

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034370**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.01.31

(21) Номер заявки
201692438

(22) Дата подачи заявки
2015.05.22

(51) Int. Cl. **A61K 36/87** (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 39/00 (2006.01)

(54) ПЕРОРАЛЬНАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ СИСТЕМНЫХ СИМПТОМОВ, ВКЛЮЧАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ХОЛОДУ

(31) **2014-108649**

(32) **2014.05.27**

(33) **JP**

(43) **2017.10.31**

(86) **PCT/EP2015/061453**

(87) **WO 2015/181096 2015.12.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ССП КО. ЛТД (JP)

(72) Изобретатель:
**Матсуура Кентаро, Кавасэ Итиро,
Савамура Атсуси (DE)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В.,
Веселицкий М.Б., Белоусов Ю.В.,
Каксис Р.А., Куликов А.В., Кузнецова
Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В.
(RU)**

(56) ARIGA TOSHIAKI: "The antioxidative function, preventive action on disease and utilization of proanthocyanidins", BIOFACTORS, vol. 21, no. 1-4, 2004, pages 197-201, XP008089766, ISSN: 0951-6433 the whole document

SOPHIE LAFAY ET AL.: "Grape extract improves antioxidant status and physical performance in elite male athletes", JOURNAL OF SPORTS SCIENCE & MEDICINE, vol. 8, no. 3, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 468-480, XP55197444, ISSN: 1303-2968 the whole document

WO-A1-2004058227

EP-A1-1550452

SCHAEFER ECKHARD ET AL.: "Oedema protective properties of the red vine leaf extract AS 195 (Folia vitis viniferae) in the treatment of chronic venous insufficiency. A 6-week observational clinical trial.", ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG 2003, vol. 53, no. 4, 2003, pages 243-246, XP001539734, ISSN: 0004-4172 the whole document

(57) В патенте описана пероральная композиция, которая может улучшать системные симптомы, такие как чувствительность к холоду. Пероральная композиция включает в качестве эффективного компонента экстракт листьев красного винограда для улучшения симптома, выбранного из группы, включающей чувствительность к холоду, общее утомление, общую слабость и "застывшие" плечи или ригидность затылка.

B1

034370

034370

B1

Область техники

Изобретение относится к пероральной композиции для улучшения системных симптомов, таких как чувствительность к холоду.

Предпосылки создания настоящего изобретения

Чувствительность к холоду сопровождается не только симптомом холодных рук и ног, но также системными симптомами, такими как головные боли и "застывшие" плечи. Несмотря на то, что для преодоления или лечения чувствительности к холоду предлагаются лечебные ванны, диета, физические упражнения и сон, до сих пор достигался лишь недостаточный эффект. Для лечения системных симптомов, таких как общее утомление и общая слабость, используют также витаминные препараты, лекарственные препараты растительного происхождения и тому подобные, наряду с лечением сном и диетотерапией. Однако трудно сказать, чтобы достигался удовлетворительный эффект. Для лечения "застывших" плечей или ригидности затылка используют также лечебные ванны, диету, массаж, противовоспалительные агенты, витаминные препараты и лекарственные препараты растительного происхождения. Однако противовоспалительные агенты оказывают побочное действие, такое как повреждение желудка, а другие меры также не дают удовлетворительного результата.

В то же время стало известно, что экстракт листьев красного винограда улучшает отек ног и симптомы, связанные с отеком ног, например, ощущение слабости, вялости, утомления, напряжения, жара и кожного зуда, а на рынок был выпущен лекарственный препарат (торговое название Antisfax фирмы SSP Co, Ltd.). Однако этот препарат ограничен для применения при лечении отека ног и симптомов ног по его показаниям и применению, и кроме того его действие на системные симптомы вообще не известно.

Документ предшествующего уровня техники: [Непатентный документ 1] Инструкция по применению препарата Antisfax, (фирмы SSP Co, Ltd.).

Краткое описание настоящего изобретения

В объекте настоящего изобретения предлагается композиция для безопасного и эффективного улучшения системных симптомов, таких как чувствительность к холоду, общее утомление, общая слабость и "застывшие" плечи или ригидность затылка.

В связи с этим, авторы настоящего изобретения вводили перорально экстракт листьев красного винограда пациентам, у которых наблюдались венозный возврат средней тяжести с отеком ног (например, в задней части голени и голеностопе) и ощущения слабости, вялости, напряжения и боли, связанной с отеком ног, при этом авторами неожиданно было установлено, что согласно настоящему изобретению можно улучшить не только отек ног, но и чувствительность к холоду, общее утомление, общую слабость и "застывшие" плечи и ригидность затылка.

Соответственно, предлагаются следующие изобретения 1-8.

1. Пероральная композиция, включающая экстракт листьев красного винограда в качестве эффективного компонента для улучшения симптома, выбранного из группы, включающей чувствительность к холоду, общее утомление, общую слабость и "застывшие" плечи или ригидность затылка. 2. Пероральная композиция по указанному выше п.1, причем экстракт листьев красного винограда представляет собой экстракт, который получают при экстракции водой листьев красного винограда, содержащих 0,2 мас.% или более антоциана и 4 мас.% или более общих полифенолов. 3. Пероральная композиция по указанному выше п.1 или 2, где экстракт листьев красного винограда содержит от 2 до 25 мас.% общих флавоноидов. 4. Пероральная композиция по любому из указанных выше пп.1-3, где композицию вводят в дозе от 80 до 1000 мг в сутки в расчете на содержание твердых веществ в экстракте листьев красного винограда. 5. Пероральная композиция по любому из указанных выше пп.1-4, где композицию вводят один раз в сутки. 6. Пероральная композиция по любому из указанных выше пп.1-5, где экстракт листьев красного винограда представляет собой смесь, содержащую следующие компоненты: экстракт листьев красного винограда (содержание твердых веществ): диоксид кремния: сироп глюкозы (в виде сухой глюкозы) = 80:3:17 (массовое соотношение). 7. Пероральная композиция по любому из указанных выше пп.1-6, где композицию используют как лекарственный препарат. 8. Пероральная композиция по любому из указанных выше пп.1-6, где композицию используют как продукт диетического питания.

При пероральном введении композиции по настоящему изобретению, например, один раз в сутки, наблюдается улучшение субъективных симптомов, то есть системных симптомов, таких как чувствительность к холоду, общее утомление, общая слабость и "застывшие" плечи и ригидность затылка.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 представлена диаграмма эффекта улучшения чувствительности к холоду. На фиг. 2 представлена диаграмма эффекта улучшения общего утомления. На фиг. 3 представлена диаграмма эффекта улучшения общей слабости. На фиг. 4 представлена диаграмма эффекта улучшения "застывших" плечей или ригидности затылка.

Подробное описание настоящего изобретения

Эффективным компонентом пероральной композиции для улучшения системных симптомов по настоящему изобретению является экстракт листьев красного винограда. Листья красного винограда, которые используются в качестве сырья, предназначенного для экстракции, называются также "краситель", который представляет собой лист винограда (*vitis vinifera* LINNE), включающий черно-синий перикар-

пий и красную свежую мякоть. Можно использовать любой лист красного винограда независимо от сорта винограда.

Концентрация различных соединений полифенола в листе красного винограда и их структура зависят от различных физиологических факторов окружающей среды в местах роста растений. В настоящем изобретении в качестве исходного материала предпочтительно использовать лист красного винограда, содержащий 0,2 мас.% или более антоциана и 4 мас.% или более общих полифенолов. В данном случае антоциан включает антоцианидин и его гликозид, а именно антоцианин. Общие полифенолы также являются общим названием различных типов полифенолов. Листья красного винограда с такими характеристиками являются листьями красного винограда, собранными в тот период, когда содержание флавоноидов достигает оптимального уровня, и таким образом листья красного винограда в основном собирают в сезон, близкий к сбору урожая винограда. Предпочтительно также использовать лист красного винограда длиной 15 см или менее и шириной 12 см или менее. Листья красного винограда предпочтительно сушат и измельчают перед использованием. Листья, предназначенные для экстракции, предпочтительно разрезают на части длиной 19 мм.

Экстракт листьев красного винограда, используемый в настоящем изобретении, предпочтительно представляет собой водный экстракт листьев красного винограда и более предпочтительно экстракт, полученный при экстракции листьев красного винограда водой.

Для достижения высокого выхода флавоноидов экстракцию проводят при температуре в интервале предпочтительно от 60 до 80°C в течение по крайней мере от 6 ч до 10 ч с использованием очищенной воды. Метод экстракции предпочтительно представляет собой исчерпывающее фильтрование через адсорбирующий слой. В этом случае, так называемый жидкий экстракт, полученный в процессе экстракции, можно использовать напрямую для получения жидкой лекарственной формы.

Для получения более концентрированного экстракта, предпочтительно удалить по крайней мере часть растворителя с использованием соответствующего испарителя. Концентрированный экстракт получают в ходе его нагревания и при повышенном давлении для проведения стерилизации, предпочтительно при температуре от 120 до 150°C в течение от 1 до 30 с и более предпочтительно при температуре от 140 до 145°C в течение от 2 до 5 с. Полученный в этом процессе концентрированный экстракт также можно использовать напрямую для получения жидкой лекарственной формы.

Для получения твердой лекарственной формы концентрированный экстракт высушивают с использованием, например, вакуум-сушильного шкафа или конвейера для вакуумной сушки. Для упрощения последующей обработки в экстракт в процессе сушки можно добавлять эксципиент. Примеры таких эксципиентов могут включать один или более типов, выбранных из диоксида кремния, мальтодекстрина, сиропа глюкозы, целлюлозы и т.п. В настоящем изобретении предпочтительно использовать один или два типа, выбранных из диоксида кремния и сиропа глюкозы. Количество добавленного эксципиента особо не ограничивается, но предпочтительно добавлять 3 мас.% диоксида кремния и 17% сиропа глюкозы (в виде сухого продукта) в расчете на 80 мас.% экстракта листьев красного винограда (содержание твердых веществ) в составе смеси экстракта листьев красного винограда (в данном контексте смесь экстракта листьев красного винограда).

Экстракт листьев красного винограда по настоящему изобретению представляет собой экстракт, содержащий общий флавоноид (в виде кверцетин-3-О-β-D-глюкуронида) в количестве предпочтительно от 2 до 25 мас.%, более предпочтительно от 2,5 до 12,5 мас.% и даже более предпочтительно от 2,75 до 8,25 мас.% в расчете на массу очищенного экстракта листьев красного винограда (содержание твердых веществ). Что касается содержания этого общего флавоноида в экстракте листьев красного винограда, содержащем смесь экстракта листьев красного винограда (твердое вещество, содержащее 80 мас.% (содержание твердого вещества) экстракта листьев красного винограда, 3 мас.% диоксида кремния и 17 мас.% сиропа глюкозы (в виде сухого продукта)), то используют экстракт листьев красного винограда, содержащий от 1,6 до 20 мас.%, предпочтительно от 2 до 10 мас.% и более предпочтительно от 2,2 до 6,6 мас.% общего флавоноида (кверцетин-3-О-β-D-глюкуронид).

Доза экстракта листьев красного винограда, используемая для улучшения системных симптомов по настоящему изобретению, обычно находится в интервале от 64 до 800 мг, предпочтительно от 240 до 640 мг, более предпочтительно от 280 до 600 мг и даже еще более предпочтительно 360 мг (в расчете на экстракт листьев красного винограда (содержание твердых веществ)) в сутки для одного взрослого субъекта.

Доза смеси экстракта листьев красного винограда обычно находится в интервале от 80 до 1000 мг, предпочтительно от 300 до 800 мг, более предпочтительно от 350 до 750 мг, еще более предпочтительно 450 мг (в расчете на смесь экстракта листьев красного винограда) в сутки для одного взрослого субъекта.

Пероральную композицию для улучшения системных симптомов по настоящему изобретению вводят пероральным способом. Композицию вводят предпочтительно один раз в сутки. Более предпочтительно композицию вводят один раз в сутки утром, прежде всего перед завтраком. Подбор количества активного компонента может зависеть от возраста, массы тела и проявляемых симптомов. Композиция по настоящему изобретению может содержать другие активные компоненты кроме указанного выше экс-

тракта листьев красного винограда.

Пероральную композицию для улучшения системных симптомов можно использовать для получения различных типов препаратов для перорального введения, например, таблеток, гранул, мелкодисперсных гранул, порошка, капсул, капсуловидных таблеток, мягких капсул, пилюль, полостной жидкости, напитка, желе, сиропа, сухого сиропа, жевательного агента, пастилок, шипучих таблеток, капель, суспензии и распадающихся в полости рта таблеток. Эти лекарственные формы можно получить стандартным методом. Кроме указанных выше ингредиентов в эти препараты при необходимости можно добавлять любой эксципиент, который обычно используется в данной области фармацевтики. Более того, композицию можно перерабатывать в указанные выше препараты после получения из нее микрочастиц, таких как микрокапсулы, нанокапсулы, микросферы, наносферы, рибосомы или т.п.

Экстракт листьев красного винограда можно перерабатывать в лекарственную форму, такую как индивидуальная гранула, многослойная гранула, многослойная таблетка или таблетка с сухим покрытием, таблетка из различных гранул, микрокапсула и т.п. Экстракт листьев красного винограда можно также перерабатывать в лекарственные формы, включающие препараты с покрытием, такие как таблетка с сахарной оболочкой, таблетка с пленочным покрытием или гранула с покрытием, аналогичным способом, как описано для лекарственных форм, таких как жевательная таблетка, распадающаяся в ротовой полости таблетка, матричная таблетка, шипучая таблетка, агент для улучшения измельчения и форма в виде твердого раствора. Эти методы можно комбинировать. Более того характеристики пероральной композиции по настоящему изобретению можно модифицировать для улучшения стабильности, способности высвобождения активного агента, долгосрочного действия, распадаемости, растворимости, способности к маскированию неприятного вкуса, и дозировки и эти характеристики можно контролировать при добавлении добавок, известных в данной области техники.

Пероральную лекарственную форму композиции по настоящему изобретению можно получить с использованием стандартных фармацевтических и пищевых добавок, например, таких как эксципиент, связующий агент, дезинтегрирующий агент, смазывающий агент, агент для покрытия, агент для сахарного покрытия, пластификатор, противовспенивающий агент, полирующий агент, порообразующий агент, антистатик, осушитель, ПАВ, повышающий растворимость агент, буферное вещество, противовоспалительный агент, солюбилизатор, растворитель, разбавитель, стабилизатор, эмульгатор, суспензия, суспендирующий агент, диспергирующий агент, регулятор тоничности, адсорбент, восстановитель, антиоксидант, увлажнитель, регулятор влажности, наполнитель, удешевляющая добавка, адгезив, загуститель, умягчитель, регулятор pH, антисептик, консерватор, подсластитель, корректирующее вещество, охлаждающий, вкусовые добавки, отдушка, ароматизатор и краситель, которые добавляют к эффективному компоненту стандартными методами. Примеры этих добавок описаны в справочнике фармацевтических эксципиентов Японии (Japanese Pharmaceutical Excipients Directory 2007, под ред. International Pharmaceutical Excipients Council Japan, YAKUJI NIPPO LIMITED) и в спецификациях и стандартах пищевых добавок Японии (JAPANS SPECIFICATIONS AND STANDARDS FOR FOOD ADDITIVES 8-ое изд. (Japan Food Additives Association)).

Композиция может дополнительно содержать другие компоненты. Эти другие компоненты особо не ограничены при условии, что они одобрены для конечных лекарственных форм, таких как напитки и пищевые продукты, а также медицинские препараты, и их можно вводить перорально.

Если композицию по настоящему изобретению вводят пероральным способом, пероральную композицию для улучшения системных симптомов по настоящему изобретению можно использовать в качестве композиций для продуктов лечебного питания или композиций для медицинских препаратов, которые могут улучшить системные субъективные симптомы, такие как чувствительность к холоду, общее утомление, общая слабость и "застывшие" плечи и ригидность затылка.

Примеры

Настоящее изобретение описано более подробно в разделе Примеры. Однако эти примеры не ограничивают объем настоящего изобретения.

Пример 1. Получение агента для капсул.

Следующие компоненты получали стандартным методом в виде порошкового наполнителя и им заполняли капсулы в количестве по 247 мг.

Смесь экстракта листьев красного винограда	4500 г
Кукурузный крахмал	168 г
Тальк	168 г
Неуплотненная безводная кремниевая кислота	52 г
Стеарат магния	52 г

(Смесь экстракта листьев красного винограда - водный экстракт листьев красного винограда (содержание твердых веществ): диоксид кремния: сироп глюкозы (в виде сухой глюкозы)=80:3:17 массовое соотношение)

Пример испытаний 1 (субъекты).

Всего 50 субъектов, включая 10 взрослых мужчин и 40 взрослых женщин, возраст которых составлял от 20 лет и у которых наблюдались симптомы, включающие чувствительность к холоду (холодные руки и ноги), общее утомление, общая слабость и "застывшие" плечи и ригидность затылка, наряду со случаями, когда каждый симптом связан с отеком ног.

Способ.

С использованием агента для капсул, полученных в примере 1, каждому субъекту вводили по две капсулы утром один раз в сутки в течение 12 недель. Эффект улучшения каждого симптома в 37 примерах чувствительности к холоду, 44 примерах общего утомления, 39 примерах общей слабости, 46 примерах "застывших" плечей или ригидности затылка, определяли по результатам анкетирования. Анкетирование проводили с использованием следующих методов. С использованием метода анкетирования оценивали анамнез и подтверждали состояние субъекта перед приемом лекарственного препарата. Состояние каждого субъекта через 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 6 недель, 9 недель и 12 недель после начала приема лекарственного средства, то есть состояние в общее время В (различных периодов времени) оценивали с использованием метода анкетирования с целью оценки ощущений при использовании исследуемого препарата для каждого симптома после приема исследуемого препарата с начала приема. Согласно методу анкетирования оценку проводили по 4-х бальной системе: 1 - "проявляется часто", 2 - "проявляется редко", 3 - "проявляется иногда" и 4 - "не проявляется", в соответствии с каждым из следующих вопросов в анкете: например, "У вас проявлялся симптом отека ног?", "У вас проявлялся симптом общего утомления?" и "У вас проявлялся симптом чувствительности к холоду?". Определение каждого балла необязательно изменяли в соответствии с предметом вопроса, например, "проявляется часто" заменяли на "высокая чувствительность к холоду" и "высокая ригидность". Для оценки исследуемого препарата в отношении других симптомов проводили опрос с использованием метода информационного листа участника испытаний после приема препарата. Более того, например, с использованием дневника пациента регистрировали заболевания и повреждения, которые проявлялись в период приема исследуемого препарата, отмечали также следующие действия: проводили или не проводили определенное лечение, вводили или не вводили определенные лекарственные средства, забывали или не забывали пациенты принимать исследуемый препарат и принимали или не принимали пациенты исследуемое средства дополнительно.

Результаты.

Результаты представлены на фиг. 1-4. Как явно следует из представленных на фиг. 1-4 данных, при введении экстракта листьев красного винограда наблюдается значительный эффект улучшения всех симптомов чувствительности к холоду, общего утомления, общей слабости и "застывшие" плечи и ригидности затылка.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение пероральной композиции, включающей экстракт листьев красного винограда в качестве эффективного компонента средства от симптома, выбранного из группы, включающей чувствительность к холоду, общее утомление, общую слабость и "застывшие" плечи или ригидность затылка.

2. Применение по п.1, где экстракт листьев красного винограда представляет собой экстракт, который получают при экстракции водой листьев красного винограда, содержащих 0,2 мас.% или более антоциана и 4 мас.% или более общих полифенолов.

3. Применение по п.1 или 2, где экстракт листьев красного винограда содержит от 2 до 25 мас.% общих флавоноидов в расчете на содержание твердых веществ.

4. Применение по любому из пп.1-3, где экстракт листьев красного винограда представляет собой смесь, содержащую экстракт листьев красного винограда (содержание твердых веществ) : диоксид кремния : сироп глюкозы (в виде сухой глюкозы) = 80:3:17 (массовое соотношение).

5. Применение по любому из пп.1-4, где композицию используют как лекарственный препарат.

6. Применение по любому из пп.1-4, где композицию используют как продукт диетического питания.

7. Способ лечения или профилактики симптома, выбранного из группы, включающей чувствительность к холоду, общее утомление, общую слабость и "застывшие" плечи или ригидность затылка, включающий введение пациенту пероральной композиции, включающей экстракт листьев красного винограда в качестве эффективного компонента, в дозе от 80 до 1000 мг в сутки в расчете на содержание твердых веществ в экстракте листьев красного винограда.

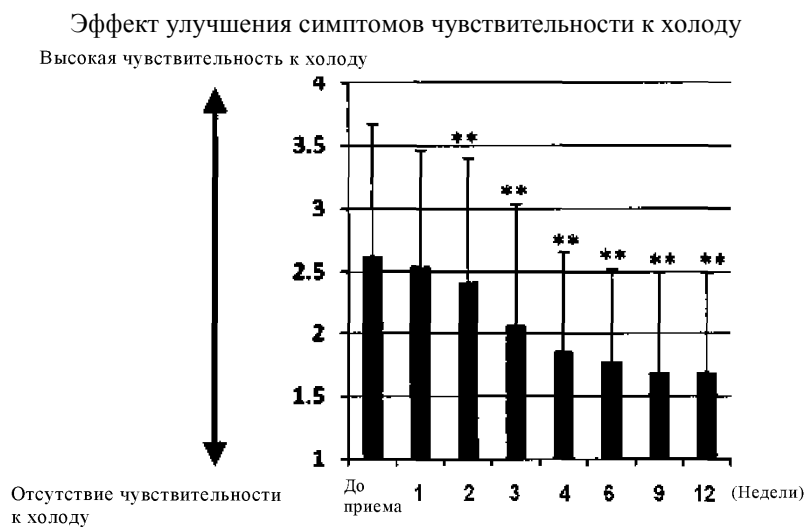
8. Способ по п.7, где экстракт листьев красного винограда представляет собой экстракт, который получают при экстракции водой листьев красного винограда, содержащих 0,2 мас.% или более антоциана и 4 мас.% или более общих полифенолов.

9. Способ по п.7 или 8, где экстракт листьев красного винограда содержит от 2 до 25 мас.% общих флавоноидов в расчете на содержание твердых веществ.

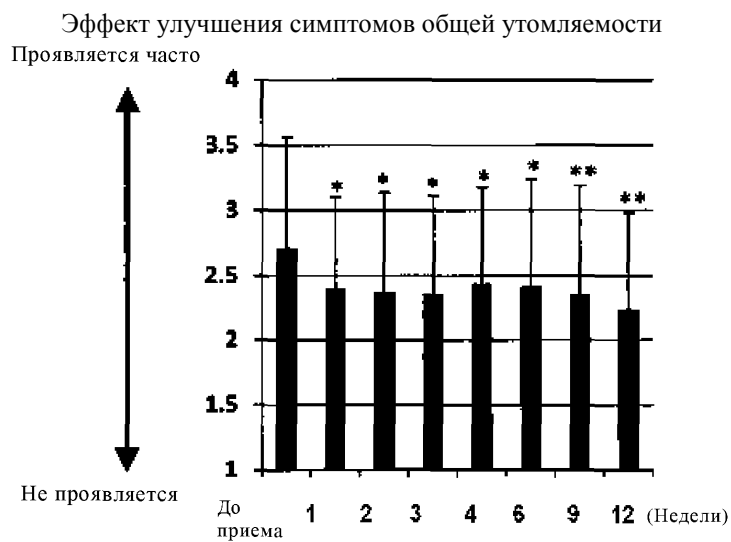
10. Способ по любому из пп.7-9, где композицию вводят один раз в сутки.

11. Способ по любому из пп.7-10, где экстракт листьев красного винограда представляет собой

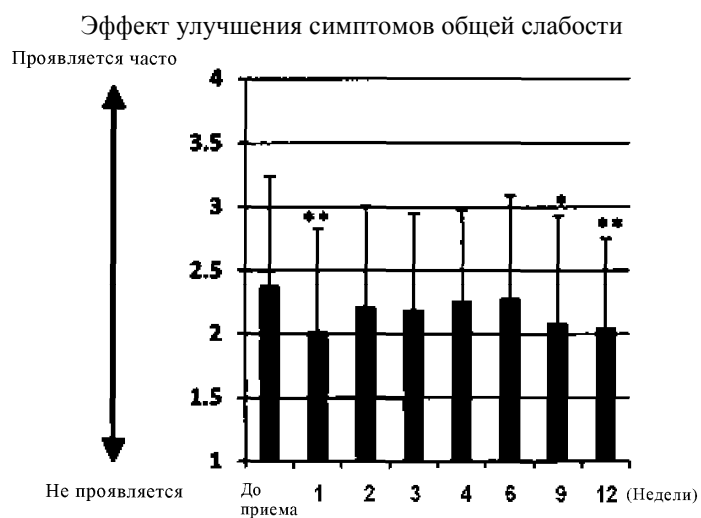
смесь, содержащую экстракт листьев красного винограда (содержание твердых веществ) : диоксид кремния : сироп глюкозы (в виде сухой глюкозы) = 80:3:17 (массовое соотношение).



Фиг. 1



Фиг. 2

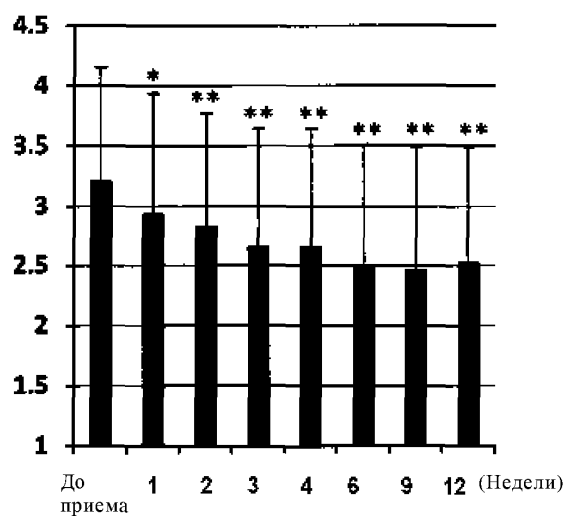


Фиг. 3

Улучшение симптомов "застывшие" плечи или ригидности затылка

Высокая
жесткость

Отсутствие
жесткости



Фиг. 4

