

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036999**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.01.25

(21) Номер заявки
201790350

(22) Дата подачи заявки
2015.07.21

(51) Int. Cl. **A61K 36/87** (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)

(54) ВОДОРАСТВОРИМЫЙ ГРАНУЛИРОВАННЫЙ ПРОДУКТ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПИТЬЕВОГО РАСТВОРА

(31) **202014006415.6**

(32) **2014.08.12**

(33) **DE**

(43) **2017.07.31**

(86) **PCT/EP2015/066659**

(87) **WO 2016/023714 2016.02.18**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЗАНОФИ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД
ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Зауэрланд Зандра, Хайгенхаузер
Зонья, Шойринг Уве, Тимм Оливер
(DE)**

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

(56) **JP-A-2005052085
EP-A2-2322158
EP-A1-1550450**

(57) Изобретение относится к водорастворимому гранулированному продукту для получения питьевого раствора, особенно пригодному для предотвращения или лечения заболеваний или состояний, связанных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей от легкой до умеренной степени тяжести, который состоит из концентрированного экстракта листьев красного винограда, водорастворимого носителя, подкислителя, регулирующего текучесть средства, содержащего коллоидный диоксид кремния, и подсластителя, где водорастворимый носитель представляет собой мальтодекстрин и где гранулированный продукт содержит от 45 до 60 мас.% экстракта листьев красного винограда, а весовое соотношение между высушенным водным экстрактом листьев красного винограда и мальтодекстрином составляет 1,0:1,0, а также к готовому к применению набору, включающему одно или несколько запечатанных саше, которые содержат от 500 до 1000 мг предлагаемого в изобретении гранулированного продукта вместе с инструкцией по применению.

B1**036999****036999****B1**

Приоритетная заявка

Полное описание лежащей в основе заявки на изобретение DE 20201400415.6 от 12.08.2014, по которой испрашивается приоритет в заявке на данное изобретение, включено в данный документ путем ссылки.

Предпосылки создания изобретения

1. Техническая область.

Изобретение относится к водорастворимому гранулированному продукту для получения питьевого раствора, в особенности для предотвращения или лечения заболеваний или состояний, связанных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей от легкой до умеренной степени тяжести, состоящему из концентрированного экстракта листьев красного винограда, водорастворимого носителя, подкислителя, регулирующего текучесть средства, содержащего коллоидный диоксид кремния, и подсластителя, где водорастворимый носитель представляет собой мальтодекстрин и где гранулированный продукт содержит от 45 до 60 мас.% экстракта листьев красного винограда, а весовое соотношение между высушенным водным экстрактом листьев красного винограда и мальтодекстрином составляет 1,0:1,0.

2. Уровень техники.

В немецком патенте DE 60027481 предложена композиция, которая находится в пригодной для перорального введения форме, для лечения хронической венозной недостаточности экстрактом из листьев красного винограда.

В немецком патенте DE 60332767 описана покрытая пленочной оболочкой таблетка с экстрактом из листьев красного винограда.

В EMA "Assessment Report on Vitis vinifera L., folium" (EMA/HMPC/16633/2009) от 15 июля 2010 г. обобщены преклинические и клинические данные относительно установившегося и традиционного использования виноградных листьев.

Пищевая добавка "Programme Jambes Legeres" от фирмы Yves Rocher представляет собой гранулированный продукт для питья, который наряду с 10 мас.% экстракта цветков гибискуса и натурального ароматизатора черники содержит приблизительно 5 мас.% экстракта листьев красного винограда.

Тем не менее содержание активного вещества в этом продукте является слишком малым для того, чтобы достичь значительного эффекта в профилактике или лечении жалоб, связанных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей от легкой до умеренной степени тяжести.

В основе настоящего изобретения лежала задача обеспечить приятный на вкус водорастворимый гранулированный продукт, содержащий экстракт листьев красного винограда для получения питьевого раствора, пригодный для предотвращения или лечения заболеваний или состояний, связанных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей от легкой до умеренной степени тяжести.

Другой задачей является продолжительная стабильность при хранении гранулированного продукта без существенного снижения содержания флавоноидов в экстракте.

Кроме того, с целью достижения высокой степени соблюдения режима терапии он должен быть приятным на вкус для потребителей, по возможности также без добавления искусственного или натурального ароматического вещества.

В настоящее время неожиданным образом было обнаружено, что исключительно пригодным является водорастворимый гранулированный продукт, состоящий из концентрированного экстракта листьев красного винограда, водорастворимого носителя, подкислителя, регулирующего текучесть средства, содержащего коллоидный диоксид кремния, и подсластителя, где водорастворимый носитель представляет собой мальтодекстрин и где гранулированный продукт содержит от 45 до 60 мас.% экстракта листьев красного винограда, а весовое соотношение между высушенным водным экстрактом листьев красного винограда и мальтодекстрином составляет 1,0:1,0, для получения питьевого раствора, предназначенного для предотвращения или лечения заболеваний или состояний, связанных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей от легкой до умеренной степени тяжести.

При этом главная особенность гранулированного продукта заключается в быстром и полном растворении в горячих или холодных жидкостях, таких как вода, чай или фруктовые соки. Это достигается за счет крупной пористой структуры гранулированного продукта.

Кроме того, неожиданно было обнаружено, что предлагаемый в изобретении гранулированный продукт обладает высоким антиокислительным действием.

Краткое изложение сути изобретения

Таким образом, объектом изобретения является водорастворимый гранулированный продукт для получения питьевого раствора, состоящий из концентрированного экстракта листьев красного винограда, водорастворимого носителя, подкислителя, регулирующего текучесть средства, содержащего коллоидный диоксид кремния, и подсластителя, где водорастворимый носитель представляет собой мальтодекстрин и где гранулированный продукт содержит от 45 до 60 мас.% экстракта листьев красного винограда, а весовое соотношение между высушенным водным экстрактом листьев красного винограда и мальтодекстрином составляет 1,0:1,0.

Другим аспектом изобретения является применение гранулированного продукта для получения водного питьевого раствора для предотвращения или лечения заболеваний или состояний, связанных с

хронической венозной недостаточностью нижних конечностей от легкой до умеренной степени тяжести или для улучшения кровотока в микрососудах.

Такой водный питьевой раствор получают посредством: смешивания гранулированного продукта, состоящего из концентрированного экстракта листьев красного винограда, водорастворимого носителя, подкислителя, регулирующего текучесть средства, подсластителя и при необходимости ароматического вещества, причем гранулированный продукт содержит от 45 до 60 мас.% экстракта листьев красного винограда, с водой или водным напитком.

Другим объектом изобретения является готовый к применению набор, включающий:

(А) одно или несколько запечатанных саше, содержащих от 500 до 1000, предпочтительно от 700 до 900, особенно приблизительно 800 мг предлагаемого в изобретении гранулированного продукта; и

(Б) инструкцию по приему, в которой поясняется способ вскрытия запечатанного саше (А) и количество воды или напитка, в котором следует растворить гранулированный продукт, а также при необходимости способ применения для предотвращения или лечения заболеваний или состояний, связанных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей от легкой до умеренной степени тяжести или для улучшения кровотока в микрососудах.

Подробное описание изобретения

Понятие "концентрированный экстракт листьев красного винограда", используемое выше и в дальнейшем, относится к водному экстракту из листьев лозы красного винограда, который описан, например, в приведенном выше EMA Assessment Report EMA/HMPC/16633/2009.

Этот экстракт может быть получен способом, включающим следующие стадии:

(а) сбор листьев красного винограда, особенно в то время когда содержание флавоноидов достигает оптимального значения;

(б) высушивание и измельчение листьев;

(в) нарезание высушенных и измельченных листьев на части;

(г) экстрагирование листьев с водой при температурах от 60 до 80°C в течение от 6 до 10 ч путем полной перколяции;

(д) концентрирование полученного экстракта.

При этом в особенности речь идет об описанном там сухом экстракте *Vitis vinifera* L., лист (4-6:1; вода).

Понятие "гранулированный продукт", используемое выше и в дальнейшем, относится к составу от зернистого до порошкообразного, слегка сыпучему, твердому составу, предпочтительно крупнозернистому составу с пористой структурой. Как правило, его получают путем гранулирования, в особенности путем влажного гранулирования, причем отдельные компоненты взмучивают и затем этот влажный материал измельчают и высушивают, или посредством сухого гранулирования или компактирования валками, при котором порошок предварительно смешанных компонентов прогоняют через зазор между двумя валками. Полученные в результате этого хлопья затем снова измельчают на сите. Кроме того, используют и грануляцию в псевдооживленном слое, при которой к порошку из предварительно смешанных компонентов, который находится на воздушном слое, добавляют воду.

В конце концов, предлагаемый в изобретении гранулированный продукт можно также получить путем того, что влажную смесь всех или одной части компонентов, в особенности смеси экстракта и водорастворимого носителя подвергают способу распылительной сушки.

Если же гранулируют лишь часть компонентов, то другие компоненты могут быть добавлены высушенными к исходному гранулированному продукту позже.

Предпочтительными вариантами осуществления предлагаемого в изобретении гранулированного продукта являются следующие:

(I) гранулированный продукт содержит от 45 до 60 мас.% высушенного, водного экстракта листьев красного винограда, в особенности сухого экстракта *Vitis vinifera* L., лист (4-6:1; вода) в соответствии с ЕМА/НМРС/16633/2009; особенно предпочтительно гранулированный продукт в пересчете на отдельную порцию, например пакетик с порошком (саше), содержит от 300 до 500 мг, предпочтительно от 320 до 400 мг, в особенности от 355 до 380 мг, наиболее предпочтительно приблизительно от 360 мг сухого экстракта *Vitis vinifera* L., лист (4-6:1; вода) в соответствии с ЕМА/НМРС/16633/2009;

(II) водорастворимый носитель представляет собой смесь углеводов, в особенности мальтодекстрина, причем весовое соотношение между высушенным, водным экстрактом листьев красного винограда и водорастворимым носителем составляет 1,0:1,0;

(III) подкислитель представляет собой органическую кислоту, выбранную из группы, состоящей из яблочной кислоты, лимонной кислоты, аскорбиновой кислоты, молочной кислоты и винной кислоты, в особенности винной кислоты. Предпочтительно значение pH полученного питьевого раствора при растворении в нейтральной воде составляет менее pH 6, в особенности от 3,0 до 5,5;

(IV) регулирующее текучесть средство представляет собой коллоидный диоксид кремния;

(V) подсластитель представляет собой сладкое вещество, выбранное из группы, состоящей из ацесульфамы, аспартама, цикламата, неогесперицина, сахарина, сукралозы, стевииозида и тауматина, в особенности сукралозы;

(VI) гранулированный продукт предпочтительно состоит из следующих компонентов.

Компонент	Содержание в мг
Концентрированный экстракт листьев красного винограда	360
Мальтодекстрин	360
Винная кислота	75
Безводный коллоидный диоксид кремния	8
Сукралоза	5
Ароматизатор лайма	0 или 8

(VII) гранулированный продукт используют для получения питьевого раствора для предотвращения или лечения заболеваний или состояний, связанных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей от легкой до умеренной степени тяжести или для улучшения кровотока в микрососудах; и

(VIII) гранулированный продукт используют для получения пищевой добавки в виде питьевого раствора для улучшения обмена веществ за счет сокращения количества свободных радикалов.

Наряду с перечисленными компонентами гранулированный продукт может также содержать одно или несколько синтетических или натуральных ароматических веществ. Предпочтительными являются травяные, чайные и фруктовые ароматы, в особенности в твердом виде. Предпочтение отдают следующим ароматам: мята перечная, чай, виноград, ежевика, малина, черника, земляника лесная, вишня, черная смородина, слива, брусника, гранат и лайм, в особенности лайм. Наиболее предпочтительно предлагаемый в изобретении гранулированный продукт не содержит дополнительных ароматических веществ.

Предпочтительно предлагаемый в изобретении гранулированный продукт состоит из 45-60 мас.% высушенного водного экстракта листьев красного винограда, от 45 до 60 мас.% водорастворимого носителя, от 8 до 20 мас.% подкислителя, от 0,5 до 1,5 мас.% регулирующего текучесть средства, от 0,2 до 0,8 мас.% подсластителя и при необходимости до 2,0 мас.% ароматического вещества, причем эти компоненты вместе составляют 100 мас.%.

Предпочтительно предлагаемый гранулированный продукт для питья расфасовывают в пакетики для порошка с распределенными порциями (саше). Как правило, эти саше содержат от 500 до 1000, предпочтительно от 700 до 900, в особенности приблизительно 800 мг предлагаемого в изобретении гранулированного продукта. Их изготавливают из непокрытого или покрытого алюминиевым ламинатом, в особенности посредством Surlyn® от фирмы DuPont покрытого алюминиевым ламинатом, и их длина составляет от 5,0 до 10,0 см, предпочтительно от 6,0 до 8,0, в особенности приблизительно 7,5 см, а также ширина от 1,0 до 3,0 см, предпочтительно от 1,5 до 2,5, в особенности приблизительно 2,0 см. Помимо этого, с одного конца у них предусмотрена насечка, облегчающая открытие саше.

Пример 1.

Получают гранулированный продукт и расфасовывают в пакетики для порошка, причем каждый пакетик для порошка содержит гранулированный продукт, состоящий из следующих компонентов.

Компонент	Содержание в мг
Концентрированный экстракт листьев красного винограда (4-6:1; вода)	360
Мальтодекстрин	360
Винная кислота	75
Безводный коллоидальный диоксид кремния	8
Сукралоза	5

Для этого соответствующее количество мальтодекстрина небольшими порциями добавляют к густому экстракту из листьев красного винограда и смешивают друг с другом. Влажную смесь рассыпают в распылительной сушилке до получения сухого гранулированного продукта. Затем гранулированный продукт смешивают с остальными компонентами и расфасовывают.

Содержащийся в пакетике для порошка гранулированный продукт для питья растворяется в течение от 30 до 40 с в 100-200 мл горячей или холодной жидкости, такой как вода, чай или фруктовый сок. В проведенном в Италии потребительском тесте полученный питьевой раствор был воспринят всеми лицами, участвующими в тестировании, как приятный на вкус и вкусный, и он превосходно подходит для лечения заболеваний или состояний, связанных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей от легкой до умеренной степени тяжести.

Пример 2.

Получают гранулированный продукт и расфасовывают в пакетики для порошка, причем каждый пакетик для порошка содержит гранулированный продукт, состоящий из следующих компонентов.

Компонент	Содержание в мг
Концентрированный экстракт листьев красного винограда (4-6:1; вода)	360
Мальтодекстрин	360
Винная кислота	75
Безводный коллоидный диоксид кремния	8
Сукралоза	5
Ароматизатор лайма	8

Для этого соответствующее количество мальтодекстрина небольшими порциями добавляют к густому экстракту из листьев красного винограда и смешивают друг с другом. Влажную смесь рассыпают в распылительной сушилке до получения сухого гранулированного продукта. Затем гранулированный продукт смешивают с остальными компонентами и расфасовывают.

Содержащийся в пакетике для порошка гранулированный продукт для питья быстро растворяется в 100-200 мл горячей или холодной жидкости, такой как вода, чай или фруктовый сок. В проведенном в Италии потребительском тесте полученный питьевой раствор был воспринят всеми лицами, участвующими в тестировании, как приятный на вкус и вкусный, и он превосходно подходит для лечения жалоб, связанных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей от легкой до умеренной степени тяжести.

Пример 3.

Потребительский тест 202 лиц, участвующих в тестировании, получали предлагаемый в изобретении гранулированный порошок для питья (102 получали гранулированный продукт в соответствии с Примером 1, 100 получали гранулированный продукт в соответствии с Примером 2) и после дегустации были опрошены относительно того, насколько им понравился вкус полученного напитка. Были получены следующие результаты.

Вкус	Пример 1	Пример 2
Очень хорошо	13	14
Хорошо	70	71
Ни хорошо, ни плохо	14	12
Плохо	4	2
Очень плохо	1	1

Пример 4.

Исследование антиокислительного действия.

Тест ORAC (= способность поглощать радикалы кислорода) представляет собой стандартный способ определения способности улавливания радикалов кислорода природных веществ и указывается в эквивалентах тролокса (мкмоль ТЕ/100 г). Принцип измерения представляет собой измерение флуоресценции красящего вещества флуоресцеин до его истощения посредством искусственного генератора радикалов. Добавленный антиоксидант замедляет окисление флуоресцеина, и чем выше является способность, тем большей является измеренная площадь под кривой времени (AUC).

Описание можно найти, например, в Википедии http://www.en.wikipedia.org/wiki/Oxygen_radical_absorbance_capacity.

Для проведения теста ORAC уполномочили аккредитованный для этого Institut Prof. Kurz GmbH в 50933 Кельне (www.institut-kurz.de), и измерения провели при помощи флуорометрического теста с микротитрационным планшетом IK2002-hydrophil.

В серии тестов в марте 2015 г. предлагаемый в изобретении гранулированный продукт был протестирован с 360 мг действующего начала по сравнению с другими готовыми продуктами, имеющимися в продаже. Результаты представлены в нижеследующей таблице.

Продукт	Значение ORAC [мкмоль ТЕ/100 г]
Гранулированный продукт, предлагаемый в изобретении (Партия 1)	170500
Гранулированный продукт, предлагаемый в изобретении (Партия 2)	177900
Руспогенол® (экстракт коры пинии) 50 мг GPH капсулы, Hecht-Pharma GmbH, PZN 09188092	161700
Витамин С 200 мг таблетки, medphano Arzneimittel GmbH, PZN 04588935	108000

Значение ORAC обеих проб в соответствии с изобретением находится в том же самом порядке величин и даже немного выше, чем у Руспогенол®, который считается одним из наиболее изученных анти-

оксидантов. Витамин С, который равным образом применяют как антиоксидант, имеет значение приблизительно на 40% ниже, чем ORAC.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водорастворимый гранулированный продукт для получения питьевого раствора, состоящий из концентрированного экстракта листьев красного винограда, водорастворимого носителя, подкислителя, регулирующего текучесть средства, содержащего коллоидный диоксид кремния, и подсластителя, где водорастворимый носитель представляет собой мальтодекстрин и где гранулированный продукт содержит от 45 до 60 мас.% экстракта листьев красного винограда, а весовое соотношение между высушенным водным экстрактом листьев красного винограда и мальтодекстрином составляет 1,0:1,0.

2. Гранулированный продукт по п.1, который дополнительно содержит ароматическое вещество.

3. Гранулированный продукт по п.1 или 2, в котором экстракт листьев красного винограда получен способом, включающим следующие стадии:

- (а) сбор листьев красного винограда;
- (б) высушивание и измельчение листьев;
- (в) нарезание высушенных и измельченных листьев на части;
- (г) экстрагирование листьев с водой при температурах от 60 до 80°C в течение от 6 до 10 ч путем полной перколяции;

(д) концентрирование полученного экстракта.

4. Гранулированный продукт по одному из пп.1-3, в котором подкислитель представляет собой органическую кислоту, выбранную из группы, состоящей из яблочной кислоты, лимонной кислоты, аскорбиновой кислоты, молочной кислоты и винной кислоты, предпочтительно винной кислоты.

5. Гранулированный продукт по одному из пп.1-3, в котором регулирующее текучесть средство представляет собой коллоидный диоксид кремния.

6. Гранулированный продукт по одному из пп.1-5, в котором подсластитель представляет собой сладкое вещество, выбранное из группы, состоящей из ацесульфамы, аспартама, цикламата, неогесперидина, сахарина, сукралозы, стевииозида и тауматина, предпочтительно сукралозы.

7. Гранулированный продукт по одному из пп.1-6, который состоит из следующих компонентов.

Компонент	Содержание в мг
Концентрированный экстракт листьев красного винограда	360
Мальтодекстрин	360
Винная кислота	75
Безводный коллоидный диоксид кремния	8
Сукралоза	5
Ароматизатор лайма	0 или 8

8. Применение гранулированного продукта по одному из пп.1-7 для получения питьевого раствора для предотвращения или лечения заболеваний или состояний, связанных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей от легкой до умеренной степени тяжести, или для улучшения кровотока в микрососудах.

9. Применение гранулированного продукта по одному из пп.1-7 для получения пищевой добавки в виде питьевого раствора для улучшения обмена веществ за счет сокращения количества свободных радикалов.

10. Набор, включающий:

(А) одно или несколько запечатанных саше, содержащих от 500 до 1000 мг гранулированного продукта по одному из пп.1-7; и

(Б) инструкцию по приему, в которой поясняется способ вскрытия запечатанного саше (А) и количество воды или напитка, в котором следует растворить гранулированный продукт.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2