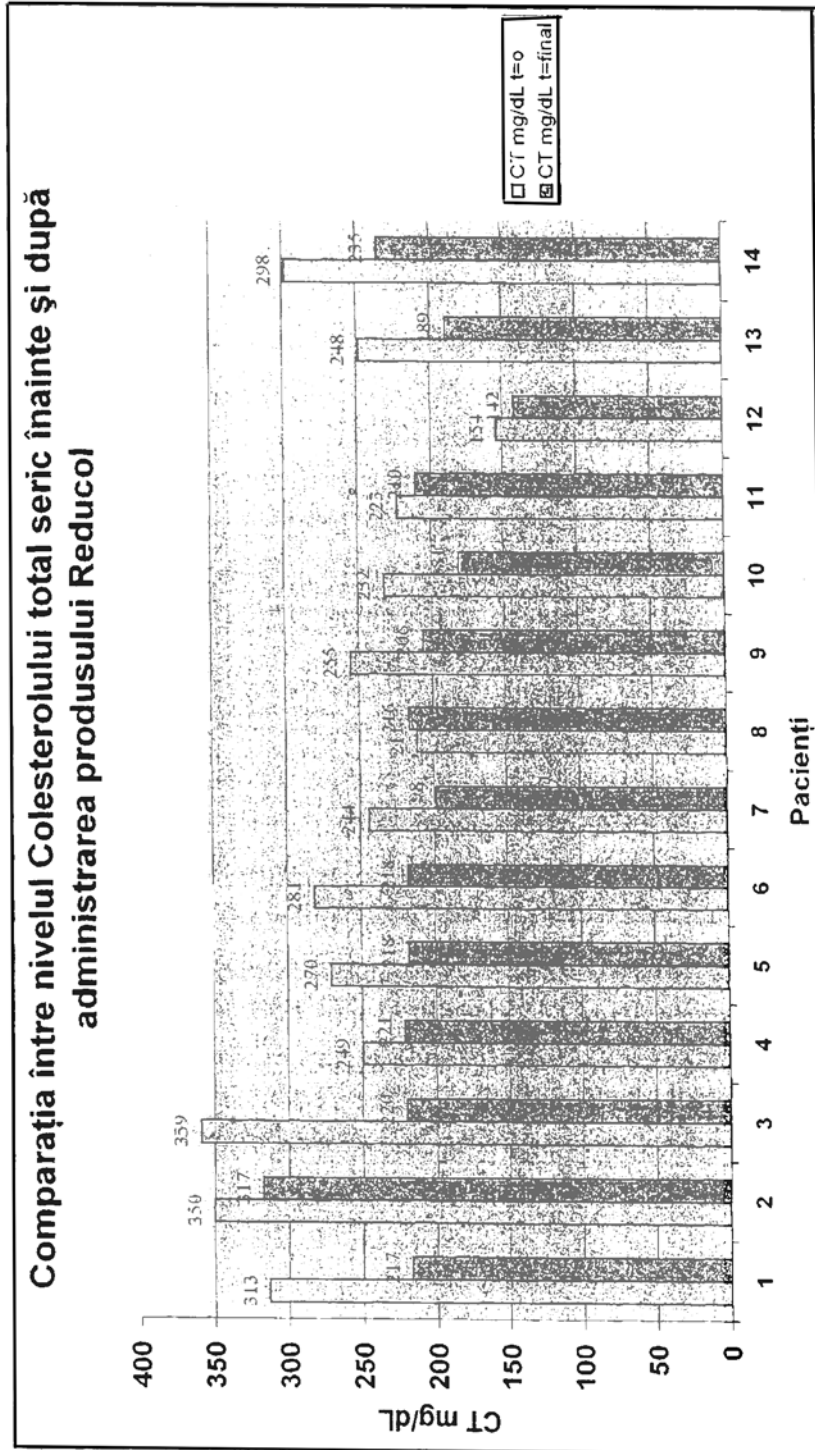
Revendicare

1

Compoziție fitoterapeutică, cu acțiune antisclerotică și cardioprotectoare, **caracterizată prin aceea că** este constituită din 55...60% extract de *Alii sativii bulbus*, 15...20% extract de *Rosmarini herba* și 15...20% extract de propolis, procentele fiind exprimate în greutate.

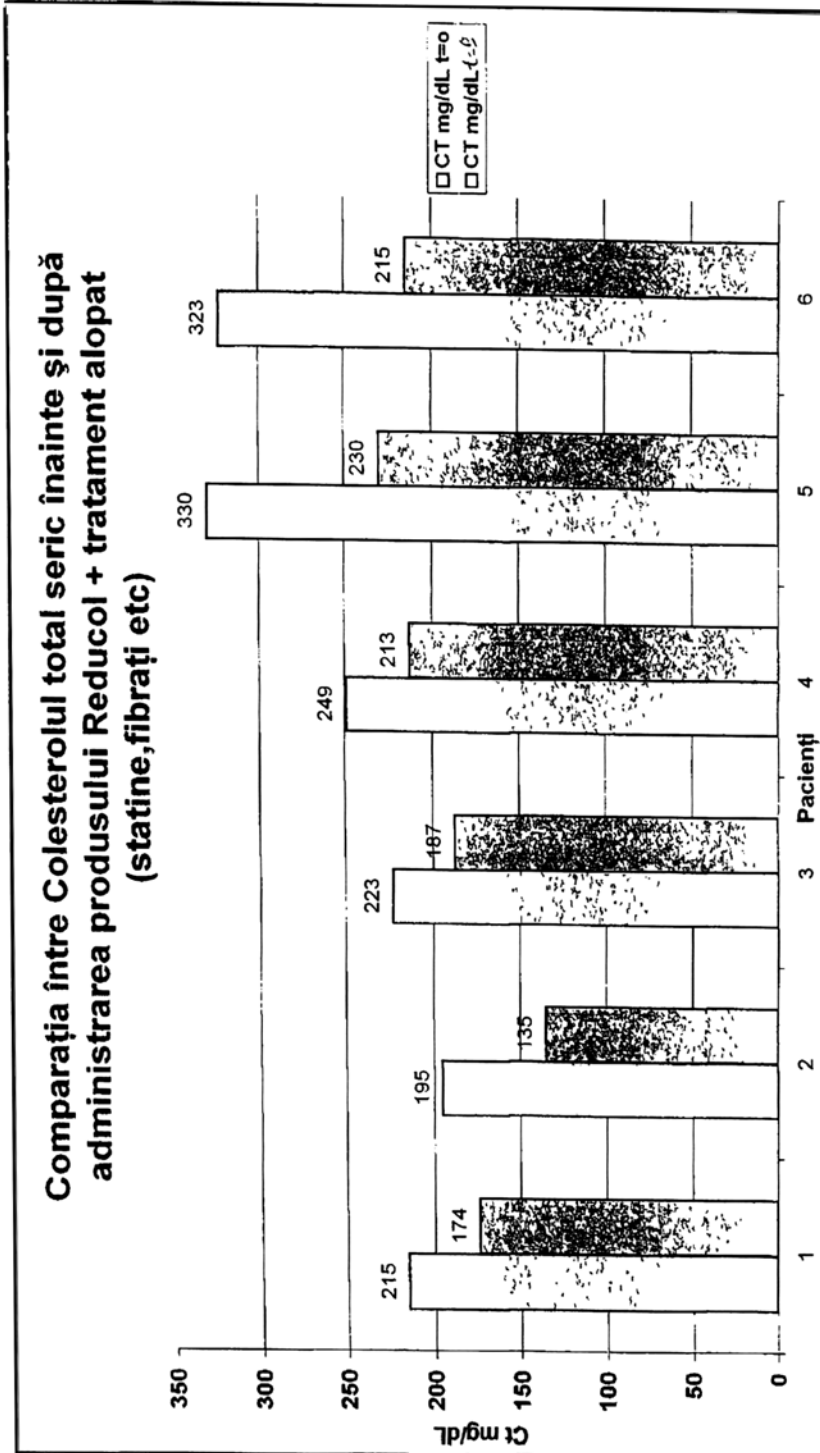
3

5



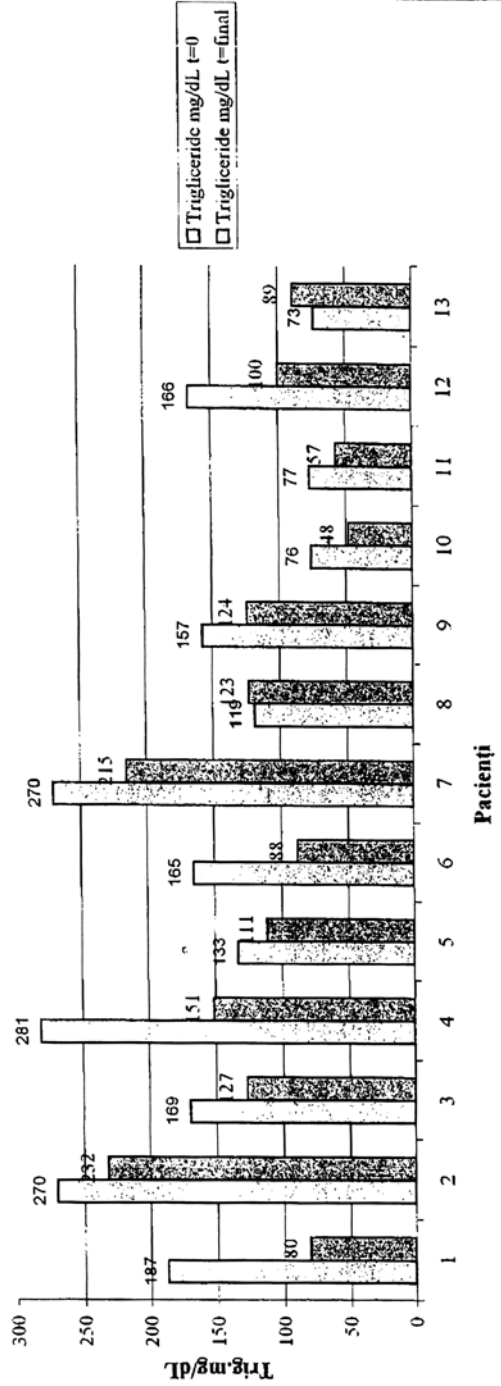
Grafic 1

(51) Int.Cl.
 A61K 36/8962 (2006.01);
 A61K 36/53 (2006.01)



Grafic 2

**Comparația între nivelul seric al
 trigliceridelor înainte și după
 administrarea Reducol**



Grafic 3

(51) Int.Cl.
A61K 36/8962 (2006.01);
A61K 36/53 (2006.01)

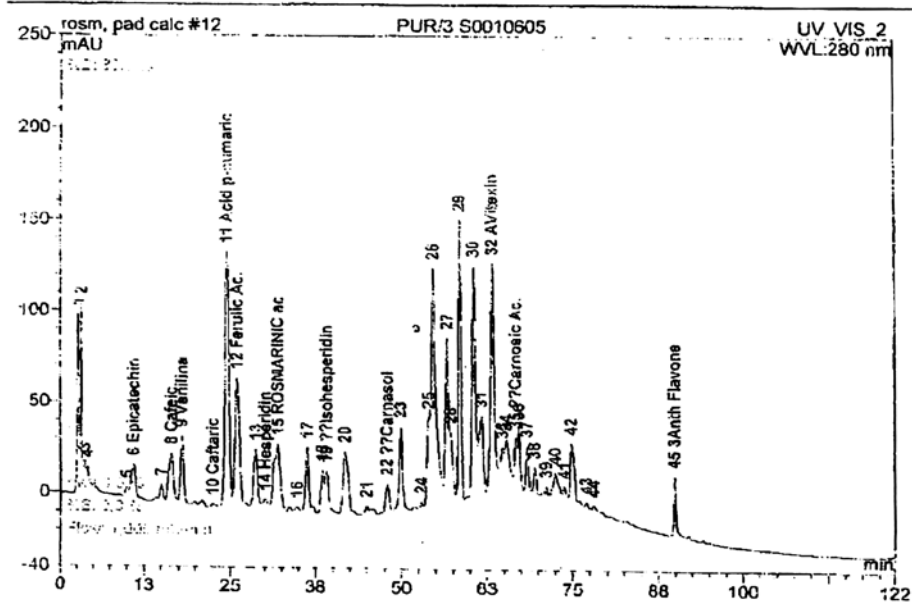


Fig. 1

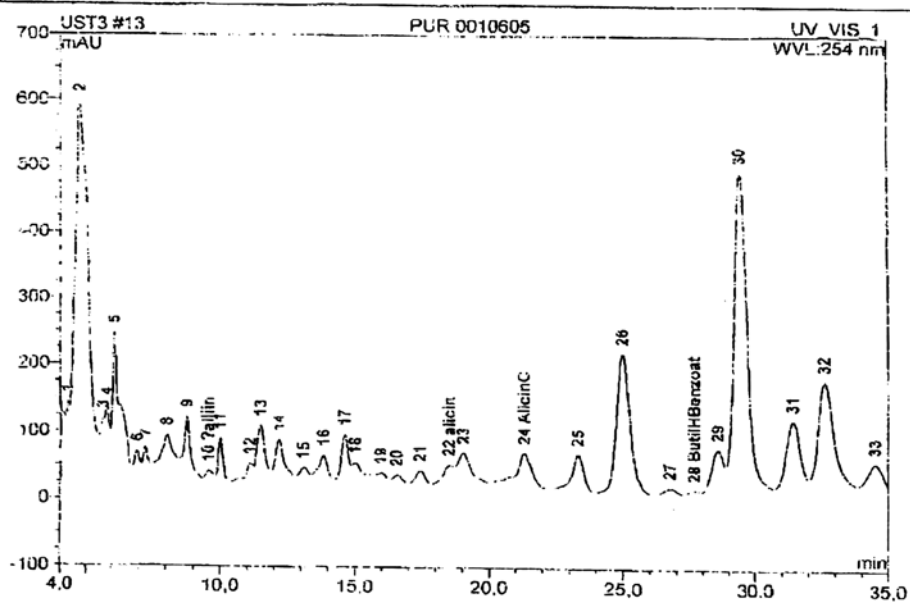


Fig. 2

(51) Int.Cl.

A61K 36/8962 (2006.01),

A61K 36/53 (2006.01)

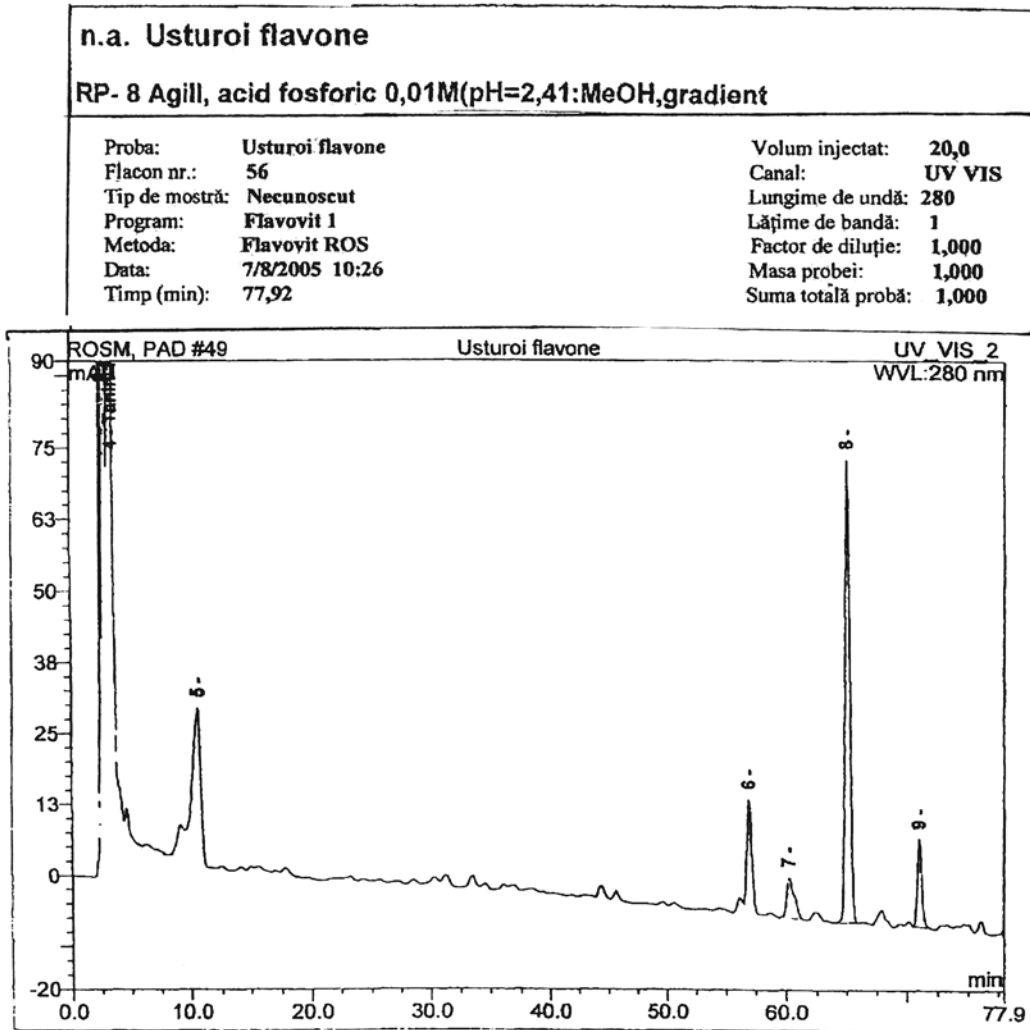


Fig. 3

(51) Int.CI.

A61K 36/8962^(2006.01);A61K 36/53^(2006.01)

Nr. crt.	Timp de retenție, min	Numele peak-ului	Greutate, mAU	Suprafața, mAU x min	Suprafața relativă, %	Greutate, mg/ml	Tip
1	2,47	n.a.	67,209	7,547	5,85	<u>n.a.</u>	BMB
2	2,76	n.a.	73,956	12,210	9,46	<u>n.a.</u>	BMB
3	3,23	n.a.	241,482	24,168	18,73	<u>n.a.</u>	BMB
4	3,54	Tanin 1	54,281	8,880	6,88	<u>n.a.</u>	bMB
5	10,62	n.a.	25,634	18,338	14,21	<u>n.a.</u>	BMB
6	57,00	n.a.	18,981	9,123	7,07	<u>n.a.</u>	BMB
7	60,27	n.a.	7,054	5,007	3,88	<u>n.a.</u>	BMB
8	65,15	n.a.	81,114	37,094	28,74	<u>n.a.</u>	BMB
9	71,05	n.a.	15,392	6,682	5,18	<u>n.a.</u>	BMB
Total:			585,103	129,049		0,0000	

Fig. 3 continuare (tabel)

(51) Int.Cl.

A61K 36/8962 (2006.01),

A61K 36/53 (2006.01)

n.a. 2Pur/3 500106.05

RP- 8 Agill, acid fosforic 0,01M(pH=2,41:MeOH,gradient

Proba: 2Pur/3 500106,05
 Flacon nr.: 58
 Tip de mostră: Necunoscut
 Program: Flavovit 1
 Metoda: Flavovit ROS
 Data: 7/8/2005 13:19
 Timp (min): 52,70

Volum injectat: 20,0
 Canal: UV VIS
 Lungime de undă: 280
 Lățime de bandă: 1
 Factor de diluție: 1,000
 Masa probei: 1,000
 Suma totală probă: 1,000

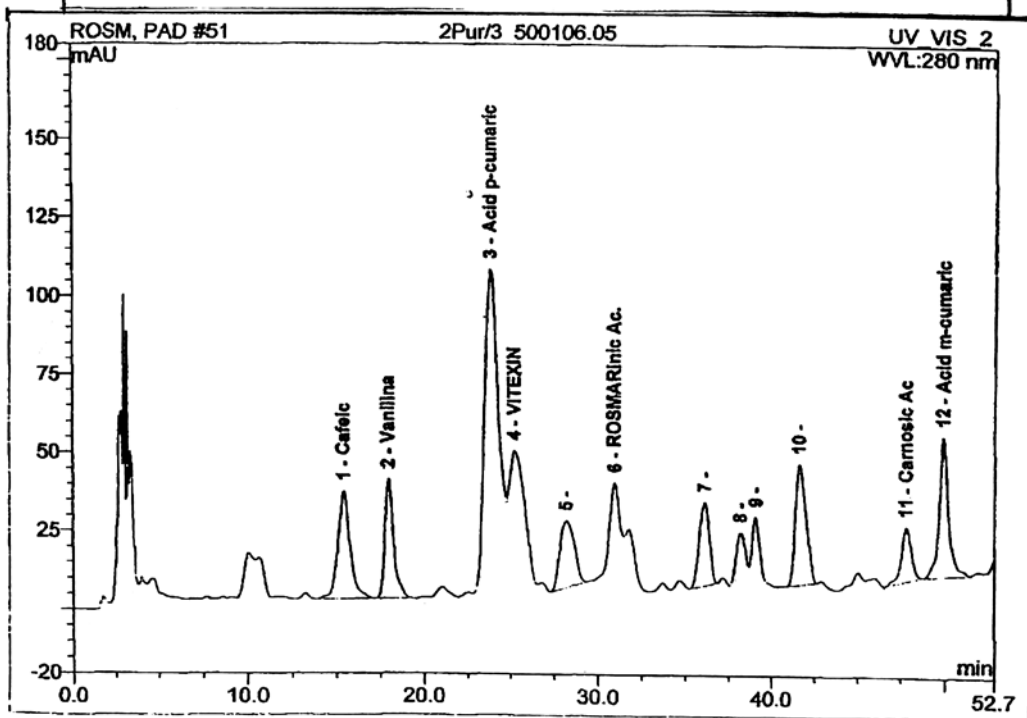


Fig. 4

(51) Int.Cl.
A61K 36/8962 (2006.01);
A61K 36/53 (2006.01)

Nr. crt.	Timp de retenție, min	Numele peak-ului	Greutate, mAU	Suprafața, mAU x min	Suprafața relativă, %	Greutate, mg/ml	Tip
1	15,47	Cafeic	34.208	27.975	10.20	<u>n.a.</u>	BMB
2	18,00	Vanilina	37.926	22.123	8.07	<u>n.a.</u>	BMB
3	23,91	Acid p-cumaric	87.117	70.444	25.69	<u>n.a.</u>	BMB
4	25,28	VITEXIN	22.913	21.346	7.78	<u>0.0485</u>	bMB
5	28,22	n.a.	21.084	20.257	7.39	<u>n.a.</u>	BMB
6	30,97	ROSMARinic ac.	22.284	12.185	4.44	<u>0.0274</u>	BMB
7	36,14	n.a.	26.467	18.283	6.67	<u>n.a.</u>	BMB
8	38,21	n.a.	12.975	7.126	2.60	<u>n.a.</u>	BMB
9	39,10	n.a.	17.566	8.182	2.98	<u>n.a.</u>	bMB
10	41,65	n.a.	38.319	27.332	9.97	<u>n.a.</u>	BMB
11	47,84	Carnosic Ac	17.211	11.466	4.18	n.a.	BMB
12	49,92	Acid m-cumaric	44.617	27.509	10.03	n.a.	bMB
Total:			382,689	274,228		0,0759	

Fig. 4 continuare (tabel)

(51) Int.Cl.

A61K 36/8962 (2006.01),

A61K 36/53 (2006.01)

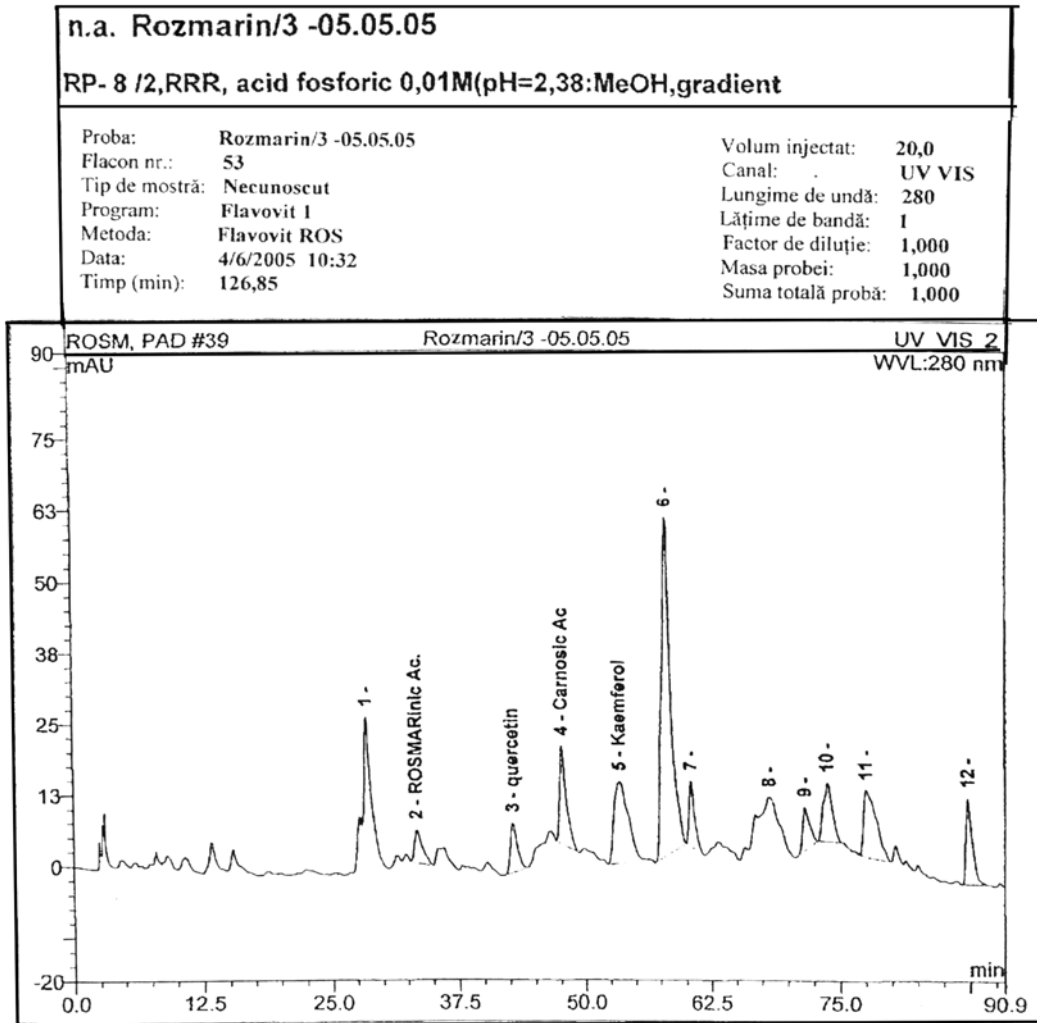


Fig. 5

(51) **Int.Cl.**
A61K 36/8962 (2006.01);
A61K 36/53 (2006.01)

Nr. crt.	Timp de retenție, min	Numele peak-ului	Greutate, mAU	Suprafața, mAU x min	Suprafața relativă, %	Greutate, mg/ml	Tip
1	28,53	n.a.	20,712	14,513	7,94	n.a.	BMB
2	33,48	ROSMARinic Ac.	5,738	5,196	2,84	0,0117	BMB
3	42,86	quercetin	8,652	6,758	3,70	0,0174	BMB
4	47,74	Carnosic Ac	17,305	13,124	7,18	n.a.	BMB
5	53,48	Kaemferol	14,253	23,297	12,74	n.a.	BMB
6	58,18	n.a.	59,250	60,005	32,82	n.a.	BMB
7	60,57	n.a.	11,498	7,767	4,25	n.a.	bMB
8	68,29	n.a.	5,920	8,854	4,84	n.a.	BMB
9	71,72	n.a.	7,575	5,879	3,22	n.a.	BMB
10	73,90	n.a.	10,315	10,531	5,76	n.a.	bMB
11	77,58	n.a.	11,648	16,639	9,10	n.a.	BMB
12	87,31	n.a.	15,162	10,283	5,62	n.a.	BMB
Total:			188,028	182,844		0,0291	

Fig. 5 continuare (tabel)

(51) Int.Cl.

A61K 36/8962 (2006.01),

A61K 36/53 (2006.01)

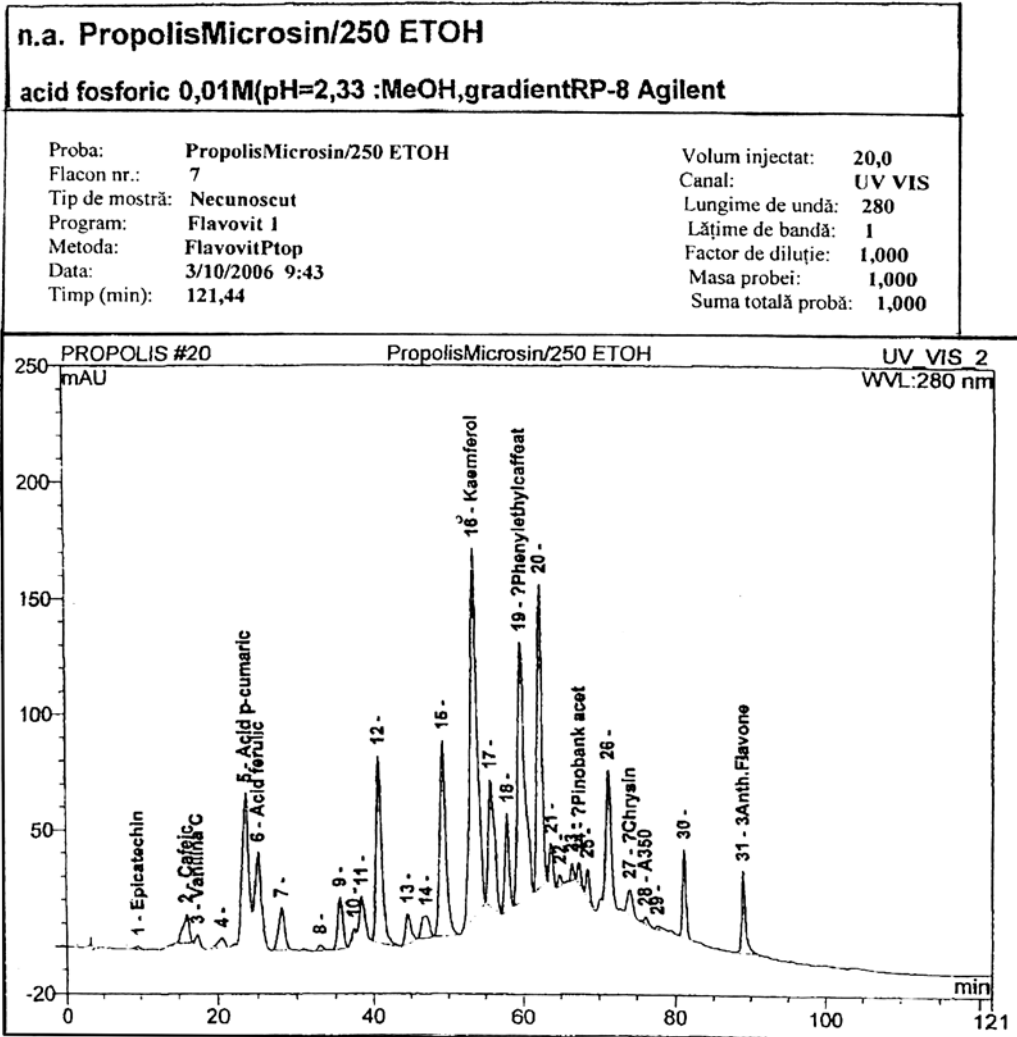


Fig. 6

RO 123167 B1

(51) Int.Cl.

A61K 36/8962 (2006.01);

A61K 36/53 (2006.01)

Nr. crt.	Țimp de retenție, min	Numele peak-ului	Greutate, mAU	Suprafața, mAU x min	Suprafața relativă, %	Greutate, mg/ml	Tip
1	9,67	Epicatechin	1.298	1.046	0.11	<u>n.a.</u>	BMB
2	16,04	Cafeic	12.305	10.950	1.19	<u>n.a.</u>	BMB
3	17,41	Vanilina C	4.457	3.052	0.33	<u>0,0019</u>	bMB
4	20,53	n.a.	4.202	4.290	0.47	<u>n.a.</u>	BMB
5	23,69	Acid p-cumaric	56.057	48.028	5.23	<u>0,0845</u>	BMB
6	25,25	Acid ferulic	31.886	25.620	2.79	<u>0,0750</u>	bMB
7	28,15	n.a.	17.875	16.214	1.77	<u>n.a.</u>	BMB
8	33,04	n.a.	2.456	1.858	0.20	<u>n.a.</u>	BMB
9	35,66	n.a.	21.775	17.419	1.90	<u>n.a.</u>	BMB
10	37,46	n.a.	3.131	1.740	0.19	<u>n.a.</u>	BMB
11	38,46	n.a.	16.370	13.052	1.42	<u>n.a.</u>	bMB
12	40,78	n.a.	80.348	72.590	7.91	<u>n.a.</u>	BMB
13	44,59	n.a.	12.626	10.933	1.19	<u>n.a.</u>	BMB
14	47,05	n.a.	9.281	11.547	1.26	<u>n.a.</u>	BMB
15	49,38	n.a.	83.991	80.044	8.72	<u>n.a.</u>	BMB
16	53,56	Kaemferol	158.643	175.270	19.09	<u>0,0696</u>	BMB
17	55,80	n.a.	54.617	50.721	5.52	<u>n.a.</u>	bMB
18	57,95	n.a.	41.655	28.259	3.08	<u>n.a.</u>	BMB
19	59,74	Phenylethylcafeat	112.081	123.815	13.49	<u>n.a.</u>	bMB
20	62,27	n.a.	130.881	94.236	10.26	<u>n.a.</u>	bMB
21	63,74	n.a.	17.617	9.919	1.08	<u>n.a.</u>	bMB
22	64,88	n.a.	4.970	2.419	0.26	<u>n.a.</u>	BMB
23	66,49	n.a.	7.405	3.078	0.34	<u>n.a.</u>	BMB
24	67,40	Pinobank acet	9.413	4.875	0.53	<u>n.a.</u>	bMB
25	68,53	n.a.	12.668	6.963	0.76	<u>n.a.</u>	BMB
26	71,26	n.a.	57.481	44.003	4.79	<u>n.a.</u>	BMB
27	74,10	Chrysin	11.071	9.214	1.00	<u>n.a.</u>	BMB
28	76,11	A350	3.125	2.287	0.25	<u>n.a.</u>	BMB
29	77,66	n.a.	1.546	1.535	0.17	<u>n.a.</u>	BMB
30	81,20	n.a.	37.774	21.342	2.32	<u>n.a.</u>	BMB
31	89,03	3Anth Flavone	35.068	21.769	2.37	2.8269	BMB
Total:				918,088		3,0579	

Fig. 6 continuare (tabel)

(51) Int.Cl.

A61K 36/8962 (2006.01),

A61K 36/53 (2006.01)

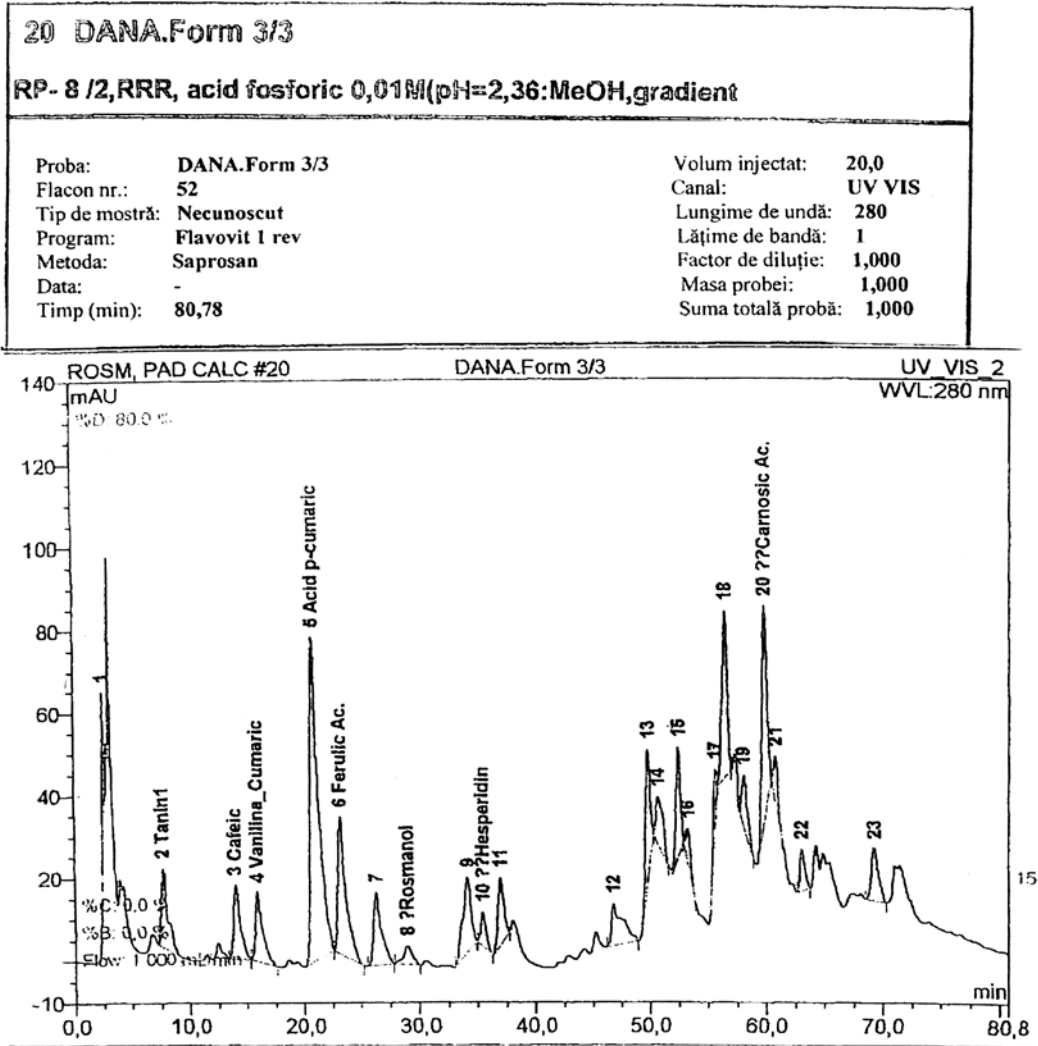


Fig. 7

No. %	Timp de retenție, min	Numele peak-ului	Plăci (EP)	Soluția (E)	Suprafața mAUxmin	Tip	Greutate mg/ml	Suprafața relativă %
1	2,478333	n.a.	3878	11,40	4,635	BMB	n.a.	1,50
2	7,657	Taninl	1660	7,66	11,961	BMB	n.a.	3,88
3	14,01683	Cafeic	3777	2,03	11,699	Bmb	n.a.	3,80
4	15,90683	Vanilina-Curr	4436	4,62	11,903	bMB	n.a.	3,86
5	20,8525	Acid p-cumari	4900	2,10	66,789	Bmb	0,0431	21,69
6	23,23967	Ferulic Ac.	7343	2,81	26,407	bMB	n.a.	8,57
7	26,27167	n.a.	9493	2,43	13,951	BMB	n.a.	4,53
8	28,98333	Rosmanol	9981	4,06	3,747	BMB	n.a.	1,22
9	34,1445	n.a.	9680	1,18	15,246	Bmb	n.a.	4,95
10	35,4675	Hesperidin	26864	1,77	4,402	bMB	n.a.	1,43
11	37,00883	n.a.	28044	6,45	8,748	BMB	n.a.	2,84
12	46,84983	n.a.	7404	2,02	11,365	BMB	n.a.	3,69
13	49,88317	n.a.	56337	0,82	15,713	Bmb	n.a.	5,10
14	50,75483	n.a.	24536	1,71	8,393	bMB	n.a.	2,73
15	52,49567	n.a.	79460	1,07	11,969	Bmb	n.a.	3,89
16	53,2735	n.a.	88850	3,68	3,204	bMB	n.a.	1,041
17	55,70333	n.a.	133007	1,14	5,252	Bmb	n.a.	1,71
18	56,51917	n.a.	75859	1,93	20,413	bMB	n.a.	6,63
19	58,14733	n.a.	71594	2,09	6,611	BMB	n.a.	2,15
20	59,93	Carnosic A	80933	1,17	26,955	Bmb	n.a.	8,75
21	60,85483	n.a.	105893	3,00	4,727	bMB	n.a.	1,53
22	63,13867	n.a.	105439	6,75	4,991	BMB	n.a.	1,62
23	69,30883	n.a.	69083	n.a.	8,905	BMB	n.a.	2,89
Total:				307,984			0,043	100,00

Fig. 7 continuare (tabel)

(51) Int.Cl.

A61K 36/8962 (2006.01);

A61K 36/53 (2006.01)

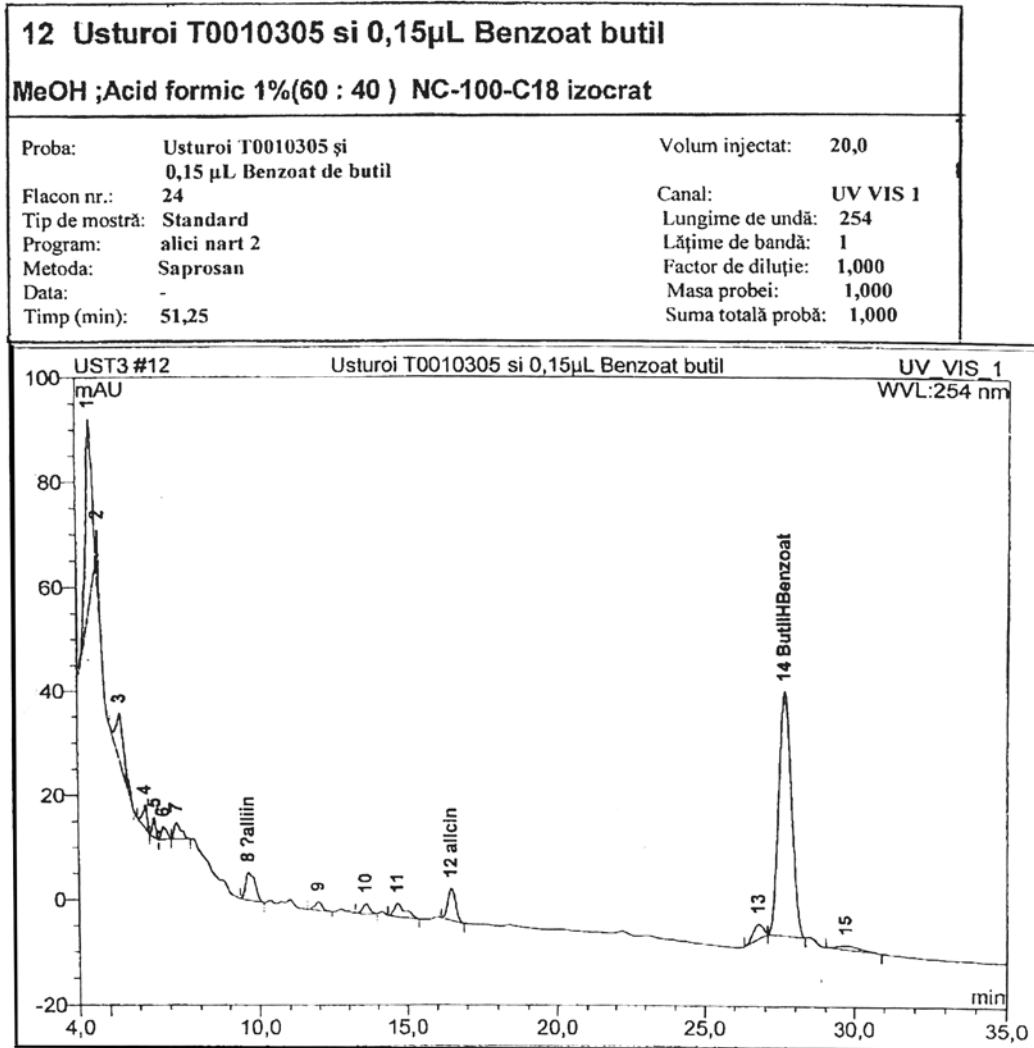


Fig. 8

No.	Timp de retenție, min	Numele peak-ului	Plăci (EP)	Soluția (E)	Suprafața mAUxmin	Tip	Greutate mg/ml	Suprafața relativă %
1	4,443667	n.a.	1783	1,01	8,805	BMb	n.a.	18,27
2	4,700333	n.a.	46148	2,55	0,597	bMB	n.a.	1,24
37	5,390667	n.a.	2236	2,31	2,748	BMB	n.a.	5,70
4	6,218167	n.a.	8897	1,23	0,746	BMB	n.a.	1,55
5	6,519667	n.a.	13180	0,98	0,509	BMB	n.a.	1,06
6	6,812667	n.a.	5280	1,20	0,516	BMb	n.a.	1,07
7	7,255167	n.a.	6328	4,86	0,830	bMB	n.a.	1,72
8	9,659667	alliin	3800	4,41	1,919	BMB	n.a.	3,98
9	11,98983	n.a.	12328	3,73	0,461	BMB	n.a.	0,96
10	13,61133	n.a.	15360	2,20	0,523	BMB	n.a.	1,09
11	14,702	n.a.	11244	3,47	1,107	BMB	n.a.	2,30
12	16,50367	alicin	18298	18,12	1,802	BMB	0,0260	3,74
13	26,805	n.a.	27065	1,23	1,073	BMb	n.a.	2,23
14	27,699	ButilHBenzoa	18786	1,73	23,24.1	bMB	0,0150	48,22
15	29,72017	n.a.	5955	5,28	0,703	BMB	n.a.	1,46
16	36,47383	n.a.	20247	4,97	0,802	BMB	n.a.	1,66
17	48,0675	n.a.	2769	n.a.	1,820	BMB	n.a.	3,77
Total:					48,203		0,041	100,00

Fig. 8 continuare (tabel)

