



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 81940

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 36/87 (2007.01)

A61K 33/00

A61P 9/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ТАБЛЕТКА З ПЛІВКОВИМ ПОКРИТТЯМ, ЯКА МІСТИТЬ ЕКСТРАКТ ЛИСТЯ ЧЕРВОНОГО  
ВИНОГРАДУ

1

2

(21) а200507493

(22) 12.12.2003

(24) 25.02.2008

(86) РСТ/ЕР2003/014148, 12.12.2003

(31) 02029108.4

(32) 31.12.2002

(33) ЕР

(31) 03019636.4

(32) 05.09.2003

(33) ЕР

(72) ЕСПЕРЕСТЕР АНКЕ, ШАЕФЕР ЕКХАРД,  
ЗАХЕР ФРІТЦ(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ  
ГМБХ

(56) US 6485727 B1, 26.11.2002

WO 01/28363 A, 26.04.2001

US 6297218 B1, 02.10.2001

US 4897270 A, 30.01.1990

WO 02072118 A, 19.09.2002

(57) 1. Таблетка з плівковим покриттям, яка має  
підвищену стабільність і включає:(а) не менше 50 мас. % висушеного водного  
екстракту листя червоного винограду;

(б) від 38 до 48 мас. % ексципієнта; і

(в) від 1 до 3 мас. % плівкового покриття таблетки,  
у перерахунку на загальну масу таблетки з  
плівковим покриттям,де висушений водний екстракт листя червоного  
винограду одержують шляхом процесувисушування, що включає стадію додавання  
кремнезему.2. Таблетка з плівковим покриттям за п. 1, де  
висушений водний екстракт листя червоного  
винограду містить до 10 мас. % кремнезему у  
перерахунку на загальний вміст компонента (а).3. Таблетка з плівковим покриттям за п. 2, де  
кремнезем являє собою колоїдний безводний  
кремнезем.4. Таблетка з плівковим покриттям за п. 3, яка  
містить від 2,5 до 7,5 мас. % колоїдного  
безводного кремнезему.5. Таблетка з плівковим покриттям за п. 4, яка  
містить приблизно 4,0 мас. % колоїдного  
безводного кремнезему.6. Таблетка з плівковим покриттям за п. 1, у якій  
ексципієнт містить зв'язувальну речовину і, де  
зв'язувальна речовина вибрана з порошкоподібної  
целюлози, мікрокристалічної целюлози, крохмалю,  
полівінілпіролідону, співполімерів вінілпіролідону з  
іншими похідними вінілу, похідних целюлози та  
суміші цих сполук.7. Таблетка з плівковим покриттям за п. 1, у якій  
плівкове покриття таблетки (в) містить від 50 до 85  
мас. % щонайменше одного плівкоутворювача; від  
5 до 10 мас. % щонайменше одного  
пластифікатора; від 10 до 20 мас. % щонайменше  
одного покривного агента та від 0 до 15 мас. %  
щонайменше одного пігменту у перерахунку на  
загальну масу плівкового покриття таблетки (в).

Даний винахід стосується таблетки з  
плівковим покриттям, яка включає сухий екстракт  
листя червоного винограду, ексципієнт та плівкове  
покриття таблетки, та її застосування для  
поліпшення кровообігу і/або доставки кисню до  
нижніх кінцівок.

Хронічна венозна недостатність (ХВН) є  
прогресивним захворюванням й у багатьох  
пацієнтів приводить, особливо при відсутності  
лікування, до набряків, вінцевої флебектазії  
(стадія I за Widmer), гіперпігментації, індурації,

ліподерматосклерозу, білої атрофії шкіри (стадія II  
за Widmer) або варикозних виразок ніг (стадія III за  
Widmer). Гемодинаміка, що хронічно порушується,  
глибоких і поверхневих вен через обструкцію  
венозних сегментів або недостатність клапанів  
звичайно приводить до шкірних захворювань на  
внутрішній стороні щиколоток. Розлад  
мікроциркуляції в шкірі, як передбачається, є  
основною причиною змін у шкірі, що пов'язані з  
хронічною венозною гіперволемією та підвищеним

(13) C2

(11) 81940

(19) UA

кров'яним тиском [Int Angiol 14, 1995, сс.18-22.; Int J Microcirc 16, 1996, сс.259-265].

Очевидно, що шкірна мікроангіопатія клінічної значимості, наприклад, розширені, звивисті капіляри, що оточені мікро-набряками, сприяє ураженню шкіри в нижніх кінцівках і визначає розвиток ХВН [Int Angiol 14, 1995, сс.18-22.; Int J Microcirc 16, 1996, сс.259-265].

Застосування лазерного доплерівського методу при венозних розладах добре проілюстроване [Microvasc Res 58, 1999, сс.83-88; World J Surg 12, 1988, сс.724-731].

Були розроблені різні способи дослідження мікроциркуляції у двох функціонально різних шарах шкіри: більш глибокому, переважно теплорегулюючому шарі, і поверхневому живильному шарі. Порушення мікроциркуляції в поверхневому живильному шарі вкрай важливі для трофічних змін у шкірі [World J Surg 12, 1988, сс.724-731; Eur J Clin Invest 29, 1999, сс.708-716].

У [патенті GB 934554] описано, що капілярна резистентність у морських свинок, що мають недостачу вітамінів, може бути підвищена шляхом внутрішньочеревного введення спиртового екстракту винограду.

У заявці на [патент WO 01/28363] описаний спосіб попередження або зменшення дискомфорту, пов'язаного зі слабкою або середньою хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок, за допомогою водних екстрактів листя червоного винограду. Крім того, передбачається розділення добової дози, що становить від 80 до 1000мг, на 1-3 капсули.

Завдання, що лежить в основі даного винаходу, полягає в розробці дозової форми, що дозволяє застосовувати такі високі кількості водного екстракту листя винограду в призначуваному режимі. З погляду пацієнта існує потреба, що полягає в тому, щоб такі дозові форми не були занадто великими, що утрудняють їх проковтування. З іншого боку, дозова форма повинна мати високу стабільність, що гарантує схоронність при зберіганні. Більше того, висока біодоступність є необхідною умовою для терапевтичної і/або профілактичної дії такої дозової форми.

Несподівано було виявлено, що таблетка з плівковим покриттям, яка включає:

(а) не менше 50мас.% сухого екстракту листя червоного винограду, одержаного шляхом водної екстракції листя червоного винограду та наступного висушування;

(б) до 50мас.% ексципієнтів, що включають

- не менше однієї зв'язувальної речовини,
- не менше одного розпушувача,
- не менше одного наповнювача та
- змащувальний агент; і

(в) покриття таблетки, що містить плівкоутворювач, пластифікатор, агент для покриття та необов'язково пігмент;

задовольняє цим вимогам і може застосовуватися для істотного підвищення мікроциркуляції та доставки кисню до особливо ураженої зони в області щиколоток у пацієнтів із ХВН.

Таким чином, винахід стосується таблеток із плівковим покриттям, що включають наступні компоненти:

(а) не менше 50мас.% сухого екстракту листя червоного винограду, одержаного шляхом водної екстракції листя червоного винограду та наступного висушування;

(б) до 50мас.% ексципієнтів, що включають по суті

- не менше однієї зв'язувальної речовини,
- не менше одного розпушувача,
- не менше одного наповнювача та
- змащувальний агент; і

(в) покриття таблетки, що містить по суті плівкоутворювач, пластифікатор, агент для покриття та необов'язково пігмент.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб одержання таких таблеток з плівковим покриттям, що включає наступні стадії:

(А) перемішування висушеного водного екстракту листя червоного винограду (а) з ексципієнтами (б), необов'язково в присутності леткого розчинника;

(Б) необов'язкове просівання одержаної суміші;

(В) пресування суміші на придатному пресі для таблеток; і

(Г) покриття одержуваних таблеток плівковим покриттям для таблеток (в).

Крім того, винахід стосується використання таких таблеток з плівковим покриттям для приготування фармацевтичної або дієтичної композиції для лікування або попередження дискомфорту, розладу і/або захворювання, асоційованого з хронічною венозною гіперволемією та венозним підвищенням кров'яним тиском.

Винахід також стосується водного екстракту листя червоного винограду, що одержують способом, який включає наступні стадії:

(а) збирання листя червоного винограду під час оптимально високого вмісту флавоноїдів;

(б) висушування та подрібнення листя;

(в) розрізання листя на шматочки;

(г) екстрагування листя водою при підвищеній температурі впродовж 6-10 год.;

(д) концентрування й висушування одержаного екстракту, і

(е) додавання до 10мас.% кремнезему залежно від підсумкової загальної кількості екстракту, що одержують.

Стислий опис фігур

Фіг.1 показує схему проведеного клінічного дослідження, метою якого було встановити ефективність таблеток із плівковим покриттям, що описуються у даному винаході.

Фіг.2 показує вплив екстракту листя винограду на мікроциркуляцію, яка вимірюється лазерною доплерівською флоуметрією (ЛДФ 10-37кГц).

—●— 360мг AS195

—○— плацебо.

Фіг.3 показує вплив екстракту листя винограду на черезшкірний парціальний тиск кисню (pO<sub>2</sub>).

—●— 360мг AS195

—○— плацебо.

Таблетка з плівковим покриттям згідно з даним винаходом містить рослинні інгредієнти, одержані шляхом водної екстракції листя червоного винограду (*folia vitis viniferae*; *Extractum Vitis viniferae e folium spissum et siccum*) і висушування (а), ексципієнти (б) та плівкове покриття (в). Такий екстракт містить флавонол-глікозиди, -глюкуроніди та флавоноїди, серед яких основними активними інгредієнтами є кверцетин-3-О-β-D-глюкуронід та ізокверцитрин (кверцетин-3-О-β-глюкозид). Діапазон їх фармакологічної активності ще повністю не з'ясований, але в дослідженнях *in vitro* встановлено, що вони мають антиоксидантні та протизапальні властивості й інгібують агрегацію тромбоцитів і гіалуронідазу, а також зменшують набряклість, можливо за рахунок зниження проникності капілярів. Передклінічні експерименти *in vivo* виявили протизапальну дію та дію, спрямовану на потовщення стінок капілярів.

Таблетка з плівковим покриттям згідно з даним винаходом містить від 50 до 70% висушеного водного екстракту листя червоного винограду, у якому присутні у великій кількості флавоноїди (2-15%).

Звичайно масове співвідношення висушеного екстракту та ексципієнтів, які використовуються для приготування серцевини таблетки, становить від 1:1 до 2:1, переважно від 1,1:1 до 1,8:1, особливо від 1,25:1 та 1,75:1.

Таблетка з плівковим покриттям, яка містить (а) від 50 до 70мас.% зазначеного висушеного екстракту листя червоного винограду;

(б) від 25 до 49мас.% зазначеного ексципієнта, та

(в) від 1 до 5мас.% зазначеного плівкового покриття,

від загальної маси таблетки з плівковим покриттям, є кращою.

Більше кращою є таблетка з плівковим покриттям, яка містить

(а) від 51 до 59мас.%, особливо приблизно 55мас.% зазначеного висушеного екстракту листя червоного винограду;

(б) від 38 до 48мас.%, переважно приблизно 43мас.% зазначеного ексципієнта, і

(в) від 1 до 3мас.%, особливо приблизно 2,7мас.% зазначеного плівкового покриття,

від загальної маси таблетки з плівковим покриттям.

Іншим кращим варіантом здійснення даного винаходу є таблетка з плівковим покриттям, у якій ексципієнт (б) по суті містить

- від 70 до 85мас.%, щонайменше, однієї зв'язувальної речовини,

- від 0,5 до 12,5мас.%, щонайменше, одного розпушувача,

- від 5 до 15мас.%, щонайменше, одного наповнювача та

- від 1 до 5мас.%, щонайменше, одного змащувального агента, від загальної маси всіх ексципієнтів.

У контексті даного винаходу поняття «зв'язувальна речовина» позначає ексципієнт, здатний зв'язувати компоненти один з одним. Кращі зв'язувальні речовини згідно з даним

винаходом вибрані з: порошкоподібної целюлози, мікрокристалічної целюлози, сорбіту, крохмалю, полівінілпіролідону (повідону), співполімерів вінілпіролідону з іншими вініловими похідними (коповідону), похідні целюлози, зокрема метилгідропропілцелюлози, наприклад, метоцелю А 15 LV і суміші цих сполук. Кращими зв'язувальними речовинами є порошкоподібна целюлоза, особливо мікрокристалічна целюлоза і/або коповідон. Якщо застосовуються зазначені вище зв'язувальні речовини, їх кількість згідно з даним винаходом становить від загальної маси таблетки бажано від 15 до 45мас.%, більш краще від 25 до 40мас.%, найкраще приблизно 33мас.%. Завдяки найбільш кращій зв'язувальній речовині - мікрокристалічній целюлозі, одержувані таблетки мають високу стабільність і зручні для пацієнтів, яким призначений водний екстракт листя червоного винограду.

Таблетка згідно з даним винаходом разом із зазначеними вище інгредієнтами також містить розпушувачі. У рамках даного винаходу ці розпушувачі необов'язково також можуть бути розщеплювальними агентами. Вони переважно вибрані згідно з даним винаходом з натрієвої солі гліколяту крохмалю, полівінілпіролідону з поперечними зшивками (кросповідону), натрієвої солі кроскармелози (натрієвої солі ефіру карбоксиметилцелюлози з поперечними зшивками), натрій-карбоксиметилцелюлози, сухого кукурудзяного крохмалю, безводного колоїдного кремнезему і їх сумішей. У рамках даного винаходу, зокрема, кращим є застосування натрієвої солі гліколяту крохмалю, кросповідону та, краще, натрієвої солі кросповідону або кроскармелози та колоїдного безводного кремнезему. Найбільш краща суміш натрієвої солі кроскармелози, колоїдного безводного кремнезему та необов'язково кросповідону. Якщо застосовуються зазначені вище розпушувачі, їх кількість від загальної маси таблетки згідно з даним винаходом переважно становить приблизно 0,5-10мас.%, більш краще приблизно 1,5-7,5мас.%. Завдяки найбільш кращій комбінації дезінтегрантів одержувані таблетки мають високу стабільність і забезпечують високу біодоступність водному екстракту листя червоного винограду.

У даному винаході таблетка також містить наповнювач. Звичайно наповнювачі є інертними сполуками, наприклад, оксидами металів і фосфатами або не повністю заміщеним фосфатами. Бажано наповнювачем є кальцій фосфорнокислий двозаміщений. Якщо застосовуються зазначені вище наповнювачі, їх кількість від загальної маси таблетки згідно з даним винаходом переважно становить приблизно 1-10мас.%, більш краще приблизно 2-8мас.%.

Таблетка згідно з даним винаходом також містить як додаткові інгредієнти агенти, що підвищують плинність, або регулятори плинності, а також, змащувальні агенти. До них відносяться в рамках даного винаходу, наприклад, діоксид кремнію, тальк, стеаринова кислота, стеарилфумірат натрію, стеарат магнію та трибегенат гліцерину. Згідно з даним винаходом

краще використовувати стеарат магнію. Якщо застосовуються зазначені вище кращі змащувальні агенти, їх кількість згідно з даним винаходом від загальної маси таблетки бажано становить приблизно 0,1-10мас.%, краще приблизно 0,5-5мас.%, більш краще від 0,6 до 1,5мас.%.

Кращою також є таблетка з плівковим покриттям, у якій плівкове покриття (в) по суті містить

- від 50 до 85мас.%, щонайменше, одного плівкоутворювача,
- від 5 до 10мас.%, щонайменше, одного пластифікатора,
- від 10 до 20мас.%, щонайменше, одного покривного агента, наприклад, тальк, і
- від 0 до 15мас.%, щонайменше, одного пігменту від загальної маси таблетки.

Плівкове покриття таблетки згідно з даним винаходом також може містити один або декілька синтетичних або природних фармацевтично прийнятних пігментів, переважно один або декілька оксидів металів, наприклад, діоксид титану (E 171) і/або червоний оксид заліза (E 172). Якщо застосовуються зазначені вище кращі пігменти, їх кількість згідно з даним винаходом становить від загальної маси таблетки від 0,01 до 0,5мас.%.

Іншим завданням даного винаходу було розробити таблетку з плівковим покриттям для попередження і/або полегшення дискомфорту, пов'язаного з помірною або середньою хронічною венозною недостатністю в нижніх кінцівках, що містить рослинні інгредієнти, які одержують відповідно до контрольованого процесу, що зберігає цілющі властивості рослинних інгредієнтів.

Ще одним завданням даного винаходу було розробити таблетку з плівковим покриттям, ефективну для попередження і/або полегшення дискомфорту, пов'язаного з помірною або середньою хронічною венозною недостатністю в нижніх кінцівках.

Також завданням даного винаходу було розробити таблетку з плівковим покриттям для попередження і/або полегшення дискомфорту, пов'язаного з помірною або середньою хронічною венозною недостатністю в нижніх кінцівках, що включає рослинні інгредієнти та має мінімум побічних ефектів або не має їх, таким чином, безпечну для застосування всередину, високостабільну та зручну для пацієнтів.

Водний екстракт, приготовлений з висушеного листя червоного винограду, характеризується високим вмістом біологічно активних флавоноїдів - від 2 до 20%, переважно від 2 до 10%.

Поняття «суб'єкт, що потребує цього» або «пацієнт», яке застосовується в даному винаході, стосується чоловіка або жінки з ранніми клінічно незначущими стадіями хронічної венозної недостатності (ХВН), починаючи з виявлених стадій I або II за Widmer. Звичайно такими пацієнтами є люди більш старшої вікової групи, у віці від 30 до 80, переважно від 32 до 76 років, середній вік яких становить  $55 \pm 7,7$  років. У

більшості випадків ХВН більш виражена в жінок, ніж у чоловіків.

Для кращого розуміння даного винаходу, далі приводяться приклади. Ці приклади приводяться з метою ілюстрації даного винаходу, а не для якого-небудь обмеження галузі його застосування.

Приклади, що нижче приводяться, є ілюстративними, і спеціаліст у даній галузі може модифікувати окремі умови якщо буде потреба стосовно до окремих композицій. Матеріали, використовувані в тестах, що приводяться нижче, або комерційно доступні, або можуть бути легко приготовлені з комерційно доступних матеріалів фахівцем у даній галузі.

Основу композиції становить водний екстракт листя червоного винограду (*foliae Vitis viniferae* L.). Листя червоного винограду, що є вихідним матеріалом для приготування екстракту, збирають під час оптимального вмісту флавоноїдів. Звичайно цей час збігається зі збиранням винограду. Листя ретельно висушують і подрібнюють. Для екстракції листя ріжуть на шматочки, розмір яких бажано становить від 5 до 10 мм. Для досягнення високого вмісту флавоноїдів екстракцію проводять при підвищеній температурі, переважно при температурі від 60°C до 80°C, впродовж, щонайменше, від 6 до 10 год. Кращим є спосіб, що дозволяє здійснювати повне витягування.

Одержуваний у ході екстракції так називаний рідкий екстракт концентрують шляхом використання прийнятого випарника. Густи екстракт, що одержують на цій стадії, висушують, наприклад, за допомогою камери для вакуумного сушіння або конвеєра для вакуумного сушіння.

Всі або деякі ексципієнти можуть додаватися під час сушіння для полегшення подальшої обробки екстракту. Звичайно в ході висушування можуть вноситися до 10% одного або декількох ексципієнтів.

Краще частину регулятора плинності, наприклад, колоїдного безводного кремнезему, вносити в екстракт під час висушування або перед перемішуванням з іншими компонентами. Переважно одержувана композиція з екстрактом містить від 0,5 до 10мас.%, особливо від 2,5 до 7,5мас.%, і найкраще приблизно 4мас.% колоїдного безводного кремнезему.

Несподівано було виявлено, що таблетки, одержані з екстракту, до якого в ході сушіння додавали частину ексципієнтів, виявили підвищену стабільність.

Найбільш кращою є таблетка з плівковим покриттям, яка містить

від 300 до 500мг, краще від 320 до 400мг, більш краще приблизно від 355 до 380мг висушеного водного екстракту листя червоного винограду (4-6:1) (*extractum vitis viniferae foliae aquosum siccum*), у якому може міститися до 10мас.% регулятора плинності, наприклад, колоїдного безводного кремнезему;

наступні ексципієнти серцевини таблетки:

мікрокристалічна целюлоза, кроскармеллоза натрію, кальцій фосфорнокислий двозаміщений

(безводний), колоїдний кремній (безводний), стеарат магнію та, необов'язково, кросповідон, і плівкове покриття таблетки, що включає:

гіпромелозу, тристеарат гліцерину, діоксид титану (E 171), тальк, червоний оксид заліза (E 172).

Таблетки з плівковим покриттям приготавливають з інгредієнтів, перерахованих у таблицях, що приводяться нижче, А і Б:

Таблиця А

Інгредієнт	Вміст у таблетці з плівковим покриттям (мг/658,000мг)	Функція
<b>Серцевина таблетки</b>		
Висушений водний екстракт <i>Vitis viniferae</i> (4 - 6:1)	360,000	Діючий інгредієнт
Мікрокристалічна целюлоза	219,000	Зв'язувальна речовина, розпушувач
Натрієва сіль кроскармелози	18,000	Розпушувач
Кальцій фосфорнокислий двоаміщений безводний	30,000	Наповнювач
Колоїдний безводний кремнезем	4,000	Регулятор швидкості випресовування, підсилювач розпушувача
Стеарат магнію	9,000	Змашувальний агент
<b>Плівкове покриття таблетки</b>		
Гіпромелоза	11,383	Плівкоутворювач
Тристеарат гліцерину	1,138	Пластифікатор
Діоксид титану (E 171)	0,783	Пігмент
Тальк	3,131	Покривний агент
Червоний оксид заліза (E 172)	1,565	Пігмент

Екстракт змішують із ексципієнтами серцевини таблетки й пресують на прийнятному пресі для таблеток.

Таблиця Б

Інгредієнт	Вміст у таблетці з плівковим покриттям (мг/658,000мг)	Функція
<b>Серцевина таблетки</b>		
Висушений водний екстракт <i>Vitis viniferae</i> (4 - 6:1)	360,000	Діючий інгредієнт
Колоїдний безводний кремнезем	15,000	Зв'язувальна речовина
Мікрокристалічна целюлоза	214,000	Зв'язувальна речовина, розпушувач
Натрієва сіль кроскармелози	18,000	Розпушувач
Кальцій фосфорнокислий двоаміщений безводний	30,000	Наповнювач
Колоїдний безводний кремнезем	6,000	Регулятор плинності, підсилювач розпушувача
Стеарат магнію	9,000	Змашувальний агент
Кросповідон	18,000	Розпушувач
<b>Плівкове покриття таблетки</b>		
Гіпромелоза	11,383	Покривний агент
Тристеарат гліцерину	1,138	Пластифікатор
Діоксид титану (E 171)	0,783	Пігмент
Тальк	3,131	Покривний агент
Червоний оксид заліза (E 172)	1,565	Пігмент

Екстракт змішують з 15,000мг кремнезему в ході процесу висушування, у результаті одержують екстракт, що містить 96мас.% інгредієнтів екстракту та 4мас.% кремнезему.

Одержжану суміш перемішують з ексципієнтами, що залишилися, серцевини таблетки та пресують на придатному пресі для таблеток.

Компресійні сили, необхідні для одержання таблеток із прийнятною міцністю на розрив і, отже, з необхідним індукційним періодом, залежать від форми й розміру застосовуваних штампових інструментів. Кращими є компресійні сили в діапазоні 2-20кН. Більше високі компресійні сили можуть привести до одержання таблеток з уповільненим вивільненням діючої речовини. Більш слабкі компресійні сили можуть привести до одержання механічно нестабільних таблеток. Серцевини таблеток можуть мати різні форми; кращими є сферичні біпланарні або двоопуклі, а також овальні або витягнуті форми.

Розчин для покриття готують шляхом змішування у воді агента для плівкового покриття з барвниками й пластифікатором. Розчин для плівкового покриття наносять на серцевини таблеток, використовуючи придатну ізложницю для покриття.

Кращою формою таблеток є витягнута форма, що полегшує проковтування. У випадку таблетки з плівковим покриттям, що містить 360мг екстракту при зазначеному вище співвідношенні екстракту та ексципієнта, довжина таблетки може бути приблизно 17-18мм при ширині приблизно від 8 до 9мм. Такі таблетки з плівковим покриттям нижче в табл. А називаються «AS 195».

Для посилення кровообігу і/або доставки кисню до нижніх кінцівок композицію варто застосовувати в дозах, що відповідають від 150 до 1000мг екстракту, переважно 300-800мг, найкраще 350-750мг на добу. Загальна добова кількість екстракту може бути представлена в складі від 1 до 3 таблеток з плівковим покриттям. Добову дозу варто застосовувати однократно, краще ранком.

Виражене поліпшення симптомів можна чекати не пізніше ніж через 6 тижнів постійного застосування. Оптимальний результат досягається або підсилюється при більш тривалому застосуванні.

#### Методи

#### Пацієнти

Залучалися чоловіки й жінки у віці 18 років і більше із встановленим діагнозом ХВНІ або ХВН за Widmer, підтвердженням не менше року тому. Супутніх істотних захворювань не було. Не залучалися пацієнти, що застосовують лікарські засоби для полегшення симптомів ХВН впродовж 4 тижнів або що лікувалися теофіліном, діуретиками, серцевими глікозидами, інгібіторами ангіотензинконвертуючого ферменту (АКФ) або антагоністами кальцію впродовж 8 діб до першого дослідження. Компресійний бандаж або супутня терапія при хворобах вен були заборонені під час участі в дослідженні.

#### Схема та методи

Було проведено подвійним сліпим методом рандомізоване із плацебо-контролем перехресне дослідження на основі принципів Гельсінської декларації та Міжнародної конференції з гармонізації сумлінної клінічної практики.

Кожний пацієнт бере участь у дослідженні впродовж 17 тижнів: один тиждень лікарські засоби не приймають (приймають плацебо), потім 6 тижнів займає період лікування (в 1 групі починають приймати AS 195, в 2 групі починають приймати плацебо), впродовж наступних 4 тижнів лікарські засоби не приймають (приймають плацебо) і потім впродовж 6 тижнів триває другий період лікування (в 1 групі приймають плацебо, в 2 групі приймають AS 195).

AS 195 (таблетки з плівковим покриттям, що містять по 360мг сухого екстракту листа червоного винограду) або таблетки плацебо беруть за рандомізованою схемою у вигляді однократної дози, прийнятої ранком. Таблетки обох типів ідентичні за розміром, формою, масою, видом внутрішнього вмісту та смаком.

Для лазерної доплерівської флоуриметрії обладнання було поставлено фірмою LMTB, Берлін, Німеччина (Lasermedizin 12, 1996, сс.163-171). Обладнання являє собою оснащений комп'ютером мобільний блок із частотою генерації лазера 785нм. Лазерний зонд фіксують на внутрішній поверхні щиколотки найбільш ураженої ноги на відстані 3,5см. Для адаптації до кімнатної температури пацієнти сидять впродовж 30хв., потім стоять впродовж 10хв., після чого починають проводити вимірювання (256 точок вимірювань, тривалість вимірювання: приблизно 0,4сек.). Відбите світло поглинається двома діодами в діапазоні частот між 0,2 та 37,2кГц. Дані обробляються за допомогою швидкого перетворення Фур'є. У підсумку забезпечується пропускна здатність частот у діапазоні від 0,2 до 10,0кГц для судин ретикулярного венозного сплетення (більші, переважно теплорегулюючі, судини з діаметром більше 30мкм) і в діапазоні від 10,1 до 37,2кГц для капілярів у підсосочковому венозному сплетенні (поверхневі малі живильні судини діаметром від 6 до 30мкм).

Черезшкірний тиск кисню (птО<sub>2</sub>) вимірюють, використовуючи модифіковані полярографічні електроди Кларка, що містять катоди із благородного металу та аноди зі срібла/хлориду срібла (TCM 3, фірма Radiometer Copenhagen, Branshoj, Данія). Нагрівальний елемент, що примикає до аноду, підтримує температуру тіла 43°C. При цій температурі артеріоли максимально розширені, птО<sub>2</sub> наближується до птО<sub>2</sub> артеріальної крові [World J Surg 12,1988, сс.724-731].

Електрод приєднують до поверхні шкіри за допомогою сполучного кільцевого пристрою, заповненого фізіологічним розчином, на відстані 3,5см від лазерного доплерівського зонда. Для адаптації до кімнатної температури пацієнти сидять впродовж 30 хв., потім стоять впродовж 10хв., після чого починають проводити вимірювання. Вимірювання займають приблизно 15хв. Значення птО<sub>2</sub> виражають у мм ртутного стовпчика (мм.рт.ст.). Нормальні значення для верхньої поверхні ступні пацієнтів, що не мають ХВН, варіюють у діапазоні від 40 до 80мм.рт.ст.

Локальну температуру тіла вимірюють за допомогою терморезистора, що закріплюється

поруч із електродом кисню в області щиколотки. Для мінімізації ефектів шкірної перфузії вимірювання лазерної доплерівської флоуриметрії (ЛДФ) і птО<sub>2</sub> проводять при локальній температурі шкіри в діапазоні від 28 до 32°C.

Окружності ікр і щиколоток вимірювали за допомогою сантиметра. Вимірювання щиколотки проводять у латеральному та медіальному напрямках, ікру заміряють посередині.

Суб'єктивні симптоми ХВН (втомлені важкі ноги, почуття напруженості, почуття поколювання та біль) вимірюють, використовуючи умовну шкалу в 10см по якій 0см означає «зовсім ні», а 10см означає «дуже сильно».

У цілому ефективність лікування оцінюється пацієнтами та дослідниками за 4-бальною умовною шкалою (гарна, задовільна, незадовільна та погана) наприкінці кожного періоду лікування.

Загальна переносимість оцінюється пацієнтами та дослідниками за 4-бальною умовною шкалою (гарна, задовільна, незадовільна та погана). При кожному візиті пацієнтів опитують про самопочуття в загальних термінах.

#### Результати

Сімдесят один пацієнт, жінки й чоловіки, у віці від 32 до 76 років, у яких була виявлена ХВН I та II стадії за Widmer, включені в дослідження. Середній вік ( $\pm$  середньоквадратичне відхилення) становить 55,2 $\pm$ 7,7 років; 55 жінок та 16 чоловіків. Флебологічний статус показує помірний або важкий варикоз в 47 (67,1%), пігментацію в 27 (38,6%), набряк щиколоток в 26 (37,1%) і набряк ніг в 25 (35,7%) пацієнтів. Слабкі ознаки атрофії спостерігали в 13 пацієнтів (18,6%), випадків екземи не було (Таблиця 1).

Таблиця 1. Демографічні показники та вихідний рівень ХВН

	AS 195/плацебо (n=36)	Плацебо/AS 195 (n=35)
Безперервні випадкові величини (середнє значення (область значень, що замірюють))		
Вік (в роках)	66 (32-76)	66 (37-76)
Ріст (см)	168 (150-186)	165 (150-191)
Вага (кг)	76,5 (48-97)	73 (55-120)
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	27,6 (20,6-32,0)	26,7 (20,1-42,5)
Систолічний тиск (мм.рт.ст.)	130 (100-150)	135 (120-140)
Діастолічний тиск (мм.рт.ст.)	80 (60-90)	80 (65-90)
Категорійні змінні (n(%))		
Жінки	24 (66,7)	31 (88,6)
Що курять	4 (11,1)	1 (2,9)
Стадія ХВН		
I стадія	26 (72,2)	23 (65,7)
II стадія	10 (27,8)	12 (34,3)
Флебологічний статус (помірний або важкий)		
Варикоз	26 (72,2)	22 (62,9)
Пігментація	11 (30,6)	17 (48,6)
Атрофія	0 (0,0)	0 (0,0)
Екзема	0 (0,0)	0 (0,0)
Набряк щиколоток	13 (36,1)	14 (40,0)
Набряк нижніх кінцівок	12 (33,3)	14 (40,0)

У пацієнтів, що продовжили брати участь у дослідженні, не було зафіксовано порушень протоколу. Таким чином, всі пацієнти, що залишилися, продовжили дослідження (Fig.1). Виходячи з характеристик пацієнтів, вони були рівномірно розподілені на дві групи (1 група та 2

група), за винятком половової ознаки (12 чоловіків у групі 1, 4 чоловіків у групі 2) (таблиця 1). Вихідні показники для лазерних доплерівських параметрів, черезшкірної оксиметрії та суб'єктивні симптоми зіставляють для групи 1 та групи 2 (таблиця 2). Відповідність становила приблизно 100% в обох серіях лікування.

Таблиця 2. Середні базові показники ( $\pm$  середньоквадратичні відхилення) кожного періоду лікування

	Період 1		Період 2	
	AS 195 (n=36)	Плацебо (n=34)	AS 195 (n=34)	Плацебо (n=36)
Лазерна доплерівська флоуметрія (AU)				
10-37кГц	303,5 (135,2)	333,5 (153,0)	275,4 (126,4)	293,3 (119,9)
< 10 кГц	352,7 (87,7)	370,8 (120,0)	174,7 (77,0)	189,4 (67,6)
Черезшкірна оксиметрія (птО <sub>2</sub> , мм.рт.ст.)				
	32,1 (7,0)	32,3 (6,4)	30,1 (6,2)	30,8 (6,4)
Окружність (см)				
Щиколотка	20,3 (2,2)	20,4 (2,4)	20,2 (2,6)	20,3 (2,2)
Ікра	34,7 (3,1)	34,2 (3,0)	34,0 (3,1)	34,6 (3,2)
Суб'єктивні симптоми (см)				
Втомлені/важкі ноги	4,3 (2,8)	3,7 (2,9)	4,6 (2,9)	5,2 (2,6)
Біль у ногах	4,0 (3,2)	3,2 (3,1)	4,5 (2,7)	4,9 (3,1)
Почуття напруженості	4,5 (2,9)	4,1 (2,8)	4,5 (2,6)	5,1 (2,5)
Почуття поколювання	3,3 (3,1)	2,7 (2,9)	3,7 (2,6)	4,2 (2,8)

Результати вимірювань методом лазерної доплерівської флоуметрії при частоті 10-37кГц були вибрані як основна кінцева точка. Ці частоти розглядають як такі, що визначаються числом еритроцитів та їх рухом (швидкістю потоку) у капілярах верхнього шару шкіри ніг. Через 6 тижнів лазерні доплерівські частоти (10-37кГц) зросли в групі, у якій приймали AS 195 (плюс 241,8 $\pm$ 18,7 AU), але знизилися в групі, у якій приймали плацебо (мінус 41,0 $\pm$ 18,7 AU,  $p < 0,0001$ ) (таблиця 4). Цей ефект спостерігають через три тижні після початку лікування ( $p < 0,0001$ ) (таблиця 3, Фіг.2).

Таблиця 3. Середнє відхилення ( $\pm$ SEM) від базової лінії, пристосоване для періодичних ефектів, 95 % довірчий інтервал для зіставлення лікувань і значення  $p$  через 3 тижні застосування 360 мг AS 195 або плацебо

	Лікування		Зіставлення лікувань		
	AS 195 (n=70)	Плацебо (n=70)	Різниця (n=70)	Довірчий інтервал (n=70)	$p$ значення
Через 3 тижні					
Лазерна доплерівська флоуметрія (AU)					
10-37 кГц	132,2 (11,9)	-28,2 (11,9)	160,5	від 127,0 до 194,0	< 0,0001
< 10 кГц	-3,7 (9,2)	-99,9 (9,2)	96,2	від 70,2 до 122,2	< 0,0001
Черезшкірна оксиметрія (мм.рт.ст.)	0,62 (0,97)	-3,84 (0,97)	4,46	від 1,72 до 7,20	0,0018
Окружність (см)					
Щиколотки	-0,19 (0,09)	0,21 (0,09)	-0,40	від -0,65 до -0,15	0,0025
Ікри	-0,24 (0,04)	0,04 (0,04)	-0,28	від -0,40 до -0,17	< 0,0001
Суб'єктивні симптоми					
Втомлені/важкі ноги	-0,94 (0,25)	0,21 (0,25)	-0,73	від -1,42 до -0,04	0,0396
Біль у ногах	-1,17 (0,23)	-0,24 (0,23)	-0,94	від -1,59 до -0,28	0,0061
Почуття напруженості	-1,00 (0,24)	-0,52 (0,24)	-0,49	від -1,17 до 0,19	0,1588
Почуття поколювання	-0,99 (0,26)	-0,20 (0,26)	-0,79	від -1,52 до -0,06	0,0335

Таблиця 4. Середнє відхилення ( $\pm$ SEM) від базової лінії, пристосоване для періодичних ефектів, 95 % довірчий інтервал для зіставлення лікувань і значення  $p$  через 6 тижнів застосування 360 мг AS 195 або плацебо

	Лікування		Зіставлення лікувань		
	AS 195 (n=70)	Плацебо (n=70)	Різниця (n=70)	Довірчий інтервал (n=70)	$p$ значення
Через 6 тижнів					
Лазерна доплерівська флоуметрія (AU)					
10-37 кГц	241,8 (18,7)	-41,0 (18,7)	282,8	від 229,9 до 335,7	< 0,0001
< 10 кГц	57,0 (12,4)	-107,7 (12,4)	164,7	від 129,7 до 199,7	< 0,0001
Черезшкірна оксиметрія (мм.рт.ст.)	1,35 (0,97)	-7,27 (0,97)	8,63	від 5,88 до 11,38	< 0,0001
Окружність (см)					
Щиколотки	-0,39 (0,09)	0,29 (0,09)	-0,68	від -0,94 до -0,43	< 0,0001
Ікри	-0,54 (0,05)	0,14 (0,05)	-0,68	від -0,83 до -0,53	< 0,0001
Суб'єктивні симптоми					
Втомлені/важкі ноги	-0,78 (0,33)	-0,94 (0,33)	0,16	від -0,76 до 1,09	0,7285
Біль у ногах	-0,76 (0,35)	-0,86 (0,35)	0,10	від -0,88 до 1,09	0,8323
Почуття напруженості	-0,96 (0,35)	-1,40 (0,35)	0,44	від -0,46 до 1,44	0,3819
Почуття поколювання	-0,55 (0,30)	-0,66 (0,30)	0,11	від -0,75 до 0,96	0,8044

Вимірювання лазерного доплерівського потоку в діапазоні частот нижче 10кГц проводять для визначення числа еритроцитів та їх пересування (швидкість течії) у капілярах у більш глибокому, переважно теплорегулюючому, шарі шкіри ніг. Через 6 тижнів лазерні доплерівські частоти, що лежать нижче 10кГц, зростають у групі, у якій приймають AS 195 (плюс 57,0 $\pm$ 12,4 AU), і знижуються в групі, у якій приймають плацебо (мінус 107,7 $\pm$ 12,4 AU,  $p < 0,0001$ ) (таблиця 4). Ймовірно, цей ефект залежить від кліматичних умов під час періоду лікування. При помірній температурі під час дослідження (квітень/травень) лазерні доплерівські вимірювання (<10кГц) залишаються незмінними в групі, у якій приймають AS 195, після падіння напруги при включенні до номінальної робочої напруги, у той час як вимірювання в групі, у якій приймають плацебо, стають нижче ( $p < 0,0001$ ). При підвищеній температурі (липень/серпень) лазерні доплерівські вимірювання (<10кГц) зростають у групі, у якій приймають AS 195, і залишаються постійними в групі, у якій приймають плацебо ( $p < 0,0001$ ).

Черезшкірний тиск кисню зростає в групі AS 195 (плюс 1,35 $\pm$ 0,97мм.рт.ст.), але знижується в групі плацебо (мінус 7,27 $\pm$ 0,97мм.рт.ст.,  $p < 0,0001$ ). Це спостереження підтверджувалося в обидва періоди лікування й, отже, могло точно відповідати лазерному доплерівському потоку в живильному поверхневому шарі шкіри (тобто 10-37кГц) (таблиця 3,4, Фіг.3).

Статистично достовірне й клінічно значиме зниження окружності щиколотки (через 3 тижні: AS 195: мінус 0,19 $\pm$ 0,09см, плацебо: плюс 0,21 $\pm$ 0,09см,  $p = 0,0025$ ) і окружності ікри (через 3 тижні: AS 195: мінус 0,24 $\pm$ 0,04см, плацебо: плюс 0,04 $\pm$ 0,04см,  $p = 0,0001$ ) свідчать про початок дії по закінченні 3 тижнів після початку лікування

(таблиця 3). Цей ефект стає більш вираженим по закінченні 6 тижнів (AS 195, щиколотка: мінус  $0,39 \pm 0,09$  см, ікра: мінус  $0,54 \pm 0,05$ ; плацебо, щиколотка: плюс  $0,29 \pm 0,09$  см, ікра: плюс  $0,14 \pm 0,05$  см,  $p < 0,0001$ ) (таблиця 4).

Не було достовірних змін прояву суб'єктивних симптомів, що стосуються ХВН, через 6 тижнів лікування. Цей результат узгоджується з результатом попереднього дослідження, у якому прояв суб'єктивних симптомів, що вимірювалися за візуальною шкалою, знизився тільки після більш тривалого лікування (12 тижнів).

Побічні ефекти в даному дослідженні спостерігали рідко. У тринадцяти із 71 пацієнтів спостерігалися побічні ефекти, щонайменше, один раз; з них 12 пацієнтів відзначали початок прояву побічних ефектів, хоча їх лікували плацебо, і один на фоні лікування AS 195 (помірний прояв бронхіту, що за оцінкою експериментатора не пов'язаний з лікарським засобом). Пацієнта, що помер від серцевого нападу, лікували плацебо (у цьому дослідженні він ніколи не одержував AS 195). За оцінкою всіх пацієнтів загальна переносимість була гарною або задовільною. Лабораторні параметри в ході дослідження не змінювалися.

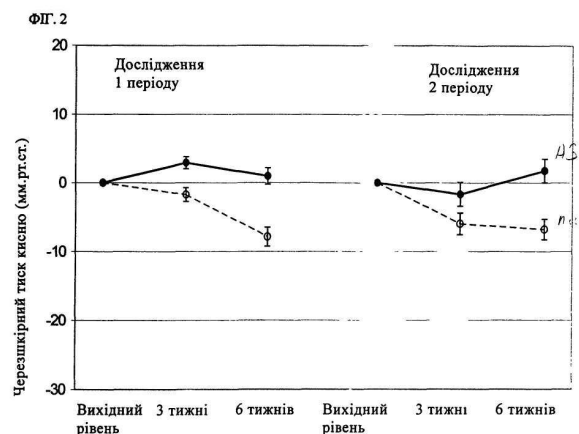
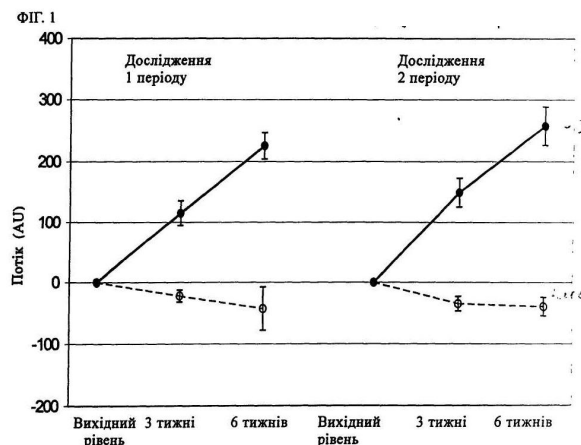
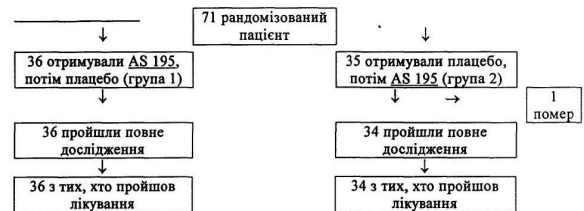
#### Обговорення

У попередньому дослідженні було показано [WO 01/28363], що екстракт AS 195, який одержаний з листя червоного винограду, знижує набряклість ніг, зменшує окружність ікр, а також поліпшує суб'єктивні симптоми, пов'язані з хронічною венозною недостатністю, у пацієнтів, що приймали цей екстракт раз на добу впродовж 12 тижнів<sup>7</sup>. Дане дослідження було проведено для одержання додаткової інформації про механізм, що лежить в основі дії, у зв'язку з чим була досліджена мікроциркуляція, що є клінічно значимим сурогатним параметром, пов'язаним із проблемами ХВН ніг. Дане дослідження є першим, що виконане на пацієнтах із ХВН та яке націлене на вивчення окрім зниження набряклості ніг також на клінічно значимі прояви, пов'язані з лікуванням екстрактом листя червоного винограду. Знижений венозний дренаж виникає в результаті ослабленої шкірної мікроциркуляції з трофічними ураженнями шкіри. Якщо не лікувати ХВН, такий стан може привести навіть до венозних виразок ніг. Лазерна доплерівська флоуметрія, що використовувалася в даному винаході, є інформативним і чутливим методом для точного визначення результатів лікування, які можуть бути пов'язані із суб'єктивно оцінюваним зниженням симптомів захворювання через три місяці лікування.

Отримані результати відповідають відомим клінічним властивостям AS 195, і привносять нові дані, що стосуються початку дії. Об'єм ноги, що є об'єктивним параметром, знижується, що клінічно значимо та статистично вірогідно після 6 тижнів лікування. Такий же результат був опублікований раніше при використанні екстракту насіння кінського каштана [Lancet 347, 1996, сс.292-294] і рокитника (*Ruscus aculeatus* L.) [Drug Res 52, 2002, сс.243-250].

У даному дослідженні було показано, що параметри лазерної доплерівської флоуметрії, окружності щиколотки та ікри, а також черешкірний тиск кисню змінювалися після 3 тижнів лікування. І, навпаки, суб'єктивні симптоми ХВН, що оцінювалися візуально, істотно не відрізнялися від плацебо після 6 тижнів лікування, на відміну від попереднього дослідження. Потрібна тривалість лікування в 12 тижнів для відчутного зниження прояву суб'єктивних симптомів ХВН.

Представлені результати свідчать про велику роль екстракту листя червоного винограду в попередженні прогресування ХВН і появи трофічних шкірних уражень, а також його здатності навіть попереджати або припиняти перехід від клінічно незначущих ранніх стадій ХВН до стадії І ХВН.



ФІГ. 3