



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2007125298/15**, **04.07.2007**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.07.2007(45) Опубликовано: **20.04.2009** Бюл. № 11

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **EP 571928 A1**, **01.12.1993**. **RU 2031649 C1**, **27.03.1995**. **RU 2146134 C1**, **10.03.2000**. **RU 2077882 C1**, **27.04.1997**. **WO 96/28025 A1**, **19.09.1996**. Ласкавый В.Н. и др.
Формальдегид: метаболизм, антибактериальные, терапевтические и иммуномодулирующие свойства. Аграр. Наука 2005 №10 с.21-25 реферат базы данных ВИНИТИ [on line] № реферата: 4558 [найдено 15.04.2008].

Адрес для переписки:

**410005, г.Саратов, ул. Посадского, 228/244,
кв.59, Е.И. Гембицкой**

(72) Автор(ы):

**Ласкавый Владислав Николаевич (RU),
Шохин Александр Николаевич (RU),
Иваненко Сергей Иванович (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Ласкавый Владислав Николаевич (RU),
Шохин Александр Николаевич (RU),
Иваненко Сергей Иванович (RU)**

(54) СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ ХОЛЕСТЕРИНОРЕГУЛИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

(57) Реферат:

Предложено холестеринорегулирующее лекарственное средство, предназначенное для нормализации уровня холестерина. Средство содержит раствор формальдегида и хлорида натрия, причем содержание формальдегида

составляет 0,07-0,24%. Показано, что средство за 35 и 65 дней лечения достоверно нормализовало уровень холестерина в крови при умеренной и выраженной гиперхолестеринемии. 3 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/115 (2006.01)**A61K 33/14** (2006.01)**A61P 3/06** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007125298/15, 04.07.2007**(24) Effective date for property rights:
04.07.2007(45) Date of publication: **20.04.2009 Bull. 11**

Mail address:

**410005, g.Saratov, ul. Posadskogo, 228/244,
kv.59, E.I. Gembitskoj**

(72) Inventor(s):

**Laskavyj Vladislav Nikolaevich (RU),
Shokhin Aleksandr Nikolaevich (RU),
Ivanenko Sergej Ivanovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Laskavyj Vladislav Nikolaevich (RU),
Shokhin Aleksandr Nikolaevich (RU),
Ivanenko Sergej Ivanovich (RU)****(54) AGENT POSSESSING CHOLESTEROL-REGULATING ACTION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: it is offered a cholesterol-regulating medical product intended for normalisation of level of cholesterol. The agent contains a formaldehyde solution and sodium chloride, thereat

formaldehyde content makes 0.07-0.24%.

EFFECT: agent for 35 and 65 days of treatment authentically normalised cholesterol level in blood at the moderate and expressed hypercholesterinemia.
3 tbl

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано для создания лекарственного средства, предназначенного для нормализации уровня холестерина.

Уровень холестерина в крови является важным показателем липидного метаболизма у больных. Холестериноснижающая терапия при таких заболеваниях, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, приводит к уменьшению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 30-40%. Существует прямая зависимость между уровнем холестерина в крови и заболеваниями коронарных сосудов.

Известны средства, нормализующие уровень холестерина, на основе препаратов растительного происхождения.

В частности, известно средство, нормализующее уровень холестерина (см. патент РФ №2162333 по кл. МПК А61К 35/78, опуб. 27.01.2001 г.), содержащее *Licopodium* (плаун булавовидный), *Aurum iodatum* (йодистое золото), *Barium carbonicum* (углекислый барий), *Allium sativum* (чеснок посевной), взятые в равных соотношениях при разведении С12.

Данное средство представляет собой смесь гомеопатических препаратов, каждый из которых применяется по своему назначению - от артериальной гипертонии и атеросклеротических процессов до хронических болезней печени, мочекаменной болезни, ожирения и т.д. Использование различных компонентов в составе заявляемого средства эквивалентно полипрогмазии, которая, как правило, смазывает картину реакции пациента на лечение и, в конечном итоге, мешает составить рациональный план лечения.

Известно также средство, обладающее холестеринорегулирующим действием, на основе препарата растительного происхождения (см. патент РФ №2152221 по кл. МПК А61К 35/78, опуб. 10.07.2000 г.), содержащее в качестве активного компонента сухой экстракт травы солянки холмовой.

Использование препарата растительного происхождения на основе солянки холмовой тождественно применению различных химических соединений, поскольку, как указано в описании к патенту, активный комплекс содержит в своем составе флавоноиды, полисахариды, каротиноиды, стеринны, сапонины, липиды, аминокислоты, микроэлементы. Наличие множества компонентов в составе средства, эквивалентно полипрагмазии, которая, как указывалось и в предыдущем аналоге, не дает достоверной картины лечения. Кроме этого, процентное содержание активного компонента в препарате колеблется от 0,25 до 99,9 мас.%, что характеризует низкий уровень стандартизации препарата.

Известны средства, регулирующие уровень холестерина на основе препаратов химического происхождения. Особо выделяют такие, как никотиновая кислота и ее производные, секвестранты желчных кислот, производные фибриновой кислоты (фибраты), пробукол (см., например, Окороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. / Практическое руководство. - Минск: Высшая школа, Витебск: Белмедкнига. - 1996. - Т.3. - Кн.1 - с.19-41).

Однако применение никотиновой кислоты может приводить к таким побочным эффектам, как нарушение функции печени, обострение хронического гастрита, язвенной болезни желудка, возможно развитие гипергликемии, гиперемии кожи, повышение уровня мочевой кислоты в крови.

При лечении секвестрантами могут наблюдаться такие побочные явления, как тошнота, метеоризм, запоры, поносы. Возможно увеличение уровня триглицеридов, нарушение усвоения жирорастворимых витаминов (А, Д, К), фолиевой кислоты.

Побочным действием применения фибратов (например, безафибрата, фенофибрата, гемфиброзила) является поражение мышц, способность усиливать камнеобразование в желчных путях, возможно развитие лейкопении, тромбоцитопении, анемии.

Применение пробуккола создает опасность возникновения желудочковых аритмий, диспептических расстройств, ухудшение функций печени.

Наиболее близким к заявляемому является гипохолестеринемическое средство - ловастатин (синонимы - мевакор, ловакор, медостатин, рекол, ровакол), регулирующие метаболические процессы, содержащее активную часть химического происхождения и целевые добавки (см. Справочник Видаль - Лекарственные препараты в России. / - М.: АстраФармСервис, - 2000. - С.Б-364-Б-365).

Активная часть - вещество из группы статинов, представляет собой [IS-(Ia (R*), 3α, 7β, 8β (2S*, 4S*), 8 αβ] 1, 2, 3, 7, 8, 8 α, -

Гексагидро-3,7-диметил-8[2-(тетрагидро)-4-гидрокси-6-оксо-2Н-пиран-2-ил]-1-нафталенил 2-метилбутаноат. Действие вещества связано с ингибированием биосинтеза холестерина. При поступлении в организм ловастатин метаболизируется с образованием β-оксикислоты, которая является конкурентным ингибитором фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы.

В качестве целевых добавок средство содержит лактозу, желатинизированный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, бутилированный гидрооксианизол, индиготин (Е 132), стеарат магния.

Недостатком применения статинов, в том числе и ловастатинов, является необходимость их длительного применения. Кроме этого, возможно негативное влияние на печень, мышцы, желудочно-кишечный тракт, расстройства сна, головная боль. Возможно снижение лечебного эффекта при повторных введениях лекарственного средства (тахифилаксия) (см., к примеру, Cromwell W.C., Ziajka P.E. Development of tachyphylaxis among patients taking HMG CoA reductase inhibitors. / Am J. Cardiol 2000; 86: 1123-1127. // Перевод опубликован в журнале CONSILIUM medicum, 2001. - Том.3, - №2. Пер. Елагин Р.И. Развитие тахифилаксии у пациентов, получающих ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы). Кроме того, статины являются ксенобиотиком.

Изобретение направлено на решение задачи создания физиологически приемлемого холестеринорегулирующего средства, не обладающего токсическим действием и не вызывающего привыкания организма.

Для решения поставленной задачи средство содержит в качестве активной части водный раствор формальдегида 36,5-40%-ной концентрации, а в качестве целевой добавки - изотонический раствор натрия хлорида для инъекций 0,85-0,95%-ной концентрации при следующем соотношении весовых частей:

водный раствор формальдегида 36,5-40%-ный	2-6
изотонический раствор натрия хлорида	
для инъекций 0,85-0,95%-ный	994-998

В известных авторам источниках патентной и научно-технической информации не описано средств, регулирующих уровень холестерина за счет повышения аффинности рецепторов.

Известно (см., например, Hunter B.K. et al. Formaldehyde metabolism by Escherichia coli. Carbon and solvent deuterium incorporation into glycerol, 1,2-propanediol and 1,3-propanediol. // Biochemistry. - 1985. - V.24. №15. - P.4148-4155), что формальдегид является естественным продуктом метаболизма клеток. Формальдегид образуется в процессе

обмена веществ у про- и эукариот из спиртов, аминокислот, он обнаруживается в клетках либо в свободном состоянии, либо связанным с другими метаболитами, прежде всего с тетрагидрофолатом и глутатионом. Известно также применение формальдегида в качестве иммуномодулирующего средства (см. патент РФ №2077882 по кл. МПК А61К 31/115, опуб. 27.04.97 г.).

Механизм действия регуляции уровня холестерина основан на выявленной авторами способности формальдегида включать гипермутационный механизм, который приводит к повышению аффинности рецепторов, регулирующих, в свою очередь, уровень холестерина.

Нами экспериментально установлено, что введение формальдегида *in vitro* приводит к снижению уровня трансформирующего фактора роста, что вызывает апоптоз или программируемую клеточную гибель. Апоптоз участвует в патогенезе атеросклероза коронарных сосудов сердца (см., например, Сторожаков Г.И., Утешев Д.Б. Роль апоптоза в развитии атеросклероза, ишемии миокарда и сердечной недостаточности/ Сердечная недостаточность. - 2000. - Т.1. - №4). В патогенезе атеросклероза одним из важных аспектов считается нарушение функции эндотелия. В настоящее время под дисфункцией эндотелия понимают (см., например, Черкашин Д.В. Клиническое значение и коррекция эндотелиальной функции.- <http://www.Cardiology.ru>) дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов, в числе которых и трансформирующий фактор роста, относящийся к просклеротическим цитокинам (см., например, Cooper M.E., Rumbler Y., Komers R. et. al. - Diabets. - 1994. - №43. - P.1221-1228).

При этом апоптозу подвергаются не только аномальные клетки сосудистой стенки, но и клетки других тканей - печени, щитовидной железы, надпочечников. В результате восстанавливается функция органов, в том числе активность ферментов, обеспечивающих расщепление липидов, нормализуется физико-химическое состояние белков крови, что, в конечном итоге, приводит к нормализации уровня холестерина в крови.

Водный раствор формальдегида - прозрачная бесцветная жидкость со своеобразным острым запахом, смешивающаяся с водой и спиртом во всех соотношениях.

Формальдегид - представитель класса альдегидов HCOH. Представляет собой бесцветный газ с резким запахом, мол. массой 30,03, плотность его при 20°C равна 0,815, температура плавления 92°C, температура кипения 19,2°C. Хорошо растворим в воде, спирте. Легко полимеризуется, образуя при полимеризации в водной среде - параформальдегид, а в безводных средах (бутане, гексане) - полиоксиметилен.

Изотонический раствор натрия хлорида для инъекций - бесцветная прозрачная жидкость солоноватого вкуса. Раствор стерилен, апиrogenен.

Хлорид натрия - кубические кристаллы или белый кристаллический порошок соленого вкуса, без запаха. Растворим в воде (1:3).

Заявляемое средство представляет собой прозрачную бесцветную жидкость без запаха слегка солоноватого вкуса.

Средство готовят следующим образом.

Берут 2-6 весовых части 36,5-40%-ного медицинского раствора формальдегида, добавляют его в 998-994 весовых частей стерильного 0,85-0,95%-ного раствора хлорида натрия для инъекций до получения 0,07-0,24%-ного раствора формальдегида. Средство хранят в темном месте при температуре 15-35°C.

Пример 1. Берут 0,2 мл 37%-ного медицинского раствора формальдегида,

добавляют его в 99,8 мл стерильного 0,9%-ного (или 0,95%-ного) изотонического раствора хлорида натрия. Смесь растворов тщательно перемешивают. Конечная концентрация формальдегида в полученном средстве будет составлять 0,074 мас. %.

Пример 2. Берут 0,6 мл 37%-ного медицинского раствора формальдегида, добавляют его в 99,4 мл стерильного 0,9%-ного (или 0,95%-ного) изотонического раствора хлорида натрия. Смесь растворов тщательно перемешивают. Конечная концентрация формальдегида в полученном средстве будет равна 0,222 мас. %.

Пример 3. Берут 0,6 мл 40%-ного медицинского раствора формальдегида. Средство готовят в соответствии с вышеописанным в примере 2. Конечная концентрация формальдегида будет равна 0,24 мас. %.

Пример 4. Берут 3 мл 40%-ного медицинского раствора формальдегида, добавляют его в 997 мл стерильного 0,95%-ного изотонического раствора хлорида натрия. Смесь растворов тщательно перемешивают. Конечная концентрация формальдегида в полученном средстве будет равна 0,12 мас. %.

Для доказательства отсутствия токсического действия заявляемого средства были проведены эксперименты на мышах.

В опытах было использовано 56 аутбредных мышей ICR обоего пола массой 18-24 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при одинаковом уходе, на постоянной диете и при свободном доступе к воде и к корму.

Наблюдения за животными проводили в течение 14 суток с момента введения препарата. Оценивали общее состояние животных, двигательную активность, поведение, реакцию на раздражители, рефлексy. В экспериментах, где было необходимо, периодически проводили взвешивание животных, определяли объемы потребляемой пищи и воды. Погибших в ходе исследований животных вскрывали, проводили оценку состояния внутренних органов, определяли их относительные коэффициенты (головной мозг, печень, сердце, селезенка, почки, надпочечники, яички, яичники). Выживших животных по истечении периода наблюдения умерщвляли дислокацией шейных позвонков, проводили вскрытие и оценивали выраженность макроскопических патологоанатомических изменений состояния внутренних органов.

Показатели токсичности определяли методом пробитанализа по Litchfield и Wilcoxon с использованием номограмм З. Рота.

Препарат с содержанием 0,2 мл раствора 37%-ного формальдегида и 99,8 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия вводили внутримышечно однократно в дозах 5, 25 и 50 мл/кг. За период наблюдения животных взвешивали трижды (1, 7 и 14 сутки после введения).

Результаты исследований показали, что после введения препарата в дозе 5,0 мл/кг не выявлено каких-либо изменений в общем состоянии животных и их поведении. Гибели животных в группе в течение всего периода наблюдения не было. Динамика нарастания массы тела у всех животных оставалась в пределах нормы. Отличий в общем состоянии и поведении в группах самцов и самок не выявлено.

Близкую к выше описанной картину наблюдали и после введения препарата в дозе 25 мл/кг. Общее состояние, поведение, потребление корма и воды, динамика нарастания массы тела оставались в пределах нормы как в группах самцов, так и самок.

В группе животных, которым вводили препарат в дозе 50,0 мл/кг, отмечали кратковременное (до 1 мин) легкое возбуждение, после чего состояние животных нормализовалось и заметно не отличалось от такового в других опытных группах мышей.

После завершения периода наблюдения (14 сут) животных вывели из эксперимента дислокацией шейных позвонков, вскрыли и провели макроскопическую оценку внутренних органов, после чего органы удалили, взвесили и определили относительные индексы внутренних органов. Исследованиями установлено, что
5 относительные массы органов во всех опытных группах статистически достоверно не различались и находились в пределах нормы. Местной реакции (наличие инфильтрата, гиперемии, выпадения волосяного покрова и т.д.) не выявлялось.

Провели исследования по введению препарата в дозе, в 10 раз превышающей
10 концентрацию готовой лекарственной формы препарата, т.е. с содержанием 2 мл раствора 37% формальдегида и 98 мл 0,9% концентрации раствора хлорида натрия.

Мышам (самцам и самкам) ICR препарат вводили внутримышечно в дозах 6, 12,5 и 25 мл/кг.

В течение первых 5-6 часов после введения отмечали умеренное угнетение
15 возбудимости и реактивности животных. Постепенно нарастало учащение дыхания и сердцебиения. Однако гибели животных в течение первых суток после введения вещества не регистрировали. Гибель наступила от остановки дыхания на 4-е сутки у одной из мышей, которой ввели субстанцию в дозе 25 мл/кг

У всех опытных животных после введения субстанции развивалась местная реакция
20 в виде уплотнения мышечной ткани. К концу опыта кожный покров на месте инъекции раствора терял шерстяной покров, здесь формировался плотный инфильтрат.

Исследования показали, что начальная токсическая доза препарата не оказала
25 существенного влияния на прирост массы тела животных. Колебания этих показателей в группах самцов и самок не выходят за пределы допустимых отклонений.

В конце эксперимента мыши были умерщвлены, обследованы макроскопически, их внутренние органы взвешены и вычислены относительные коэффициенты.

Результаты эксперимента показали, что у мышей обоего пола, получивших данный
30 препарат в дозе, в 10 раз превышающей терапевтическую, в конце эксперимента относительная масса мозга, сердца, печени, селезенки, почки, надпочечников, семенников (яичников) существенно не отличалась от таковой для нормальных показателей у животных.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о низкой токсичности
35 заявляемого препарата.

Способ лечения заключается в следующем. Средство вводят внутримышечно в дозе 5 мл с интервалами 7, 21, 30 и 60 дней.

Материалом для исследований уровня холестерина являлись образцы венозной
40 крови, взятые у больных из локтевой вены в утренние часы.

Клинические испытания препарата проводились на базе Республиканской инфекционной больницы Республики Беларусь (г.Минск) в соответствии с требованиями Хельсинской декларации, международными этическими нормами и
45 научными стандартами качества и планирования проведения исследований на человеке, Законом о здравоохранении Республики Беларусь, Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь №254 от 18.08.2000 г. «О проведении клинических испытаний лекарственных препаратов».

Эффективность лечения определялась через 7, 28, 35, 65 дней после начала
50 воздействия средства. При этом нормальное содержание уровня холестерина составляет до 5,2 ммоль/л (см., например, Окороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. / Практическое руководство. - Минск: Вышейшая школа,

Витебск: Белмедкнига. - 1996. - Т.3. - Кн.1. - С.19-41), пограничный уровень - 5,2-6,2 ммоль/л, высокий уровень - выше 6,2 ммоль/л.

Результаты коррекции уровня холестерина представлены в таблице 1.

5	Таблица 1 Результаты эффективности коррекции (n=20 чел.)					
	Содержание холестерина в сыворотке крови ммоль/л	До коррекции (M±m)	Через 7 дней (M±m)	Через 28 дней (M±m)	Через 35 дней (M±m)	Через 65 дней (M±m)
10		4,35±0,26	4,67±0,45	5,31±0,46	3,58±0,15	3,17±0,18

Достоверность различий через 35 и 65 дней по сравнению с исходным уровнем составляла $p < 0,05$.

15 В таблицах 2 и 3 представлены результаты лечения умеренной и выраженной гиперхолестеринемии.

	Таблица 2 Результат лечения умеренной гиперхолестеринемии					
20	Пациент	Содержание холестерина в сыворотке крови, ммоль/л				
		До лечения	Через 7 дней	Через 28 дней	Через 35 дней	Через 65 дней
	К.	5,4	8,5	8,5	4,6	3,6
	П.	5,7	4,3	3,0	2,8	4,6

25	Таблица 3 Результат лечения выраженной гиперхолестеринемии					
	Пациент	Содержание холестерина в сыворотке крови, ммоль/л				
		До лечения	Через 7 дней	Через 28 дней	Через 35 дней	Через 65 дней
	В.	6,8	7,3	4,6	3,08	2,8
30	О.	6,8	3,3	4,6	3,2	1,96

Таким образом, заявляемый препарат позволяет нормализовать уровень холестерина в крови, не обладает токсическим действием и не вызывает привыкания организма.

35

Формула изобретения

Средство, обладающее холестеринорегулирующим действием, содержащее активную часть химического происхождения и целевую добавку, отличающееся тем, что в качестве активной части оно содержит водный раствор формальдегида 36,5-40%-ной концентрации, а в качестве целевой добавки - изотонический раствор натрия хлорида для инъекций 0,85-0,95%-ной концентрации при следующем соотношении вес.ч.:

40

45

водный раствор формальдегида 36,5-40%-ный	2-6
изотонический раствор натрия хлорида для инъекций 0,85-0,95%-ный	994-998

50