



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 207 866** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 35/78, A 61 P 9/10**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2000114174/14, 30.11.1998
(24) Дата начала действия патента: 30.11.1998
(30) Приоритет: 04.12.1997 IT MI97A002690
(43) Дата публикации заявки: 27.06.2002
(46) Дата публикации: 10.07.2003
(56) Ссылки: **Малая Медицинская Энциклопедия**, т.2, с. 300-301. - М.: Советская энциклопедия, 1991. US 4963527, 16.10.1990. EP 0713706, 29.05.1996.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 04.07.2000
(86) Заявка РСТ: EP 98/07662 (30.11.1998)
(87) Публикация РСТ: WO 99/29331 (17.06.1999)
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Н.Г.Лебедевой, рег.№ 0112

(71) Заявитель:
ИНДЕНА С.П.А. (IT)
(72) Изобретатель: **МОРАЦЦИОНИ Паоло (IT),**
БОМБАРДЕЛЛИ Эцио (IT)
(73) Патентообладатель:
ИНДЕНА С.П.А. (IT)
(74) Патентный поверенный:
Егорова Галина Борисовна

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ ФОСФОЛИПИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЭКСТРАКТОВ ИЗ vitis vinifera В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ**

(57) Изобретение относится к медицине. Предложено применение фосфолипидных комплексов олигомерных проантоцианидинов для лечебной и профилактической терапии

атеросклероза и способ лечения атеросклероза. Изобретение позволяет предотвратить образование атеросклеротических бляшек. 2 с. и 3 з.п. ф-лы, 1 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 207 866** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 35/78, A 61 P 9/10**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000114174/14, 30.11.1998

(24) Effective date for property rights: 30.11.1998

(30) Priority: 04.12.1997 IT MI97A002690

(43) Application published: 27.06.2002

(46) Date of publication: 10.07.2003

(85) Commencement of national phase: 04.07.2000

(86) PCT application:
EP 98/07662 (30.11.1998)

(87) PCT publication:
WO 99/29331 (17.06.1999)

(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
ООО "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. N.G.Lebedevoy, reg.№ 0112

(71) Applicant:
INDENA S.P.A. (IT)

(72) Inventor: MORATsTsONI Paolo (IT),
BOMBARDELLI Ehtsio (IT)

(73) Proprietor:
INDENA S.P.A. (IT)

(74) Representative:
Egorova Galina Borisovna

(54) APPLICATION OF PHOSPHOLIPID COMPLEX EXTRACTS FROM VITIS VINIFERA AS
ANTIATHEROSCLEROTIC AGENTS

(57) Abstract:

FIELD: medicine, phytotherapy.
SUBSTANCE: invention proposes the
application of phospholipid complexes of
oligomeric proanthocyanidines for curative
and prophylaxis therapy of atherosclerosis

and method for treatment of patients with
atherosclerosis. Invention provides the
prevention of atherosclerotic patches
formation. EFFECT: valuable medicinal
properties of agent. 5 cl, 1 tbl, 4 ex

Изобретение относится к применению фосфолипидных комплексов олигомерных проантоцианидинов, содержащих от 2 до 7 катехиновых единиц, экстрагированных из *Vitis vinifera*, для приготовления лекарственных средств для лечения и профилактики атеросклероза и инфарктов миокарда и мозга.

Экстракты из *Vitis vinifera* уже известны и применяются в терапии сердечно-сосудистых нарушений, связанных с венозной недостаточностью, для лечения нарушений проницаемости и резистентности капилляров и рубцевания. Эти экстракты, которые можно получать из семян растения, как описано в GB-A-1541469 или в FR-A-2092743, являются смесью полифенолов, таких как эпикатехин и его продукты полимеризации, частично эстерифицированные галловой кислотой по С-3 гидроксилу мономера. Фосфолипидные комплексы экстрактов из *Vitis vinifera* описаны в патенте США US-4963527 и в настоящее время коммерчески доступны под торговым названием Лейкоселект.

В настоящее время неожиданно было обнаружено, что комплексы, полученные в соответствии с US-4963527, при системном введении, предпочтительно пероральным путем, проявляют заметную противоатеросклеротическую активность как у животных, так и у человека.

Более определено, обнаружено, что фосфолипидные комплексы олигомерных проантоцианидинов, содержащие от 2 до 7 катехиновых единиц, экстрагируемых из *Vitis vinifera*, предотвращают или снижают образование атеросклеротических бляшек дозозависимым способом.

Такая активность была выявлена у кроликов, которых содержали на диете с высоким содержанием холестерина, с тем, чтобы вызвать атеросклеротические поражения, подобные поражениям у человека, на сосудистом уровне, в частности на дуге аорты, брюшной аорте, сонных артериях и церебральных сосудах. В названной модели вышеупомянутые фосфолипидные комплексы изменяют состояние макро- и микроскопических сосудов, снижая, по сравнению с необработанными животными, как число атеросклеротических бляшек, так и тяжесть процесса с поражающим благоприятным воздействием на сосуды и ткани. На другой модели атеросклероза, созданной с целью изучения возможности защиты мозга, на которой хирургически был уменьшен сосудистый просвет внутренней сонной артерии кролика, несмотря на введение гиперхолестериновой пищи, богатой насыщенными жирами, показано уменьшение обструкции сонной артерии, уменьшение толщины сосудистых стенок и увеличение продолжительности жизни животных. Кроме того, у пациентов, страдающих атеросклерозом, наблюдают уменьшение обструкции сонной артерии, обусловленной атеросклеротическими бляшками, и улучшенный кровоток в сонной артерии, оцениваемый с помощью доплеровской ультразвуковой эхографии.

Фосфолипидные комплексы проантоцианидинов, экстрагированных из *Vitis vinifera*, можно использовать в

соответствующих пероральных композициях, таких как таблетки, мягкие и твердые желатиновые капсулы в дозах, колеблющихся от 50 до 500 мг два-три раза в день, в зависимости от тяжести заболевания, которое лечат. Приготовление фармацевтических композиций можно осуществлять в соответствии с общепринятыми технологиями и с наполнителями.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение более подробно.

Пример 1

3 группы, каждая по 8 новозеландских кроликов, обрабатывали следующим образом:

Группа 1): Контроль, нормальная диета

Группа 2): Диета с высоким содержанием холестерина (0,2% холестерина)

Группа 3): Диета с высоким содержанием холестерина + фосфолипидный комплекс экстрактов из *Vitis vinifera* (0,2% холестерина + 2% Лейкоселекта®).

Через 8 недель, в течение которых измеряли уровни холестерина, LDL/VLDL (липопротеиды низкой плотности/липопротеиды очень низкой плотности), HDL (липопротеиды высокой плотности) и триглицеридов, животных забивают.

Оценивали количество, размер и распределение атеросклеротических очагов поражения на грудной аорте и брюшной аорте.

Полоски аорты фиксируют и окрашивают Суданом IV для визуализации очагов поражения и оценки холестерина сосудов и содержания окисленного холестерина с помощью газовой хроматографии. Результаты, представленные в таблице, доказывают, что обработка фосфолипидными комплексами экстрактов из *Vitis vinifera* статистически достоверно уменьшает атеросклеротические очаги поражения, индуцированные диетой с высоким содержанием холестерина.

Пример 2

Капсулы, содержащие 500 мг фосфолипидного комплекса экстрактов из *Vitis vinifera*

Композиция:

Комплекс экстракта из *Vitis vinifera* с соевым фосфатидилхолином - 200 мг

Лактоза - 57 мг

Модифицированный крахмал - 40 мг

Стеарат магния - 3,0 мг

Пример 3

Гастро-резистентные таблетки

Комплекс экстракта из *Vitis vinifera* с соевым фосфатидилхолином - 250 мг

Микrokристаллическая целлюлоза - 118 мг

Осажденная двуокись кремния - 3 мг

Стеарат магния - 4 мг

Анионный полимер метакриловой кислоты и его эфиры - 12 мг

Тальк - 8 мг

Карбонат магния - 8 мг

Кукурузный крахмал - 5 мг

Аравийская камедь - 159 мг

Пример 4

Мягкие желатиновые капсулы

Комплекс экстракта из *Vitis vinifera* с соевым фосфатидилхолином - 226 мг

Арахисовое масло - 209 мг

Частично гидрогенизированное

растительное масло - 100 мг

Соевый лецитин - 5 мг

Формула изобретения:

1. Применение фосфолипидных комплексов олигомерных проантоцианидинов, содержащих от 2 до 7 катехиновых единиц, экстрагированных из *Vitis vinifera*, в качестве активного ингредиента для изготовления лекарственных средств для лечебной и профилактической терапии атеросклероза.

2. Применение по п.1, где однократная

доза лекарственного средства колеблется от 50 до 500 мг активного ингредиента.

3. Применение по п.1 или 2, где лекарственное средство вводят перорально.

5 4. Применение по п.3, где лекарственное средство представлено в виде мягких или твердых желатиновых капсул или таблеток.

10 5. Способ лечения атеросклероза, который предусматривает введение пациенту эффективного количества фосфолипидного комплекса экстракта из *Vitis vinifera*.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Обработка	Процент площади поражения
Группа 1	1%
Группа 2	27%
Группа 3	5%*

* $p < 0,01$ по сравнению с группой 2

RU 2207866 C2

RU 2207866 C2