

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992094** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.03

(22) Дата подачи заявки
2018.03.08

(51) Int. Cl. *A61K 31/12* (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01)
A61K 31/4525 (2006.01)
A61K 31/568 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01)
A61K 36/062 (2006.01)
A61K 36/15 (2006.01)
A61K 36/328 (2006.01)
A61K 36/67 (2006.01)
A61K 36/73 (2006.01)
A61K 36/87 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ И В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) **102017000025666**
(32) **2017.03.08**
(33) **IT**
(86) **PST/IB2018/051510**
(87) **WO 2018/163095 2018.09.13**
(71) Заявитель:
НЕЙЛОС С.Р.Л. (IT)

(72) Изобретатель:
Ди Майо Умберто (IT)
(74) Представитель:
**Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Глухарёва А.О.,
Костюшенкова М.Ю., Лебедев В.В.,
Лыу Т.Н., Строкова О.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к синергической композиции из встречающихся в природе веществ, которая является особенно эффективной в лечении гиперхолестеринемии. Композиция по настоящему изобретению содержит по меньшей мере одно вещество, характеризующееся ингибирующей активностью в отношении 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А редуктазы, вещества, характеризующегося активностью в отношении повышения экспрессии цитохрома CYP7A1, вещества, характеризующегося ингибирующей активностью в отношении изоформ фермента АсуlCoA:холестеринацилтрансферазы ACAT1 и ACAT2, процианидинов и необязательно коэнзима Q₁₀ и фитостеролов.

A1

201992094

201992094

A1

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ И В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ОПИСАНИЕ

5

Настоящее изобретение относится к композиции из веществ, предпочтительно полученных из природных источников, которая является эффективной в лечении гиперхолестеринемии и в профилактике образования атеросклеротических бляшек и сердечно-сосудистого заболевания.

10

Гиперхолестеринемия, форма дислипидемии, представляет собой патологическое состояние, характеризующееся высокой концентрацией холестерина в крови. Поскольку холестерин не является водорастворимым, он транспортируется в крови с помощью липопротеинов. Липопротеины классифицируются на основе их плотности на липопротеины очень низкой плотности (VLDL), липопротеины низкой плотности (LDL), липопротеины средней плотности (IDL) и липопротеины высокой плотности (HDL). Высокие уровни холестерина в плазме крови, транспортируемого не относящимися к HDL липопротеинам, в частности, липопротеинам LDL, ассоциированы с повышенным риском атеросклероза и сердечно-сосудистого заболевания. В отличие от этого, повышенные уровни холестерина HDL рассматриваются в качестве защитных.

20

Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой основную причину смертности в развитых и развивающихся странах. В Европе сердечно-сосудистые заболевания являются причиной 4 миллионов смертей каждый год, и даже несмотря на то, что в последнее время наблюдали определенное снижение числа смертей, эти заболевания по-прежнему представляют собой основную причину смертности. В Европе только ишемическая болезнь сердца является причиной по меньшей мере 1,8 миллионов смертей ежегодно, составляя 20% от общего количества.

25

Эпидемиологические исследования выявили несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе гипертензии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и гипергликемии.

30

Гиперлипидемии и сниженные уровни HDL зависят от различных взаимосвязанных факторов, которые могут быть поведенческого, средового, генетического (например,

35

присутствия мутаций в генах, кодирующих липопротеины) или метаболического (например, сахарного диабета) типа.

5 Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и низкая концентрация HDL в крови представляют собой основную причину атеросклероза и заболеваний, ассоциированных с ним, таких как стенокардия, инфаркт миокарда, цереброваскулярная болезнь и заболевания периферических сосудов (закупорка вен и артерий).

10 Применение лекарственных средств, способных контролировать уровни холестерина в крови, и, в частности, уровни липопротеинов низкой плотности (LDL), приводило к снижению смертности.

15 Существует несколько классов лекарственных средств для лечения заболеваний, которые могут быть ассоциированы с риском сердечно-сосудистых заболеваний, однако введение этих активных компонентов часто ассоциируется с рядом побочных эффектов.

20 Первый класс лекарственных средств состоит из ионообменных смол (холестирамин и колестипол), механизм действия которых основан на взаимодействии с желчными кислотами, которые секвстрируются смолами посредством образования ионных связей. Это приводит к повышению синтеза желчных кислот и последующему повышению экспрессии рецепторов LDL на клетках печени вследствие снижения концентрации холестерина в печени.

25 Побочными эффектами ионообменных смол являются главным образом диспепсия, чувство набухания и повышенная концентрация триглицеридов в плазме крови.

30 Второй класс лекарственных средств состоит из статинов. Они ингибируют фермент HMG-CoA (3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А редуктазу), участвующий в синтезе мевалоната, который, в свою очередь, является необходимым в синтезе холестерина. Ингибирование указанного физиологического процесса приводит к повышению экспрессии рецепторов LDL на уровне печени, с последующим снижением концентрации этих липопротеинов в плазме крови.

35 В настоящее время статины представляют собой наиболее широко используемые лекарственные средства для снижения холестеринемии. Побочные эффекты, которые

характеризуются очень высокой частотой, представляют собой главным образом гепатотоксичность и особенно миопатию и рабдомиолиз.

Третий класс лекарственных средств состоит из эзетимиба, который взаимодействует с переносчиком NPC1L1 (Ниманна-Пика С1-подобный-1 белок), тем самым ингибируя всасывание холестерина пищевого происхождения. Основными побочными эффектами эзетимиба являются боль в животе, вздутие живота, диарея, усталость. Этот лекарственный препарат может быть использован в комбинации со статинами.

Четвертый класс лекарственных средств состоит из никотиновой кислоты и структурно родственных соединений, которые взаимодействуют с белком NM74A, сопряженным с G_i белком рецептором, тем самым приводя к ингибированию активности гормон-чувствительной липазы (HSL), которая приводит к снижению липолиза триглицеридов и экскреции жирных кислот. Помимо этого, эти соединения приводят к ингибированию основного фермента биосинтеза триглицеридов, т.е., диацилглицеролацетилтрансферазы 2. Несмотря на то, что никотиновая кислота представляет собой витамин, в дозах, при которых она используется (>1000 мг/день) она проявляет несколько побочных эффектов, в том числе зуд и покраснение кожи, а также диспепсию, которые ограничивают ее терапевтическое применение.

Наконец, пятый класс лекарственных средств состоит их фибратов, которые взаимодействуют с рецепторами PPAR α (белок α , активируемый пролифератором пероксисом), тем самым, приводя к повышенной экспрессии липазы и сниженной экспрессии apoC-III, что приводит к повышению клиренса жирных кислот. Кроме того, фибраты способны стимулировать экспрессию apoA-I и apoA-II, тем самым, приводя к повышению уровней HDL в крови. В этом случае также имеют место различные побочные эффекты, в том числе миопатия, нарушения желудочно-кишечного тракта, сыпь, крапивница, головная боль, импотенция и анемия.

Таким образом, имеет место неудовлетворенная потребность в получении альтернативных препаратов, которые являются эффективными против гиперхолестеринемии, которые не имеют вышеуказанных побочных эффектов или имеют сниженные побочные эффекты.

Эти и другие потребности удовлетворяются настоящим изобретением, в котором предусмотрена композиция, содержащая синергическую комбинацию активных веществ, полученных из природных источников, которая оказалась особенно эффективной в лечении гиперхолестеринемии и в профилактике образования атеросклеротических бляшек и соответствующего сердечно-сосудистого заболевания.

Композиция по настоящему изобретению определена в пункте 1 прилагаемой формулы изобретения. Дополнительные характеристики и преимущества настоящего изобретения определены в зависимых пунктах формулы изобретения. Пункты настоящего изобретения образуют неотъемлемую часть настоящего описания.

Подробное описание некоторых предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения представлено далее в данном документе.

Как упомянуто ранее, настоящее изобретение относится к синергической комбинации активных веществ, которые могут быть получены из природных источников или с помощью органического синтеза, которая оказалась особенно эффективной в лечении гиперхолестеринемии и соответственно в профилактике образования атеросклеротических бляшек и связанных с гиперхолестеринемией сердечно-сосудистых заболеваний.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления синергическая композиция по настоящему изобретению содержит одно или несколько из монаколинов, куркумина, процианидинов, пиперина и необязательно коэнзима Q₁₀ и/или растительных стеролов или станолов в качестве активных веществ.

Дополнительные активные вещества, которые могут быть использованы в композициях по настоящему изобретению, представляют собой ресвератрол, поликозанола, в том числе, например, октакозанол, фолиевую кислоту и хром, в частности, пиколинат хрома.

Монаколины представляют собой встречающиеся в природе вещества, которые могут быть получены, например, в результате ферментации красного риса дрожжевым грибом *Monascus purpureus*. Среди них необходимо отметить, в частности, монаколин К, который имеет такую же самую химическую структуру, что и ловастатин. Монаколин К представляет собой конкурентный ингибитор фермента 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А редуктазы

(HMG-CoA редуктазы), который нарушает продуцирование мевалоната, необходимого для синтеза холестерина. Ингибирование HMG-CoA редуктазы связано со структурной гомологией между формой β -гидроксикислоты монаколина К и 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзима А.

5 В ряде исследований было показано, что введение красного ферментированного риса приводит к снижению уровня общего холестерина и холестерина LDL, при этом имеет место повышение уровней холестерина HDL. Другие исследования показали гипохолестеринемический эффект монаколина К.

10 Помимо монаколина К, другие монаколины также присутствуют в красном ферментированном рисе *Monascus purpureus*, а именно монаколины J, L и M, которые ингибируют 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А редуктазу и, тем самым, могут быть использованы в синергической композиции по настоящему изобретению в качестве альтернативы или в ассоциации с монаколином К.

15 В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления монаколины К, J, L и/или M присутствуют в композиции по настоящему изобретению в концентрации в пределах диапазона от 0,01% масс./масс. до 10% масс./масс., более предпочтительно в диапазоне от 0,05% масс./масс. до 2% масс./масс., еще более предпочтительно в пределах от 0,5% масс./масс. до 1% масс./масс. на основе суммарной массы активных веществ композиции.

20 Куркумин обладает многочисленными видами фармакологической активности, в том числе противовоспалительными, иммуномодулирующими, противоопухолевыми и нейропротекторными видами активности. Указанное вещество является одним из самых сильнодействующих встречающихся в природе противовоспалительных лекарственных средств и экстрагируется из *Curcuma longa*.

25 Во многих исследованиях у людей и грызунов было показано, что куркумин является эффективным в снижении перекисного окисления липидов и уровней холестерина в плазме крови.

30 Среди прочего куркумин способен выступать в качестве рецептора LXR α , который обеспечивает повышенную экспрессию гена цитохрома CYP7A1, который участвует в биосинтезе желчных кислот из холестерина. Указанный эффект был продемонстрирован в исследовании *in vivo* у крыс: введение пищи, содержащей 0,1% масс./масс. куркумина

крысам, ассоциировано со значимым повышением ($p < 0,05$) экспрессии CYP7A1 и с 68% снижением уровней холестерина LDL в плазме крови.

5 Гуггулстерон, соединение, экстрагируемое из растения *Commiphora mukul*, также имеет способность индуцировать экспрессию CYP7A1 и, тем самым, приводить к повышению синтеза желчных кислот. Гуггулстерон конкурирует с желчными кислотами за связывание с рецептором FXR, предупреждая механизм отрицательной обратной связи и фактически приводя к повышению синтеза желчных кислот. Несмотря на то, что он действует по другому механизму, чем куркумин, гуггулстерон, тем не менее, приводит к 10 тому же самому эффекту повышения экспрессии CYP7A1, и, тем самым, может быть использован альтернативно или в дополнение к куркумину в синергической композиции по настоящему изобретению.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления куркумин и/или 15 гуггулстерон присутствует/присутствуют в синергической композиции по настоящему изобретению в суммарной массовой концентрации в диапазоне от 1% масс./масс. до 90% масс./масс., более предпочтительно в пределах диапазона от 10% масс./масс. до 30% масс./масс., на основе суммарной массы активных веществ композиции.

20 Пиперин представляет собой химическое соединение, принадлежащее к группе ванилоидов, имеющих молекулярную часть, сопоставимую с таковой ванилина. Указанное вещество представляет собой основной алкалоид черного перца (*Piper nigrum L.*) и других растений, принадлежащих семейству *Piperaceae*, таких как, например, *Piper longum L.*

25 Пиперин характеризовался существенной ингибирующей активностью в отношении двух изоформ фермента AcylCoA:холестеринацилтрансферазы (ACAT1 и ACAT2), которые действуют в результате превращения холестерина в сложный эфир.

30 Другие химические соединения, содержащиеся в экстракте растений, принадлежащих семейству *Piperaceae*, такие как гвинензин, также характеризуются аналогичным действием.

Ингибирующая активность ACAT1 и ACAT2 представляет большой интерес, 35 поскольку превращение холестерина в сложный эфир с помощью ACAT1 и ACAT2

представляет собой фундаментальный процесс для его вставки в хиломикроны и впоследствии для его всасывания в кишечнике. Помимо этого, ингибирование АСАТ1 и АСАТ2 может предупреждать накопление липидов в макрофагах, с последующим ингибированием образования пенных клеток и образования атеросклеротических бляшек.

Пиперин также характеризуется существенной ингибирующей активностью в отношении ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков. В частности, было показано, что введение пиперина приводит к повышению биодоступности коэнзима Q₁₀. Также было показано, что совместное введение куркумина и пиперина приводит к повышенной биодоступности куркумина при пероральном применении.

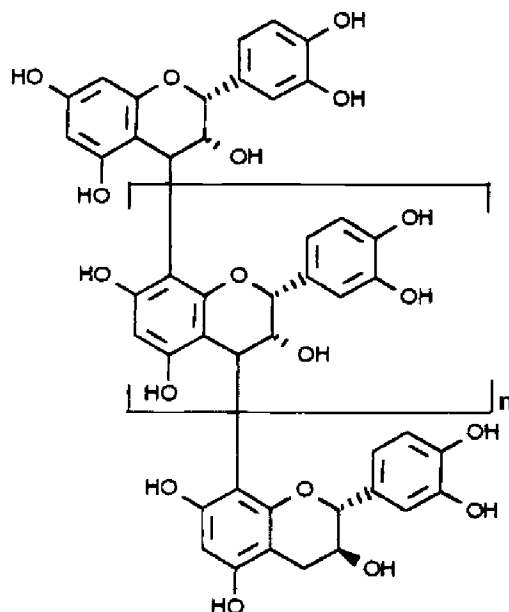
В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления пиперин и/или гвинензин присутствует/присутствуют в синергической композиции по настоящему изобретению в суммарной массовой концентрации в диапазоне от 0,10% масс./масс. до 20% масс./масс., более предпочтительно в пределах диапазона от 0,10% масс./масс. до 5% масс./масс., на основе суммарной массы активных веществ композиции.

Процианидины представляют собой фенольные молекулы, принадлежащие к классу таннинов, и характеризуются гипохолестеринемическими свойствами. Таннины представляют собой фенольные соединения, которые широко распространены в природе и способны осаждать белки. Как правило, таннины представляют собой соединения с высокой молекулярной массой ($MW > 500$ Да) и характеризуются гидроксильными группами в своей структуре. В структурном плане таннины является очень гетерогенными. В структурном плане они могут быть разделены на 3 группы:

1. конденсируемые таннины (или проантоцианидины);
2. гидролизуемые таннины;
3. флоротаннины.

Процианидины представляют собой часть более крупной группы конденсированных таннинов, также известных как проантоцианидины. С химической точки зрения они происходят из флаван-3-оловых соединений, в частности, катехина и эпикатехина, и могут иметь олигомерную или полимерную структуру.

Процианидины характеризуются следующей общей структурой:



В олигомерных процианидинах $n = 0-5$, в то время как в полимерных процианидинах $n > 5$.

Процианидины по настоящему изобретению характеризуются структурой, показанной на фигуре, при этом n составляет от 0 до 15. Эти вещества встречаются в большом количестве в растениях рода *Malus*, например, *Malus domestica* Borkh., *Malus pumila* Mill. или *Malus pumila* Mill. cv *Annurca*, однако также во многих других видах растений, таких как *Pinus pinaster* и *Vitis Vinifera*.

Яблоко сорта Аннурка (*Malus pumila* Miller cv *Annurca*) представляет собой сорт яблок, который происходит из южной Италии и широко распространен в Кампании, при этом 60% получаемых яблок принадлежит этому сорту. Многочисленные исследования показали, что этот сорт яблок характеризуется самым высоким содержанием полифенолов по сравнению с другими сортами, такими как Ред Делишес, Розовая леди, Фуджи и Голден Делишес.

Было показано, что полифенолы, содержащиеся в экстракте яблок, в частности, процианидины с низкой молекулярной массой, способны приводить к снижению активности СЕТР (транспортный белок холестеринных эфиров), который характеризуется функцией переноса сложных эфиров холестерина от липопротеинов HDL к липопротеинам LDL. В этом отношении полифенолы яблок могут приводить к

повышению концентраций HDL в плазме крови и снижению значения отношения холестерина, не относящийся к HDL/холестерин HDL.

5 Также известно, что процианидины с высокой молекулярной массой слабо всасываются в кишечнике и характеризуются способностью образовывать соединения включения с холестерином. Это представляет собой основной механизм, посредством которого процианидины приводят к ингибированию всасывания холестерина пищевого происхождения.

10 Флоризин, дигидрохалкон, встречающийся исключительно в яблоках, может быть пригоден в поддержании нормальных уровней глюкозы в плазме крови, при этом он способен снижать всасывание глюкозы клетками печени и кишечника.

15 В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления процианидины, необязательно в комбинации с флоризином, присутствуют в синергической композиции по настоящему изобретению в суммарной массовой концентрации в диапазоне от 1% масс./масс. до 50% масс./масс., более предпочтительно в пределах диапазона от 2,0% масс./масс. до 20% масс./масс., на основе суммарной массы активных веществ композиции.

20 Коэнзим Q₁₀ (также известный как убихинон и убидекаренон) представляет собой бензохинон, принадлежащий к группе убихинона, который состоит из липорастворимых молекул, участвующих в процессах транспорта электронов на уровне митохондрий, при этом его основная функция связана с процессом окислительного фосфорилирования.

25 Известно, что коэнзим Q₁₀ способен ингибировать перекисное окисление липопротеинов низкой плотности. Механизм действия, помимо прямой реакции с перекисными радикалами, заключается в восстановлении α-токофероксильного радикала в α-токоферол. Было обнаружено, что добавка коэнзима Q₁₀ приводит к повышению концентрации убихинола в LDL, и снижению их способности к перекисному окислению.

30 Помимо своих важных антиоксидантных свойств, коэнзим Q₁₀ мог характеризоваться прямой антиатерогенной активностью. Другой интересный фармакологический эффект введения коэнзима Q₁₀ заключается в снижении систолического и диастолического давления.

Монаколин К, который приводит к ингибированию фермента 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А редуктазы, обеспечивает снижение биосинтеза холестерина, а также происходящих из мевалоната изопреноидных соединений, таких как убихинон и долихол. По этой причине может быть пригодным то, что синергическая композиция по настоящему изобретению также содержит коэнзим Q₁₀, уровни которого снижаются в результате длительного применения монаколина К или других монаколинов.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления коэнзим Q₁₀ присутствует в синергической композиции по настоящему изобретению в массовой концентрации в диапазоне от 0,10% масс./масс. до 20% масс./масс., более предпочтительно в пределах диапазона от 0,5% масс./масс. до 2% масс./масс., на основе суммарной массы активных веществ композиции.

Фитостеролы представляют собой неотъемлемую часть клеточных мембран растений. В структурном плане они схожи с холестерином, однако имеют некоторые структурные различия. Термин «фитостеролы» широко используется для описания как растительных стеролов, которые имеют двойную связь в положении 5 кольца, так и растительных станолов, в которых двойная связь восстановлена.

Фитостеролы экстрагируются из растительных масел, таких как кукурузное масло, масло канолы, соевое масло, подсолнечное масло, оливковое масло. Они также присутствуют в меньшей степени в орехах, семенах, фруктах и овощах. Наиболее распространенными стеролами являются ситостерол, кампестерол и стигмастерол. Они составляют примерно 65%, 30% и 3% соответственно от потребления растительных стеролов в пище. С другой стороны, станола менее распространены в природе, однако могут быть синтезированы в результате гидрогенизации растительных стеролов.

Благодаря структурному сходству с холестерином, растительные стеролы и станола действуют в результате блокирования всасывания холестерина в тонком кишечнике и снижения уровней липопротеинов низкой плотности (LDL) в крови.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления растительные стеролы и станола присутствуют в синергической композиции по настоящему изобретению в массовой концентрации в пределах диапазона от 10% масс./масс. до 90%

масс./масс., более предпочтительно в диапазоне от 20% масс./масс. до 70% масс./масс., еще более предпочтительно в пределах от 50% масс./масс. до 65% масс./масс. на основе суммарной массы активных веществ композиции.

5 Синергическая композиция по настоящему изобретению изготавливается в виде фармацевтического состава или в виде диетической добавки, предпочтительно в твердой, жидкой или мягкой лекарственной форме для перорального применения. Предпочтительными лекарственными формами для перорального применения являются
10 таблетки, капсулы, саше, порошки, гранулы, пеллеты, гели, сиропы, эликсиры, растворы для перорального применения, суспензии или эмульсии. Наиболее предпочтительными являются саше и капсулы.

Предпочтительная синергическая композиция по настоящему изобретению изготавливается в виде лекарственной формы для перорального применения,
15 разработанной для введения от 1 до 50 мг/день монаколинов, от 10 до 2000 мг/день куркумина и/или гуггулстерона, от 50 до 4000 мг/день процианидинов, необязательно в комбинации с флоризином, от 1 до 50 мг/день пиперина и/или гвинензина, и необязательно от 5 до 200 мг/день коэнзима Q₁₀ и от 100 до 3000 мг/день растительных стеролов и/или станолов.

20 Синергическая композиция, являющаяся предметом настоящего изобретения, является особенно предпочтительной для применения в лечении гиперхолестеринемии, поскольку с ее помощью достигается одновременно несколько эффектов, в частности, снижение уровней LDL в плазме крови и повышение уровней HDL, ингибирование
25 всасывания холестерина в кишечнике и антиатерогенный эффект. Все это в целом приводит к снижению риска сердечно-сосудистого заболевания, в частности, ишемической болезни сердца, сердечного приступа, стенокардии и инсультов.

Способность состава снижать уровни липопротеинов низкой плотности в плазме
30 крови зависит от следующих синергических действий компонентов композиции:

(i) монаколин К и монаколины в целом способны ингибировать фермент 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А редуктазу (HMG-CoA редуктазу), основной фермент в пути биосинтеза холестерина. Это приводит к снижению синтеза холестерина, с последующим
35 повышением экспрессии рецепторов LDL-R на уровне печени и снижением концентрации LDL в крови;

(ii) куркумин и/или гуггулстерон в результате действия на рецептор LXR α и рецептор FXR соответственно приводят к повышению экспрессии цитохрома CYP7A1 с последующим повышением синтеза желчных кислот из холестерина. Это приводит к более высокой экспрессии рецепторов LDL (LDL-R) в результате сниженной концентрации холестерина в печени. Повышенное количество LDL-R на мембране гепатоцита обеспечивает снижение концентрации LDL в плазме крови;

(iii) процианидины могут образовывать комплексы в кишечнике, тем самым, предупреждая повторное всасывание. Поскольку более чем 95% синтезированных желчных кислот обычно повторно всасываются на уровне кишечника, нарушение этого механизма приводит к их повышенному синтезу с последующим снижением уровней холестерина в печени, повышением экспрессии рецепторов LDL и снижением уровней липопротеинов LDL в плазме крови.

Все вышеупомянутые активные вещества приводят к повышению экспрессии рецепторов LDL на уровне печени, однако поскольку это действие основано на различных механизмах, они могут вызывать синергию действия.

Второй эффект композиции по настоящему изобретению заключается в способности повышать концентрацию HDL в плазме крови. Указанное действие является результатом синергии действий следующих компонентов формулы:

(i) процианидины характеризуются способностью ингибировать активность CETP (транспортный белок холестериновых эфиров), участвующего в переносе сложных эфиров холестерина от HDL к LDL. В этом отношении они способны приводить к повышению уровней холестерина HDL и приводить к снижению концентрационного отношения холестерин, не относящийся к HDL/холестерин HDL;

(ii) куркумин характеризуется способностью повышать экспрессию переносчика ABCA1 в макрофагах и периферических тканях. В этом отношении это приводит к повышению оттока холестерина из периферических тканей, который доставляется в плазму крови с помощью HDL, с последующим повышением концентрации этих липопротеинов в плазме крови.

Третий эффект композиции по настоящему изобретению заключается в способности снижать всасывание холестерина на уровне кишечника, с последующим снижением концентрации общего холестерина в плазме крови. Указанное действие является результатом синергии следующих активных веществ:

(i) процианидины в результате образования комплексов с холестерином приводят к снижению всасывания последнего в кишечнике;

(ii) фитостеролы конкурируют с холестерином за связывание с переносчиком NPC1L1 (Ниманна-Пика С1-подобный-1 белок), который обеспечивает его всасывание в энтероцит. В этом отношении они приводят к снижению количества холестерина, всосавшегося на уровне кишечника;

(iii) пиперин и гвинензин характеризуются способностью ингибировать фермент АСАТ2 (стерол-О-ацилтрансферазу), который является определяющим для всасывания холестерина в кишечнике. Фактически, холестерин должен превращаться в сложный эфир с помощью указанного фермента для того, чтобы он был способен включаться в хиломикроны. Пиперин в результате блокирования этого процесса ограничивает всасывание холестерина в кишечнике, который после этого экскретируется энтероцитом с помощью переносчиков ABCG5 и ABCG8.

В конечном итоге композиция по настоящему изобретению характеризуется способностью ингибировать образование атеросклеротических бляшек с помощью следующим механизмов:

(i) гипохолестеринемическая активность, являющаяся результатом фармакологических действий, упомянутых выше, является очень важной для снижения процесса атеросклероза;

(ii) куркумин в результате действия на рецептор LXR α приводит к повышению экспрессии переносчика ABCA1, с последующим повышенным оттоком холестерина из пенистых клеток. Кроме того, благодаря его антиоксидантному действию, он ингибирует окисление LDL. В конечном итоге противовоспалительное действие указанного соединения способствует снижению процесса атеросклероза;

(iii) коэнзим Q₁₀ характеризуется антиатерогенным эффектом, связанным главным образом с его антиоксидантной активностью и активностью захвата свободных радикалов;

(iv) процианидины, благодаря их антиоксидантной активности, дополнительно способствуют профилактике образования атеросклеротических бляшек.

Как описано в экспериментальном разделе, который следует далее, гипохолестеринемические, антиатерогенные, противовоспалительные и антиоксидантные эффекты композиции, находящиеся в объеме настоящего изобретения, были оценены в сравнении с гипохолестеринемическими, антиатерогенными, противовоспалительными и антиоксидантными эффектами индивидуальных компонентов в отдельности. Это

обеспечило подтверждение синергического эффекта.

Примеры, которые следуют далее, предусмотрены только для иллюстративных целей и не ограничивают объем настоящего изобретения в пунктах прилагаемой формулы изобретения.

Примеры

Ниже представлены примеры состава с суточными дозами соответствующих активных веществ.

Примеры состава

Пример 1

Активный ингредиент	Количество	Массовая концентрация (на основе суммарного состава)
Фитостеролы	800 мг	20,00%
Куркумин	100 мг	2,50%
Процианидины	80 мг	2,00%
Пиперин	20 мг	0,50%
Монаколин К	10 мг	0,25%
Коэнзим Q ₁₀	10 мг	0,25%
Суммарная масса Саше	4000 мг	

Пример 2

Активный ингредиент	Количество	Массовая концентрация (на основе суммарного состава)
Куркумин	100 мг	16,67%
Процианидины	80 мг	13,33%
Пиперин	20 мг	3,33%
Монаколин К	10 мг	1,67%
Коэнзим Q ₁₀	10 мг	1,67%
Суммарная масса	600 мг	

Капсула		
---------	--	--

Пример 3

Активный ингредиент	Суточная доза
Фитостеролы	800 мг
<i>Malus pumila</i> Miller cv Annurca d.e.	200 мг
<i>Curcuma longa</i> L. d.e.	150 мг
<i>Piper nigrum</i> d.e.	20 мг
Монаколин К	10 мг
Коэнзим Q ₁₀	10 мг

Пример 4

Активный ингредиент	Суточная доза
Фитостеролы	800 мг
<i>Pinus pinaster</i> Aiton d.e.	200 мг
<i>Curcuma longa</i> L. d.e.	150 мг
<i>Piper nigrum</i> d.e.	20 мг
Монаколин К	10 мг
Коэнзим Q ₁₀	10 мг

5

Пример 5

Активный ингредиент	Суточная доза
Фитостеролы	800 мг
<i>Vitis vinifera</i> d.e.	200 мг
<i>Curcuma longa</i> L. d.e.	150 мг
<i>Piper nigrum</i> d.e.	20 мг
Монаколин К	10 мг
Коэнзим Q ₁₀	10 мг

Пример 6

Активный ингредиент	Суточная доза
Фитостеролы	800 мг
<i>Commiphora mukul</i> Hook d.e.	500 мг
<i>Malus pumila</i> Miller cv Annurca d.e.	200 мг

Piper nigrum d.e.	20 мг
Монаколин К	10 мг
Коэнзим Q ₁₀	10 мг

Пример 7

Активный ингредиент	Суточная доза
Фитостеролы	800 мг
Malus domestica d.e.	200 мг
Curcuma longa L. d.e.	100 мг
Piper nigrum d.e.	20 мг
Монаколин К	10 мг
Коэнзим Q ₁₀	10 мг

Пример 8

Активный ингредиент	Суточная доза
Фитостеролы	800 мг
Commiphora mukul Hook d.e.	500 мг
Malus pumila Miller cv Annurca d.e.	200 мг
Piper nigrum d.e.	20 мг
Монаколин К	10 мг
Коэнзим Q ₁₀	10 мг

5

Пример 9 (таблетки)

Ингредиенты	Количество (мг)
Красный ферментированный рис, d.e. 3% монаколина К	166,700
Curcuma longa, d.e. 95% куркуминоидов	150,000
Vitis vinifera, d.e. 95% полифенолов, 30% процианидинов	133,500
Polygonum cuspidatum, d.e. 98% ресвератрола	51,020
Saccharum officinarum, d.e. 98% поликозанолов, 60% октакозанола	15,000
Piper nigrum, d.e. 95% пиперина	1,580

Фолиевая кислота	0,440
Пиколинат хрома	0,370
Микрокристаллическая целлюлоза	в достаточном количестве
Двузамещенный фосфат кальция	в достаточном количестве
Кроскармеллоза натрия	в достаточном количестве
Глицеринбегенат	в достаточном количестве
Стеарат магния	в достаточном количестве
Диоксид кремния	в достаточном количестве

Пример 10 (саше)

Ингредиенты	Количество (мг)
Фитостеролы	890,000
Красный ферментированный рис, d.e. 3% монаколина К	166,700
<i>Curcuma longa</i> , d.e. 95% куркуминоидов	150,000
<i>Vitis vinifera</i> , d.e. 95% полифенолов, 30% процианидинов	133,500
Коэнзим Q ₁₀	10,000
<i>Piper nigrum</i> , d.e. 95% пиперина	1,580
Фолиевая кислота	0,440
Пиколинат хрома	0,370
Сложный эфир сахарозы	в достаточном количестве
Пищевой мальтодекстрин	в достаточном количестве
Ароматизатор	в достаточном количестве
Покрытая мальтодекстринами лимонная кислота	в достаточном количестве
Сукралоза	в достаточном количестве
Диоксид кремния	в достаточном количестве

Во всех таблицах, приведенных выше, d.e. означает сухой экстракт.

Эффективность композиции по настоящему изобретению и его синергический эффект могут быть оценены с помощью экспериментального определения гипохолестеринемических и антиатерогенных эффектов (с помощью оценки концентрации общего холестерина, LDL, HDL и триглицеридов в крови) в мышинной модели гиперхолестеринемии, до и после обработки полной композицией или его отдельными компонентами. Аналогичным образом, антиоксидантную и противовоспалительную активности могут быть оценены по отношению к полной композиции и его отдельным компонентам.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая комбинацию из следующих активных веществ:

- по меньшей мере одного монаколина, выбранного из группы, состоящей из

5 монаколина К, монаколина J, монаколина L, монаколина M и любой их комбинации;

- куркумина и/или гуггулстерона;

- пиперина и/или гвинензина; и

- по меньшей мере одного процианидина, необязательно в комбинации с
флоризином.

10

2. Композиция по п. 1, содержащая по меньшей мере один монаколин в массовой концентрации, содержащейся в диапазоне от 0,01% масс./масс. до 10% масс./масс. на основе суммарной массы активных веществ.

15 3. Композиция по п. 1 или п. 2, содержащая куркумин и/или гуггулстерон в массовой концентрации, содержащейся в диапазоне от 1% до 90% масс./масс. на основе суммарной массы активных веществ.

20 4. Композиция по любому из пп. 1-3, содержащая по меньшей мере один процианидин в массовой концентрации, содержащейся в диапазоне от 1% до 50% масс./масс. на основе суммарной массы активных веществ.

25 5. Композиция по любому из пп. 1-4, содержащая пиперин в массовой концентрации, содержащейся в диапазоне от 0,10% до 20% масс./масс. на основе суммарной массы активных веществ.

30 6. Композиция по любому из пп. 1-5, дополнительно содержащая коэнзим Q₁₀, предпочтительно в массовой концентрации, содержащейся в диапазоне от 0,10% до 20% масс./масс. на основе суммарной массы активных веществ.

7. Композиция по любому из пп. 1-6, дополнительно содержащая по меньшей мере один растительный стерол и/или по меньшей мере один растительный станол, предпочтительно в массовой концентрации, содержащейся в диапазоне от 10% до 90% масс./масс. на основе суммарной массы активных веществ.

35

8. Композиция по любому из пп. 1-7, где указанные монаколины присутствуют в виде экстракта ферментированного красного риса *Monascus purpureus*.

5 9. Композиция по любому из пп. 1-8, где указанный куркумин присутствует в виде экстракта *Curcuma longa* L. и/или указанный гуггулстерон присутствует в виде экстракта *Commiphora mukul*.

10 10. Композиция по любому из пп. 1-9, где указанный по меньшей мере один процианидин и необязательно флоризин присутствуют в виде экстракта из растения рода *Malus*, предпочтительно *Malus domestica* Borkh., *Malus pumila* Mill. или *Malus pumila* Mill. cv *Annurca*, или указанный по меньшей мере один процианидин присутствует в виде экстракта *Pinus pinaster* или в виде экстракта *Vitis vinifera*.

15 11. Композиция по любому из пп. 1-10, где указанный пиперин и/или гвинензин присутствуют в виде экстракта из растения рода *Piper*, предпочтительно *Piper nigrum* L. или *Piper longum* L.

20 12. Композиция по любому из пп. 1-11, которая представляет собой фармацевтическую композицию или пищевую добавку в лекарственной форме для перорального применения.

13. Композиция по любому из пп. 1-12 для применения в лечении гиперхолестеринемии и/или в ингибировании образования атеросклеротических бляшек и/или в профилактике сердечно-сосудистого заболевания.