(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 9/20
A61K 35/78
A61K 9/28

(11) 공개번호 10-2005-0095834
(43) 공개일자 2005년10월04일

(21) 출원번호 10-2005-7012287
(22) 출원일자 2005년06월29일
번역문 제출일자 2005년06월29일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/014148
국제출원일자 2003년12월12일
(87) 국제공개번호 WO 2004/058227
국제공개일자 2004년07월15일

(30) 우선권주장 02029108.4 2002년12월31일 유럽특허청(EPO)(EP)
03019636.4 2003년09월05일 유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인 베링거 인겔하임 인터내셔날 게엠베하
독일 55216 인겔하임 빙거 슈트라쎄 173

(72) 발명자 에스페레슈터 안케
독일 55126 마인츠 로즈메르타슈트라쎄 84
쉐퍼 에크하르트
독일 63150 호이젠슈탐 리하르트-빔머-슈트라쎄 23
자허 프리츠
독일 55435 가우-알게스하임 카이저-카를-슈트라쎄 27

(74) 대리인 김영관
홍동오

심사청구 : 없음

(54) 레드바인 잎 추출물을 포함하는 필름 코팅 정제

요약

본 발명은 (a) 레드바인 잎을 물로 추출하고 건조시켜서 수득할 수 있는 레드바인 잎의 건조 추출물 50중량% 이상, (b) 1종 이상의 결합제, 1종 이상의 붕해제, 1종 이상의 충전제 및 윤활제로 본질적으로 이루어진 부형제 50중량% 이하, 및 (c) 필름 형성제, 가소제, 코팅제 및 임의로 착색제로 본질적으로 이루어진 정제 필름을 포함하는 필름 코팅 정제에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 (a) 레드바인 잎을 플라보노이드 함량이 최대에 도달했을 때 수집하는 단계, (b) 잎을 건조 및 분쇄시키는 단계, (c) 잎을 조각으로 절단하는 단계, (d) 잎을 승온에서 6 내지 10시간 동안 물로 추출하는 단계, (e) 수득된 추출물을 농축 및 건조시키는 단계 및 생성된 최종 추출물의 총량을 기준으로 10중량% 이하의 유동 조절제를 건조 공정(e) 중에 첨가하는 단계를 포함하는 방법으로 수득할 수 있는 레드바인 잎의 수성 추출물에 관한 것이다.

대표도

도 1

색인어

레드바인 잎, 정제 필름, 만성 정맥 부전

명세서

기술분야

본 발명은 레드바인 잎의 건조 추출물, 부형제 및 정제 필름을 포함하는 필름 코팅 정제와, 하지의 혈액 순환 개선 및/또는 산소 공급을 위한 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

만성 정맥 부전(CVI)은 만성으로 진행하는 질환이며 많은 환자에서 특히 치료하지 않는 경우에 부종, 관상 정맥 확장증[위드머(Widmer) Ⅰ 단계], 색소 침착증, 경결, 지방 진피 경화증, 백색 위축증(위드머 Ⅱ 단계) 또는 정맥류성 다리 궤양(위드머 Ⅲ 단계)을 일으킬 것이다. 정맥 분절의 차단 또는 판부전증으로 인한 심부정맥 또는 표재정맥의 혈류역동학의 만성적 장해는 일반적으로 하지의 안쪽 발목 부위에서 피부 질환을 유발한다. 피부의 미세순환 장해는 만성 정맥 다혈증 및 정맥성 고혈압과 관련한 피부 변화의 주요 원인인 것으로 생각된다[참조: Fagrell B Vital microscopy and the pathophysiology of deep venous insufficiency. Int Angiol 1995; 14: 18~22; Junger M, Klyscz T, Hahn M, Rassner G. Disturbed blood flow regulation in venous leg ulcers. Int J Microcirc 1996; 16: 259~265].

명백하게, 미세 부종으로 둘러싸인 넓어지고 뒤틀린 모세혈관과 같은 임상적 관련성을 갖는 피부 미세혈관병증은 하지의 피부 변화의 한 원인이 되며 CVI의 진행을 결정짓는다[참조: Fagrell B, *loc. cit.* 및 Junger M 등, *loc. cit.*].

정맥 장애에서의 레이저 도플러(laser Doppler) 기술의 사용이 잘 예증되어 있다[참조: Tulevski Ⅱ, Ubbink DT, Jacobs MJHM. Red and green laser Doppler compared with capillary microscopy to assess skin microcirculation in the feet of healthy subjects. Microvasc Res 1999; 58(2): 83~88 및 Bollinger A, Jager K, Junger M, Seifert H. The vascular laboratory: advances in non-invasive techniques. World J Surg 1988; 12: 724~731].

기능적으로 상이한 피부의 두 층, 즉 주로 온도를 조절하는 심층과 영양을 공급하는 표층 모두에서의 미세순환을 조사하기 위한 여러 기술들이 개발되고 있다. 영양을 공급하는 표층에서의 미세순환 장해는 열대성 피부 변화와 가장 관련이 깊다[참조: Junger M 등, *loc. cit.* 및 Gschwandtner ME, Ambrozy E, Fasching S, Willfort A, Schneider B, Bohler K 등, Microcirculation in venous ulcers and surrounding skin: findings with capillary microscopy and laser Doppler imager. Eur J Clin Invest 1999; 29: 708~716].

영국 특허 GB 제934,554호는 덩굴식물 잎의 알코올성 추출물을 복강내 투여함으로써 비타민 결핍된 기니아 피그의 모세혈관 저항력을 향상시킬 수 있다고 설명한다.

국제 특허 출원 WO 제01/28363호에는 레드바인 잎의 수성 추출물을 사용하여 하지의 경미한 만성 정맥 부전과 관련한 통증을 예방 또는 완화시키는 방법이 개시되어 있다. 또한, 1 내지 3개의 캡슐로 나누어진 80 내지 1,000㎎의 1일 투여 요법을 제안한다.

본 발명의 당면 과제는 이러한 다량의 레드바인 잎 수성 추출물을 제안된 요법으로 투여할 수 있는 제형을 제공하는 것이다. 환자의 편의를 고려할 때 이러한 제형은 삼키기 쉽도록 너무 크지 않아야 한다. 또한, 제형은 장시간의 보존 수명을 보장하기 위해 높은 안정성을 가져야 한다. 추가로, 높은 생체 이용률은 이러한 제형을 사용하는 치료 및/또는 예방의 성공을 위한 전제 조건이다.

발명의 개요

놀랍게도

(a) 레드바인 잎을 물로 추출하고 건조시켜서 수득할 수 있는 레드바인 잎의 건조 추출물 50중량% 이상,

(b) - 1종 이상의 결합제,

- 1종 이상의 붕해제,

- 1종 이상의 충전제 및

- 윤활제로 본질적으로 이루어진 부형제 50중량% 이하, 및

(c) 필름 형성제, 가소제, 코팅제 및 임의로 착색제로 본질적으로 이루어진 정제 필름을 포함하는 필름 코팅 정제는 상술한 요건을 만족시키고 CVI 환자에서 주로 손상되는 다리의 과골 주위에서의 미세순환과 산소 공급을 현저하게 향상시키는 데에 사용될 수 있음이 밝혀졌다.

따라서, 본 발명은

(a) 레드바인 잎을 물로 추출하고 건조시켜서 수득할 수 있는 레드바인 잎의 건조 추출물 50중량% 이상,

(b) - 1종 이상의 결합제,

- 1종 이상의 붕해제,

- 1종 이상의 충전제 및

- 윤활제로 본질적으로 이루어진 부형제 50중량% 이하, 및

(c) 필름 형성제, 가소제, 코팅제 및 임의로 착색제로 본질적으로 이루어진 정제 필름을 포함하는 필름 코팅 정제에 관한 것이다.

본 발명의 다른 측면은

(A) 레드바인 잎의 건조된 수성 추출물(a)을 임의로 휘발성 희석제의 존재하에 부형제(b)와 혼합하는 단계,

(B) 얻어진 혼합물을 임의로 스크리닝(screening)하는 단계,

(C) 적합한 정제 프레스로 혼합물을 압축하는 단계 및

(D) 생성된 정제를 정제 필름(c)으로 코팅하는 단계를 포함하는 필름 코팅 정제의 제조 방법이다.

추가로, 본 발명은 만성 정맥 다혈증 및 정맥성 고혈압과 관련한 통증, 장애 및/또는 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제 또는 식이 조성물을 제조하기 위한 상기 필름 코팅 정제의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은

(a) 레드바인 잎을 플라보노이드 함량이 최대에 도달했을 때 수집하는 단계,

(b) 잎을 건조 및 분쇄시키는 단계,

(c) 잎을 조각으로 절단하는 단계,

(d) 잎을 승온에서 6 내지 10시간 동안 물로 추출하는 단계,

(e) 수득된 추출물을 농축 및 건조시키는 단계 및

(f) 생성된 최종 추출물의 총량을 기준으로 10중량% 이하의 실리카를 첨가하는 단계를 포함하는 방법으로 수득할 수 있는 레드바인 잎 수성 추출물에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명에 따른 필름 코팅 정제의 효능을 증명하기 위한 임상 연구의 개략도이다.

도 2는 바인 잎 추출물을 함유한 필름 코팅 정제가 미세순환에 미치는 영향을 레이저 도플러 유속계(LDF 10~37kHz)로 측정한 것이다.

—●— AS 195 360㎎

—○— 플라시보

도 3은 바인 잎 추출물을 함유한 필름 코팅 정제가 경피 산소 분압(tpO_2)에 미치는 영향을 보여준다.

—●— AS 195 360㎎

—○— 플라시보

발명의 상세한 설명

본 발명의 필름 코팅 정제는 레드바인 잎[*폴리아 비티스 비니페라(folia vitis viniferae)*; Extractum Vitis viniferae e folium spissum et siccum]을 수성 추출하고 건조시켜서 얻은 약초 성분(a), 부형제(b) 및 정제 필름(c)으로 이루어진다. 이 추출물은 주요 활성 성분으로서 쿠에르세틴-3-O-β-D-글루코로나이드 및 이소쿠에르시트린(쿠에르세틴-3-O-β-글루코사이드)과 함께 플라본(올)-글리코사이드, -글루코로나이드 및 플라보노이드를 함유한다. 이들의 약리적 활성 범위는 아직 충분히 밝혀지지 않았으나 시험관내 연구는 이들이 항산화 및 항염증 특성을 갖고 혈소판 응고와 히알우로니다제를 억제하며 아마도 모세혈관 투과성의 감소에 의해 부종을 줄여준다는 사실을 보여준다. 임상전 생체내 실험은 항염증 및 모세혈관 벽 비후 효능을 증명한다.

본 발명에 따른 필름 코팅 정제는 2 내지 15%의 높은 플라보노이드 함량을 갖는 건조된 수성 레드바인 잎 추출물을 50 내지 70%로 함유한다.

일반적으로 정제의 코어를 제조하는 데에 사용되는 건조 추출물과 부형제의 중량비는 1:1 내지 2:1, 바람직하게는 1.1:1 내지 1.8:1, 특히 1.25:1 내지 1.75:1이다.

필름 코팅 정제의 총 질량을 기준으로

(a) 레드바인 잎의 건조 추출물 50 내지 70중량%,

(b) 부형제 25 내지 49중량% 및

(c) 정제 필름 1 내지 5중량%를 함유하는 필름 코팅 정제가 바람직하다.

더욱 바람직하게, 필름 코팅 정제는 필름 코팅 정제의 총 질량을 기준으로

(a) 레드바인 잎의 건조 추출물 51 내지 59중량%, 특히 약 55중량%,

(b) 부형제 38 내지 48중량%, 특히 약 43중량% 및

(c) 정제 필름 1 내지 3중량%, 특히 약 2.7중량%을 함유한다.

다른 바람직한 양태는 부형제(b)가 부형제 배합물의 총 질량을 기준으로

- 1종 이상의 결합제 70 내지 85중량%,

- 1종 이상의 붕해제 0.5 내지 12.5중량%,

- 1종 이상의 충전제 5 내지 15중량% 및

- 1종 이상의 윤활제 1 내지 5중량%로 본질적으로 이루어진 필름 코팅 정제이다.

본 명세서에서 "결합제"란 다른 성분들을 서로 결합시키는 데에 적합한 부형제를 말한다. 본 발명에 따른 바람직한 결합제는 분말화 셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 소르비톨, 전분, 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 비닐피롤리돈과 다른 비닐 유도체의 공중합체(코포비돈), 셀룰로오스 유도체, 특히 메틸히드록시프로필셀룰로오스, 예컨대 Methocel A 15 LV, 및 이들 화합물의 혼합물로부터 선택된다. 바람직한 결합제는 분말화 셀룰로오스, 특히 미세결정성 셀룰로오스 및/또는 코포비돈이다. 상술한 결합제가 사용되는 경우 본 발명에 따른 정제의 총 중량을 기준으로 바람직하게는 15 내지 45중량%, 더욱 바람직하게는 25 내지 40중량%, 가장 바람직하게는 약 33중량%의 양으로 사용된다. 특히 바람직한 결합제인 미세결정성 셀룰로오스를 사용하는 경우 레드바인 잎 수성 추출물을 투여받는 환자의 순응도가 양호하고 안정성이 높은 정제가 얻어진다.

본 발명에 따른 정제는 상술한 성분들 이외에 붕해제도 함유한다. 본 발명의 범위 내에서 붕해제는 임의로 분해제로 알려질 수도 있다. 본 발명에 따르면 이들은 바람직하게는 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈(크로스포비돈), 크로스카멜로스 나트륨염(가교결합된 셀룰로오스 카복시메틸 에테르의 나트륨염), 나트륨-카복시메틸셀룰로오스, 건조된 옥수수 전분, 콜로이드성 무수 실리카 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 본 발명의 범위 내에서는 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈, 및 특히 크로스포비돈 또는 크로스카멜로스의 나트륨염 및 콜로이드성 무수 실리카를 사용함이 바람직하다. 크로스카멜로스 나트륨, 콜로이드성 무수 실리카 및 임의로 크로스포비돈의 혼합물이 가장 바람직하다. 상술한 붕해제가 사용되는 경우 본 발명에 따른 정제의 총 중량을 기준으로 바람직하게는 약 0.5 내지 10중량%, 더욱 바람직하게는 약 1.5 내지 7.5중량%의 양으로 사용된다. 특히 바람직한 붕해제 배합물을 사용하는 경우 높은 안정성을 갖고 레드바인 잎 수성 추출물에 대한 높은 생체 이용률을 제공하는 정제가 얻어진다.

본 발명에 따른 정제는 충전제도 함유한다. 일반적으로 충전제는 무기 금속 산화물 또는 무기 인산염 또는 인산수소염과 같은 불활성 화합물이다. 바람직하게 충전제는 무수 인산수소칼슘이다. 상술한 충전제가 사용되는 경우 본 발명에 따른 정제의 총 중량을 기준으로 바람직하게는 약 1 내지 10중량%, 더욱 바람직하게는 약 2 내지 8중량%의 양으로 사용된다.

본 발명에 따른 정제는 추가 성분으로서 유동화제 또는 유동 조절제와 윤활제도 함유한다. 본 발명의 범위 내에서 이들은 예를 들면 이산화규소, 활석, 스테아르산, 나트륨 스테아릴푸마레이트, 마그네슘 스테아레이트 및 글리세롤 트리베헤네이트이다. 본 발명에 따르면 마그네슘 스테아레이트가 바람직하게 사용된다. 상술한 바람직한 윤활제가 사용되는 경우 본 발명에 따른 정제의 총 중량을 기준으로 0.1 내지 10중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 5중량%, 더욱 바람직하게는 0.6 내지 1.5중량%의 양으로 사용된다.

추가로, 정제 필름(c)이

- 1종 이상의 필름 형성제 50 내지 85중량%,

- 1종 이상의 가소제 5 내지 10중량%,

- 운석과 같은 1종 이상의 코팅제 10 내지 20중량% 및

- 1종 이상의 착색제 0 내지 15중량%를 본질적으로 함유하는 필름 코팅 정제가 바람직하다.

본 발명에 따른 정제 필름은 약제학적으로 허용되는 1종 이상의 합성 또는 천연 착색제, 바람직하게는 이산화티탄(E 171) 및/또는 산화철(E 172)과 같은 1종 이상의 무기 금속 산화물도 함유할 수 있다. 상술한 바람직한 착색제가 사용되는 경우 본 발명에 따른 정제의 총 질량을 기준으로 0.01 내지 0.5중량%의 양으로 사용된다.

본 발명의 추가의 목적은 하지의 경미한 만성 정맥 부전과 관련한 통증을 예방 및/또는 완화시키기 위한 약초 성분을 함유하고 성분들의 약초 경화 특성을 보존하는 조절된 방법에 따라 제조된 필름 코팅 정제를 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 하지의 경미한 만성 정맥 부전과 관련한 통증을 예방 및/또는 완화시키는 데에 효과적인 필름 코팅 정제를 제공하는 것이다.

본 발명의 추가의 목적은 부작용이 최소이거나 아예 없어서 내부 소모가 안전하고 높은 안정성과 양호한 환자 순응도를 갖는, 하지의 경미한 만성 정맥 부전과 관련한 통증을 예방 및/또는 완화시키기 위한 약초 성분을 함유한 필름 코팅 정제를 제공하는 것이다.

건조된 레드바인 잎으로부터 제조된 수성 추출물은 생물학적 활성의 플라보노이드를 2 내지 20%, 바람직하게는 2 내지 10%의 높은 함량으로 함유하는 것이 특징이다.

본 명세서에서 "치료 및/또는 완화를 필요로 하는 사람" 또는 "환자"란 위드머에 따라 검증된 CVI Ⅰ 및 Ⅱ 단계로부터 임상적으로 관련되지 않은 초기 단계의 만성 정맥 부전(CVI)을 앓는 여성 또는 남성을 말한다. 대체로 이러한 환자는 평균 연령(±표준편차)이 55.2±7.7세인 30 내지 80세, 바람직하게는 32 내지 76세의 중장년층이다. 일반적으로 CVI는 남성 보다는 여성 환자에게서 더 많이 나타난다.

본 발명을 더욱 잘 이해하도록 하기 실시예를 설명하기로 한다. 이들 실시예는 본 발명의 양태를 예시하기 위한 것일 뿐 어떤 식으로든 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

하기 실시예는 예시적이며 당업자들이 인식하듯이 개별 조성물에 대해 특정한 조건들은 필요에 따라 변형이 가능하다. 하기 시험에 사용되는 재료는 상업적으로 구입가능하거나 당업자들이 상업적으로 구입가능한 재료로부터 쉽게 제조할 수 있다.

정제의 기재는 레드바인(*폴리아 비티스 비니페라*) 잎의 수성 추출물이다. 추출물 제조를 위한 출발 물질은 플라보노이드 함량이 최대에 도달한 시점에서 수확한 레드바인 잎이다. 이것은 대략 포도의 수확 시기인 경우가 보통이다. 잎을 주의깊게 건조시키고 분쇄한다. 추출을 위해 잎을 바람직하게는 5 내지 10㎜의 조각으로 자른다. 높은 함량의 플라보노이드를 달성하기 위하여 승온, 바람직하게는 60 내지 80℃의 온도에서 적어도 6 내지 10시간에 걸쳐 추출을 수행함이 바람직하다. 바람직한 방법은 완전 침투 추출법이다.

추출 과정에서 얻어진 이른바 유체 추출물을 적합한 증발기를 사용하여 농축시킨다. 이 단계에서 얻은 농후한 추출물을 예를 들면 진공 건조 오븐 또는 진공 건조 컨베이어를 사용하여 건조시킨다.

추출물의 추가 가공을 용이하게 하기 위해서 건조 중에 부형제를 전량 또는 일부 첨가할 수 있다. 일반적으로 건조 공정 중에 1종 이상의 부형제 성분들을 10% 이하로 첨가할 수 있다.

바람직하게, 콜로이드성 무수 실리카와 같은 유동 조절제의 일부를 건조 도중에 또는 기타 성분들과 혼합하기 전에 추출물에 첨가한다. 생성된 추출 조성물은 콜로이드성 무수 실리카를 0.5 내지 10중량%, 특히 2.5 내지 7.5중량%, 가장 바람직하게는 약 4중량%로 함유함이 바람직하다.

놀랍게도, 부형제의 일부를 건조 공정 중에 첨가한 추출물로부터 얻어진 정제는 향상된 안정성을 나타낸다.

가장 바람직하게, 본 발명에 따른 필름 코팅 정제는

· 유동 조절제, 특히 콜로이드성 무수 실리카를 10중량% 이하로 함유할 수있는 레드바인 잎의 수성 건조 추출물(4-6:1) 300 내지 500㎎, 바람직하게는 320 내지 400㎎, 특히 약 355 내지 380㎎,

· 미세결정성 셀룰로오스, 크로스카멜로스 나트륨, 인산수소칼슘(무수), 콜로이드성 실리카(무수), 마그네슘 스테아레이트 및 임의로 크로스포비돈의 정제 코어의 부형제, 및

· 하이프로멜로스, 글리세릴 트리스테아레이트, 이산화티탄(E 171), 활석, 적산화철(E 172)로 이루어진 정제 필름으로 이루어진다.

필름 코팅 정제는 하기 표 A 및 B에 열거된 성분들로부터 제조된다.

표 A.

성분	필름 코팅 정제에 대한 함량 [mg / 658.000 mg]	기능
정제 코어		
비티스 비니페라 폴리움 수성 건조 추출물	360.000	활성 성분
(4 - 6 : 1)		
미세결정성 셀룰로오스	219.000	결합제, 붕해제
크로스카멜로스 나트륨	18.000	붕해제
무수 인산수소칼슘	30.000	충전제
콜로이드성 무수 실리카	4.000	유동 조절제 붕해촉진제
마그네슘 스테아레이트	9.000	윤활제
정제필름		
하이드로멜로스	11.383	필름 형성제
글리세릴 트리스테아레이트	1.138	가소제
이산화티탄 (E 171)	0.783	착색제
활석	3.131	코팅제
적산화철 (E 172)	1.565	착색제

추출물을 정제 코어의 부형제와 혼합하고 적합한 정제 프레스에서 압축시킨다.

표 B.

성분	필름 코팅 정제에 대한 함량 [mg/658.000mg]	기능
정제 코어		
비티스 비니페라 폴리움 수성 건조 추출물	360.000	활성 성분
(4 - 6 : 1)		
콜로이드성 무수 실리카	15.000	결합제
미세결정성 셀룰로오스	214.000	결합제, 붕해제
크로스카멜로스 나트륨	18.000	붕해제
무수 인산수소칼슘	30.000	충전제
콜로이드성 무수 실리카	6.000	유동 조절제 붕해촉진제
마그네슘 스테아레이트	9.000	윤활제
크로스포비돈	18.000	붕해제
정제필름		
하이드로멜로스	11.383	필름 형성제
글리세릴 트리스테아레이트	1.138	가소제
이산화티탄 (E 171)	0.783	착색제

활석	3.131	코팅제
적산화철 (E 172)	1.565	착색제

건조 공정 중에 추출물을 15.000㎎의 실리카와 혼합하여 추출물 성분 96중량%와 실리카 4%로 이루어진 추출물을 수득한다. 생성된 혼합물을 나머지 정제 코어 부형제와 혼합하고 적합한 정제 프레스에서 압축시킨다.

적합한 내분해성을 갖는 정제를 제조하는데 요구되는 압축력은 사용되는 천공 도구의 형상과 크기에 따라 달라진다. 2 내지 20kN의 압축력이 바람직하다. 압축력이 이보다 높으면 정제로부터 활성 물질의 방출이 지연될 수가 있다. 압축력이 이보다 낮으면 기계적으로 불안정한 정제가 생성될 수 있다. 정제 코어는 상이한 형상을 가질 수 있으나, 바람직한 형상은 양면이 평면이거나 볼록한 원형 및 장원형 또는 타원형이다.

코팅 용액은 물 중에서 필름 형성제를 착색제 및 가소제와 함께 혼합하여 제조한다. 적합한 코팅 팬을 사용하여 필름 코팅 용액을 정제 코어 위에 도포한다.

정제는 삼키기 쉽도록 타원형이 바람직하다. 360㎎의 추출물을 함유하고 상기 언급된 추출물 대 부형제의 비율을 갖는 필름 코팅 정제의 경우, 타원형 정제는 길이가 약 17 내지 18㎜이고 폭이 약 8 내지 9㎜일 수 있다. 하기 표 A의 이러한 필름 코팅 정제를 이하 "AS 195"라고 약칭한다.

하지의 혈액 순환 및/또는 산소 공급을 향상시키기 위하여 정제는 1일당 추출물 150 내지 1000㎎, 바람직하게는 300 내지 800㎎, 특히 350 내지 750㎎에 상응하는 양으로 투여하여야 한다. 추출물의 1일 총 투여량을 1 내지 3개의 필름 코팅 정제로 분리시킬 수 있다. 1일 투여량은 한번에 복용해야 하며 오전이 바람직하다.

지속적으로 복용하면 6주 내에 증상이 상당히 호전됨을 기대할 수 있다. 더욱 장기간 복용하면 최적의 효과가 유지 또는 증가한다.

방법

환자

1년 이상 위드머에 따른 검증된 CVI I 또는 CVI의 진단이 확정된 18세 이상의 남녀 환자를 참여시킨다. 의학적으로 관련된 부수적 질환은 없어야 한다. CVI 증상을 완화시키기 위한 약물을 4주 이내에 복용하였거나 1차 시험 전 8일 이내에 테오필린, 이뇨제, 강심 배당체, ACE 억제제 또는 칼슘 길항제로 치료된 환자는 제외시킨다. 시험에 참여하는 동안 정맥 이상을 위한 압박 붕대나 부수적 요법은 금한다.

설계 및 과정

헬싱키 선언 및 GCP(Good Clinical Practice)의 ICH(International Conference of Harmonisation)의 원리에 따라 이중 맹검의 무작위 플라시보 통제된 교차 시험을 수행한다.

각각의 환자는 17주 동안 시험에 참여한다. 1주간의 워시-아웃(wash-out)(플라시보 처리) 단계, 6주간의 치료 단계(제1군은 AS 195로 출발하고, 제2군은 플라시보로 출발한다), 4주간의 워시-아웃(플라시보 처리) 단계, 그리고 다시 6주간의 치료 단계(제1군은 플라시보로 계속하고, 제2군은 AS 195로 계속한다)를 거친다. AS 195(레드바인 잎의 건조 추출물 360㎎을 함유한 필름 코팅 정제) 또는 플라시보 정제를 오전에 단일 투여량으로서 무작위로 투여한다. 두 정제는 크기, 형상, 중량, 내부 외관과 맛에서 동일하다. 레이저 도플러 유속계 장치는 LMTB사(Berlin, Germany) 제품이다(참고: Doerschel K, Mueller G. Velocity resolved laser Doppler flow measurement in skin. Lasermedizin 1996; 12: 163~171). 이 장치는 785㎚의 레이저 주파수를 사용하는 컴퓨터에 기초한 모바일 유닛이다. 레이저 프로브를 손상이 큰 다리의 안쪽 발목에서 3.5㎝ 거리에 고정시킨다. 실온에의 적응을 위해 30분간 앉아 있은 후, 10분간 서 있다가 측정을 시작한다(측정 회수: 256회, 측정 시간: 약 0.4초). 0.2 내지 37.2kHz 범위에서 2개의 다이오드에 의해 후방 산란광을 회수한다. 고속 푸리에 변환(Fast Fourier Transformation)을 사용하여 데이터를 처리한다. 마지막으로, 출력은 망상 정맥총 내의 혈관(주로 온도를 조절하는 대혈관, 직경 30㎛ 초과)에 대해서는 0.2 내지 10.0kHz의 주파수 범위를, 진피 정맥총 내의 모세혈관(영양 공급성의 진피 소혈관, 직경 6 내지 30㎛)에 대해서는 10.1 내지 37.2kHz의 주파수 범위를 참조한다.

귀금속 양극 및 은/염화은 음극을 함유한 개선된 클라크(Clark) 타입 폴라로그래프 전극(TCM 3, Radiometer Copenhagen, Bronshoj. Denmark)을 사용하여 경피 산소압($tcPO_2$)을 측정한다. 음극에 인접한 가열 부재는 피부 온도를 43℃로 유지한다. 이 온도에서 소동맥은 최대로 팽창하고 $tcPO_2$는 동맥 혈액의 PO_2에 근접한다(참고: Bollinger A, Jager K, Junger M, Seifert H. The vascular laboratory: advances in non-invasive techniques. World J Surg 1988; 12: 724~731).

생리 식염수가 채워진 접착성 고리 장치에 의해 레이저 도플러 프로브로부터 3.5㎝ 전방 바깥 쪽으로 피부 표면에 전극을 부착시킨다. 실온에의 적응을 위해 30분간 앉아 있은 후, 10분간 서 있다가 측정을 시작한다. 측정은 대략 15분간 지속한다. $tcPO_2$값을 수은 기둥 높이(㎜)(㎜Hg)로 표시한다. CVI가 없는 환자의 발등에서 얻을 수 있는 정상값은 40 내지 80㎜Hg 범위이다.

과골주위 영역 내에 산소 전극에 인접하여 고정된 서미스터로 국소 피부 온도를 측정한다. 피부 관류에 미치는 영향을 최소화하기 위해 LDF 및 $tcPO_2$ 측정은 28 내지 32℃ 국소 피부 온도에서 수행한다.

종아리와 발목 둘레를 측정 테이프를 사용하여 측정한다. 측정은 측면 중앙의 발목과 종아리 중앙에서 한다.

"통증 없음"은 0, "매우 심한 통증"은 10㎝로 표시된 10-㎝ 시각적 연속변화 척도를 사용하여 CVI의 자각 증상(피곤하고 무거운 다리, 긴장감, 자통각 및 통증)을 측정한다.

각각의 치료 기간이 끝났을 때 환자와 연구자는 전반적 치료 효능을 4 포인트의 언어형 평가 척도(양호, 만족, 불만족 및 불량)로 등급을 매긴다.

환자와 연구자는 전반적 내약성을 4 포인트의 언어형 평가 척도(양호, 만족, 불만족 및 불량)로 등급을 매긴다. 매회의 왕진시에 환자에게 일반적 건강 상태에 관하여 묻는다.

결과

위드머에 따른 검증된 CVI Ⅰ 또는 Ⅱ 단계를 갖는 32 내지 76세의 남녀 71명이 포함되었다. 평균 연령(±표준편차)은 55.2±7.7세이고, 55명이 여성, 16명이 남성이다. 정맥 상태는 47명의 환자(67.1%)에서 중등 또는 고등도의 정맥류, 27명의 환자(38.6%)에서 색소 침착증, 26명의 환자(37.1%)에서 발목 부종, 그리고 25명의 환자(35.7%)에서 하지 부종이 나타났다. 13명의 환자(18.6%)에서 가벼운 위축증 징후가 있었고 습진은 나타나지 않았다(표 1).

표 1.
CVI의 통계학 및 기준값 특성

	AS 195 / 플라시보 (n=36)	플라시보 / AS195 (n=35)
연속변량 [평균(범위)]		
연령 [세]	66 (32-76)	66 (37-76)
신장 [cm]	168 (150-186)	165 (150-191)
체중 [kg]	76.5 (48-97)	73 (55-120)
체질량지수 [kg/m^2]	27.6 (20.6-32.0)	26.7 (20.1-42.5)
수축기 혈압 [mmHg]	130 (100-150)	135 (120-140)
확장기 혈압 [mmHg]	80 (60-90)	80 (65-90)
범주형 변량 [n (%)]		
여성	24 (66.7)	31 (88.6)
직접 흡연자	4 (11.1)	1 (2.9)
CVI 단계		
단계 I	26 (72.2)	23 (65.7)
단계 II	10 (27.8)	12 (34.3)
중증도 중간의 정맥 상태		

정맥류	26 (72.2)	22 (62.9)
색소 침착증	11 (30.6)	17 (48.6)
위축증	0 (0.0)	0 (0.0)
습진	0 (0.0)	0 (0.0)
발목 부종	13 (36.1)	14 (40.0)
하지 부종	12 (33.3)	14 (40.0)

나머지 환자에서 프로토콜 위반은 발생하지 않았다. 따라서 모든 환자는 치료 분석 목적을 유지한다(도 1). 환자의 특성은 2개의 처리군(제1군, 제2군)에서 성별비(제1군: 남성 12명, 제2군: 남성 4명)를 제외하고는 균일하게 분포된다(표 1). 제1군 및 제2군에 대해 레이저 도플러 매개변수에 대한 기준값, 경피 산소계, 발목 및 종아리 둘레 및 자각 증상을 비교하였다(표 2). 본 발명에 따른 필름 코팅 정제에의 순응도는 두 처리 그룹에서 대략 100%이다.

표 2.

각 치료 기간의 평균(±표준편차) 기준값 특성

	제1기		제2기	
	AS 195 (n=36)	플라시보 (n=34)	AS 195 (n=34)	플라시보 (n=36)
레이저 도플러 유속계 [AU]				
10-37 kHz	303.5 (135.2)	333.5 (153.0)	275.4 (126.4)	293.3 (119.9)
< 10 kHz	352.7 (87.7)	370.8 (120.0)	174.7 (77.0)	189.4 (67.6)
경피 산소 측정 [mmHg]	32.1 (7.0)	32.3 (6.4)	30.1 (6.2)	30.8 (6.4)
둘레[cm]				
발목	20.3 (2.2)	20.4 (2.4)	20.2 (2.6)	20.3 (2.2)
종아리	34.7 (3.1)	34.2 (3.0)	34.0 (3.1)	34.6 (3.2)
자각 증상 [cm]				
피로/무거운 다리	4.3 (2.8)	3.7 (2.9)	4.6 (2.9)	5.2 (2.6)
다리 통증	4.0 (3.2)	3.2 (3.1)	4.5 (2.7)	4.9 (3.1)
긴장감	4.5 (2.9)	4.1 (2.8)	4.5 (2.6)	5.1 (2.5)
저린 감각	3.3 (3.1)	2.7 (2.9)	3.7 (2.6)	4.2 (2.8)

1차 평가항목을 위해서 10 내지 37kHz 주파수 범위에서의 레이저 도플러 유속 측정을 선정하였다. 이들 주파수는 다리 피부 표층의 모세혈관내 적혈구 수 및 이들의 이동(유속)에 의해 측정되는 것으로 생각된다. 6주 후 레이저 도플러 주파수(10 내지 37kHz)는 AS 195 군에서는 증가하였으나(241.8±18.7 AU 증가) 플라시보 군에서는 감소하였다(41.0±18.7 AU 감소, $p<0.0001$)(표 3). 이 효능은 치료 개시 3주 후와 같이 일찍 나타난다($p<0.0001$)(표 4, 도 2).

표 3.

AS 195 360㎎ 또는 플라시보로 처리한지 3주 후 시기 효과에 대해조정한

기준값으로부터의 변화의 평균(± 표준오차), 처리 대비에 대한 95% 신뢰 구간 및 p값

	처리			처리 대비	
	AS 195 (n=70)	플라시보 (n=70)	차이 (n=70)	신뢰 구간 (n=70)	p 값
3 주					
레이저 도플러 유속계[AU]					
10-37 kHz	132.2 (11.9)	-28.2 (11.9)	160.5	127.0 내지 194.0	< 0.0001
< 10 kHz	-3.7 (9.2)	-99.9 (9.2)	96.2	70.2 내지 122.2	< 0.0001
경피 산소 측정[mmHg]	0.62 (0.97)	-3.84 (0.97)	4.46	1.72 내지 7.20	0.0018
둘레 [cm]					
발목	-0.19 (0.09)	0.21 (0.09)	-0.40	-0.65 내지 -0.15	0.0025
종아리	-0.24 (0.04)	0.04 (0.04)	-0.28	-0.40 내지 -0.17	< 0.0001
자각 증상[cm]					
피로/무거운 다리	-0.94 (0.25)	0.21 (0.25)	-0.73	-1.42 내지 -0.04	0.0396
다리 통증	-1.17 (0.23)	- 0.24 (0.23)	-0.94	-1.59 내지 -0.28	0.0061
긴장감	-1.00 (0.24)	- 0.52 (0.24)	-0.49	-1.17 내지 0.19	0.1588
저린 감각	-0.99 (0.26)	- 0.20 (0.26)	-0.79	-1.52 내지 - 0.06	0.0335

표 4.

AS 195 360㎎ 또는 플라시보로 처리한지 6주 후 시기 효과에 대해 조정한 기준값으로부터의 변화의 평균(± 표준오차), 처리 대비에 대한 95% 신뢰 구간 및 p값

	처리		처리 대비		
	AS 195 (n=70)	플라시보 (n=70)	차이 (n=70)	신뢰 구간 (n=70)	p 값
6주					
레이저 도플러 유속계[AU]					
10-37 kHz (1차 평가 항목)	241.8 (18.7)	-41.0 (18.7)	282.8	229.9 내지 335.7	< 0.0001
< 10 kHz	57.0 (12.4)	-107.7 (12.4)	164.7	129.7 내지 199.7	< 0.0001
경피 산소 측정[mmHg]	1.35 (0.97)	-7.27 (0.97)	8.63	5.88 내지 11.38	< 0.0001
둘레 [cm]					
발목	-0.39 (0.09)	0.29 (0.09)	-0.68	-0.94 내지 -0.43	< 0.0001
종아리	-0.54 (0.05)	0.14 (0.05)	-0.68	-0.83 내지 -0.53	< 0.0001
자각 증상[cm]					
피로/무거운 다리	-0.78 (0.33)	-0.94 (0.33)	0.16	-0.76 내지 1.09	0.7285
다리 통증	-0.76 (0.35)	-0.86 (0.35)	0.10	-0.88 내지 1.09	0.8323
긴장감	-0.96 (0.35)	- 1.40 (0.35)	0.44	-0.46 내지 1.44	0.3819
저린 감각	-0.55 (0.30)	- 0.66 (0.30)	0.11	-0.75 내지 0.96	0.8044

10kHz 미만의 주파수 범위에서 레이저 도플러 유속 측정은 주로 온도를 조절하는 다리 피부의 심층내 모세혈관 안의 적혈구 수와 이들의 이동(유속)에 의해 측정되는 것으로 생각된다. 6주 후 10kHz 미만의 레이저 도플러 주파수는 AS 195 군에서는 증가하였으나(57.0±12.4 AU 증가) 플라시보 군에서는 감소하였다(107.7±12.4 AU 감소, p<0.0001)(표 3). 이 효능은 치료 기간 중의 기후 조건에 따라 달라지는 것으로 보인다. 중간 온도에서의 연구 기간(4월/5월) 동안 레이저 도플러 측정(<10kHz)은 초기 적하 후 AS 195 처리군에서는 변하지 않은 반면 플라시보 군에서는 감소하였다(p<0.0001). 더 높은 온도의 연구 기간(7월/8월) 동안 레이저 도플러 측정값(<10kHz)은 AS 195 처리군에서는 증가하였고 플라시보 군에서는 일정하였다(p<0.0001).

경피 산소압은 AS 195 군에서는 증가하였으나(1.35±0.97㎜Hg 증가) 플라시보 군에서는 감소하였다(7.27±0.97㎜Hg 감소). 이 결과는 두 치료 기간에서 일관되었으며 따라서 영양성 피부 표층에서의 레이저 도플러 유속(즉, 10 내지 37kHz)과 일치할 것이다(표 3, 4, 도 3).

통계적 유의성 및 임상적 관련성을 갖는 발목 둘레 감소(3주 후 AS 195: 0.19±0.09㎝ 감소, 플라시보: 0.21±0.09㎝ 증가, p=0.0025) 및 종아리 둘레 감소(3주 후 AS 195: 0.24±0.04㎝ 감소, 플라시보: 0.04±0.04㎝ 증가, p<0.0001)로부터 활성은 치료 개시 3주 후와 같이 일찍 시작됨을 알 수 있다(표 3). 이 효과는 6주 후에 더욱 커진다(AS 195 발목: 0.39±0.09㎝ 감소, 종아리: 0.54±0.05㎝ 감소; 플라시보 발목: 0.29±0.09㎝ 증가, 종아리: 0.14±0.05㎝ 증가, p<0.0001)(표 4).

치료 6주 후 CVI와 관련된 자각 증상 정도의 관련된 변화는 없었다. 이 결과는 시각적 연속변화 척도로 측정한 자각 증상이 더욱 긴 치료 기간(12주) 후에만 감소하였던 이전의 연구 결과와 일치한다.

이 연구에서 유해 사례가 드물게 발생하였다. 71명의 환자 중 13명이 한가지 이상의 유해 사례를 경험하였으며 이들 중 12명은 플라시보 처리에서, 1명은 AS 195 처리에서 활성의 개시를 경험하였다(연구자가 약물과 무관하다고 사료하는 중등도의 기관지염). 심장 마비로 사망한 환자는 플라시보로 처리되었었다(본 시험에서 AS 195를 투여받지 않았다). 모든 환자는 전반적 내약성에서 양호 또는 만족으로 평가되었다. 실험실 매개변수는 연구 중 변하지 않았다.

논의

종래의 연구(국제 공개 WO 제01/28363호)에서 레드바인 잎 추출물 AS 195는 12주 동안 1일 1회 치료받은 환자에서 하지 부종, 종아리 둘레 및 발목 둘레를 감소시키고 만성 정맥 부전과 관련한 자각 증상을 호전시킨다는 사실이 제시되었다. 본 연구는 CVI 관련된 하지 장해에 대해 임상 관련 대리 매개변수로서 미세순환을 조사함으로써 활성의 잠재적 기작에 대한 추가의 정보를 제공하기 위해 고안되었다. 이 연구는 CVI 환자에서 하지 부종 감소와 더불어 레드바인 잎 추출물을 사용한 요법에 관련한 추가의 임상 효능을 조사하기 위한 목적을 갖는 최초의 연구이다. 정맥 배류가 감소되면 피부 미세순환이 손상되어 열대성 피부 장애를 수반하게 된다. CVI를 치료하지 않고 방치하는 경우 이 상태가 정맥류성 다리 궤양이 될 수도 있다. 본 연구에서 사용된 바와 같은 레이저 도플러 유속계는 치료 3개월 후 자각적으로 경험하는 체적 감소와 관련될 수 있는 목적 치료 효능을 측정하기 위한 효과적인 고감도 방법이다.

연구 결과는 AS 195에 대해 입수가능한 임상 데이터에 일치하며 활성 개시에 대한 정보를 더해준다. 목적 매개변수로서의 다리 체적은 치료 6주 후에 임상적으로 관련되고 통계학적으로 유의한 정도로 감소될 것이다. 이 목적 효능은 최근 호스 체스트넛(horse chestnut) 씨 추출물에서 보고되었고[참조: Diehm C, Trampisch HJ, Lange S, Schmidt C. Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. Lancet 1996; 347: 292~294] 및 버처스 브룸(Butchers Broom)에서도 보고되었다[참조: Vanscheidt W, Jost V, Wolna P 등, 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].

본 연구에서 레이저 도플러 유속계 매개변수, 발목과 종아리의 둘레 및 경피 산소압은 치료 3주 후와 같이 일찍 영향을 받는 것으로 나타났다. 이와 반대로, 시각적 연속변화 척도에서 등급이 매겨진 CVI의 자각 증상은 종래의 연구에서와 같이 치료 6주 후에도 플라시보와 크게 다르지 않았다. CVI 자각 증상의 관련된 감소를 위해서는 12주의 치료 기간이 필수적이다.

본 연구 결과는 CVI 진행 및 열대성 피부 병변 발생의 예방과, 임상적으로 관련되지 않은 초기 단계의 CVI로부터 CVI I 단계로 전이됨을 방지 또는 지연시키는 레드바인 잎 추출물의 주요 작용을 제안한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

(a) 레드바인 잎을 물로 추출한 후 건조시키고 임의로 10중량%(성분(a)의 총량 기준) 이하의 실리카를 첨가하여 수득할 수 있는 레드바인 잎의 건조 추출물 50중량% 이상,

(b) - 1종 이상의 결합제,

- 1종 이상의 붕해제,

- 1종 이상의 충전제 및

- 윤활제로 본질적으로 이루어진 부형제 50중량% 이하, 및

(c) 필름 형성제, 가소제, 코팅제 및 임의로 착색제로 본질적으로 이루어진 정제 필름을 포함하는 필름 코팅 정제.

청구항 2.

제1항에 있어서, 필름 코팅 정제의 총 질량을 기준으로

(a) 레드바인 잎의 건조 추출물 50 내지 70중량%,

(b) 부형제 25 내지 49중량% 및

(c) 정제 필름 1 내지 5중량%를 포함하는 필름 코팅 정제.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 필름 코팅 정제의 총 질량을 기준으로

(a) 레드바인 잎의 건조 추출물 51 내지 59중량%,

(b) 부형제 38 내지 48중량% 및

(c) 정제 필름 1 내지 3중량%를 포함하는 필름 코팅 정제.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 레드바인 잎의 수성 추출물을

(a) 레드바인 잎을 플라보노이드 함량이 최대에 도달했을 때 수집하는 단계,

(b) 잎을 건조 및 분쇄시키는 단계,

(c) 잎을 조각으로 절단하는 단계,

(d) 잎을 승온에서 6 내지 10시간 동안 물로 추출하는 단계,

(e) 수득된 추출물을 농축 및 건조시키는 단계 및

(f) 생성된 최종 추출물의 총량을 기준으로 10중량% 이하의 실리카를 임의로 첨가하는 단계를 포함하는 방법으로 수득할 수 있는 필름 코팅 정제.

청구항 5.

제4항에 있어서, 단계 (d)에서 잎을 60 내지 80℃의 온도에서 물로 추출하는 방법.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 부형제(b)가 부형제 배합물의 총 질량을 기준으로

- 1종 이상의 결합제 70 내지 85중량%,

- 1종 이상의 붕해제 0.5 내지 12.5중량%,

- 1종 이상의 충전제 5 내지 15중량% 및

- 1종 이상의 윤활제 1 내지 5중량%로 본질적으로 이루어진 필름 코팅 정제.

청구항 7.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 결합제가 분말화 셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 전분, 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈과 기타 비닐 유도체의 공중합체, 셀룰로오스 유도체 및 이들 화합물의 혼합물로부터 선택되는 필름 코팅 정제.

청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 붕해제가 콜로이드성 실리카, 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈(크로스포비돈), 크로스카멜로스 나트륨염(가교결합된 셀룰로오스 카복시메틸 에테르의 나트륨염), 나트륨-카복시메틸셀룰로오스, 건조된 옥수수 전분 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 필름 코팅 정제.

청구항 9.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 충전제가 무기 인산염 또는 인산수소염인 필름 코팅 정제.

청구항 10.

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 충전제가 이산화규소, 활석, 스테아르산, 나트륨 스테아릴푸마레이트, 마그네슘 스테아레이트 및 글리세롤 트리베헤네이트로부터 선택되는 필름 코팅 정제.

청구항 11.

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 정제 필름(c)이 정제 필름(c)의 총 질량을 기준으로

- 1종 이상의 필름 형성제 50 내지 85중량%,

- 1종 이상의 가소제 5 내지 10중량%,

- 1종 이상의 코팅제 10 내지 20중량% 및

- 1종 이상의 착색제 0 내지 15중량%를 본질적으로 함유하는 필름 코팅 정제.

청구항 12.

(A) 레드바인 잎의 건조된 수성 추출물(a)을 임의로 휘발성 희석제의 존재하에 부형제(b)와 혼합하는 단계,

(B) 수득된 혼합물을 임의로 스크리닝(screening)하는 단계,

(C) 적합한 정제 프레스로 혼합물을 압축하는 단계 및

(D) 생성된 정제를 정제 필름(c)으로 코팅하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 필름 코팅 정제의 제조 방법.

청구항 13.

만성 정맥 다혈증 및 정맥성 고혈압과 관련한 통증, 장애 및/또는 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제 또는 식이 조성물을 제조하기 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 필름 코팅 정제의 용도.

청구항 14.

(a) 레드바인 잎을 플라보노이드 함량이 최대에 도달했을 때 수집하는 단계,

(b) 잎을 건조 및 분쇄시키는 단계,

(c) 잎을 조각으로 절단하는 단계,

(d) 잎을 승온에서 6 내지 10시간 동안 물로 추출하는 단계,

(e) 수득된 추출물을 농축 및 건조시키는 단계 및

(f) 생성된 최종 추출물의 총량을 기준으로 10중량% 이하의 유동 조절제를 건조 공정(e) 중에 첨가하는 단계를 포함하는 방법으로 수득할 수 있는 레드바인 잎의 수성 추출물.

청구항 15.

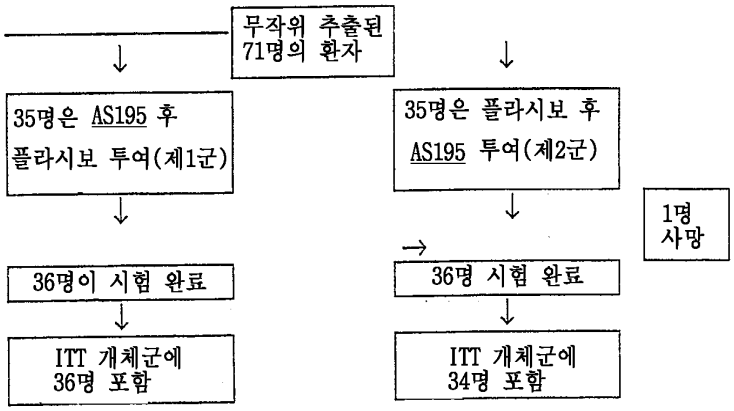
제14항에 있어서, 콜로이드성 무수 실리카를 2.5 내지 7.5중량%로 함유하는 수성 추출물.

청구항 16.

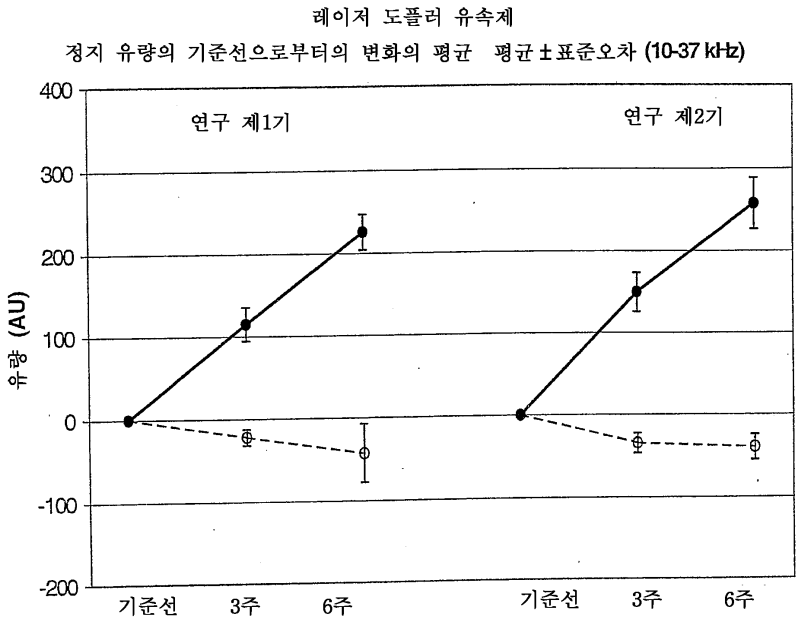
제15항에 있어서, 콜로이드성 무수 실리카를 약 4.0중량%로 함유하는 수성 추출물.

도면

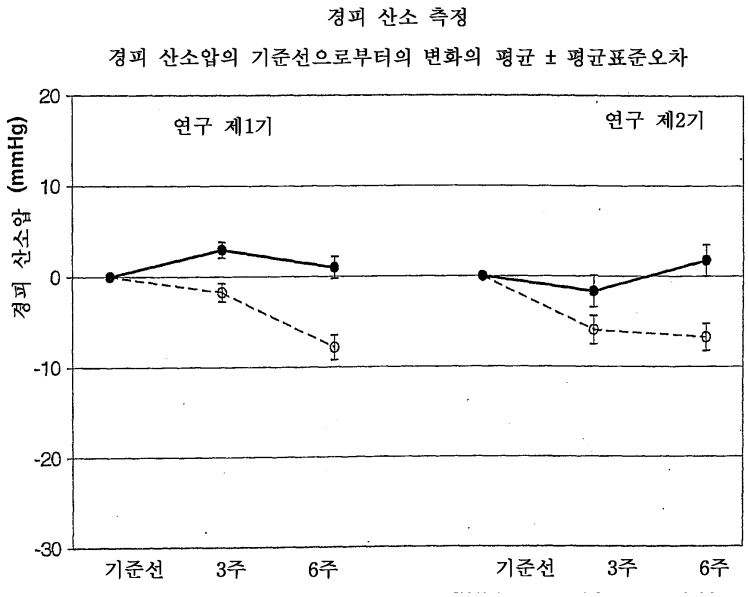
도면1


무작위 추출된
71명의 환자
35명은 AS195 후
플라시보 투여(제1군)
35명은 플라시보 후
AS195 투여(제2군)
1명
사망
36명이 시험 완료
36명 시험 완료
ITT 개체군에
36명 포함
ITT 개체군에
34명 포함

도면2


레이저 도플러 유속제
정지 유량의 기준선으로부터의 변화의 평균 평균±표준오차 (10-37 kHz)
400
300
200
100
0
-100
-200
유량 (AU)
연구 제1기
연구 제2기
기준선
3주
6주
기준선
3주
6주

도면3


경피 산소 측정
경피 산소압의 기준선으로부터의 변화의 평균 ± 평균표준오차
경피 산소압 (mmHg)
20
10
0
-10
-20
-30
연구 제1기
연구 제2기
기준선
3주
6주
기준선
3주
6주