



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/353 (2006.01)*A61K 36/23* (2006.01)*A61K 47/00* (2006.01)*A61K 9/00* (2006.01)*A61P 9/10* (2006.01)*A23L 1/28* (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012104215/15, 11.08.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.08.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.08.2009 **IB** РСТ/**IB**2009/006525

(43) Дата публикации заявки: 20.09.2013 Бюл. № 26

(45) Опубликовано: 10.12.2015 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **US 6756065 B1** 29.06.2004. **US 2003/**
0108624 A1 12.06.2003. **EP 1523894 A1** 20.04.2005.
US 2007/0265211 A1 15.11.2007.**ПОКРОВСКИЙ В. И.** "Энциклопедический
словарь медицинских терминов", 2001, изд.2,
стр.635. Федеральный закон **№ 29-ФЗ "О**
качестве и безопасности пищевых продуктов"
от 02.01.2000. Приказ Министерства
здравоохранения Российской Федерации **№**
(см. прод.)(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 12.03.2012(86) Заявка РСТ:
IB 2010/053637 (11.08.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/018763 (17.02.2011)Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, **ВОХ-1125,**
ПАТЕНТИКА

(72) Автор(ы):

БЕЛКАРО Джанни (ИТ),
БУРКИ Каролина (СН),
ФЕРРАРИ Виктор (СН)

(73) Патентообладатель(и):

ХОРФАГ РИСЕРЧ АйПи (ПиВайСи) ЛТД.
(СУ)**(54) КОМБИНАЦИЯ ПРОАНТОЦИАНИДИНОВ, ТАКИХ КАК ПИКНОГЕНОЛ ИЛИ**
ВИНОГРАДНЫЕ КОСТОЧКИ, И ЦЕНТЕЛЛЫ АЗИАТСКОЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ, ТАКИХ КАК АТЕРОСКЛЕРОЗ

(57) Реферат:

Изобретение относится к композиции для
предотвращения или лечения
атеросклеротических бляшек в артериях.
Указанная композиция включает комбинацию 50
% масс./масс. процианидин-содержащих
обогащенных экстрактов и 50 % масс./масс.центеллы азиатской и/или ее экстрактов. Также
изобретение относится к пищевому препарату,
пищевой добавке, нутрицевтику, напитку,
лекарственному средству, содержащим указанные
компоненты, и к способу лечения или
предотвращения появления атеросклеротических

бляшек в артериях. Изобретение характеризуется высокой эффективностью при предотвращении

или лечения атеросклеротических бляшек в артериях. 8 н. и 13 з.п. ф-лы, 2 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

117 "О порядке экспертизы и гигиенической сертификации биологически активных добавок к пище" от 15.04.97 г. S SHAKIR JAMIL, "Centella asiatica (Linn.) urban a review", Natural product radiance, vol.6 (2), 2007, стр.158-170. МАШКОВСКИЙ М. Д. "Лекарственные средства", изд.15, 2007, стр.488.

R U 2 5 7 0 7 3 3 C 2

R U 2 5 7 0 7 3 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 570 733** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

A61K 31/353 (2006.01)

A61K 36/23 (2006.01)

A61K 47/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A23L 1/28 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2012104215/15, 11.08.2010**

(24) Effective date for property rights:
11.08.2010

Priority:

(30) Convention priority:
12.08.2009 IB PCT/IB2009/006525

(43) Application published: **20.09.2013 Bull. № 26**

(45) Date of publication: **10.12.2015 Bull. № 34**

(85) Commencement of national phase: **12.03.2012**

(86) PCT application:
IB 2010/053637 (11.08.2010)

(87) PCT publication:
WO 2011/018763 (17.02.2011)

Mail address:
190000, Sankt-Peterburg, VOKh-1125, PATENTIKA

(72) Inventor(s):

**BELKARO Dzhanni (IT),
BURKI Karolina (CH),
FERRARI Viktor (CH)**

(73) Proprietor(s):

KhORFAG RISERCh AjPi (PiVajSi) LTD. (CY)

(54) **COMBINATION OF PROANTHOCYANIDINES, SUCH AS PYCNOGENOL OR GRAPE STONES, AND CENTELLA ASIATICA FOR TREATING CARDIOVASCULAR DISEASES, SUCH AS ATHEROSCLEROSIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to a composition for preventing or treating atherosclerotic plaques in arteries. The above composition contains a combination of 50 wt/wt % of procyanidine-containing rich extracts and 50 wt/wt % of centella asiatica and/or its extracts. The invention also refers to a food stuff, a food additive, a nutraceutical, a beverage, a medicinal product

containing the above component, and to a method of treating or preventing manifestations of atherosclerotic plaques in arteries.

EFFECT: invention is characterised by high effectiveness in preventing or treating atherosclerotic plaques in arteries.

21 cl, 2 tbl, 1 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к препаратам медицинского назначения и, в частности, к препарату, состоящему из комбинации проаотоцианидинов, таких как пикногенол или виноградные косточки, и центеллы азиатской и/или ее экстрактов для применения для предотвращения или лечения атеросклероза.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Заболевания, поражающие сердце, обычно относят к категории, обозначаемой термином «заболевания сердца». В частности, сердечно-сосудистые заболевания относят к классу заболеваний сердца, затрагивающих сердце и кровеносные сосуды (артерии и вены). Одним из типов сердечно-сосудистых заболеваний является атеросклероз. Атеросклероз представляет собой синдром, поражающий артериальные кровеносные сосуды, по которым богатая кислородом кровь поступает к сердцу и другим частям тела. Атеросклероз связан с процессом, при котором отложения жирных веществ, холестерина, продуктов жизнедеятельности клеток, кальция и других веществ скапливаются на внутренней оболочке артерий и образуют твердые вещества, называемые бляшками. Обычно поражаются крупные и средние артерии.

Исследования показывают, что атеросклероз представляет собой медленно прогрессирующее сложное заболевание, которое обычно начинается в детском возрасте и часто прогрессирует, когда люди становятся старше. Со временем бляшки могут стать достаточно большими для того, чтобы значительно препятствовать току крови по артериям, что приводит к уменьшению поступающей к органам крови, богатой кислородом. Основной вред наносится, когда бляшки становятся хрупкими и разрушаются (разрываются). Разрыв бляшки приводит к появлению сгустков крови, блокирующих кровотоки или перемещение крови к другой части тела. Блокирование кровеносного сосуда, питающего сердце, приводит к сердечному приступу. Если тромб блокирует кровеносный сосуд, питающий мозг, наступает инсульт. Если уменьшено кровоснабжение рук или ног, это может вызвать затруднения при движении и, в конечном итоге, гангрену.

Определенные факторы или привычки могут увеличивать вероятность развития атеросклероза. Эти факторы (высокий уровень холестерина в крови, особенно ЛПНП (липопротеина низкой плотности), курение и действие табачного дыма, высокое кровяное давление, диабет, ожирение, малоподвижный образ жизни и т.п.) известны как факторы риска. Перемена образа жизни и/или прием медикаментозных средств для лечения некоторых конкретных факторов риска часто может уменьшить влияние наследственности и предотвратить атеросклероз.

Как упоминалось выше, атеросклероз представляет собой синдром, который поражает людей с детского возраста и прогрессирует с годами. На протяжении веков медицина пытается найти оптимальные способы лечения для предотвращения и/или сведения к минимуму риска развития атеросклероза. Некоторые попытки включали применение композиций, содержащих проаотоцианидины (такие как пикногенол® (Pycnogenol®)).

В публикации международной заявки WO 2007/084648 (Mars, Inc.) предложены композиции, содержащие смешанные в отношении 4 к 6 димеры процианидинов и некоторые их производные, для расширения кровеносных сосудов, лечения или предотвращения заболеваний или нарушений сосудистой системы (например, гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта) и/или лечения или предотвращения чувствительных к NO состояний или заболеваний. Описанные композиции подходят для применения в качестве лекарственных средств, пищевых продуктов, пищевых добавок или биологически активных добавок. Композиция может

в некоторых случаях содержать дополнительные терапевтические или полезные для здоровья агенты или может быть введена в комбинации с другим терапевтическим или полезным для здоровья агентом.

В статье Abascal K et al. "Botanicals for chronic venous insufficiency" ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY THERAPIES, Vol.13, №6, Dec. 2007, pp 304-311 также предложены лекарственные средства растительного происхождения, которые полезны в качестве дополнительной терапии при лечении хронической венозной недостаточности (ХВН). Исползованные лекарственные средства растительного происхождения включали иглицу колючую, семена конского каштана, центеллу азиатскую, виноград культурный и олигомерные проантоцианидины, такие как пикногенол®.

В статье Ramelet A et al. "Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: Current medical position, prospective views and final resolution" CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION, Vol.33, №4, 2005, pp 309-319 предложены веноактивные препараты (ВАП), воздействующие на эдему, и симптомы, связанные с хронической венозной недостаточности (ХВН), в частности, на венозную боль. В этом обзоре приведена классификация различных ВАП и определен уровень доказательной медицины (ДМ) для каждого препарата. Пикногенол® и центелла азиатская отнесены к классу С как вещества, показавшие менее выраженный эффект на хроническую венозную недостаточность.

В публикации международной заявки WO 2007/133981 (RATH Matthias et al.) предложены биохимические композиции, эффективные для предотвращения и лечения, заключающегося в замедлении процесса развития атеросклероза, содержащие аскорбиновую кислоту, лизин, магний, цистеин, пиридоксин HCL, рибофлавин, фолиевую кислоту, цианкобаламин (витамин B12), S-аденозил-L-метионин, битартрат холина, глицинат меди, галлат эпигаллокатехина, кверцетин, азиатиковую кислоту и пикногенол®. В частности, предложенные композиции действовали на рост гладкомышечных клеток и на проникновение гладкомышечных клеток во внутриклеточный матрикс. Указанные композиции можно вводить перорально, внутривенно или парентерально.

Другие документы указывают на некоторые возможные сочетания экстрактов растений из большого списка соединений. Например, в EP 1 523 894 (Cognis Iberia S.L.) предложен препарат, содержащий экстракты растения центеллы азиатской или активный компонент (компонент а). Содержащиеся экстракты растений включают камелию китайскую, почки сосны обыкновенной, виноград культурный, личи китайскую, лапчатку прямостоячую и их смеси. Компоненты а и b или c даны в массовом отношении от 90:10 до 10:90. Препарат помещен в капсулы.

В заявке на патент Японии JP 2002 238497 A (Fankeru KK), XP002578473 предложены пищевые композиции для оздоровительно-косметических целей, в частности, для кожи, которые получают с добавлением коллагена и центеллы азиатской и/или воды с глубоких слоев океана и, при необходимости, аминсахаров, церамидов и полифенолов. Эти агенты улучшают метаболизм кожи, чтобы ускорить синтез коллагена, и предотвращают ее старение, чтобы кожа оставалась свежей.

В патенте Республики Кореи KR 100846292 B1 (Intaglio INC), XP002578465 предложены композиции безводного очищающего лосьона дисперсионного типа для умывания, не вызывающие раздражения кожи и обеспечивающие ощущение свежести после применения. Указанная дисперсия содержит по меньшей мере один многоатомный спирт (40-75% по массе), выбранный из многоатомного спирта, полиэтиленгликоля, пропиленгликоля, глицерина или бутиленгликоля в качестве растворителя, и

очищающего агента (5-30% по массе), выбранного из кокоилизотионата натрия, лаурилтаурата натрия, лаурилглутамата натрия, гидрогенизированного касторового масла, гидрогенизированного масла жожоба и гидрогенизированного оливкового масла. Дисперсия содержит также отшелушивающий агент (0,5-15% по массе),
 5 выбранный из отшелушивающих реагентов, включающих измельченный воск жожоба, абрикосовые косточки, виноградные косточки и скорлупу грецкого ореха, каолин и пористый цеолит, диспергирующий агент (0,1-5% по массе), выбранный из полоксамера и гидроксипропилцеллюлозы, а также вещество для уменьшения раздражения кожи (0,01-5% по массе), выбранное из каротеноидов, астаксантина, бета-каротина, ликопина,
 10 филлоксантина, проантоцианидинов, флавоноидов, рибофлавина, витамина, ретинола, аскорбиновой кислоты, токоферола, центеллы азиатской, бисаболола, ромашки, солодки уральской и изофлавонов сои.

В публикации международной заявки WO 03/080062 (Perrella Segre) предложены соединения для применения в склеротерапии, лечении венозной недостаточности,
 15 нарушений циркуляции и микроциркуляции крови, состоящие из фолиевой кислоты (витамин B9), пиридоксина (витамин B6), липоевой кислоты и экстрактов шести различных растений: гинкго билоба, чеснока, андрографиса, конского каштана, центеллы азиатской и косточек винограда. Склеротерапия представляет собой процедуру, применяемую для лечения кровеносных сосудов и мальформации
 20 кровеносных сосудов (в отдельных венах), а также мальформации лимфатической системы. Лекарственный препарат вводят в сосуды (например, вены), что вызывает их сужение. В традиционной склеротерапии, являющейся облитерирующей процедурой, склерозирующий раствор вводят исключительно в патологические поверхностные вены. Эту методику применяют для детей и молодых людей до 25 лет, страдающих
 25 сосудистыми или лимфатическими мальформациями. У взрослых склеротерапию часто применяют для лечения варикозного расширения вен и геморроя. Другая процедура, так называемая трехмерная регенеративная склеротерапия, касается регенеративного, необлитерирующего склерозирующего раствора, который применяют в склеротерапии расширенных сосудов нижних конечностей. Этот раствор вступает в контакт с целой
 30 сетью поверхностных и глубоких вен.

Однако по-прежнему существует потребность в эффективной и безопасной композиции для лечения или предотвращения атеросклероза и, в частности, атеросклеротических бляшек, которая, как следствие, затрагивала бы в первую очередь
 35 артерии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Заявители неожиданно обнаружили, что комбинация пикногенола® (Pycnogenol®) и экстрактов центеллы азиатской (*Centella asiatica*) демонстрирует представляющий
 40 интерес потенциал для лечения атеросклероза. Эта безопасная природная комбинация является особенно перспективной для лечения и предотвращения атеросклеротических бляшек, особенно в артериях.

Согласно одному из аспектов настоящего изобретения предложен препарат, состоящий из комбинации проантоцианидинов (преимущественно процианидинов) и центеллы азиатской и/или ее экстрактов в подходящем наполнителе для применения
 45 для предотвращения или лечения атеросклероза.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложена пищевая или биологически активная добавка, пищевой продукт, напиток, лекарственное средство
 и препарат для местного применения, содержащие препарат согласно настоящему изобретению.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложен препарат для лечения или предотвращения атеросклероза, относящегося, главным образом, к артериям.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения атеросклероза, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества препарата или лекарственного средства согласно настоящему изобретению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Несмотря на то, что для практической реализации настоящего изобретения можно применять любые способы и вещества, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящей заявке, предпочтительными являются способы и вещества, описанные ниже. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящем описании, полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки. Указанные публикации и заявки, представленные в настоящем описании, предназначены исключительно для раскрытия состояния уровня техники до даты подачи настоящей заявки. Ничто в настоящей заявке не следует рассматривать как признание того факта, что настоящее изобретение не может предшествовать таким публикациям, будучи охарактеризованным в ранее поданной заявке. Кроме того, вещества, способы и примеры носят исключительно иллюстративный характер и не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

В случае конфликта настоящее описание, включая определения, будет иметь определяющее значение. Если не указано иное, все научные и технические термины, применяемые в настоящей заявке, имеют такие смысловые значения, которые обычно понятны специалисту в области, к которой относится настоящее изобретение. Чтобы облегчить понимание настоящего изобретения, приведены следующие определения.

Термин «включать» в целом применяют в смысле «содержать», то есть допуская возможность наличия одного или более признаков или компонентов.

В контексте настоящего описания и прилагаемой формулы изобретения формы единственного числа, выраженные в оригинале неопределенными и определенными артиклями единственного числа, включают ссылку на формы множественного числа, если из контекста прямо не следует иное.

В контексте настоящего изобретения термин «экстракт коры сосны» относится к экстракту коры французской приморской сосны, который является, например, коммерчески доступным как пикногенол® (Norphag). Термины «пикногенол®», «экстракт коры сосны» и «экстракт коры французской приморской сосны» являются взаимозаменяемыми. Сосна приморская (*Pinus pinaster*) и сосна средиземноморская (*Pinus maritime*) понимаются как одно растение, обычно именуемое «французской приморской сосной». Как следствие, указанные термины являются взаимозаменяемыми.

В контексте настоящего изобретения термин «экстракт» включает в себя любой препарат, полученный из растений, фруктов или овощей с применением экстракции.

Термин «пищевой продукт» относится, в целом, к веществу растительного или животного происхождения, или полученному из синтетических источников, которое содержит необходимые питательные вещества, такие как углеводы, белки, жиры, витамины, минералы и т.д., которые организм использует для поддержания роста, процессов восстановления и процессов жизнедеятельности и для обеспечения энергии.

Термин «пищевая или биологически активная добавка» относится к продукту, который содержит вещества, такие как витамины, минералы, пищевые продукты, препараты растительного происхождения, аминокислоты, и который призван

восполнить обычный прием этих веществ. Пищевые добавки представлены в форме драже, таблеток, капсул, порошка или в жидкой форме и предназначены для приема перорально.

Термин «нутрицевтик» относится к любому веществу, которое представляет собой пищевой продукт или часть пищевого продукта и имеет медицинский или оздоравливающий эффект, включая предотвращение и лечение заболеваний. Такие продукты могут варьироваться от отдельных питательных веществ, пищевых добавок и специальных диетических средств до пищевых продуктов, созданных при помощи генетической инженерии, продуктов на основе трав и подвергшихся обработке продуктов, таких как продукты из злаков, супы и напитки. Этот термин относится также к продуктам, выделенным или очищенным из пищевых продуктов и широко продаваемым в формах для медицинского применения, которые не всегда связаны с пищевыми продуктами и которые должны иметь физиологический эффект и обеспечивать защиту от заболеваний, таких как, например, хронические заболевания.

Термин «напиток» означает жидкость, предназначенную для питья, которая может представлять собой воду, воду со вкусовыми добавками, безалкогольные напитки, алкогольные напитки, лечебные напитки или витаминизированные напитки, такие как напитки на основе молочных продуктов (молока) или фруктового сока.

«Фармацевтически приемлемые наполнители или носители» представляют собой любые вещества, которые не препятствуют фармакологическому действию активного ингредиента (ингредиентов) или не нарушают функций организма субъекта, которому они могут быть введены, но которые облегчают изготовление лекарственных форм или введение композиции. Примеры фармацевтически приемлемого наполнителя включают (но не ограничиваются) мальтодекстрин, фосфат кальция и аморфный кварц.

Фармацевтически приемлемые наполнители включают также ароматизаторы, как и различные добавки, такие как другие витамины и минералы, все растворители, дисперсионные среды, покрытия, изотонические и сдерживающие абсорбцию агенты, подсластители и т.п., безвредные вспомогательные вещества, такие как увлажняющие агенты и эмульгаторы, буферные агенты и т.п., такие как, например, ацетат натрия, сорбитанмонолаурат, триэтаноламинолеат, и инертные ингредиенты, такие как тальк и стеарат магния, которые представляют собой стандартные наполнители в производстве таблеток, капсул и других лекарственных форм.

В контексте настоящего изобретения термины «субъект» или «пациент» хорошо известны специалистам данной области техники и являются взаимозаменяемыми в контексте настоящего изобретения применительно к млекопитающим, включая собак, кошек, крыс, мышей, обезьян, коров, лошадей, коз, овец, свиней, верблюдов и, наиболее предпочтительно, человека. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъект, нуждающийся в лечении, или субъект, имеющий заболевание или нарушение. Однако в других вариантах реализации субъект может быть здоровым субъектом. Данный термин не указывает на определенный возраст или пол. Таким образом, данный термин охватывает и взрослых и новорожденных субъектов как мужского, так и женского пола.

Термин «эффективное количество» относится к количеству, необходимому для достижения физиологического эффекта. Физиологический эффект может быть достигнут при однократном приеме или в результате повторных приемов препарата. Назначаемая доза может, конечно, меняться в зависимости от известных факторов, таких как физиологические характеристики определенной композиции; возраст, состояние здоровья и вес субъекта; природа и тяжесть симптомов; вид сопутствующего лечения; частота

лечения; и желаемый эффект и может быть скорректирована специалистом в данной области техники.

Термин «ТЕСА» относится ко всей тритерпеновой фракции центеллы азиатской.

«Атеросклероз» представляет собой процесс прогрессирующего утолщения и
5 отвердевания стенок артерий большого и среднего размера в результате отложения жиров на их внутренней оболочке.

Другими словами, атеросклероз (также известный как артериосклеротическое сосудистое заболевание или ASVD) представляет собой состояние, когда стенки артерий утолщаются в результате отложений жирных веществ, таких как холестерин.

10 Атеросклероз представляет собой синдром, поражающий артериальные кровеносные сосуды, вызывающий хроническую воспалительную реакцию в стенках артерий, по большей части из-за накопления белых кровяных телец - макрофагов, развивающийся за счет липопротеинов низкой плотности (протеинов плазмы крови, отвечающих за транспортировку холестерина и триглицеридов) без эффективного удаления жиров и
15 холестерина из макрофагов функциональными липопротеинами высокой плотности (ЛПВП). Этот процесс называют также склерозированием или закупоркой сосудов. Его причиной является образование многочисленных бляшек в артериях (см.:

Заявители изучили специфические растения и их возможное применение в лечении атеросклероза. Неожиданно было обнаружено, что прием препарата, состоящего из
20 комбинации проантоцианидинов (преимущественно процианидинов) и центеллы азиатской и/или ее экстрактов в подходящем наполнителе в значительной степени сокращает риск атеросклероза. Действительно, препарат согласно настоящему изобретению - полностью натурального происхождения - останавливает развитие атеросклероза от субклинической до клинической стадий у отдельных пациентов.
25 Синергическое действие композиции, содержащей центеллу азиатскую и/или ее экстракты, вероятно, разделяется любым другим фармакологическим действием (например, антигипертензивным, антитромбоцитарным действием, понижением холестерина) (см. Примеры).

Проантоцианидинами называют группу флавоноидов, включающую подгруппы
30 процианидинов, продельфинидинов и пропеларгонидины. Проантоцианидины представляют собой гомогенные или гетерогенные полимеры, состоящие из мономерных звеньев катехина или эпикатехина, соединенных в равной степени 4-8 или 4-6 связями, что обуславливает возможность существования огромного числа изомерных проантоцианидинов. В основном, олигомеры проантоцианидинов имеют цепочку
35 длиной 2-12 мономерных звеньев. Проантоцианидины могут быть синтезированы или получены путем экстракции из растительного сырья. Неограничивающие примеры растительных источников проантоцианидинов включают виноградные косточки, кожу винограда, кору сосны, листья гинкго, арахис, какао-бобы, тамаринд, томаты, миндаль, яблоки, клюкву, чернику, чайные листья.

40 Широко известный продукт, содержащий проантоцианидины и доступный в продаже как пищевая добавка под названием пикногенол® (Pycnogenol®), представляет собой экстракт коры французской приморской сосны (*Pinus pinaster*), см. также патенты США №3436407 (MASQUELIER JACQUES), №5720956 (RONDEWALD, PETER) и №6372266 (SUZUKI NOBUTAKA et al. Norphag Research Ltd.), которые включены в настоящую
45 заявку посредством ссылки. Пикногенол® представляет собой стандартизированный экстракт коры французской приморской сосны (*Pinus pinaster*, подвиды *Aiton* и *Atlantica des Villar*). Качество этого экстракта определено в Фармакопее США (Фармакопея США 28) (*Maritime Pine Extract*. In: *United States Pharmacopeia*. Rockville: United States

Pharmacopeial Convention, Inc.; 2005. pp 2115- 2116). Экстракт состоит из концентрата полифенолов, которые также содержатся во фруктах и овощах, но в низких концентрациях. Полифенолы образованы из флавоноидов, главным образом, из процианидинов, и фенольных кислот. Все эти составляющие обладают способностью

5 инактивировать свободные радикалы (Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol®), a herbal medication with a diverse pharmacology. Int J Clin Pharmacol Ther 2002; 40(4):158-168). На 65-75% пикногенол® представляет собой процианидины, содержащие звенья катехина и эпикатехина с различными длинами цепи

(Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol®), an herbal

10 medication with a diverse clinical pharmacology. Int J Clin Pharmacol Ther 2002; 40: 158-168). Другие составляющие представляют собой полифенольные мономеры, фенольные или коричневые кислоты и их гликозиды (Id.). В соответствии с Фармакопеей США 28 стандартизированный экстракт пикногенала® должен содержать от 65% до 75% процианидинов (70+/-5% процианидинов), т.е. соединений, известных своей достаточно

15 значительной антиоксидантной и противовоспалительной активностью наряду с другими эффектами (Rohdewald P. "Pycnogenol®, French Maritime Pine Bark extract", Encyclopedia of Dietary Supplements, 2005, pp 545-553).

Центелла азиатская (*Centella Asiatica*) представляет собой низкорослое однолетнее травянистое растение, широко применяемое в косметической области и в изготовлении

20 большого числа лекарственных средств. Она относится к семейству зонтичных (*Mackinlayaceae*, или *Ariaceae*) или к подсемейству *Mackinlayoideae* и распространена на острове Шри-Ланка, в Северной Австралии, Индонезии, Иране, Малайзии, Меланезии, Новой Гвинее и других частях Азии. Она также широко известна под названиями ТЕСА, готу кола, азиатский щитолистник, индийский щитолистник, Luei Gong Gen, Takip-kohol,

25 Antanan, Pegagan, Pegaga, vallaarai, Kula kud, Bai Bua Bok, Brahmi и rau ma. В настоящее время в странах Азии центеллу азиатскую также используют для приготовления кулинарных блюд в качестве гарнира или напитка.

Экстракт центеллы азиатской состоит из листьев и корней водолуба (центеллы азиатской).

30 Основные активные ингредиенты, содержащиеся в центелле азиатской, представляют собой тритерпеноиды: азиатиковую кислоту, мадекассоновую кислоту, азиатикозиды (тритерпеновые эфиры гликозидов), мадекассонозиды и брахминозиды. Эфирное масло, содержащее n-кумол, β-кариофиллен и фарнезен, также встречается в растениях. Экстракты центеллы азиатской также являются коммерчески доступными. В качестве

35 альтернативы экстракты центеллы азиатской могут быть получены из растения центелла азиатская путем экстракции, методика проведения которой широко известна специалистам в данной области техники, включая экстракцию в гидрофобных и гидрофильных растворителях.

Согласно настоящему изобретению предложен препарат, состоящий из комбинации

40 проантоцианидинов (предпочтительно процианидинов) и центеллы азиатской и/или ее экстрактов в подходящем наполнителе для применения для предотвращения или лечения атеросклероза. Препарат согласно настоящему изобретению содержит от 20% до 80% масс./масс. проантоцианидинов (предпочтительно процианидинов) и от 20% до 80% масс./масс. соответственно центеллы азиатской и/или ее экстрактов и подходящий

45 наполнитель в достаточном количестве (в достаточном количестве для 100% общего объема). Предпочтительно препарат согласно настоящему изобретению содержит примерно 30-70% масс./масс. проантоцианидинов (предпочтительно процианидинов) и от 30 до 70% масс./масс. соответственно центеллы азиатской и/или ее экстрактов,

более предпочтительно примерно 40-60% масс./масс. проантоцианидинов (предпочтительно процианидинов) и от 40 до 60% масс./масс. соответственно центеллы азиатской и еще более предпочтительно примерно 50% масс./масс. проантоцианидинов (предпочтительно процианидинов) и 50% масс./масс. соответственно центеллы азиатской и подходящий наполнитель в достаточном количестве.

В соответствии с примером препарат согласно настоящему изобретению содержит комбинацию пикногенола® и ТЕСА (с или без добавления аспирина) (таблетки, содержащие по 100 мг каждого компонента). Стандартизированный экстракт пикногенола® должен содержать от 65% до 75% проантоцианидинов, предпочтительно процианидинов (70+/-5% процианидинов). Таким образом, таблетки, применяемые в примере, содержат 100 мг ТЕСА и от 65 мг до 75 мг проантоцианидинов, предпочтительно от 65 мг до 75 мг процианидинов.

Препарат согласно настоящему изобретению содержит проантоцианидины, состоящие из процианидинов, полученных из экстракта растения или из синтезированного вещества (например, синтетические проантоцианидины).

Экстракт растения может быть выбран из группы, состоящей из экстрактов, содержащих проантоцианидины, выбранных из экстрактов коры сосны, шишек кипариса, виноградных косточек, яблок, кожуры арахиса, грецких орехов, гранатов, томатов, миндаля, чая, боярышника, плодов какао или их комбинации. Насыщенные экстракты, содержащие проантоцианидины, являются натуральными, и предпочтительно представляют собой экстракты растений, содержащие более 50 мас.% (в сухом экстракте) проантоцианидинов, более предпочтительно более 70 мас.% и еще более предпочтительно более 75 мас.% проантоцианидинов (предпочтительно процианидинов). Согласно настоящему изобретению экстракт растения предпочтительно получают из коры сосны, и, более предпочтительно, экстракт растения представляет собой пикногенол®.

В предпочтительном варианте реализации препарат, содержащий проантоцианидины, может представлять собой экстракт коры сосны. Кора сосны может представлять собой кору сосны *P. pinaster*, такую как, например, в пикногеноле®. В предпочтительном варианте реализации композиция может содержать проантоцианидины в концентрации от 10% до 100% от общей массы. Например, композиция пикногенола® может быть растворена или сконцентрирована до концентрации проантоцианидинов (предпочтительно процианидинов), составляющей 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% или 95%). Концентрация может быть установлена при помощи известных способов, таких как колонная хроматография или афинная хроматография.

В предпочтительном варианте реализации экстракты центеллы азиатской, присутствующие в препарате согласно настоящему изобретению, представляют собой тритерпеновую фракцию центеллы азиатской (ТЕСА).

Примеры подходящих наполнителей согласно настоящему изобретению включают (но не ограничиваются ими): антиадгезивы, связующие компоненты (например, макрокристаллическую целлюлозу, трагантовую камедь или желатин), покрытия, разрыхлители, наполнители, разбавители, умягчители, эмульгаторы, ароматизаторы, красящие агенты, адъюванты, смазывающие вещества, функциональные агенты (например, питательные вещества), модификаторы вязкости, объемообразующие агенты, скользящие вещества (например, коллоидный диоксид кремния), поверхностно-активные агенты, вещества, изменяющие осмотическое давление крови, разбавители или любые другие неактивные ингредиенты или их комбинации.

Например, препарат согласно настоящему изобретению может включать

наполнители, выбранные из группы, состоящей из карбоната кальция, красящих агентов, забеливателей, консервантов и вкусоароматических добавок, триацетина, стеарата магния, натуральных или искусственных ароматизаторов, эфирных масел, экстрактов растений, фруктовых экстрактов, желатина или их комбинации.

5 При необходимости препарат согласно настоящему изобретению может включать другие искусственные или натуральные подсластители, сыпучие подсластители или их комбинации. Сыпучие подсластители включают в себя как калорийные, так и низкокалорийные соединения. Неограничивающие примеры сыпучих подсластителей включают сахарозу, декстрозу, мальтозу, декстрин, сухой инвертный сахар, фруктозу, 10 высокофруктозный кукурузный сироп, фруктовый сахар, галактозу, сухую кукурузную патоку, тагатозу, полиолы (например, сорбитол, маннитол, ксилитол, лактитол, эритритол и мальтитол), гидрогенизированный гидролизат крахмала, изомальт, трегалозу и их комбинации.

15 Подходящий наполнитель может быть также фармацевтически приемлемым наполнителем.

При необходимости препарат согласно настоящему изобретению может также включать нестероидные противовоспалительные препараты, такие как ацетилсалициловая кислота (аспирин).

Согласно настоящему изобретению предложены также пищевой препарат, 20 биологически активная или пищевая добавка, нутрицевтик, напиток, лекарственное средство и препарат для местного применения, включающие препарат настоящего изобретения. Как описано выше, лекарственное средство и препарат для местного применения могут также включать ацетилсалициловую кислоту (аспирин), как и фармацевтически приемлемый наполнитель.

25 Предпочтительно пищевая добавка, нутрицевтик или лекарственное средство согласно настоящему изобретению вводят в дозировке от 5 мг в день до 2000 мг в день. Предпочтительно от 50 мг до 1000 мг в день и еще более предпочтительно от 100 мг до 400 мг в день. Пищевая добавка, нутрицевтик или лекарственное средство настоящего изобретения содержат от 20% до 80% масс./масс. проантоцианидинов (предпочтительно 30 процианидинов) и от 20% до 80% масс./масс. соответственно центеллы азиатской и/или ее экстрактов и подходящий наполнитель в достаточном количестве. Известно, что стандартизированный экстракт пикногенола® должен содержать от 65% до 75% проантоцианидинов, предпочтительно процианидинов. Таким образом, таблетки, применяемые в примере, содержат 100 мг ТЕСА и от 65 мг до 75 мг проантоцианидинов, 35 предпочтительно от 65 мг до 75 мг процианидинов, более предпочтительно 70 мг проантоцианидинов или процианидинов.

Согласно настоящему изобретению также предложен препарат согласно настоящему изобретению для применения для лечения или предотвращения атеросклероза, которое 40 относится, в основном, к артериям. Предпочтительно указанное лечение или профилактика относятся к атеросклеротическим бляшкам.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения или предотвращения атеросклеротических нарушений, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества препарата или лекарственного средства согласно настоящему изобретению. Указанные атеросклеротические нарушения 45 предпочтительно представляют собой атеросклеротические бляшки, и указанный субъект является млекопитающим, предпочтительно человеком.

Препарат, пищевая добавка, нутрицевтик или лекарственное средство согласно настоящему изобретению могут вводить перорально, парентерально или местно в

дозировке от 5 мг в день до 2000 мг в день. Предпочтительно от 50 мг до 1000 мг в день и более предпочтительно от 100 мг до 400 мг в день. Концентрации активных ингредиентов в препарате описаны выше.

В случае, когда лекарственное средство согласно настоящему изобретению предназначено для перорального введения, оно может быть в форме, например, 5 таблеток, капсул, драже, твердых или мягких капсул, пастилок, порошка, гранул, суспензии, настойки, дисперсии, раствора или любой другой форме, адаптированной соответственно такому способу введения. В случае, когда лекарственное средство согласно настоящему изобретению предназначено для парентерального введения, оно 10 может быть в форме, например, раствора для внутривенных, внутримышечных или подкожных инъекций.

Согласно настоящему изобретению препараты для местного применения могут представлять собой (но не ограничиваются ими) крем, полоски, гель, мазь, лосьон, настойку, спрей, мусс, очищающую композицию или пену. Препараты для местного 15 применения могут быть также в форме суспензии или дисперсии в растворителях или жирных веществах или, в качестве альтернативы, в форме эмульсии или микроэмульсии, ПЭТФ-эмульсий, гетерогенных эмульсий, эмульсий, стабилизированных твердыми частицами, гидрогелей, спиртовых гелей, липогелей, одно- или многофазных растворов или везикулярной дисперсии и других типичных композиций, которые также можно 20 наносить твердым карандашом, в качестве масок или спреев. Эмульсии также могут содержать анионное, неионогенное, катионное или амфотерное поверхностно-активное вещество (вещества).

В предпочтительном варианте реализации препарат согласно настоящему изобретению включает проантоцианидины (предпочтительно процианидины) и центеллу 25 азиатскую и/или ее экстракты в качестве единственных активных ингредиентов, назначаемых субъекту.

Специалистам в данной области техники очевидно, что изобретение, описанное в настоящей заявке, допускает изменения и модификации, отличные от тех, которые были конкретно описаны. Понятно, что изобретение включает все такие изменения и 30 модификации, не выходя за рамки сущности и объема изобретения. Изобретение включает также все стадии, признаки, композиции и соединения, приведенные или указанные в настоящем описании, отдельно или совместно, и любые и все комбинации любых двух или более указанных стадий или признаков. Таким образом, настоящее описание должно признано проиллюстрированным во всех аспектах и неограниченным, 35 в пределах объема изобретения, определенного в прилагаемой формуле изобретения, и все изменения, которые входят в область значений и интервал эквивалентности формулы изобретения, должны охватываться объемом притязаний.

В этом описании приводятся различные ссылки, каждая из которых полностью включена в настоящую заявку посредством ссылки.

40 Приведенные далее примеры более полно раскрывают данное описание. Такие примеры являются, однако, иллюстративными способами практического применения настоящего изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Изменение эхогенности атеросклеротических бляшек сонной артерии и бедренных 45 артерий при комбинированном лечении (100 мг пикногенола +100 мг ТЕСА с добавлением или без добавления 100 мг аспирина). Проспективное экспериментальное шестимесячное исследование. (ТЕСА=общая тритерпеновая фракция центеллы азиатской)

В данном исследовании оценивали, является ли эффективной комбинация пикногенола® и ТЕСА с добавлением или без добавления аспирина для уменьшения развития бляшек и риска сердечно-сосудистых осложнений при уменьшении агрегации тромбоцитов, местных воспалительных процессов в артериях и процесса рубцевания интима-медиа как результата воспаления на уровне бифуркаций сонной или бедренной артерий.

Согласно гипотезе исследования, сокращение риска сердечно-сосудистых осложнений должно было быть достигнуто при снижении выработки коллагена в бляшках, в основном, за счет обеспечения видимого увеличения (ультразвук) эхогенности гипоехогенных («мягких», черных на ультразвуке, склонных к осложнениям, ведущим к эмболии и тромбозу) бляшек бедренной и сонной артерий.

Это проспективное плацебо-контролируемое исследование имело целью оценить эффективность пикногенола® и ТЕСА с добавлением или без добавления аспирина, избирательности в отношении гипоехогенных бляшек.

Эхографическое исследование бляшек сонной артерии осуществляли с помощью ультразвука высокого разрешения.

Фиксация изображения бляшек, цифровая обработка изображения и оптимизация были стандартизированы. Контрольное устройство, внутренний сканер и возможность изменения уровня усиления были также стандартизированы, причем за эталон наиболее эхонегативных (черный цвет) участков бляшек принимали кровь, а адвентициальную оболочку (белый цвет) - за наиболее эхогенную часть. Методика характеристики бляшек и измерений в режиме серой шкалы (GSM) были подробно описаны ранее.

В предыдущих исследованиях после того, как были получены ультразвуковые изображения области бляшек, добивались оптимизации эхотекстуры и характеристику бляшек применяли для разграничения эхотекстуры бляшек, сопряженных с риском сердечно-сосудистых осложнений, и бляшек, не вызывающих эмболию, тромбоз или сердечно-сосудистые осложнения (например, транзиторную ишемическую атаку (ТИА), инсульты, эмболию, тромбоз).

В данном исследовании после выявления бляшек повышенного риска (черные, «мягкие», эхонегативные бляшки) проводили лечение пациентов при помощи комбинации пикногенола® и ТЕСА (с добавлением или без добавления аспирина) (таблетки, содержащие по 100 мг каждого компонента), путем ежедневного приема в течение шести месяцев, чтобы оценить, может ли это агрегированное соединение за счет своего антитромбоцитарного и противовоспалительного действия и замедления местного синтеза коллагена повысить эхогенность и, следовательно, стабильность эхонегативных бляшек. В последующие шесть месяцев никакое иное лечение не применяли.

Пациентов, не обнаруживающих симптомов бифуркации сонной/бедренной артерий, с нерегулярными эхонегативными бляшками (GSM<18), вызывающими >65% стеноза (двойной стеноз), лечили пикногенолом® и ТЕСА (с или без добавления аспирина) или, с информированного согласия, аналогичным плацебо.

Всех пациентов (включая контрольную группу) лечили антитромбоцитарными агентами (в группе интереса антитромбоцитарное действие было достигнуто за счет сочетания активности аспирина и пикногенола®). Эта комбинация может иметь совокупный антиагрегатный эффект, возможно сопоставимый с 400 мг аспирина (что может быть недопустимо для большинства пациентов). Данные по каждой группе приведены в таблице 1 и таблице 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ: В начале исследования показатель GSM гипоехогенных бляшек в

группе лечения составлял 15,1 (диапазон 11-17,4); через 6 месяцев GSM возрос (рост был значительным, т.к. GSM вырос до 19,5; SD 1,1; $P<0,05$). В контрольной группе пациентов никаких изменений в GSM не наблюдалось.

В заключение, наблюдаемые результаты свидетельствуют о важном положительном действии комбинации пикногенол®+ТЕСА и комбинации пикногенол® + ТЕСА + аспирин на стабилизацию гипоехогенных, «мягких» (с низкой плотностью) бляшек сонной и бедренной артерий, являющихся наиболее опасными видами бляшек, связанных с сердечно-сосудистыми осложнениями из-за эмболии тромбом.

Препарат согласно настоящему изобретению - исключительно природного происхождения - останавливал прогрессирующее развитие атеросклероза на стадиях от субклинической до клинической у некоторых пациентов. Взаимное усиление действия пикногенола® и ТЕСА (с или без добавления аспирина), как представляется, отделено от любых других фармакологических воздействий (например, понижающих уровень холестерина, антигипертензивных воздействий или антитромбоцитарных воздействий).

ТАБЛИЦА 1

	ВОЗРАСТ	Число пациентов	Число мужчин	Бляшки	
				бедренной артерии	сонной артерии
ПАЦИЕНТЫ, ПРОХОДЯЩИЕ ЛЕЧЕНИЕ	63.3;7	57	38	66	69
КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА ПАЦИЕНТОВ	62.4;5.1	58	34	57	66

ТАБЛИЦА 2

Лечение	Измерение GSM	
	GSM на исходном уровне	Через 6 месяцев*
Пикногенол, 100 мг/день + центелла, 100 мг/день	15.2; SD 2.3	17/20**
Пикногенол, 100 мг/день + центелла, 100 мг/день + аспирин, 100 мг/день	15.1; SD 2.1	19/20**
Группа пикногенола®, 100 мг/день	15.0; SD 2.9	3/18**
Группа центеллы, 100 мг/день	14.9; SD 3.0	8/18**
Группа аспирина	15.3; SD 3.1	2/18
Контрольная группа (без лечения)	15.2; SD 2.8	0/18

** Показывает значительные изменения в сравнении и с исходной величиной, и с контрольной группой

* Число пациентов с ростом показателя GSM минимум на 5 пунктов.

Формула изобретения

1. Композиция для предотвращения или лечения атеросклеротических бляшек в артериях, содержащая комбинацию примерно 50 % масс./масс. процианидин-содержащих обогащенных экстрактов и примерно 50 % масс./масс. центеллы азиатской (*Centella asiatica*) и/или ее экстрактов.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что процианидин-содержащие обогащенные экстракты получены из экстракта растения.

3. Композиция по п.2, отличающаяся тем, что экстракт растения выбран из группы, состоящей из процианидин-содержащих экстрактов, выбранных из экстрактов коры сосны, виноградных косточек, яблок, кожуры арахиса, грецких орехов, гранатов, томатов, миндаля, чая, боярышника, плодов какао или их комбинации.

4. Композиция по п.2, отличающаяся тем, что экстракт растения получен из коры французской приморской сосны (*Pinus pinaster*).

5. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что процианидин-содержащие экстракты содержат от 65 % масс. до 75 % масс. процианидинов.

6. Композиция по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что экстракты центеллы азиатской представляют собой совокупную тритерпеновую фракцию центеллы азиатской.

7. Лекарственное средство, содержащее композицию по любому из пп.1-6 и подходящий наполнитель.

8. Лекарственное средство по п.7, дополнительно содержащее ацетилсалициловую кислоту.

9. Лекарственное средство по п.7, отличающееся тем, что подходящий наполнитель представляет собой фармацевтически приемлемый наполнитель.

10. Лекарственное средство по п.7, содержащее 100 мг/день экстрактов коры приморской сосны и 100 мг/день центеллы азиатской и/или ее экстрактов.

11. Лекарственное средство по п.10, дополнительно содержащее 100 мг/день ацетилсалициловой кислоты.

12. Пищевой препарат, содержащий комбинацию примерно 50 % масс./масс. процианидин-содержащих обогащенных экстрактов и примерно 50 % масс./масс. центеллы азиатской (*Centella asiatica*) и/или ее экстрактов.

13. Пищевая добавка, содержащая комбинацию примерно 50 % масс./масс. процианидин-содержащих обогащенных экстрактов и примерно 50 % масс./масс. центеллы азиатской (*Centella asiatica*) и/или ее экстрактов.

14. Нутрицевтик, содержащий комбинацию примерно 50 % масс./масс. процианидин-содержащих обогащенных экстрактов и примерно 50 % масс./масс. центеллы азиатской (*Centella asiatica*) и/или ее экстрактов.

15. Напиток, содержащий комбинацию примерно 50 % масс./масс. процианидин-содержащих обогащенных экстрактов и примерно 50 % масс./масс. центеллы азиатской (*Centella asiatica*) и/или ее экстрактов.

16. Препарат для местного применения, содержащий композицию по любому из пп.1-6.

17. Способ лечения или предотвращения появления атеросклеротических бляшек в артериях, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции по любому из пп.1-6 или лекарственного средства по любому из пп.7-11.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что композицию или лекарственное средство вводят перорально, парентерально или местно.

19. Способ по любому из пп.17 или 18, отличающийся тем, что нуждающийся субъект представляет собой млекопитающее, предпочтительно человека.

20. Способ по любому из пп.17 или 18, отличающийся тем, что предотвращение или лечение атеросклеротических бляшек в артериях включает стабилизацию гипоэхогенных, с низкой плотностью («мягких») бляшек сонной и бедренной артерий, связанных с сердечно-сосудистыми осложнениями из-за эмболии тромбом.

21. Способ по любому из пп.17 или 18, отличающийся тем, что предотвращение или

лечение атеросклеротических бляшек в артериях отделено от других фармакологических воздействий, выбранных из понижения уровня холестерина, антигипертонического действия или антитромбоцитарного действия.

5

10

15

20

25

30

35

40

45