

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 36/48 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380109911.8

[43] 公开日 2006 年 3 月 29 日

[11] 公开号 CN 1753658A

[22] 申请日 2003.12.12

[21] 申请号 200380109911.8

[30] 优先权

[32] 2002.12.31 [33] EP [31] 02029108.4

[32] 2003.9.5 [33] EP [31] 03019636.4

[86] 国际申请 PCT/EP2003/014148 2003.12.12

[87] 国际公布 WO2004/058227 英 2004.7.15

[85] 进入国家阶段日期 2005.8.22

[71] 申请人 贝林格尔·英格海姆国际有限公司

地址 德国英格海姆

[72] 发明人 安克·埃斯珀里斯特

埃克哈德·谢弗 弗里茨·萨彻

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 范明娥 巫肖南

权利要求书 3 页 说明书 17 页 附图 3 页

[54] 发明名称

含有红色藤本植物叶片的提取物的包衣片剂

[57] 摘要

本发明是关于一种包含下列成分的包衣片：

(a) 至少 50 重量%的红色藤本植物叶片的干燥萃取物，该萃取物可通过以水萃取红色藤本植物叶片并干燥而获得；(b) 最高达 50 重量%的一种基本由至少一种粘合剂，至少一种崩解剂，至少一种填料，及润滑剂所构成的赋形剂；(c) 基本上由成膜剂、增塑剂、涂布剂及视情况的着色剂所组成的片包膜剂。此外，本发明是关于一种通过下列步骤的方法而获得的红色藤本植物叶片的水性萃取物：(a) 在类黄酮含量达到最佳值时，收集红色藤本植物叶片；(b) 干燥并粉碎叶片；(c) 将叶片切成碎片；(d) 在高温下，以水萃取叶片 6 至 10 小时；(e) 浓缩并干燥所得的萃取物，且在干燥过程(e)中添加相对于所得萃取物的最后总量的最高达 10 重量%的流量调节剂。

1. 一种包含下列成分的包衣片剂:
- 5 (a) 至少 50 重量%的红色藤本植物叶片的干燥萃取物, 干燥萃取物可通过以水来萃取红色藤本植物叶片、干燥并视情况添加相对于组分(a)的总量最高达 10 重量%的硅石而获得;
- (b) 最高达 50 重量%的基本上由下列成分组成的赋形剂:
- 至少一种粘合剂,
- 至少一种崩解剂,
- 10 -至少一种填料, 及
- 润滑剂; 及
- (c) 基本上由成膜剂、增塑剂、涂布剂及必要时的着色剂组成的片剂包膜。
2. 如权利要求 1 的包衣片剂, 基于包衣片剂的总质量其包含下列成分:
- 15 (a) 50 至 70 重量%的红色藤本植物叶片的干燥萃取物;
- (b) 25 至 49 重量%的赋形剂, 及
- (c) 1 至 5 重量%的片剂包膜。
3. 如权利要求 1 或 2 的包衣片剂, 基于包衣片剂的总质量其包含下列成分:
- 20 (a) 51 至 59 重量%的红色藤本植物叶片的干燥萃取物;
- (b) 38 至 48 重量%的赋形剂, 及
- (c) 1 至 3 重量%的片剂包膜。
4. 如上述权利要求中任一项的包衣片剂, 其中红色藤本植物叶片的水性萃取物是通过一种包含下列步骤的方法而获得:
- 25 (a) 在其类黄酮含量已达到最佳值时收集红色藤本植物叶片;
- (b) 干燥并粉碎叶片;
- (c) 将叶片切成碎片;
- (d) 在高温下, 以水萃取叶片 6 至 10 小时;
- (e) 浓缩并干燥所获得的萃取物, 且
- 30 (f) 必要时在该干燥过程(e)中添加相对于所得萃取物的最后总量的最高达 10 重量%的流量调节剂。

5. 如权利要求 4 的方法, 其中步骤(iv)中的叶片是在 60 至 80℃ 的温度下以水来萃取。

6. 如上述权利要求中任一项的包衣片剂, 其中基于赋形剂(b)的总质量, 赋形剂(b)基本上由下列成分组成:

- 5 70 至 85 重量%的至少一种粘合剂,
 0.5 至 12.5 重量%的至少一种崩解剂,
 5 至 15 重量%的至少一种填料, 及
 1 至 5 重量%的至少一种润滑剂。

7. 如上述权利要求中任一项的包衣片剂, 其中粘合剂选自粉状纤维素、
10 微晶纤维素、淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮与其他乙烯基衍生
 物的共聚物、纤维素衍生物, 及这些化合物的混合物。

8. 如上述权利要求中任一项的包衣片剂, 其中崩解剂是选自胶态二氧化
 硅、羟基乙酸淀粉钠、交联的聚乙烯基吡咯烷酮(交联聚乙烯吡咯烷酮)、交
 联羧甲基纤维素钠盐(交联的纤维素羧甲基醚钠盐)、羧甲基纤维素钠、干燥
15 玉米淀粉及其混合物。

9. 如上述权利要求中任一项的包衣片剂, 其中填料为无机磷酸盐或磷酸
 氢盐。

10. 如上述权利要求中任一项的包衣片剂, 其中填料是选自二氧化硅、
 滑石、硬脂酸、硬脂富马酸钠、硬脂酸镁及甘油三山 酸酯中。

20 11. 如上述权利要求中任一项的包衣片剂, 其中基于该片剂薄膜(c)的总
 质量, 片剂膜(c)基本上由列成分组成:

- 50 至 85 重量%的至少一种成膜剂,
 5 至 10 重量%的至少一种增塑剂,
 10 至 20 重量%的至少一种涂布剂, 及
25 0 至 15 重量%的至少一种着色剂。

12. 一种制备如权利要求 1~11 中之一的包衣片剂的方法, 其包含下列
 步骤:

- (A) 必要时在有挥发性稀释剂的存在下, 将红色藤本植物叶片的干燥水
 性萃取物(a)与赋形剂(b)相混合;
30 (B) 必要时过筛所获得的混合物;
 (C) 使用一合适的压片机压制该混合物; 且

(D) 以片剂包膜(c)来涂布所得的锭剂。

13. 如权利要求 1~11 中之一包衣片剂的用途, 它用于制备治疗或预防与慢性静脉血量过多及静脉高血压有关的不适、失调及/或疾病的药物或饮食组合物。

5 14. 一种红色藤本植物叶片的水性萃取物, 其可通过包含下列步骤的方法而获得:

(a) 在其类黄酮含量已达到最佳值时收集红色藤本植物叶片;

(b) 干燥并破碎叶片;

(c) 将叶片切成碎片;

10 (d) 在高温下, 以水萃取叶片 6 至 10 小时;

(e) 浓缩并干燥所得的萃取物, 并

(f) 在该干燥过程(e)中添加相对于所得萃取物的最后总量的最高达 10 重量% 的流量调节剂。

15 15. 如权利要求 14 的水性萃取物, 其包含 2.5 至 7.5 重量% 的胶态无水二氧化硅。

16. 如权利要求 15 的水性萃取物, 其包含约 4.0 重量% 的胶态无水二氧化硅。

含有红色藤本植物叶片的提取物的包衣片剂

5 发明的技术领域

本发明是关于一种包含红色藤本植物叶片的干燥萃取物、赋形剂及片剂包膜的包衣片剂，及其对改善下部肢体的血液循环及/或供氧的用途。

现有技术

- 10 慢性静脉机能不全(CVI)是一种渐进式疾病，且其会使许多病人-尤其是未接受治疗的-出现水肿、冠状静脉扩张(维特曼(Widmer)I期)、色素沉积过度、硬结、脂肪皮肤硬化、白色萎缩(维特曼(Widmer)II期)或静脉曲张腿部溃疡(维特曼(Widmer)III期)。由于阻塞的静脉部分或瓣膜机能不全所引起的深部或浅部静脉的慢性紊乱的血液动力通常会导致下肢的内脚踝区的皮肤疾病。已认为：
- 15 皮肤微循环的紊乱是造成与慢性静脉血量过多及静脉高血压有关的皮肤变化的主要因素(例如，Fagrell B, “深部静脉机能不全的生机组织显微学及病理生理学 (Vital microscopy and the pathophysiology of deep venous insufficiency)”, Int Angiol 1995; 14:18-22; Junger M, Klyszcz T, Hahn M, Rassner G, “静脉腿部溃疡的紊乱血流量调节(Disturbed blood flow regulation in venous leg ulcers)”, Int J Microcirc 1996; 16:259-265)。
- 20

显然，临床相关的皮肤微血管病变，例如，由微水肿所包围的扩张、扭曲的毛细管，可促使下肢的皮肤变化，且可决定 CVI 的病程(Fagrell B, 如上及 Junger M 等人，如上)。

- 激光多普勒(Doppler)技术在静脉病症中的应用已有充分说明(例如，
- 25 Tulevski II, Ubbink DT, Jacobs MJHM, “红色及绿色激光多普勒(Doppler)技术与毛细管显微镜法在鉴定健康受检者的脚部皮肤的微循环方面的比较，Microvasc Res 1999;58(2):83-88; 以及 Bollinger A, Jager K, Junger M, Seifert H, “血管实验室：非侵袭性技术的进展(The vascular laboratory: advance in non-invasive techniques.)”, World J Surg 1998; 12:724-731)。

- 30 已发展了不同技术，用于研究两种不同功能性皮肤层中的微循环：较深的主要调节体温层及较浅的营养层，在浅营养层中的微循环紊乱对营养皮肤

变化最具有相关性。(Junger M 等人, 如上及 Gschwandtner ME, Ambrozy E, Fasching S, Willfort A, Schneider B, Bohler K 等人, “静脉溃疡及周围皮肤中的微循环: 采用毛细管显微镜及激光多普勒成像仪的发现”, Eur J Clin Invest 1999; 29:708-716)。

- 5 英国专利 GB 934,554 揭示通过腹腔内施用藤本植物叶的醇类萃取物, 可增强缺乏维生素的天竺鼠的毛细管抵抗力。

国际专利申请 WO 01/28363 揭示一种借助于红色藤本植物叶片的水性萃取物, 来防止或减轻与下肢轻度-至-中度慢性静脉功能不全相关的不适的方法。另外, 建议每日服用 80 至 1000 毫克、分成 1 至 3 个胶囊的剂量。

- 10 本发明的根本问题在于: 提供一种允许以所建议的服法来施用如此高剂量的红色藤本植物叶的水性萃取物的剂型。考虑到病人适应性, 为易于吞咽, 要求这些剂型不应太大。另一方面, 剂型必须具有高稳定性以保证长时间的存放储存时间。此外, 高生物有效性仅为该剂型的治疗及/或预防成功的先决条件。

15

发明内容

已令人惊讶地发现一种包含下列的包衣片剂:

(a) 至少 50 重量%的红色藤本植物叶的干燥萃取物, 该干燥萃取物可通过以水萃取红色藤本植物叶并干燥而获得;

- 20 (b) 高达 50 重量%的主要由下列组成的赋形剂:

至少一种粘合剂,

至少一种崩解剂,

至少一种填料, 及

润滑剂; 及

- 25 (c) 主要由成膜剂、增塑剂、涂布剂及视情况的着色剂所组成的片剂包膜;

该片剂可满足这些要求并可用于显著增强 CVI 患者腿部主要受影响的近踝区的微循环及供氧。

因此, 本发明是关于一种包含下列成分的包衣片剂:

- 30 (a) 至少 50 重量%的红色藤本植物叶的干燥萃取物, 该干燥萃取物可通过以水萃取红色藤本植物叶并干燥而获得;

(b) 高达 50 重量 % 的主要由下列组成的赋形剂:

至少一种粘合剂,

至少一种崩解剂,

至少一种填料, 及

5 润滑剂; 及

(c) 主要由成膜剂、增塑剂、涂布剂及视情况的着色剂所组成的包衣膜。

本发明的另一方面为一种制备这种包衣片剂的方法, 其包含下列步骤:

(A) 视情况在挥发性稀释剂的存在下, 将红色藤本植物叶的干燥水性萃取物(a)与赋形剂(b)相混合;

10 (B) 视情况过筛所得的混合物;

(C) 用一种合适的压片机压制该混合物; 且

(D) 以包衣膜(C)来涂布所得的片剂。

此外, 本发明关于这种包衣片剂的用途, 它用于制备供治疗或预防与慢性静脉血量过多及静脉高血压有关的不适、失调及/或疾病的药物或饮食组合
15 物。

此外, 本发明关于一种红色藤本植物叶的水性萃取物, 它可通过包含下列步骤的方法而获得:

(a) 在类黄酮含量已达到最佳时的时刻, 收集红色藤本植物叶;

(b) 干燥并粉碎叶片;

20 (c) 将叶片切成碎片;

(d) 在高温下, 以水萃取叶片 6 至 10 小时;

(e) 浓缩并干燥所得的萃取物, 且

(f) 添加相对于所得萃取物的最后总量最高达 10 重量 % 的硅石。

25 附图简述

图 1 表明临床研究的方案设计, 以证明根据本发明的包衣片剂的功效。

图 2 表明 360 毫克含藤本植物叶萃取物的包衣片剂 AS 195-●-与安慰剂-○-对采用激光多普勒(Doppler)血流量测量法(LDF 10-37kHz)所测量的微循环的影响比较。

30 图 3 表明 360 毫克含藤本植物叶萃取物的包衣片剂 AS 195-●-与安慰剂-○-对经皮氧分压(tpO₂)的影响比较。

发明详述

本发明的包衣片剂是由红色藤本植物叶的水萃取物(*folia vitis viniferae*; *Extractum Vitis viniferae e folium spissum et siccum*)并干燥所得到的草本成分

5 (a)、赋形剂(b)及片剂包膜(c)组成。这萃取物包含黄酮(醇)-糖苷、-葡萄糖苷酸及类黄酮,以栝精-3-O- β -D-葡萄糖苷酸及异栝素(栝精-3-O- β -葡萄糖苷)作为其主要活性成分。尽管还未充分阐明其药理作用的范围,但是活体外研究表示:其具有抗氧化性及抗炎特性,且其抑制血小板凝集及透明质酸酶,且能通过减少毛细血管渗透性来减少水肿。临床前的活体内实验证实其抗炎性及毛细管

10 壁的增厚效果。

根据本发明的包衣片剂包含具有 2-15% 高类黄酮含量的 50% 至 70% 的干燥红色藤本植物叶水性萃取物。

通常,用于生产片剂芯的干燥萃取物与赋形剂的重量关系在 1:1 与 2:1 之间,优选在 1.1:1 与 1.8:1 之间,尤其在 1.25:1 与 1.75:1 之间。

15 一种包衣片剂,其基于包衣片剂的总重量优选含有下列各物:

- (a) 50 至 70 重量%的红色藤本植物叶的干燥萃取物;
- (b) 25 至 49 重量%的赋形剂,及
- (c) 1 至 5 重量%的包衣膜。

更佳为包含下列成分(基于包衣片剂的总重量计)的包衣片剂:

- 20 (a) 51 至 59 重量%,尤其为约 55 重量%的红色藤本植物叶的干燥萃取物;
- (b) 38 至 48 重量%,尤其为约 43 重量%的赋形剂,及
 - (c) 1 至 3 重量%,尤其为约 2.7 重量%的包衣膜。

另一优选实施方案为包衣片剂,其中赋形剂(b)主要由下列(以组合赋形剂

25 剂的总质量计)组成:

- 70 至 85 重量%的至少一种粘合剂,
- 0.5 至 12.5 重量%的至少一种崩解剂,
- 5 至 15 重量%的至少一种填充剂,及
- 1 至 5 重量%的至少一种润滑剂。

30 上文及下文中所使用的术语“粘合剂”表示适合用于将其他组分彼此粘合的赋形剂。根据本发明的优选的粘合剂选自下列各物:粉状纤维素、微晶

纤维素、山梨糖醇、淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮(povidon)、乙烯基吡咯烷酮与其他乙烯基衍生物的共聚物(共聚聚乙烯吡咯烷酮)、纤维素衍生物,尤其为甲基羟丙基纤维素(例如甲基纤维素(Methocel)A15 LV),及这些化合物的混合物。优选的粘合剂为粉状纤维素,尤其为微晶纤维素及/或共聚聚乙烯吡咯烷酮。

- 5 若使用上述粘合剂,则基于本发明片剂的总质量计的重量优选在 15-45 重量%,更佳在 25-40 重量%,最佳在约 33 重量%的范围内。由于特别优选的粘合剂为微晶纤维素,可向必须施用红色藤本植物叶的水性萃取物的病人提供具有高稳定性及良好适应性的片剂。

- 10 根据本发明的片剂,除包含上述成分外,也包含崩解剂。在本发明的范围内,这些崩解剂视情况亦称为崩溃剂。根据本发明,这些崩解剂优选选自下列各物:羟基乙酸淀粉钠、交联的聚乙烯基吡咯烷酮(crospovidone)、交联羧甲基纤维素钠盐(交联的纤维素羧甲基醚钠盐)、羧甲基纤维素钠、干燥玉米淀粉、胶态无水二氧化硅及其混合物。在本发明范围内,特别优选使用羟基乙酸淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮及,优选为交联聚乙烯吡咯烷酮或交联羧甲基纤维素的钠盐及胶态无水二氧化硅。最佳为交联羧甲基纤维素钠、胶态无水二氧化硅及必要时的交联聚乙烯吡咯烷酮的混合物。若使用上述崩解剂,则基于本发明片剂总质量的重量优选在 0.5-10 重量%,更佳在约 1.5-7.5 重量%的范围内。由于特别优选为崩解剂的组合物,可获得具有高稳定性的片剂且可提供对红色藤本植物叶的水性萃取物的高生物利用度。

- 20 根据本发明的片剂也包含填料。通常,填料为诸如无机金属氧化物或无机磷酸盐或磷酸氢盐的惰性化合物。填料优选为无水磷酸氢钙。若使用上述填料,则基于本发明片剂的总质量计的重量优选在约 1-10 重量%,更佳在约 2-8 重量%的范围内。

- 25 根据本发明片剂也包含用作额外成分的流动剂或流量调节剂及润滑剂。在本发明范围内,举例而言,这些成分包含二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、硬脂富马酸钠、硬脂酸镁及甘油三山萿酸酯。根据本发明,优选使用硬脂酸镁。若使用上述优选润滑剂,则基于本发明片剂的总质量的重量优选在约 0.1-10 重量%,较佳约 0.5-5 重量%的范围内,更佳在 0.6 与 1.5 重量%之间。

- 30 此外,优选的包衣片剂,其中该包衣膜(c)主要由下列各物(基于包衣膜(c)的总质量)组成:

50 至 85 重量%的至少一种成膜剂,

5 至 10 重量 % 的至少一种增塑剂,

10 至 20 重量 % 的至少一种如滑石粉的涂布剂, 及

0 至 15 重量 % 的至少一种着色剂。

根据本发明片剂也包含一种或多种合成的或天然的、医药上可接受的着色剂, 优选为一种或多种无机金属氧化物, 诸如二氧化钛(E 171)及/或氧化铁(E 172)。若使用上述优选着色剂, 则基于本发明片剂的总质量, 其重量为 0.01 至 0.5 重量 %。

本发明的另一目的是提供一种用于预防及/或减轻与下部肢体的轻度-至-中度慢性静脉机能不全有关的不适的一种包含草本成分的包衣片剂, 其中片剂可依据一种可保持这些成分的草本治疗质量(herbal curing quality)的经控制的方法来制造。

本发明的又一目的是提供一种可有效用于预防及/或减轻与下部肢体的轻度-至-中度慢性静脉机能不全有关的不适的包衣片剂。

本发明的再一个目的是提供一种可用于预防及/或减轻与下部肢体的轻度-至-中度慢性静脉机能不全相关的不适的包衣片剂, 该片剂包含草本成分且具有最小副作用或无副作用且因此对于内部消耗而言, 具有安全性, 且其具有高稳定性及良好的病人适应性。

自干燥红色藤本植物叶所制备的水性萃取物的特征为: 2 至 20 % 的高含量的生物活性类黄酮, 优选为 2 至 10 % 的生物活性类黄酮。

上文或下文所使用的术语“需要其的人员”或“患者”是指患有临床上不相关的早期慢性静脉机能不全(CVI)、已证实处于根据维德曼的 CVI 为 I 期及 II 期的女性或男性人员。通常, 这种患者为 30 至 80 岁之间的中老年人, 优选为在 32 至 76 岁之间、平均年龄($\pm$ 标准偏差)为 55.2 ± 7.7 岁的中老年人。通常, 较男性病人, CVI 可更易于女性病人中表现。

为更加充分理解本发明, 列出了下列实施例。这些实施例是用于阐明本发明的实施例, 且不能理解为限制本发明的范围。

下列实例是说明性的且, 如熟悉本技术者所认可, 特别症状按需要可对个别组合物修改。下列测试中所使用的材料为市场可得的或熟悉此项技术者易于从可购得的材料进行制备。

片剂的主要成分为红色藤本植物叶的水性萃取物(foliae vitis viniferae L.)。制备萃取物的起始物质为在类黄酮含量已达到最佳值时所收集到的红色

藤本植物叶片。通常,这种情况出现在葡萄收获期前后。仔细干燥并破碎叶片。为进行萃取,将叶片切成优选为5至10毫米的碎片。为得到高含量的类黄酮,可在高温下,优选在60°至80°C的温度范围内,经至少6至高达10小时的时间的萃取。优选方法为完全渗滤(exhaustive percolation)的方法。

- 5 通过使用一种合适的蒸发器,将萃取过程中所获得的所谓的流体萃取物进行浓缩。例如通过使用一种真空干燥炉或真空干燥输送机,来干燥在这步骤中所获得的浓稠萃取物。

在干燥过程中,可添加全部或一些赋形剂以有助于进一步处理萃取物。通常在干燥过程中可添加最高达10%的一种或多种赋形剂成分。

- 10 在干燥时或在与其他组成混合之前,在萃取物中优选可添加一部分的流量调节剂(如胶态无水二氧化硅)。所得萃取组合物优选包含0.5至10重量%,尤其为2.5至7.5重量%,最佳约4重量%的胶态无水二氧化硅。

令人惊讶地,从已于干燥过程中加入了一部分赋形剂的萃取物所获得的片剂显示有加强的稳定性。

- 15 根据本发明的包衣片剂最佳由下列组成:

■300至500毫克,优选为320至400毫克,尤其约355至380毫克的红色藤本植物叶的干燥水性萃取物(4-6:1)(extractum vitis viniferae foliae aquosum siccum),其可包含最高达10重量%的流量调节剂,尤其为胶态无水二氧化硅;

- 20 ■下列为片剂芯的赋形剂:

微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、磷酸氢钙(无水的)、胶态二氧化硅(无水的)、硬脂酸镁及视情况的交联聚乙烯吡咯烷酮,及

■由下列组成的包衣膜:

- 羟丙甲纤维素、甘油三硬脂酸酯、二氧化钛(E 171)、滑石粉、氧化铁, 25 红色(E 172)。

用下表A及B中所列的成分来制备包衣片剂:

表 A

成分名称	在每一个包衣片剂中的 含量[mg/658.000mg]	功能
<u>片剂芯</u>		
Vitis viniferae folium	360.000	活性成分
干燥水性萃取物(4-6:1)		
微晶纤维素	219.000	粘合剂, 崩解剂
交联羧甲基纤维素钠	18.000	崩解剂
无水磷酸氢钙	30.000	填料
胶态无水二氧化硅	4.000	流量调节剂, 崩解加速剂
硬脂酸镁	9.000	润滑剂
<u>包衣膜</u>		
羟丙甲纤维素	11.383	成膜剂
甘油三硬脂酸酯	1.138	增塑剂
二氧化钛(E171)	0.783	着色剂
滑石粉	3.131	涂布剂
氧化铁, 红色(E172)	1.565	着色剂

将萃取物与片剂芯的赋形剂相混合, 且将其在合适压片机中进行压制。

表 B

成分名称	在每一个包衣片剂中的 含量[mg/658.000mg]	功能
<u>片剂芯</u>		
Vitis viniferae folium	360.000	活性成分
干燥水性萃取物(4-6:1)		
胶态无水二氧化硅	15.000	粘合剂
微晶纤维素	214.000	粘合剂, 崩解剂
交联羧甲基醚纤维素钠	18.000	崩解剂
无水磷酸氢钙	30.000	填料
胶态无水二氧化硅	6.000	流量调节剂, 崩解加速剂
硬脂酸镁	9.000	润滑剂
交联聚乙烯吡咯烷酮	18.000	崩解剂
<u>包衣膜</u>		
羟丙甲纤维素	11.383	成膜剂
甘油三硬脂酸酯	1.138	增塑剂
二氧化钛(E171)	0.783	着色剂
滑石粉	3.131	涂布剂
氧化铁, 红色(E172)	1.565	着色剂

在干燥过程中, 将萃取物与 15.000 毫克硅石相混合, 可产生由 96 重量 % 的萃取物成分及 4 % 硅石所组成的萃取物。将此所得混合物与该片剂芯的
5 剩余赋形剂相混合, 且将其在一合适的压片机中进行压制。

为产生具有合适破碎阻力且因此具有所需崩溃次数(breakdown times)的片剂所需的压制力取决于所用冲压工具的形状及尺寸。压制力优选在 2-20-千牛(kN)的范围内。较高压制力会导致片剂延时释放活性物质。较低压制力会产生机械不稳定性的片剂。片剂芯可具有不同形状; 优选为圆形的双平面
10 或双凸面形及椭圆形或长椭圆形。

通过将成膜剂与着色剂及增塑剂在水中混合来制备包衣溶液。使用一合适涂布锅, 将包衣涂层溶液涂布于片剂芯上。

片剂优选具有长椭圆形以有助于吞咽。在包含 360 毫克萃取物及具有上

述萃取物与赋形剂的比率的包衣片剂的情况下,长椭圆形的片剂可为约 17-18 毫米长且具有约 8 至 9 毫米的宽度。在下文中,将表 A 的这些包衣片剂编码为“AS 195”。

- 为增强下部肢体的血液循环及/或供氧,应每日服用相当于 150 及 1000 毫克萃取物,优选 300-800 毫克,尤其为 350-750 毫克剂量的片剂。萃取物的总量可分为一日 1 至 3 片包衣片剂。日剂量应一次服用,优选在早晨服用。

预期:在连续服用 6 周内可明显改善病症。长期服用可保持或加强最佳效果。

方法

10 参与者

- 年龄为 18 岁或 18 岁以上,根据维德曼证实的 CVII 或 CVI 已确诊且目前患有至少一年的男性及女性病人参与实验。必须没有医学相关伴发病。在首次检查前 4 周内服用过减轻其 CVI 症状的药物的病人或在首次检查前 8 天内以茶碱(theophyllin)、利尿剂、强心苷、ACE 抑制剂或钙拮抗剂治疗过的病人都不允许参与实验。在参与试验的过程中,禁止使用压迫性绷带或实行对静脉问题的伴随治疗。

设计及方法

- 可根据赫尔辛基宣言及国际优良临床试验法规协会(the principles of the declaration of Helsinki and the International Conference of Harmonisation of Good Clinical Practice)的原则,来进行双盲、随机、安慰剂-对照组的交叉试验。

每一位病人都参与 17 周的试验:一周的冲洗期(wash-out)(以安慰剂治疗)、6 周的治疗期(组_1 以 AS 195 开始,组_2 以安慰剂开始)、4 周的冲洗期(以安慰剂治疗)以及第二个 6 周的治疗期(组_1 继续安慰剂,组_2 继续 AS 195)。

- 在早晨,根据随机时间服用单一剂量的 AS 195(含 360 毫克红色藤本植物叶的干燥萃取物的包衣片剂)或安慰剂片剂。两种片剂具有相同的尺寸、形状、重量、内观(inner appearance)及味道。为进行激光多普勒血流量测试,设备由德国柏林 LMTB 提供(例如 Doerschel K,Mueller G.Velocity resolved laser Doppler flow measurement in skin.Lasermedizin 1996;12:163-171.)。该设备为使用 785nm 的激光频率的计算机基的可移动单元。将激光探针固定在距离更易受到影响的腿的内侧脚踝 3.5 公分处。坐势 30 分钟以适应室温以后,接着再

站立 10 分钟后开始测量(测量 256 个点, 测量持续时间: 约 0.4 秒)。在频率介于 0.2 千赫至 37.2 千赫之间的范围内, 两个二极管可检查背后散射光。使用快速傅里叶变换来处理数据。最后, 对于网状静脉丛中的血管(较大的主要体温调节血管, 直径大于 30 微米)而言, 输出是指介于 0.2 千赫至 10.0 千赫之间的频率范围, 且对于乳头层下静脉丛中的毛细管(浅的小营养血管, 直径 6 微米至 30 微米)而言, 输出是指介于 10.1 千赫至 37.2 千赫之间的频率范围。

使用包含有贵金属阴极及银/氯化银阳极的改良 clark-型极谱电极(TCM3, 辐射仪哥本哈根 Brønshøj, 丹麦)来测量经皮氧压(tcPO₂)。邻近阳极的加热元件将皮肤温度维持在摄氏 43 度。在这温度下, 小动脉最大地膨胀, tcPO₂ 接近于动脉血的 PO₂(例如, Bollinger A, Jager K, Junger M, Seifert H. 血管实验室: 非侵袭性技术的进展。(The vascular laboratory: advances in non-invasive techniques.) World J Surg 1988;12:724-731。)。

通过一充满生理盐水的粘合环装置可将电极连接至离激光多普勒探针前外侧 3.5 公分处的皮肤表面。坐势 30 分钟以适应室温以后, 接着站立 10 分钟后开始测量。测量持续约 15 分钟。将 pcPO₂ 值以毫米汞柱(mmHg)表示。由未患 CVI 的病人的脚背可得到的正常值在 40mmHg 至 80mmHg 的范围内。

使用邻近氧电极固定的热敏电阻, 测量踝周缘区的局部皮肤温度。为对皮肤灌注的影响降至最小, 在介于 28 至 32℃ 的局部皮肤温度下来进行 LDF 及 tcPO₂ 的测量。

使用一测量卷尺来测量小腿及脚踝周缘。在脚踝外侧与内侧及小腿中部来进行测量。

使用以 0 表示“毫无”及 10 公分表示“很强”的 10-公分视觉类比量表(visual analogue scale), 来测量 CVI 的主观症状(腿部疲劳笨重、紧张感、麻刺感及疼痛)。

在每一治疗周期的最后, 由病人及研究者依据 4 等级的口头评定量表(良好, 满意、不满意及差)来对整个治疗功效进行评定。

由病人及研究者依据 4-等级的口头评定量表(良好, 满意、不满意及差)来对整个耐受性进行评定。在每一次访问时, 一般询问病人的良好状态。

结果

共有 71 位年龄在 32 至 76 岁之间、已证实处于根据维德曼的 CVI 阶段的 I 期及 II 期的女性及男性参加。平均年龄($\pm$ 标准偏差)为 55.2 ± 7.7 岁; 55

位女性, 16 位男性。静脉状况揭示 47(67.1%)位病人有中度或重度静脉曲张、27 位(38.6%)有色素沉积、26 位(37.1%)有脚踝水肿及 25 位(35.7%)有下肢水肿。在 13 位(18.6%)病人中出现轻度萎缩迹象, 没有人出现湿疹(表 1)。

5 表 1: CVI 的人员统计及基准特征

	AS 195/安慰剂(n=36)	安慰剂/AS 195(n=35)
连续变量(平均(范围))		
年龄[岁]	66(32-76)	66(37-76)
高度[cm]	168(150-186)	165(150-191)
重量[kg]	76.5(48-97)	73(55-120)
身体质量指标[kg/m ²]	27.6(20.6-32.0)	26.7(20.1-42.5)
收缩压[mmHg]	130(100-150)	135(120-140)
舒张压[mmHg]	80(60-90)	80(65-90)
分类变量(n(%))		
女性	24(66.7)	31(88.6)
当时吸烟者	4(11.1)	1(2.9)
CVI 阶段		
I 期	26(72.2)	23(65.7)
II 期	10(27.8)	12(34.3)
中度至重度静脉状况		
静脉曲张	26(72.2)	22(62.9)
色素沉积	11(30.6)	17(48.6)
萎缩	0(0.0)	0(0.0)
湿疹	0(0.0)	0(0.0)
脚踝水肿	13(36.1)	14(40.0)
下肢水肿	12(33.3)	14(40.0)

在剩余病人中并未违反协议。因此, 留下所有病人以进行治疗分析(图 1)。除男女比率(组_1 中 12 位男性, 组_2 中 4 位男性)外, 将病人特征均匀分布于两个治疗序列(组_1, 组_2)(表 1)。激光多普勒参数、经皮血氧量量测、
10 脚踝及小腿周缘及主观症状的基准值(表 2)对组 1 和组 2 是可比较的。根据本

发明的包衣片剂的适应性在两个治疗序列中都约为 100 %。

表 2: 每一治疗周期的基准特征的平均值($\pm$ SD)

	1 期		2 期	
	AS 195(n=36)	安慰剂(n=34)	AS 195(n=34)	安慰剂(n=36)
激光多普勒血流量量测				
{AU}				
10-37kHz	303.5(135.2)	333.5(153.0)	275.4(126.4)	293.3(119.9)
<10kHz	352.7(87.7)	370.8(120.0)	174.7(77.0)	189.4(67.6)
经皮血氧测量	32.1(7.0)	32.3(6.4)	30.1(6.2)	30.8(6.4)
[mmHg]				
周缘[cm]				
脚踝	20.3(2.2)	20.4(2.4)	20.2(2.6)	20.3(2.2)
小腿	34.7(3.1)	34.2(3.0)	34.0(3.1)	34.6(3.2)
主观症状[cm]				
腿部疲劳/笨重	4.3(2.8)	3.7(2.9)	4.6(2.9)	5.2(2.6)
腿部疼痛	4.0(3.2)	3.2(3.1)	4.5(2.7)	4.9(3.1)
紧张感	4.5(2.9)	4.1(2.8)	4.5(2.6)	5.1(2.5)
麻刺感	3.3(3.1)	2.7(2.9)	3.7(2.6)	4.2(2.8)

- 5 对初始目标(primary endpoint)激光多普勒血流量测量选择在 10-37 千赫的频率范围内。由腿部皮肤浅层的毛细管中的红细胞的量及其运动(流速)来测定这些频率。6 周后, 激光多普勒频率(10-37kHz)在 AS 195 组中增加(正 241.8 ± 18.7 AU)但在安慰剂组中却减少(负 41.0 ± 18.7 AU, $p < 0.0001$)(表 3)。此效果早在治疗开始 3 周后即出现($p < 0.0001$)(表 4, 图 2)。

表 3: 以 360 毫克 AS 195 或安慰剂治疗 3 周后, 在治疗对照 95 % 可信区间下偏离经调整的周期效果的基准值的变化平均值($\pm$ SEM)及 p 值

	治疗		治疗对照		
	AS 195 (n=70)	安慰剂 (n=70)	差值(n=70)	可信区间 (n=70)	p 值
3 周					
激光多普勒血流量量测					
[AU]					
10-37kHz	132.2(11.9)	-28.2(11.9)	160.5	127.0 至 194.0	<0.0001
<10kHz	-3.7(9.2)	-99.9(9.2)	96.2	70.2 至 122.2	<0.0001
经皮血氧测量	0.62(0.97)	-3.84(0.97)	4.46	1.72 至 7.20	0.0018
[mmHg]					
周缘[cm]					
脚踝	-0.19(0.09)	0.21(0.09)	-0.40	-0.65 至 -0.15	0.0025
小腿	-0.24(0.04)	0.04(0.04)	-0.28	-0.40 至 -0.17	<0.0001
主观症状[cm]					
腿部疲劳/笨重	-0.94(0.25)	0.21(0.25)	-0.73	-1.42 至 -0.04	0.0396
腿部疼痛	-1.17(0.23)	-0.24(0.23)	-0.94	-1.59 至 -0.28	0.0061
紧张感	-1.00(0.24)	-0.52(0.24)	-0.49	-1.17 至 0.19	0.1588
麻刺感	0.99(0.26)	-0.20(0.26)	-0.79	1.52 至 -0.06	0.0335

表 4: 以 360 毫克 AS 195 或安慰剂治疗 6 周后, 在治疗对照 95 % 可信区间下偏离经调整的周期效果的基准值变化的平均值($\pm$ SEM)及 p 值

	治疗		治疗对照		
	AS 195 (n=70)	安慰剂 (n=70)	差值(n=70)	可信区间 (n=70)	p 值
6 周					
激光多普勒血流量量测					
[AU]					
10-37kHz(初始目标)	241.8(18.7)	-41.0(18.7)	282.8	229.9 至 335.7	<0.0001
<10kHz	57.0(12.4)	-107.7(12.4)	164.7	129.7 至 199.7	<0.0001
经皮血氧测量[mmHg]	1.35(0.97)	-7.27(0.97)	8.63	5.88 至 11.38	<0.0001
周缘[cm]					
脚踝	-0.39(0.09)	0.29(0.09)	-0.68	-0.94 至 -0.43	<0.0001
小腿	-0.54(0.05)	0.14(0.05)	-0.68	-0.83 至 -0.53	<0.0001
主观症状[cm]					
腿部疲劳/笨重	-0.78(0.33)	-0.94(0.33)	0.16	-0.76 至 1.09	0.7285
腿部疼痛	-0.76(0.35)	-0.86(0.35)	0.10	-0.88 至 1.09	0.8323
紧张感	-0.96(0.35)	-1.40(0.35)	0.44	-0.46 至 1.44	0.3819
麻刺感	-0.55(0.30)	-0.66(0.30)	0.11	-0.75 至 0.96	0.8044

由腿部皮肤的主要调节体温的深层毛细管中的红细胞的数量及其运动
 5 (流速)来确定低于 10 千赫的频率范围内进行激光多普勒流量测量。6 周后,
 激光多普勒频率(低于 10kHz)在 AS 195 组中增加(正 57.0 ± 12.4 AU)但在安慰
 剂组中却减少(负 107.7 ± 12.4 AU, $p < 0.0001$)(表 3)。这效果似乎取决于治疗
 周期中的气候条件。在中温(四月/五月)的研究周期中, 激光多普勒测量值
 (<10kHz)在 AS 195 治疗组中, 在最初下降后保持不变, 而在安慰剂治疗组中
 10 的测量值却减小($p < 0.0001$)。在较高温度(七月/八月)的研究周期中, 激光多普
 勒测量值(<10kHz)在 AS 195 治疗组中增加, 而在安慰剂治疗组中却保持恒定
 ($p < 0.0001$)。

在 AS 195 组中经皮氧压增加(正 1.35 ± 0.97 mmHg)但在安慰剂组中却减
 小(负 7.27 ± 0.97 mmHg, $p < 0.0001$)。这观察在两个治疗周期中一致, 且因此

与皮肤营养浅层中的激光多普勒流量符合(即, 10-37kHz)(表 3、4, 图 3)。

统计上明显的及临床上相关的脚踝周缘(3 周后: AS 195 负 $0.19 \pm 0.09\text{cm}$, 安慰剂正 $0.21 \pm 0.09\text{cm}$, $p=0.0025$)及小腿周缘(3 周后: AS 195 负 $0.24 \pm 0.04\text{cm}$, 安慰剂正 $0.04 \pm 0.04\text{cm}$, $p<0.0001$)的减小表示早在治疗开始后 3 周就开始起作用(表 3)。这效果在 6 周后更加明显(AS 195 脚踝: 负 $0.39 \pm 0.09\text{cm}$, 小腿: 负 0.54 ± 0.05 ; 安慰剂脚踝: 正 $0.29 \pm 0.09\text{cm}$, 小腿: 正 $0.14 \pm 0.05\text{cm}$, $p<0.0001$)(表 4)。

在 6 周治疗后, 没有关于 CVI 的主观症状强度(intensity)的相关变化。这结果与先前的研究中的结果一致, 在该研究中, 仅在较久的治疗周期(12 周)后, 可减少依据视觉类比量表所测量的主观症状。

在该研究中很少发生不良情况。71 位病人中有 13 位病人经历过至少一次不良情况, 其中 12 位病人经历了安慰剂治疗时的起始作用(onset of action), 另一位病人所经历的不良事件则出现于 AS 195 治疗期(中度支气管炎, 研究者认为与药物无关)。死于心搏停止的病人已接受安慰剂治疗(在该试验中从未服用 AS 195)。所有病人的整体耐受性评定为好或满意。在研究过程中实验参数不变。

讨论

在先前研究(WO 01/28363)中已显示: 红色藤本植物叶萃取物 AS 195, 除了可改良接受 12 周⁷每日一次治疗的病人中有关慢性静脉机能不全的主观症状外, 还可减少下肢水肿、小腿周缘及脚踝周缘。设计本研究, 使其可通过将微循环作为有关 CVI 的腿部问题的临床相关替代参数来研究, 以提供关于下部作用机制的另外讯息。这研究是在 CVI 病人中的首次研究, 其旨在调查除了腿部水肿减轻外与红色藤本植物叶萃取物治疗有关的另外临床相关效果。所减少的静脉回流导致皮肤微循环变差, 而致皮肤营养失调。若保持不治疗 CVI, 则这状况甚至可能会导致静脉腿部溃疡。如在本研究中所用的激光多普勒(Doppler)血流测量法是一种用于测量客观治疗效果的有效及灵敏的方法, 其中客观治疗效果可与治疗 3 个月后的主观经受的体积减小有关。

这些研究结果符合用于 AS 195 的临床资料, 且其增加了关于起始作用的信息。作为客观参数的腿体积将会在治疗 6 周后, 以临床相关且以统计上显著的程度减小。近年来已报导了欧洲七叶树种子的萃取物(例如, Diehm C, Trampisch HJ, Lange S, Schmidt C, “对患有慢性静脉机能不全的病人进行腿

部压缩袜与口服欧洲七叶树种子萃取物治疗的比较(Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patient with chronic venous insufficiency)", Lancet 1996; 347: 292-294)及假椴树(Butchers Broom)(例如, Vanscheidt W, Jost V, Wolna P 等人, "假椴树制剂(Ruscus aculeatus L. 萃取物)与安慰剂在治疗患慢性静脉机能不全病人方面的功效及安全性比较" (Efficacy and safety of a Butcher's Broom preparation(Ruscus aculeatus L. extract) compared to placebo in patients suffering from chronic venous insufficiency.), Drug Res 2002; 52(4): 243-250)的这种客观效果。

在本研究中显示: 激光多普勒血流量测量参数、脚踝与小腿周缘以及经皮氧压早在治疗 3 周后就受到影响。相比之下, 如先前研究所显示, 依据视觉类比量表所评定的 CVI 主观症状在治疗 6 周后与安慰剂组相比并没有显著不同。为了相应地减轻 CVI 主观症状, 为期 12 周的治疗是强制性的。

本研究结果表明, 红色藤本植物叶萃取物的主要作用是防止 CVI 的发展及皮肤营养不良的发生, 且甚至可以防止或延缓从与临床无关的 CVI 的早期阶段向 CVI I 期的转化。

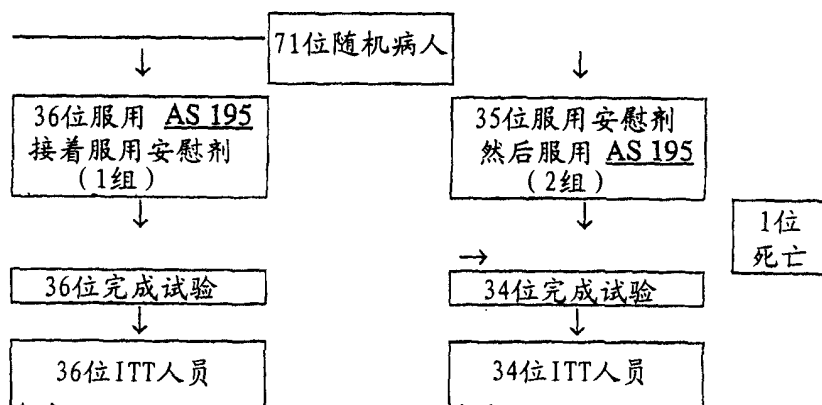


图 1

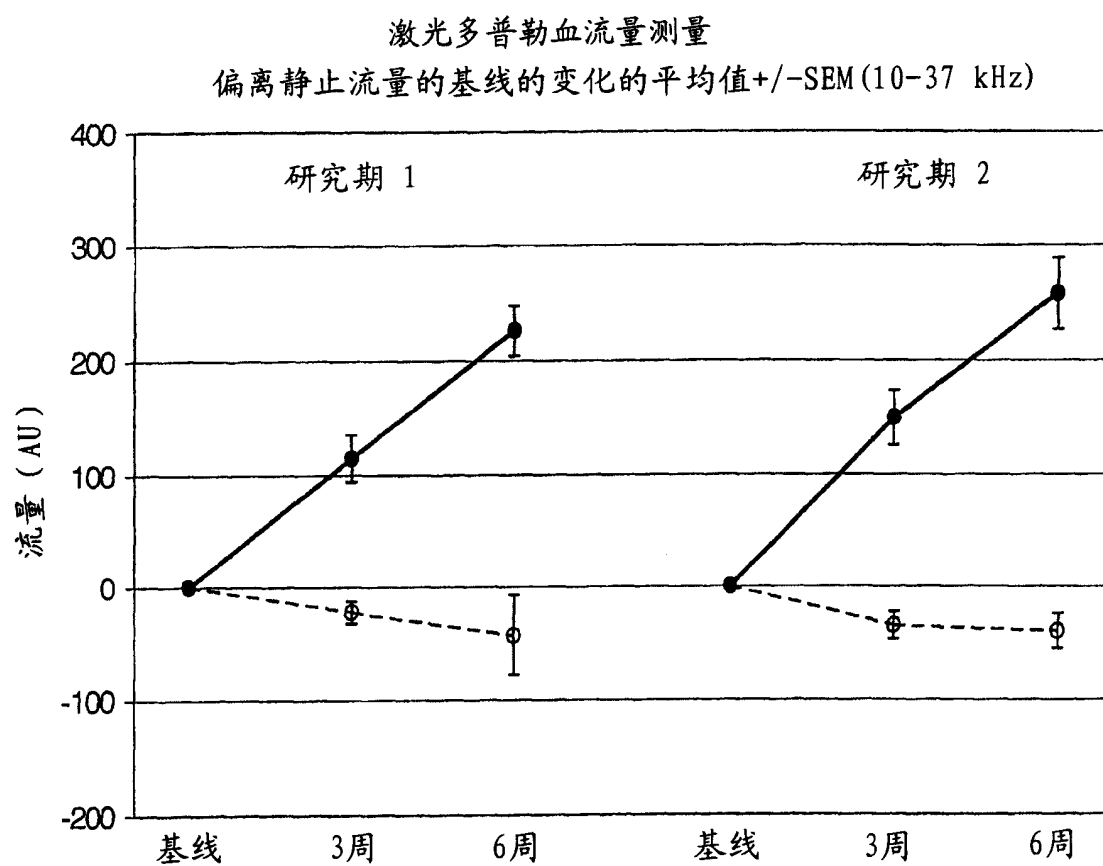


图 2

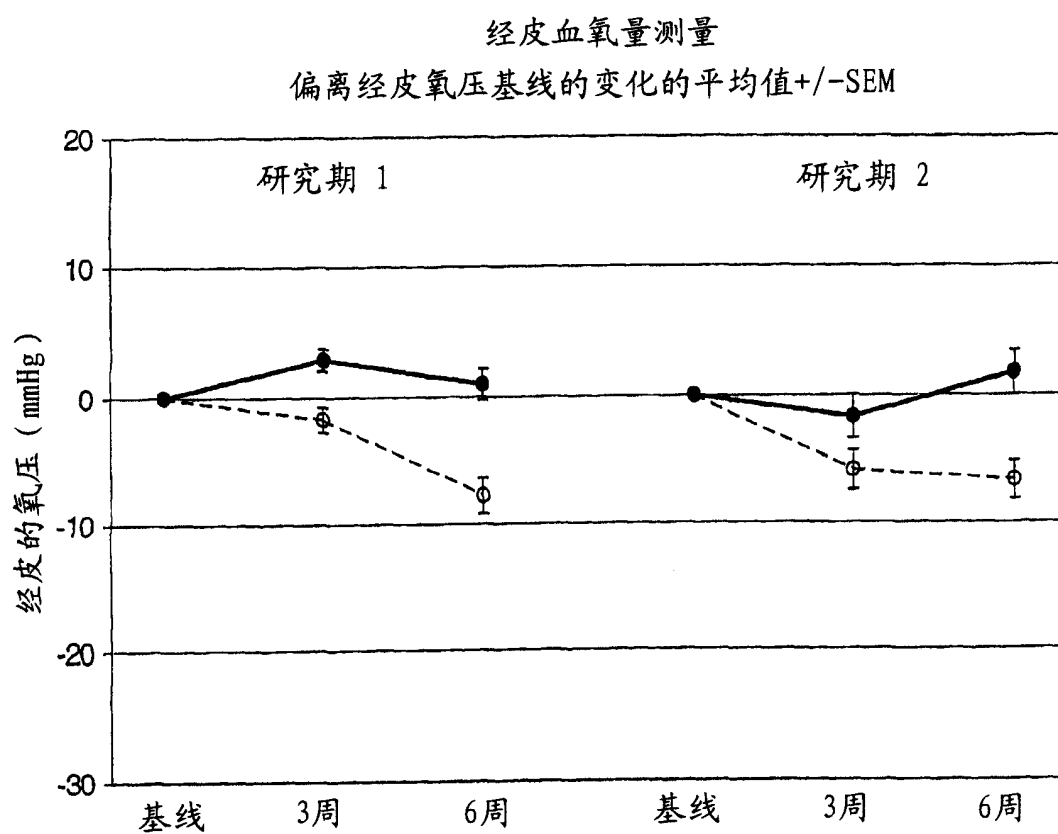


图 3