



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010106031/15, 21.07.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.07.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
24.07.2007 IN 1419/MUM/2007

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2011 Бюл. № 24

(45) Опубликовано: 10.07.2012 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2245717 C1, 10.02.2005. US 5510391 A,
23.04.1996. ВОЛКОВОЙ А.К. и др.

Поражения нижних конечностей у больных
сахарным диабетом. РМЖ 15.06.2006, т.14,
№13, [найдено 24.05.2011], найдено из
Интернет: [rmj.ru>articles.4271.htm](http://rmj.ru/articles.4271.htm). КИЯШКО
В.А. Консервативное лечение хронической
венозной недостаточности. РМЖ 19.12.2002,
т.10 №26, [найдено (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 24.02.2010(86) Заявка РСТ:
IN 2008/000465 (21.07.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/063485 (22.05.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мишу, рег.№ 364

(72) Автор(ы):

**ВАИДИА Ашок Б. (IN),
МЕХТА Дилип С. (IN),
ДЕ СОУЗА Ансельм (IN),
ВАИДИА Рама А. (IN)**

(73) Патентообладатель(и):

ВИРИДИС БАЙОФАРМА ПВТ ЛТД. (IN)**(54) ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНЕННЫХ СОСТОЯНИЙ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНАЛОГОВ И ПРОИЗВОДНЫХ ВИТАМИНА К**

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине и
предназначена для улучшения
кровообращения и ослабления симптомов
гипоксии при различных болезненных
состояниях. Применяются оральные
лекарственные средства, содержащие витамин

K2-7 (МК-7). В изобретении предлагается
также фармацевтическая композиция,
включающая витамин K2-7 (МК-7). Группа
изобретений позволяет улучшить
кровообращение и уменьшить гипоксию. 10 н.
и 4 з.п. ф-лы, 1 табл., 6 ил., 12 пр.

(56) (продолжение):

24.05.2011], найдено из Интернет: [gmj.ru>articles.1172.htm](http://gmj.ru/articles.1172.htm). ДЯДЯ Г.И. и др. Полный справочник эндокринолога. - М.: Эксмо, 2007, с.457-459. КИРИЕНКО А.И. и др. Результаты открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности перевязочного материала для местного лечения венозных трофических язв во II-III стадиях раневого процесса, РМЖ 12.12.2003, т.11, №24.

R U 2 4 5 4 9 9 7 C 2

R U 2 4 5 4 9 9 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/122 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2010106031/15, 21.07.2008**

(24) Effective date for property rights:
21.07.2008

Priority:

(30) Convention priority:
24.07.2007 IN 1419/MUM/2007

(43) Application published: **27.08.2011 Bull. 24**

(45) Date of publication: **10.07.2012 Bull. 19**

(85) Commencement of national phase: **24.02.2010**

(86) PCT application:
IN 2008/000465 (21.07.2008)

(87) PCT publication:
WO 2009/063485 (22.05.2009)

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. A.V.Mitsu, reg.№ 364**

(72) Inventor(s):

**VAIDIA Ashok B. (IN),
MEKhTA Dilip S. (IN),
DE SOUZA Ansel'm (IN),
VAIDIA Rama A. (IN)**

(73) Proprietor(s):

VIRIDIS BAJOFARMA PVT LTD. (IN)

(54) THERAPY OF HUMAN DISEASED CONDITIONS AND DISEASES WITH USING VITAMIN K ANALOGUES AND DERIVATIVES

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medicine, and aims at improving blood circulation and relieving hypoxia symptoms accompanying various diseased conditions. There are offered oral

drug preparations containing vitamin K2-7 (MK-7). Besides, the invention presents a pharmaceutical composition containing vitamin K2-7 (MK-7).

EFFECT: group of inventions provides improving blood circulation and reducing hypoxia.

14 cl, 1 tbl, 6 dwg, 12 ex

R U 2 4 5 4 9 9 7 C 2

R U 2 4 5 4 9 9 7 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к терапевтическому применению витамина К, его аналогов и производных, а также к синтезированным молекулам, обладающим активностью витамина К, для улучшения кровоснабжения и ослабления симптомов гипоксии, с целью предупреждения и/или лечения хронических венозных недостаточностей и различных последующих осложнений, таких как венозный и лимфатический отек, меланизация, образование рассеянных сосудистых изменений на коже, шелушение кожи, синдром беспокойных ног, мышечные судороги, пурпурная перетехия, паутинная флебомегалия, тяжесть в ногах, парестезия и невралгия ног, застояние крови в ногах и сниженный венозный отток, венозный стаз, ортостатическая непереносимость, тромбоз, образование тромбов в венах и закупорка вен, которая приводит к возникновению аномалий сердца, сосудов и легких. Влияние венозной недостаточности по причине ослабленного капиллярного кровоснабжения распространяется и на другие органы, такие как легкое, сердце, печень, мозг, почка, сетчатка глаза, поджелудочная железа, яички, прямая кишка, спинной мозг, мышцы, симпатические и парасимпатические ганглии, а также нервы. Настоящее изобретение включает также введение аналогов витамина К для улучшения жизнеспособности кожи, волос и ногтей у нуждающихся в этом субъектах. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим витамин К, его аналоги и производные как отдельно, так и в комбинации с активными средствами для использования при лечении болезней или состояний, которые охватываются настоящим изобретением.

Уровень техники

В 1929 г. датский диетолог доктор Хенрик Дам обнаружил, что кормление цыплят полностью обезжиренной пищей вызывает у них неконтролируемое подкожное кровоизлияние [1]. Доктор Дам быстро обнаружил причину этого вызывающего беспокойство эффекта: в пище отсутствовал ранее неизвестный растворимый в жирах нутриент, который он, соответственно, назвал "витамином коагуляции", буквально - "витамином свертывания крови". Английское название для нового витамина К, было взято от датского термина "Koagulation", который присвоил ему доктор Дам.

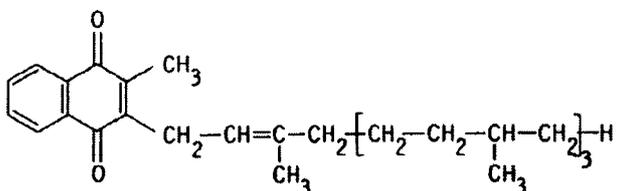
Научными исследованиями установлено, что гамма-глутамил-карбоксилаза представляет собой интегральный клеточный гликопротеин, который использует витамин К в качестве кофактора для посттрансляционного модифицирования кластеров остатков глутамила (glu) в γ -карбоксилированные остатки глутамила (gla) в зависимых от витамина К белках (VKD) по мере того, как они продвигаются по эндоплазматическому ретикулуму. Карбоксилирование необходимо для выполнения VKD белками их функций при гемостазе. VKD белками в коагуляционном каскаде, которые для осуществления перехода из состояния Glu в состояние Gla требуют, чтобы витамин К был биологически активен, являются белки II, VII, IX, X, C, S и Z. Интересно отметить тот удивительный факт, что, как было показано, карбоксилаза сама является VKD белком [2].

В течение более пятидесяти лет практически все полагали, что история витамина К начинается и заканчивается образованием сгустков крови. Если врачи и обращали на него внимание, то лишь затем, чтобы убедиться, что он не мешает разжижающему кровь антикоагулянтному средству варфарину (Coumadin®). Однако несмотря на то, что и учебники по диетологии, и основные направления в терапии продолжали относиться к витамину К, как к одноактному шоу, исследователи вынуждены были радикально изменить свою точку зрения в конце 1970-х, когда был открыт новый

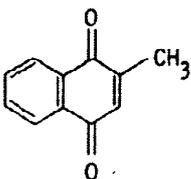
зависимый от витамина К белок, связанный с образующими костную ткань остеобластами [3, 4]. Lian et al. [4] назвали его остеокальцином.

Аналоги витамина К. Витамин К на самом деле представляет собой семейство обладающих схожей структурой растворимых в жирах 2-метил-1,4-нафтохинонов, в том числе филлохинон (К1), менахиноны (К2) и менадион (К3). Их структурное различие заключается в боковой цепи заместителя, расположенного в гамма-позиции (Схема А).

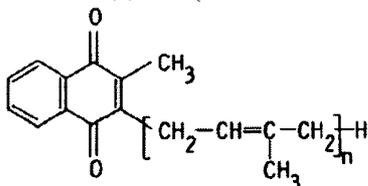
Схема А



Филлохинон (Витамин К1)



Менадион (Витамин К3)



Менахинон (Витамин К2), МК-п

Наиболее известным членом семейства витамина К является филлохинон (К1), который известен также как фитонадион, поскольку он связан с фотосинтезом. Филлохинон обнаружен в высших растениях и водорослях, при этом наибольшая его концентрация найдена в овощах, образующих много зеленых листьев [5]. Витамин К, поступающий вместе с усвоенной пищей, селективно распределяется в тканях печени и в отличных от печени тканях.

Менахиноны (К2) также встречаются в природе, однако они обычно продуцируются разными бактериями, а не высшими растениями, за исключением К2-4. Недавно проведенные исследования выявили, что менахиноны продуцируются в ограниченном количестве животными, в том числе человеком, за счет конверсии из других форм витамина К [6, 7]. Наиболее общей формой витамина К2 у животных является менахинон 4 (менатетренон; МК-4), который продуцируется в результате переработки экзогенных и бактериальных нафтохинонов [8]. Витамины К1 и К2 различаются лишь боковой цепью в гамма-позиции. Витамин К1 содержит фитильную группу (частично насыщенную полиизопреноидную группу) в позиции 3, в то время как витамин К2 содержит повторяющуюся ненасыщенную транс-полиизопренильную группу. Комиссия по биохимической номенклатуре Международного биохимического союза ввела для филлохинона (К1) аббревиатуру "К", а для менахинона (К2) введена аббревиатура "МК-п". В данном случае "п" означает число ненасыщенных изопреновых единиц, которые составляют боковую цепь в позиции 3 и количество которых может варьировать в диапазоне от 1 до 14. Далее по тексту настоящего описания филлохинон будет обозначаться как РК, а менахинон - как МК-п.

Менадион (К3) не считается натуральным витамином К, а рассматривается как его

синтетический аналог, который действует как провитамин. Он имеет значительно более простую структуру и не содержит боковой цепи в позиции 3. Billeter et al. [9] сообщают, что филлохинон может расщепляться бактериями в кишечнике с образованием менадиона. Далее по тексту авторы настоящего изобретения обозначают менадион как КЗ.

Биохимия. Единственная известная функция витамина К заключается в том, что он является кофактором для γ -глутамилкарбоксилазы, эндоплазматического фермента, который участвует в посттрансляционном карбоксилировании глутаматных остатков с образованием γ -карбоксиглутамата (Gla). Таким образом, контролируемой витамином К стадией является реакция карбоксилирования, протекающая на поздних стадиях биосинтеза белков. Гидрохиноновая форма витамина К (KH₂) представляет собой активный кофермент, при окислении которого в 2,3-эпоксидную форму витамина К (KO) высвобождается энергия, необходимая для протекания реакции карбоксилирования. Образовавшиеся Gla-остатки обнаруживаются в ограниченном количестве белков, причем в указанных белках они занимают вполне определенные позиции [10]. Специальные методы окрашивания или методы обнаружения с помощью ВЭЖХ (после гидролиза) позволяют идентифицировать Gla-белки, как уникальные продукты действия витамина К. При дефиците витамина К реакция карбоксилирования не может протекать, поскольку Gla-белки высвобождаются в недокарбоксилированной форме. Gla-остатки образуют в белках связывающие кальций группы. Таким образом, основное физико-химическое отличие между нормальными и декарбоксилированными белками заключается в том, что они проявляют значительное различие как в связывании кальция из раствора, так и в адсорбции указанных белков нерастворимыми солями кальция.

Биодоступность. Booth et al. [11] цитируют Gijbbers et al. [12], которые сообщали, что для людей биодоступность (выражаемая площадью под кривой абсорбции) 1 мг филлохинона в шпинате составляет лишь 4% от биодоступности чистого филлохинона. Добавление масла к шпинату повышает биодоступность до 13%. Schurgers et al. [13], которые с разницей в одну неделю, чтобы исключить взаимные помехи в процессе абсорбции, проводили эксперименты по изучению абсорбции РК из шпината и абсорбции МК-7 из сои Natto, а также исследовали брокколи в качестве источника РК, а творожного сыра и яичного желтка в качестве источников высших менахинонов (МК-8 и МК-9) и МК-4, соответственно, делают вывод, что “Во всех случаях было обнаружено, что абсорбция РК из овощей была очень низкой (5-10% без сопутствующего употребления жира и 10-15% если их употребляли вместе с 30 г жира), в то время как абсорбция менахинона из молочных продуктов и японского блюда из натто-бобов была значительно лучше, возможно, практически полной”. Отмеченный факт означает, что большая часть населения испытывает недостаток в витамине К, когда указанные витамины отсутствуют в пище.

В абсолютном выражении в пище человека РК составляет существенно больше чем 80% от общего количества витамина К [13]. Однако следует отметить, что вследствие различной биодоступности абсолютная абсорбция МК в организме будет выше. Если допустить, что биодоступность РК равна 10%, а биодоступность МК составляет 80%, то отношение РК/МК, усвоенных организмом, составляет 8/16, т.е. 1 к 2.

Биоактивность. Ushiroyama et al. [14] установили, что, по сравнению с другими аналогами витамина К, МК обладают наиболее действенной активностью при гамма-карбоксилировании.

Фармакокинетика. Schurgers et al. [13] изучали фармакокинетiku витаминов РК и МК. Они установили, что вследствие вывода из организма полупериод существования РК составляет 1,5 ч, в то время как длинноцепочечные менахиноны (но не МК-4) имеют более сложные кривые исчезновения и более длинный полупериод существования. МК-7 все еще может быть обнаружен даже по прошествии 72 ч, и его концентрация в этот момент времени составляет более 50% от пикового значения концентрации, (C_{max}), которая достигается для РК.

Токсичность. Даже при больших дозах натуральные формы витамина К не показывают симптомов токсичности. По этой причине Институт медицины при Национальной академии наук США не стал вводить допустимую верхнюю границу (UL) для витамина К, когда в 2000 г. он проводил ревизию рекомендаций для общественного здравоохранения, касающихся данного витамина. Потребление витамина К больше того, что требуется организму с точки зрения диеты, не вызывает избыточного сворачивания крови у здоровых людей.

Распределение и метаболизм. РК избирательно распределяется в тканях печени и отличных от печени тканях; сердце содержит его столько же, что и печень, однако мозг у использованных для проведения экспериментов мышей содержал низкие концентрации. Thijssen et al. [7], исследуя ткани умерших людей, установили, что у человека наблюдаются тканеспецифичные картины распределения витамина К, сходные с картиной распределения витамина К у крысы. Ronden et al. [15] отмечают, что поскольку сердце не содержит гамма-глутамил-карбоксилазу, то функция витамина К в тканях сердца остается невыясненной и заслуживает изучения. МК-4 обнаруживается во всех органах и в большей концентрации, чем РК, за исключением печени, где уровни МК-4 относительно низкие. Тем не менее, МК-4 в больших количествах содержится в экзокринных органах, таких как поджелудочная железа и слюнная железа. Мозг также содержит более высокие концентрации МК-4. Похожие картины тканеспецифичного распределения членов группы витамина К наблюдаются у животных и человека [7, 16]. В печени цыплят содержится столько же МК-4, что и РК [17], несмотря на то, что единственным источником витамина К был РК.

Флора кишечника продуцирует несколько большие количества витаминов с МК-6 по МК-9 и очень мало МК-4. Поэтому концентрации МК-4 не сильно различаются у нормальных мышей и у стерильных мышей. Кроме того, МК-4 практически не содержится в обычных пищевых продуктах. Наблюдения Thijssen et al. [18] относительно того, что экстрагепатические ткани содержат больше МК-4 у крыс, которым давали пищу, обогащенную витамином РК, чем у крыс, которым давали пищу, обогащенную витамином МК-4, согласуется с ранее полученными результатами для стерильных крыс. Таким образом, МК-4 образуется, видимо, в результате конверсии РК в организме [6, 19].

Всем спекуляциям, касающимся возможных вариантов, положили конец Okano et al. [20], которые в великолепном исследовании, проведенном на мышах с помощью содержащих метку менадиона (К3) и РК и с использованием различных путей введения, показали, что менадион последовательно превращается в МК-4 независимо от пути введения. Однако РК превращается в К3 после перорального или энтерального введения, но не после парентерального или интрацеребровентрикулярного введения. Это означает, что РК превращается в МК-4 путем интегрального удаления боковой цепи в кишечнике. Если подвести итог, то их исследование “впервые показывает, что МК-4, который имеется в головном мозге у мышей, возникает при усвоении РК и/или менадиона, и заставляет предположить, что

существует два пути накопления МК-4 в головном мозге, одним из которых является высвобождение менадиона из РК в кишечнике с последующими пренилированием менадиона в МК-4 в ткани, а другим является протекание в головном мозге как процесса высвобождения, так и процесса пренилирования менадиона” [20].

5 **Glu-белки.** Открытие остеокальцина вскрыло важность карбоксилирования Glu-остеокальцина в организме и роль витамина К. Остеокальцин принимает участие в процессах усвоения кальция и минерализации костей. Приблизительно в то же время было также показано, что витамин РК более характерен для протекания процесса карбоксилирования в печени, в то время как МК распространен по всему телу. Таким образом, витамин МК, в качестве кофактора, более важен для карбоксилирования остеокальцина. Ряд проведенных в условиях клиники исследований подтвердил важность добавок витамина К для здоровья костей. Соскауне et al. [21] повторили эти же исследования с использованием мета-анализа и пришли к выводу, что добавка
10 витамина К уменьшает потерю костной ткани. Аналогично MGP (матричный Gla-белок) важен для обеспечения защитной функции при кальцинозе сосудов и возникающих вследствие этого сердечно-сосудистых заболеваниях.

Эпидемиология. В проведенном в Роттердаме эпидемиологическом исследовании, основанном на методике, учитывающей численность населения [22], изучали корреляцию между потреблением витамина К вместе с пищей и кальцинозом аорты и ишемической болезнью сердца (СНД, ИБС). В течение 10 лет исследователи проследили за 4807 субъектами, у которых не было ранее отмечен инфаркт миокарда, и доказали существенное 50%-ное снижение смертности по причине ИБС и кальциноза
15 аорты и 25%-ное снижение всех причин смертности у тех, кто получал 45 мкг витамина МК-7 с пищей в день и попал в верхнюю тертиль, и тех, кто получал 24 мкг в день и попал в среднюю тертиль, по сравнению с теми, кто получал 12 мкг в день и попал в нижнюю тертиль. Подобная зависимость от дозы, полученная при
20 наблюдении за населением, убедительно указывает на новую роль витамина К.

В японском блюде натто из ферментированной сои содержится приблизительно 998 мкг витамина К2-7 на 100 г (от 882 до 1034 мкг на 100 г) [13]. Kamao et al. [23] указывают содержание витамина МК-7 в различных ферментированных блюдах натто: Natto (ферментированные соевые бобы) 939 ± 753 (мкг/100 г), Hikiwari natto (измельченный натто) 827 ± 194 (мкг/100 г), Black Bean Natto 796 ± 93 (мкг/100 г). Они также сообщают, что обычное потребление ферментированного натто в Японии составляет приблизительно 80 г в день. Kaneki et al. [24] сообщают, что концентрация МК-7 в сыворотке у японских женщин в Токио составляет $5,26 \pm 6,13$ нг/мл (среднее значение \pm квадратичное отклонение), $1,22 \pm 1,85$ нг/мл у японских женщин в Хиросиме и $0,37 \pm 0,20$ нг/мл у женщин в Великобритании. Натто значительно чаще едят в Восточной Японии, в Токио, менее часто в Хиросиме, и натто вообще не является пищевым продуктом в Великобритании. Kaneki et al. [24] обнаружили статистически значимую обратную корреляцию между случаями перелома бедра, потреблением
35 натто и уровнем МК-7 в сыворотке для всех трех групп. Tskamoto et al. [25] в перспективном исследовании назначали 50 г натто в день трем испытуемым группам. Концентрация МК-7 составляла либо 865, либо 1295, либо 1730 мкг МК-7 на 100 г. В общем случае население в Восточной Японии потребляет во время завтрака 100 г
40 натто. Tsakamoto [25] обнаружили, что и концентрация МК-7, и концентрация γ -карбоксилированного остеокальцина повышаются параллельно с уровнем введенного МК-7.

Другие применения. Недавние успехи в области витамина К привели к выявлению

новых функций этой молекулы, которые относительно менее известны. Традиционно витамин К связывают с коагуляцией крови, где он служит кофактором для карбоксилирования зависимых от витамина К белков коагуляционного каскада, делая их активными. Теперь известно, что витамин К присутствует во всех тканях, и благодаря своей вездесущности указанная молекула играет важную роль в минерализации костей, кальцинозе артерий, апоптозе, фагоцитозе, регулировании роста, хемотаксисе и передаче сигналов [26]. Накоплена обширная литература и получены доказательства, высвечивающие роль витамина К в минерализации костей, например, при остеопорозе [21]. Последние исследования подтверждают роль витамина К в питании при атеросклерозе. Тем не менее, для ряда тканей роль витамина К еще необходимо установить.

В заявке на патент США US20020015762 сообщается о добавлении менахинона в пищевые продукты, с целью оздоровления костной ткани и сердечно-сосудистой системы человека. В заявке на патент США US20050123603 раскрываются содержащие МК-7 фармацевтические композиции и пищевые добавки для улучшения здоровья человека. Vermeer (US 20060166948) раскрывает артериальное воздействие витамина К, которое приносит облегчение при возрастном увеличении жесткости артерий. В указанной публикации заявляется витамин К для использования в борьбе с различными сердечно-сосудистыми осложнениями, включая артериальную гипертензию, застойную сердечную недостаточность и инсульт. В US20050176778 заявляется применение при лечении остеопороза и артериального кальциноза, но указанная заявка не охватывает хроническую венозную недостаточность.

В US20050107472 указывается, что соединения нафтохинонового типа, включая витамин К, могут изменять агрегирование белков, связанных с нейродегенеративным заболеванием, таким как болезнь Альцгеймера. Кроме того, в US20060058398 заявляется, что витамин К оказывает эффект на нервную систему и обладает воздействием, стимулирующим активность фактора роста нервов, а также оказывает эффект при лечении заболеваний, связанных с деменцией. Тем не менее, не заявляется воздействие витамина К на оздоровление тонуса вен и кровообращение, на головной мозг, спинной мозг, симпатические и парасимпатические ганглии и нервы.

NorRobin в US20020025983 заявляет, что сочетание незаменимой жирной кислоты (EFA) и искусственно повышенного уровня витамина К оказывает синергический эффект при лечении и предупреждении различных заболеваний, включая менструальные расстройства, остеопороз, артрит и психические расстройства. Однако в формуле заявки отсутствуют указания на проблемы, обусловленные хронической венозной недостаточностью.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении предлагаются терапевтические способы применения витамина К, в частности РК и МК, их аналогов и производных, а также новых подобных витамину К молекул, которые обладают активностью витамина К, с целью улучшения кровообращения и ослабления симптомов гипоксии, для предупреждения и лечения некоторых наблюдаемых у субъектов (людей) болезненных состояний и аномалий, в том числе хронической венозной недостаточности, сопровождающейся различными осложнениями при заболевании вен, лимфатической системы и нервов.

В соответствии с одним аспектом, в настоящем изобретении предлагается использование витамина К и его аналогов для улучшения кровообращения и ослабления симптомов гипоксии при венозной недостаточности и ее проявлениях. Проявления венозной недостаточности выбраны из группы, которая включает

варикоз вен, отек, телеангиэктазию, расширение вен, гиперпигментацию, покраснение, парестезию, опухание, зуд, судороги, липодерматосклероз, язвы, венозную тромбоземболию (VTE), тяжесть в ногах и боль. Характерные черты посттромботического синдрома (PTS) обычны для симптомов, которые отзываются на витамин К, в частности МК-7.

В соответствии с одним аспектом, в настоящем изобретении предлагается введение аналогов витамина К для уменьшения повышенного почернения кожи, вызванного меланизацией. Состояния, в которых проявляется подобное превращение меланина, включают, однако этим не ограничиваясь, веснушки, возрастные пятна, меланоз кожи и меланезию, а также рассеянные сосудистые изменения на коже, вызванную шелушением шершавость кожи, обусловленную отеком отечность и темные круги вокруг глаз. В соответствии с родственным аспектом, витамин К и его аналоги при пероральном введении ослабляют симптомы актиничной и ятрогенной пурпуры, лентициноза, паукообразной ангиомы, паукообразных вен на лице и ногах и других сосудистых проблем кожи и подкожных тканей.

Настоящее изобретение охватывает также лечение гиперпигментации, которая возникает как сопутствующий симптом при таких заболеваниях или состояниях, как хроническая венозная недостаточность, диабет (черный акантоз), склеродермия и местная меланизация, вызванная УФ-излучением или механическим раздражением, путем введения витамина К, его аналогов, производных или подобных витамину К соединений как отдельно, так и в сочетании с одним или несколькими терапевтически эффективными средствами, которые усиливают действие указанных агентов или способствуют их действию.

В соответствии с другим аспектом, аналоги витамина К, когда их назначают в качестве средства, обладающего флебодинамическим действием, ослабляют признаки и симптомы хронических венозных недостаточностей. В одном варианте осуществления настоящего изобретения лечение с использованием витамина К оказывает благотворное действие и приносит облегчение при тяжести в ногах, парестезии (ощущение покалывания и онемения), судорогах и застое в варикозных венах. В родственном варианте осуществления настоящего изобретения лечение с использованием витамина К можно распространить на венозный или лимфатический отек, меланизацию, рассеянные сосудистые изменения на коже, шелушение, синдром беспокойных ног, пурпурную петехию, паутинную флебомулгию, невралгию ног, застаивание крови в венозной системе и пониженный венозный отток к сердцу, венозный стаз, ортостатическую непереносимость, венозный тромбоземболит и образование тромбов в венах.

Еще один аспект настоящего изобретения заключается в предупреждении мышечных судорог у субъектов путем введения аналогов витамина К.

Настоящее изобретение охватывает терапевтическое использование аналогов витамина К для повышения общего уровня активности или, другими словами, с целью уменьшения хронической усталости.

В настоящем изобретении предлагаются фармацевтически эффективные пероральные дозы аналогов витамина К для предупреждения и/или лечения болезненных состояний. В соответствии с другим аспектом, пероральные дозы составов витамина К с тем, чтобы достичь желаемого эффекта, можно эффективно сочетать с местным применением витамина К для использования на коже. В некоторых случаях при использовании комбинированных режимов в процессе лечения наблюдается кумулятивное действие препаратов.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции витамина К, его аналогов, производных или подобных витамину К соединений как отдельно, так и в сочетании с одним или несколькими терапевтически активными средствами (представленными в таблице 1) для лечения заболеваний/состояний, которые охватывает настоящее изобретение.

Краткое описание чертежей

Фиг.1 - эффект тестируемых образцов РК - 400 мкг/мл и МК4 - 400 мкг/мл на подвздошную кишку морской свинки, активированную с помощью 50 мкг/мл ацетилхолина.

Фиг.2 - эффект тестируемых образцов РК - 400 мкг/мл и МК4 - 400 мкг/мл на подвздошную кишку морской свинки, активированную с помощью 1% хлорида бария.

Фиг.3 - эффект тестируемых образцов РК - 400 мкг/мл и МК4 - 400 мкг/мл на подвздошную кишку морской свинки, активированную с помощью 25 мкг/мл гистамина.

Фиг.4 - эффект тестируемых образцов РК - 400 мкг/мл и МК4 - 400 мкг/мл на сокращения мышцы передней брюшной стенки лягушки, индуцированные с помощью 100 мкг/мл ацетилхолина.

Фиг.5 - эффект тестируемых образцов РК - 400 мкг/мл и МК4 - 400 мкг/мл на сердце лягушки, активированное с помощью 40 мкг/мл адреналина.

Фиг.6 - эффект пропранолола на ингибирование адреналина.

Описание изобретения

В приведенном ниже описании раскрываются различные состояния, которые, в соответствии с настоящим изобретением, охватывают терапевтическое применение аналогов витамина К.

Хроническая венозная недостаточность

Сердце перекачивает кровь по артериям, артериолам, через сеть капилляров, затем через венулы и вены. Стенки капилляров очень тонкие, что позволяет питательным веществам проникать в ткани, а отработанным веществам отфильтровываться в капилляры. Тонус вен и кровоток важны для возврата крови назад в правые отделы сердца, легкие, а затем в левое предсердие и левый желудочек.

Как правило, болезни, воздействующие на артерии и вены, различаются.

“Атеросклероз”, бляшки во внутреннем слое аорты и артерий, сужает и блокирует артерии вследствие тромбоза, вызывая сердечные приступы, инсульты и гангрену, но не вызывает проблем в венах. В то же время “тромбоз” означает свертывание крови в кровеносном сосуде и может возникать как в венах, так и в артериях, однако его причины и последствия различны. Тромбоз в глубоких венах ног может быть весьма опасным (тромбоз, флебит и эмболия).

Хроническая венозная недостаточность - это термин для синдрома, охватывающего множество симптомов, которые могут оказать весьма неблагоприятное влияние на здоровье пациента или даже на многие годы привести к частичной или полной инвалидности. В указанные нарушения в значительной степени подпадает и капиллярное кровообращение. "Гистанический" фактор (граница раздела между сосудами и тканями) играет основную роль в венозной недостаточности, а также во всех заболеваниях вен.

Evans et al. в исследовании, проведенном по методике Edinburg Vein Study [27, 28], отмечают, что и телеангиэктазия, и ретикулярные вены встречаются приблизительно у 80% мужчин и у 85% женщин. Варикоз вен наблюдается у 40% мужчин и 16% женщин, в то время как отек голеностопного сустава наблюдается у 7% мужчин и 16%

5 женщин. Активные или излеченные венозные язвы встречаются приблизительно у 1% населения. Они часто трудно поддаются лечению. Согласно исследованию, проведенному по фремингемской методике [29], ежегодно частота возникновения варикоза вен составляет 2,6% у женщин и 1,9% у мужчин. Серьезные болезни вен оказывают значительное воздействие на качество жизни. С возрастом венозная недостаточность усугубляется.

Чудесным образом было обнаружено, что при назначении витамина К, предпочтительно витамина МК-7, признаки синдрома варикоза вен уменьшаются. Авторы настоящего изобретения также заявляют терапевтическое использование витамина К при лечении заболеваний, поражающих венозную систему ног, яичек (варикозное расширение вен семенного канатика), прямой кишки (геморроидальные узлы) и сетчатки (извитость вен), а также при лечении слоновости.

15 Не является очевидным, что именно сосуды сосудов, сосудисто-нервные пучки или сосуды кожи, где протекают наиболее важные процессы, приводят к временному ограничению кровоснабжения и к появлению множества наблюдаемых симптомов, и удивительным образом указанные симптомы в значительной степени устраняются за счет введения витамина К. Витамин К улучшает кровоснабжение, улучшая кровообращение, и вызывает гомеостаз. Кроме того, улучшается тонус мышц.

Настоящее изобретение указывает на центральную роль, которую витамин К играет для улучшения кровообращения и ослабления симптомом гипоксии при венозной недостаточности и ее проявлениях. Вследствие нарушений капиллярного кровообращения, поврежденные сосуды оказывают пагубное воздействие на окружающие ткани. Терапевтические данные полностью подтверждают механизм, в соответствии с которым прекращение воспалительных явлений зависит от сосудисто-тканевой (гистанической) компенсации за счет улучшения тонуса вен и кровотока. Авторы настоящего изобретения заявляют о гистанической компенсации венозной недостаточности, которая сама по себе может привести к обращению сердечно-сосудистых и легочных осложнений, вызванных причинами, отличными от кальциноза, о которых ранее заявлено в патентной литературе. Витамин К может усилить кровообращение в тканях, капиллярное кровообращение и ослабляет гипоксию, воздействуя на венозную систему. В данном описании понимают, что проявления венозной недостаточности включают, однако этим не ограничиваясь, варикоз вен, отек, телеангиэктазию, расширение вен, гиперпигментацию, покраснение, парестезию, опухание, зуд, судороги, липодерматосклероз, язвы, тяжесть в ногах, неустойчивость, вызываемую застоем в венах, и боль.

40 Следует также отметить, что хроническая венозная недостаточность охватывает широкий круг различных симптомов. Похожие синдромы могут наблюдаться у множества болезней, таких как сахарный диабет, посттромботический синдром, гипотиреоз, склеродермия, хроническая почечная недостаточность, гиперпаратиреоз. Витамин К эффективно ослабляет указанные симптомы благодаря его способности улучшать тонус вен и кровотоков. Авторы настоящего изобретения также заметили, что действие витамина К можно еще более усилить, применяя несколько средств, предназначенных для различных болезненных состояний, имеющих сходные симптомы. Указанные активные средства включают, однако этим не ограничиваясь, агенты, приведенные в таблице 1. Некоторые из указанных средств уже используются в качестве обычных терапевтических средств для некоторых состояний, например, витамин В12 и его производные при лечении парестезии. Что касается настоящего изобретения, то, как правило, одно или несколько из указанных средств применяется в

комбинации с витамином К для болезней/состояний, которые охватывает настоящее изобретение.

Таблица 1	
5	Терапевтически эффективные активные агенты
	Название агента
	Витамин К
	Глюкофуранозид (Glyvenol)
	Витамин D2 и D3
10	Витамин B12 и его соли (гидроксо, метил и аденозил)
	Фолиевая кислота
	Витамин С
	Витамин Е
	MSM
	Бетаин
15	Варфарин
	Составы на основе L-DOPA
	Ропинирол гидрохлорид
	Конский каштан
	Наттокиназа
20	Trigonella foenum graecum Linn (Пажитник сенной)
	Биофлаваноиды
	Электролиты
	Хинин
	Цитрат магния
25	Холин
	Селен
	Баклофен
	Кофермент Q10(CoQ10)
	Ацетил-L-карнитин
	Мумие
30	Дегидроэпиандростерон (DHEA)
	Фосфатидилсерин (PS)
	Мелатонин
	Омега-3,6 и 9 полиненасыщенные жирные кислоты
	Ниацин
35	Инозитола гексаницинат (ИН)
	Центелла азиатская (Готу кола)
	Namamelis Virginiana (лещина виргинская)
	Липоевая кислота
	Линоленовая кислота и α -линоленовая кислота
40	Диосмин
	Гесперидин
	Кальций и его соли
	Фруктоборат кальция
	Идебенон
	Рибофлавин
45	Кинетин
	Проантоцианидины
	Витамин А
	Молочно-кислые бактерии GG (Пробиотики)
	Палочка сенная
50	Почвенная бактерия Bacillus Licheniformis
	Дрожжи пивные
	Лиофилизированный дрожжевой грибок Буларди
	Сельдерей корневой и его производные

Судороги

Хронические, стойкие судороги ног являются обычной и вызывающей беспокойство проблемой. Christine Roffe et al. [30] указывают, что распространенность судорог ног увеличивается с возрастом, поражая 30% людей в возрасте старше 60 лет и 50% людей в возрасте 80 лет [31, 32]. Судороги могут вызываться сменой воды и гомеостазом электролита или же такими лекарствами, как мочегонные средства, слабительные средства, бета-2-агонисты, циметидин и фенотиазины. Однако фундаментальный механизм возникновения судорог не вполне понятен. Поэтому авторы настоящего изобретения используют прилагательное “идиопатический”.

Идиопатические ночные судороги представляют собой болезненные произвольные мышечные спазмы, которые прерывают сон. Их испытывает более чем треть людей в возрасте старше 60 лет, при этом их распространенность с возрастом растет, и обычно они возникают в ногах [31, 32]. Для подобного широко распространенного недомогания не существует способов адекватного терапевтического воздействия. Существует шесть основных причин возникновения судорог: гиперфлексия; недостаточное насыщение кислородом; действие резких изменений температуры; обезвоживание; низкое поступление крови; или низкий уровень кальция в крови. Большинство мышечных судорог происходит в результате гипоксии и недостаточного кровоснабжения.

Существующими способами воздействия, которые применяют для лечения мышечных судорог, является добавка электролита и релаксация мышц. Указанные методы лечения часто не приводят к желаемым и долговременным результатам. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что ежедневное введение витамина К не только устраняет судороги, но и предупреждает их рецидив. Необходимо установить титр дневной дозы витамина К в зависимости от частоты возникновения судорог.

Полупериод жизни витамина МК-7 большой (МК-7: 50 час) [13]. По указанной причине МК-7 выгодно использовать, т.к. он в течение более длительного времени сохраняется в организме. Таким образом, в настоящем изобретении предлагается также использование витамина К в качестве безопасного профилактического средства против мышечных судорог. Витамин К усиливает мышцы, что подтверждается тем, что он снимает утомление.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что судороги уменьшаются, когда достаточная доза витамина К назначается системно один или несколько раз в день. Доза зависит от аналога витамина К и фармакокинетического профиля конкретного аналога, используемого при лечении. Предпочтительный интервал составляет от 10 мкг до 1000 мкг в день, а предпочтительным витамином К является витамин МК-7. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что витамин К ослабляет симптомы состояния и даже устраняет состояние, связанное с судорогами.

Гиперпигментация

Образование меланина, или процесс меланогенеза, основывается на ферментативном превращении, через ряд промежуточных соединений, аминокислоты тирозина в меланиновые пигменты - красновато-коричневые феомеланины или коричнево-черные эумеланины.

Фермент тирозиназу считают ключевым лимитирующим скоростью реакции ферментом, который участвует в синтезе меланина. Фермент тирозиназа представляет собой бифункциональный фермент, поскольку он катализирует окисление тирозина в L-DOPA (3,4-дигидроксифенилаланин) и далее катализирует превращение L-DOPA в DOPA-хинон. DOPA-хиноны, через ряд промежуточных соединений, превращаются в

красноватые или коричнево-черные полимерные компоненты меланина, которые отвечают за пигментацию кожи. Медь в двухвалентном состоянии Cu^{++} входит в состав металлофермента - тирозиназы.

5 Тирозиназа широко распространена в микроорганизмах, животных и растениях и является ключевым ферментом в биосинтезе меланина, который определяет цвет кожи и волос млекопитающего. Последовательность образования меланина из тирозина под действием тирозиназы приводят Raper [33] и Mason [34]. Таким образом, контролирование, модулирование и регулирование фермента тирозиназы играют
10 ключевую роль в синтезе меланина и пигментации кожи. Благодаря их способности отбеливать кожу ингибиторы тирозиназы широко используются в косметических препаратах, лечебно-косметических средствах и фармацевтических изделиях.

15 Средства для отбеливания кожи широко используются для выравнивания темного тона кожи и для депигментации гиперпигментированной кожи, такой как меланоз кожи, веснушки или возрастные пятна. Ультрафиолет стимулирует продуцирование большего количества меланина меланоцитами, которые вносят свой вклад в гиперпигментацию.

Обычно используемые средства осветления/отбеливания кожи включают
20 гидрохинон, койевую кислоту, витамин С и его производные, экстракт куркумы и экстракты природных растений, таких как шавель курчавый и лакрица. Природные соединения и витамины считаются хорошим выбором в качестве фармакологических ингредиентов, поскольку они относительно свободны от побочных эффектов.

25 Несмотря на то, что была доказана эффективность некоторых из этих веществ, в ряде случаев механизм их действия остается неизвестным или неподтвержденным.

Большинство средств для отбеливания кожи осуществляют свое воздействие путем ингибирования фермента тирозиназы, однако возможны и другие механизмы, такие как уменьшение количества меланобластов или разложение меланоцитов.

30 Ингибирование фермента тирозиназы может варьировать в зависимости от средства отбеливания кожи. Указанное соединение может либо непосредственно взаимодействовать с тирозиназой или контролировать ее активность опосредованно путем образования комплекса с ионами меди, или же вызвать упомянутый эффект осветления путем регулирования ионов кальция [35, 36].

35 В патенте США № 5510391 предлагается использовать смесь витаминов К для местного применения при лечении заболеваний кровеносных сосудов кожи, включая актиничную и ятрогенную пурпуру, лентиго и другие проблемы сосудов кожи и подкожных тканей. Кроме того, Shah et al. [37] описывают эффект нанесенного местно
40 витамина К на образование кровоподтеков после воздействия лазера. В указанном исследовании, в частности, описываются благотворные эффекты местного нанесения витамина после лазерной терапии. Проведенное Shah et al. исследование подвергло сомнению Kovacs et al. [38], которые указывают на отсутствие эффекта нанесенного местно витамина К на образование кровоподтеков после механического повреждения.

45 Их наблюдения отличаются от результатов Shah et al., поэтому они пришли к заключению, что нанесение содержащего витамин К крема на кровоподтеки после лазерной обработки не помогает устранять петехиальные кровоизлияния. Во всех указанных исследованиях витамин К назначали местно, а не системно.

50 Задача осветляющего/отбеливающего кожу средства заключается в том, чтобы помешать синтезу меланина или усилить его диссимиляцию. Механизм действия, лежащий в основе настоящего изобретения, заключается в том, что молекулы, обладающие активностью витамина К, включая РК и МК, активизируют Glu белки

посредством карбоксилирования и преобразования Glu в Gla в непосредственной близости от меланоцитов. Эти Gla белки взаимодействуют с несколькими двухвалентными ионами металлов, которые участвуют в каскаде биохимических реакций, приводящих к образованию меланина.

5 De Boer van den Berg et al. [36] сообщают о применении ферментов карбоксилаз на коже людей, крыс, кроликов и мышей. Карбоксилаза превращает Glu белки в Gla белки и, как известно, взаимодействует с двухвалентными ионами, в частности с ионами Ca^{++} . Сообщается, что ферментативная активность карбоксилазы на коже
10 составляет приблизительно 20% от активности в печени. Ферментативная активность и в эпидермальных тканях и в тканях кожи может быть связана с метаболизмом меланина.

Авторы настоящего изобретения наблюдали осветление кожи и даже исчезновение гиперпигментации, когда достаточная доза витамина К назначалась системно
15 ежедневно один раз в день или, предпочтительно, два раза в день. Доза зависит от аналога витамина К и фармакокинетического профиля конкретного аналога, который используют при лечении. Предпочтительный диапазон составляет от 10 до 1000 мкг в сутки, а предпочтительным витамином К является витамин МК-7. Кроме того, авторы
20 настоящего изобретения наблюдали, что системное введение витамина К ослабляет симптомы актиничной и ятрогенной пурпуры, лентигиноза, паукообразной ангиомы, паукообразных вен на лице и ногах и других сосудистых проблем кожи.

Гиперпигментация представляет собой симптом, который связан со многими заболеваниями, такими как хроническая венозная недостаточность, диабет,
25 склеродермия и т.д. Наиболее общим фактором, которое определяет указанное состояние, является плохое кровообращение в тканях. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что витамин К уменьшает и даже устраняет состояние гиперпигментации, который в общем случае вызывается плохим кровообращением.

30 **Варикоз вен**

На ногах поражаются либо поверхностные вены, либо глубокие вены. Варикозными могут стать поверхностные вены. Поверхностные вены и глубокие вены связываются друг с другом в ряде мест посредством перфорирующих вен (или
35 “перфораторов”), и они имеют клапаны, при неправильной работе которых при сокращении мышц кровь выталкивается в поверхностные вены: это одна из причин высокого давления в поверхностных венах, и она может привести к варикозу вен. Варикоз вен не ограничивается одними лишь ногами, но может наблюдаться также в яичках, прямой кишке и сетчатке. И плохой тонус вен, и ослабленные клапаны
40 сокращают поток венозной крови, направляющийся к сердцу.

Неожиданно было обнаружено, что при введении витамина К, преимущественно витамина МК-7, варикоз вен и связанная с ними боль уменьшается. Авторы настоящего изобретения заявляют также терапевтическое применение витамина К при
45 лечении заболеваний, включающих заболевания венозной системы ног и варикоз вен в яичках, прямой кишке и сетчатке.

Шелушение

Кожа состоит из двух основных слоев: более глубокого слоя, который называют дермой, составленного в основном из жировой и соединительной ткани, и
50 поверхностного слоя, называемого эпидермисом. Эпидермис содержит клетки, которые определяют цвет кожи, и пигмент, который предохраняет от повреждения. Ороговевшие клетки эпидермиса постоянно истираются и замещаются новыми клетками эпидермиса. В обычных обстоятельствах повреждение этого слоя кожи

редко приводит к проблемам, поскольку обычно он сам себя быстро ремонтирует. Однако для человека с некоторыми органическими заболеваниями, такими как диабет, это может оказаться проблемой, поскольку как только наружный слой кожи атрофируется, то при его повреждении заживление не происходит так же быстро или нормально, как и у здоровых субъектов.

Эпидермис состоит из пяти слоев, ими, в порядке от внешнего слоя к внутреннему, являются: роговой слой, блестящий слой, зернистый слой, шиповатый слой и базальный слой. Наиболее глубокий слой эпидермиса, базальный слой, представляет собой один слой клеток, которые находятся на мембране основания (слой между дермой и эпидермисом). Клетки базального слоя эпидермиса непрерывно делятся. Как только образуются новые клетки, более старые клетки выталкиваются к поверхности кожи. Клетки, которые выталкиваются из этого слоя, отмирают. Когда клетки достигают поверхности кожи, они отшелушиваются в ходе процесса, который называют шелушением. Зернистый слой эпидермиса, тонкий промежуточный слой, инициирует процесс кератинизации (продукции кератина). С этим процессом начинается отмирание клеток эпителия.

В процессе шелушения кератиноциты выталкиваются к поверхности. Как только указанные клетки достигают внешнего слоя эпидермиса, они наполняются кератином. Ежедневно истираются миллионы указанных мертвых клеток, так что новый эпидермис образуется в течение каждых 35-45 дней.

Существует множество способов воздействия для решения данной проблемы, однако они не позволяют добиться полного вылечивания, например, гладкой кожи на пятке, и, как сообщается, также обладают побочными эффектами. Некоторые из нетерапевтических способов лечения шелушения включают нанесение увлажняющего крема, применение пемзы для уменьшения толщины уплотненной кожи, отказ от ношения обуви без задников или обуви на тонкой подошве, ношение обуви с демпфирующей подошвой. Для облегчения неприятных ощущений при шелушении предложено также использовать лекарственные средства, такие как ретиноевая кислота (изотретиноин, третиноин, ацитретин, тазаротин и т.п.), пиритионат цинка и метилэтилсульфат, сукралфат для влажного отшелушивания кожи под действием излучения, производное углеводов, β -гидроксикислоты и салициловая кислота, а также керамиды.

Что касается настоящего изобретения, то витамин К и, предпочтительно, МК-7 играют важную роль для уменьшения шелушения. Это отмечено для ряда состояний и при старении. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что витамин МК-7 облегчает и ослабляет шелушение в условиях, когда у пациента диабет, или он испытывает страдания по другой причине. Регулярное применение МК-7 в достаточном количестве оставляет гладкий слой на пятке там, где ранее была шершавая и шелушащаяся кожа.

Усталость

В кровеносных сосудах функция Gla-белков связана с локальным ингибированием тромбоза, подавлением минерализации и стимулированием роста нормальных клеток, а также предотвращением апоптоза клеток, рост которых прекратился. Роль витамина К в качестве терапевтического средства при сердечных расстройствах заключается в улучшении капиллярного кровообращения на уровне сосудов самих сосудов и также охватывается настоящим изобретением.

Хроническая усталость - это общий симптом нескольких хронических расстройств обмена веществ и нервно-мышечных расстройств. Главные факторы усталости -

зависимое от кровообращения уменьшение доставки кислорода, недостаток поступления энергии из гликолиза для взаимодействия актина и миозина и повышенный уровень лактата в мышцах. В соответствии с настоящим изобретением, МК-7 снижает усталость за счет улучшения кровообращения, повышения насыщения кислородом и увеличения снабжения энергией.

Парестезия

Парестезия типична для многих заболеваний, включая диабетическую нейропатию. Покалывание/онемение, жжение в ногах, каузалгия и дисбаланс проприоцептивных нервных окончаний обычно возникают вследствие сахарного диабета, старения и курения/нюхания табака. Обычным и часто успешным способом терапевтического воздействия является введение витамина В12. Несмотря на то, что витамин В12 уменьшает покалывание и онемение конечностей, все еще сохраняется остаточное покалывание и онемение, которое может сильно раздражать. Лечебные средства от них не известны, и остаточное покалывание и онемение остаются проблемой.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что МК-7 очень эффективен для устранения остаточной нейропатии в конечностях после введения цианокобаламина и его производных. Что касается настоящего изобретения, то установлено также, что назначение МК-7 пациентам, которых лечат с помощью витамина В12, быстрее приводит к уменьшению ощущения онемения и покалывания.

Когда уровни витамина В12 в организме падают, например, вследствие метформина у диабетиков, то возникает онемение и покалывание. В этом случае, если увеличивается доза витамина К или доза витамина В12, то симптомы онемения и покалывания исчезают.

Авторы настоящего изобретения заявляют применение витамина К отдельно или в сочетании с витамином В12 для снижения и устранения возникающего по ряду причин состояния парестезии за счет улучшения кровообращения и стабилизации мембранных потенциалов.

Тромбофлебит и венозная тромбоэмболия (VTE), венозный стаз

В исследованиях, приведенных в данном описании, авторы настоящего изобретения отмечают, что по мере ухудшения функции эндотелия с возрастом и под влиянием диабета указанный феномен, в свою очередь, изменяет тонус вен и снижает кровоток в венах, что приводит к венозному стазу. Это предшественник гипоксии и воспаления, может также развиваться тромбофлебит, который может вызвать эмболизацию, что может быть опасным для жизни.

В настоящем изобретении раскрывается улучшение тонуса вен с помощью витамина К, что приводит к улучшению кровообращения в венах и кровотока и в итоге уменьшению стаза, а также снижению вероятности развития воспаления и тромбоза. Риск возникновения тромбоза вен и эмболии во время перелетов на самолете можно контролировать с помощью МК-7.

Посттромботический синдром (PTS)

PTS является следствием венозной тромбоэмболии (VTE). PTS представляет собой хроническое состояние, которое развивается у 20-50% пациентов после тромбоза глубоких вен (DVT) [39-42]. У пациентов с PTS наблюдается стойкая венозная недостаточность, и они испытывают боль, тяжесть, опухание, судороги, зуд или покалывание в пораженных конечностях. Указанные симптомы еще более усиливаются при стоянии или при ходьбе и ослабляются во время отдыха, при поднятии ноги или в положении лежа. Kurz et al. [43] указывают, что "Признаки, которые могут быть обнаружены при врачебном осмотре конечности, включают отек,

телеангиэктазию, гиперпигментацию, экзему, варикоз коллатеральных вен и, в тяжелых случаях, липодерматосклероз и образование язв”.

Указанные признаки PTS обычны для симптомов, которые отзываются на действие витамина К, преимущественно, витамина МК-7. Благоприятное воздействие модулируется за счет улучшения тонуса вен и кровотока благодаря улучшению функции эндотелия.

Отек

Настоящее изобретение отмечает центральную роль, которую витамин К и его аналоги играют в улучшении целостности стенок капилляров и повышении тонуса вен и лимфатической системы. В одном варианте осуществления настоящего изобретения показано, что витамин К и его аналоги, в частности витамин МК-7, действуют на гладкие мышцы и помогают снижать отечные состояния благодаря улучшенному дренажу жидкостей за счет лимфатического и венозного оттока.

Образование тканевой жидкости зависит от баланса осмотического давления в плазме и гидростатического (внутрисосудистого) давления, которые действуют в противоположных направлениях через полупроницаемые стенки капилляров. Следовательно, все, что увеличивает онкотическое давление вне кровеносных сосудов или снижает онкотическое давление в крови, вызовет отек. Увеличенное гидростатическое давление в кровеносном сосуде будет иметь тот же эффект. Если проницаемость стенок капилляров повышается, то больше жидкости будет уходить из капилляра под действие венозного и лимфатического стаза.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения показано, что недостаточное кровообращение играет ключевую роль в механизме развития отека, который может вызываться многими причинами. МК-7 помогает улучшить кровообращение в тканях и, таким образом, может уменьшать отечные состояния. В настоящем изобретении предлагается витамин К в качестве терапевтического средства при лимфатическом и венозном отеке.

Определения

В данном описании термин “РК” относится к филлохинону (К1) или витамину К1, известному также как фитонадион, поскольку он связан с фотосинтезом.

В данном описании термин “МК-n” относится к менахинону (К2) или витамину К2, для которого введено сокращение МК-n. В данном случае “n” обозначает количество ненасыщенных изопреновых единиц, которые составляют боковую цепь в позиции 3, и оно может варьировать от 1 до 14.

В данном описании термин “К3” относится к менадиону или витамину К3.

В данном описании термин “Glu” относится к остаткам глутамила в некарбоксилированных VKD белках.

В данном описании термин “Gla” относится к γ -карбоксилированным остаткам глутамила (gla) в посттрансляционных VKD белках.

В данном описании термин “VKD” относится к Glu белкам, которым для карбоксилирования с образованием Gla белка требуется карбоксилаза вместе с кофактором витамином К.

В данном описании термин “витамин К” относится к молекуле, обладающей активностью витамина К, независимо от того, является ли она натуральной, в частности, РК, МК-n, или получена синтетически, или к его аналогам, производным или к соединению, подобному витамину К.

В данном описании термин “гистанический” относится к морфо-функциональным связям, которые существуют между сосудами и тканями.

Под “комбинацией” понимают, что витамин К назначают вместе с одним или несколькими активными агентами, которые обычно используют при заболевании/состоянии, которое охватывает настоящее изобретение. Введение активного(ых) агента(ов) в комбинации с витамином К может осуществляться
5 одновременно или последовательно. Примерный список активных агентов приведен в таблице 1 настоящего описания.

Терапевтически эффективными активными агентами в контексте настоящего изобретения являются такие агенты, которые эффективны и которые традиционно или
10 не традиционно используют для лечения болезней или состояний, охватываемых настоящим изобретением.

Настоящее изобретение можно лучше понять с помощью следующих примеров. Тем не менее, указанные примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения. В примерах 1-10 перечислено изучение клинических
15 случаев, в примерах 11 и 12 приведены эксперименты, проведенные в условиях *in vitro*.

Изучение случаев заболеваний

Пример 01

Женщина в возрасте 64 года, у которой уже на протяжении 14 лет диагностирован сахарный диабет 2 типа, жаловалась на возрастающее потемнение кожи на задней части шеи, а также несколько ниже области шеи. Гиперпигментация кожи замечена
20 ею 3 года назад. Она была обеспокоена вызываемым косметическим дискомфортом, поскольку она не могла носить топики с большим вырезом. Она вполне удачно контролировала диабет, принимая метформин 1000 мг два раза в день, Dionil® два
25 раза в день, аспирин 100 мг один раз в день и комплекс витамина В. Она начала принимать МК-7 полтора года назад. Постепенно гиперпигментация начала исчезать и теперь почти полностью исчезла. В течение этих указанных полутора лет у нее была пауза, когда она не принимала витамин в течение месяца или больше. В этот период
30 она заметила, что пигментация вновь появилась в более умеренной форме. В настоящее время вот уже в течение 2 месяцев она принимает МК-7 с дозой 100 мкг в день. Однако главными ее жалобами были покалывание и онемение. В те периоды, когда она принимает МК-7, у нее в значительной степени ослабляются симптомы покалывания и онемения. В периоды, когда она прекращала принимать витамин,
35 покалывание вновь появлялось уже через пару дней. Она не только жаловалась на указанные симптомы, но и выражала большое беспокойство, поскольку помимо покалывания и онемения она часто испытывала жжение в ногах. В настоящее время она полностью избавилась от симптомов покалывания, онемения и синдрома жжения
40 ног.

Пример 02

Мужчина в возрасте 70 лет, врач и фармаколог в клинике по профессии, с историей сахарного диабета 2 типа на протяжении четырех лет и артериальной гипертензией в течение четырнадцати лет жаловался на следующее: (а) покалывание и онемение обеих
45 ног периодически в течение одного года, (б) мышечные судороги по ночам, которые нарушали его сон, 2-3 раза в неделю и (с) истончение кожи на ногах с легкой травмируемостью и возникновением рассеянных сосудистых изменений на коже ниже внутренней лодыжки. Он принимал стандартное гипотензивное лекарственное
50 средство (кандесартан 8 мг утром и 4 мг после обеда), метформин (500-250-250 мг) и Centrum® один раз в день. Ежедневно перорально был назначен МК-7. За следующие две недели острота и частота мышечных судорог неуклонно снижалась. В течение следующих четырех месяцев частота умеренных судорог сократилась до

одного или двух раз в месяц. В указанный период покалывание и онемение заметно сократилось. Появление рассеянных сосудистых изменений на коже значительно уменьшилось. Затем прием МК-7 был на один месяц прекращен, и постепенно все описанные выше признаки вернулись с той же самой базовой остротой и частотой.

5 Введение МК-7 было вновь начато по той же схеме введения лекарственного средства. Как и прежде, вновь отмечено ослабление указанных выше симптомов. Назначение той же самой дозы было продолжено в течение года. Тем временем субъект был переведен на более высокие дозы метформина (1000, 250, 250 мг) и начал испытывать
10 дефицит витамина В12 (MCV = 105). Хотя покалывание и онемение возвратились, мышечные судороги и рассеянные сосудистые изменения на коже оставались под контролем. После инъекций витамина В12 (500 мкг) в течение 2 недель покалывание и онемение вновь значительно ослабли. Субъект также сообщил о приливе энергии и
15 меньшей утомляемости, когда в его режим приема лекарственных средств был добавлен МК-7. В указанный период никаких заметных изменений в диете или физических нагрузках не отмечено.

Пример 03

Женщина в возрасте 59 лет с ростом 5,5 дюймов и весом 60 кг находилась на
20 строгой вегетарианской диете. В течение многих лет, по крайней мере, в течение 30 лет или больше, она испытывала сильные судороги по ночам. Эти судороги могли возникать в любое время в течение ночи и заставляли ее пробуждаться от сильной боли. Состояние было таким, что обычно ей приходилось будить мужа, чтобы он
25 массажировал те места, где возникали судороги, после чего через несколько минут боль обычно спадала. Ей приходилось с большой осторожностью перемещать тело во время сна, в особенности вытягивать ноги. Бывали периоды, когда подобная ситуация возникала несколько раз в течение ночи. Иногда боль спадала после совершения прогулок по комнате и коридору. Она испытывала подобное состояние много раз в
30 течение дня и, в особенности, во время длительных прогулок в торговых центрах. Состояние обычно усугублялось или ухудшалось, если возникало даже небольшое перенапряжение, такое как более длинная прогулка или более длительное стояние на ногах. Она начала принимать МК-7 в количестве 100 мкг один раз в день
35 приблизительно в течение одного года. После введения МК-7 в течение нескольких дней частота возникновения судорог начала снижаться. Она также отметила, что если судороги и возникали, то их продолжительность и сила боли снизились. Через 2-3 месяца судороги стали пропадать. После приема таблеток в течение шести месяцев судороги полностью исчезли. Однако после этого она перестала принимать таблетки,
40 и в течение двух недель судороги вновь появились, но их интенсивность была несколько меньше. Она возобновила регулярный прием доз лекарства. Судороги у нее вновь исчезли. Теперь она регулярно принимает дозу в виде таблетки, т.е. один раз ежедневно, и она практически не испытывает судорог в течение ночи или в течение дня. Она сделала вывод, что регулярный прием таблеток МК-7 определенно помог ей
45 в то время, когда она испытывала судороги.

Пример 04

Мужчина в возрасте 68 лет страдает от гиперхолестеролемии (липидный профиль; 200 мг - полный холестерин), поэтому в течение последних пяти лет он принимает 5 мг
50 аторвастатина один раз в день и 75 мг аспирина один раз в день. В возрасте 64 лет он перенес пластическую операцию на сосудах. У него также умеренно высокое кровяное давление. Он жаловался на раздражающую шершавость кожи на обеих пятках. Он начал принимать дневную дозу витамина МК-7 в количестве 200 мкг. В течение 10-15

дней он наблюдал, что кожа перестала быть шершавой и полностью разгладилась.

Пример 05

Женщина в возрасте 70 лет, гинеколог, с историей артериальной гипертензии в течение девяти лет жаловалась на рассеянные сосудистые изменения на коже и гиперпигментационные изменения на ногах. У нее слабый до умеренного варикоз вен. Она принимала гипотензивное лекарственное средство (кандесартан, 8 мг после обеда), аторвастатин 10 мг и аспирин 50 мг один раз в день. Она также время от времени принимала комплекс витамина В. У нее диагностирован первичный гипотиреоз, и она проходила курс заместительной терапии щитовидной железы в течение более 25 лет. Она ежедневно принимала витамин МК-7 перорально в дозой 100 мкг в сутки. Гиперпигментация и рассеянные сосудистые изменения на коже постепенно свелись к минимуму. При прерывании курса на несколько месяцев изменения на коже возникали вновь. Она вновь стала принимать МК-7. Через несколько дней она стала наблюдать уменьшение пигментации. Она продолжает вести такой образ жизни, при котором она совершает ежедневную прогулку в течение получаса и не ест сильно жареную или плотную пищу. В указанный период не было существенных изменений в диете или в физических нагрузках. В настоящее время она продолжает принимать МК-7 с дозой 100 мкг в день. У нее гладкая кожа на ногах, уменьшилось количество трещин на ногах и заметно снизилась потеря волос на голове. Эти изменения наблюдались независимо, и их словесно также подтвердил ее косметолог.

Пример 06

Госпожа S.S. в возрасте 78 лет жаловалась на сильные судороги в ногах в течение последних 10-12 лет. Она описывала, что судороги ног сопровождались мучительной болью. Судороги возникали с частотой 4-5 раз в день и 2-3 раза ночью. Судороги были длительными и продолжались от 10 до 30 мин, а промежутки между рецидивами были различными. Судороги будили ее ото сна. Ее дочь ярко описывала эти события. Она сказала, что ее матери приходилось вытягивать ноги туда-сюда, но ничто не приводило к облегчению. Она сказала, что обычно судороги прекращались, как только удавалось согнуть/распрямить подверженную судорогам часть тела или изменить позу, или же накрыться одеялом и т.п. Однако ни одна из этих мер или же использование болеутоляющих средств или поливитаминов, питье гидратирующих жидкостей не ослабляли сильных судорог. 12 апреля 2007 г. женщина начала принимать МК-7 с дозой 100 мкг два раза в день. Некоторый положительный эффект на силу судорог был замечен в течение первых девяти дней, но судороги сохранялись. По прошествии еще трех дней не было никаких судорог, но уже на следующий день после физической нагрузки (подъем по лестнице, длительное стояние на ногах и необходимость совершить прогулку) она вновь в течение двух дней испытала сильные судороги обеих ног в течение получаса после вытягивания ног. Позднее судороги время от времени возникали, пока не наступило 5 мая 2007 г. После 5-го мая судороги возникали лишь изредка после большой физической нагрузки, в частности после подъема по лестнице, или ходьбе на длинные дистанции, или при длительном стоянии на ногах. Поскольку женщина продолжала принимать МК-7, то не только частота, продолжительность, интенсивность судорог уменьшились, но и меньшее влияние стали оказывать провоцирующие факторы (длительное стояние на ногах, подъем по лестнице и т.д.). Она принимала витамин до августа 2007 г. После прекращения приема МК-7 в течение следующих шести дней никаких судорог не наблюдалось. После этого судороги стали повторяться, но с меньшей интенсивностью, меньшей

продолжительностью и возникали не более 4 раз в течение 30 дней. Она была просто счастлива возобновить прием МК-7 и продолжила принимать его по прошествии указанных 30 дней с дозой 100 мкг два раза в день, и сейчас наслаждается отсутствием судорог в дневное и ночное время.

Пример 07

Женщина врач-гомеопат в возрасте шестидесяти четырех лет пожаловалась на потемнение кожи на лице и открытых частях рук и шеи приблизительно 3 года назад. Указанная гиперпигментация усугублялась с течением времени, и она замечала, что жжение и покалывание становились сильнее по мере увеличения пигментации. С марта 2007 ее внешний вид стал настолько ее компрометировать, что она потеряла уверенность в себе и испытывала сильное стеснение и чувство социальной незащищенности. У нее не было никаких хронических болезней, таких как сахарный диабет или артериальная гипертензия. Женщина испытывала хроническую инсомнию в течение нескольких лет. Нет никакой истории применения какого-либо лекарственного средства, за исключением использования изредка гомеопатического средства при незначительных жалобах на простуду или кашель. Она принимала гомеопатическое лекарство в течение 4 месяцев против своей гиперпигментации. Она замечала, что, несмотря на уменьшение жжения и покалывания, никакого изменения в гиперпигментации не произошло. На этой стадии она начала получать МК-7 с дозой 100 мкг два раза в день. Гиперпигментация уменьшилась после 2-3 месяцев введения витамина. Она продолжала лечение в течение еще 3 месяцев и заметила, что наблюдалось значительное осветление кожи. Она приостановила прием витамина по прошествии в общей сложности 6 месяцев. После прекращения приема МК-7 пигментация постепенно вновь стала темной. В настоящее время она уже месяц вновь принимает лекарственное средство и наблюдает заметное осветление тех участков кожи, где наблюдается гиперпигментация.

Пример 08

Женщина в возрасте 32 года, этническая американка, за исключением судорог, других заболеваний не отмечено. Она занимается атлетикой и оздоровительным бегом, а также бегает марафонские дистанции. У нее возникли судороги спустя несколько часов после марафона. В марте 2008 г. авторы настоящего изобретения назначили ей 200 мкг МК-7 в день. По прошествии 2 месяцев она заметила, что интенсивность судорог снизилась.

Неожиданно в течение указанных 2 месяцев она заметила также, что ее ногти растут быстрее и что промежутки времени, когда ей приходилось подравнивать ногти, уменьшились. Аналогичный эффект она наблюдала и для волос.

Пример 09

Женщина в возрасте 68 лет страдала от колита в возрасте 17 лет и вылечилась в 18 лет после терапии с использованием натуральных средств. Перенесла 3 кесарева сечения в 1970, 1971 и 1972 гг. В 1979 г. она страдала от кишечной непроходимости, из-за которой она не могла проглотить даже 2 столовые ложки воды, и была прооперирована. В 2000 г. она вновь перенесла операцию на желчном пузыре. В феврале 2006 г. у нее обнаружили гастроинтестинальный туберкулез. У нее обнаружили диабет в 1997 г., и с тех пор она принимает добавку гликолевого красного три раза в день. Она также принимает две таблетки нуробиана в день и одну таблетку фолиевой кислоты в день. Она испытывала симптомы остаточной нейропатии, такие как покалывание, онемение, парестезия, синдром жжения. Назначение МК-7, 100 мкг в сутки: в течение 15 дней симптомы постепенно

уменьшаются и полностью исчезают. Введение МК-7 было приостановлено через 2 месяца, а затем она находилась под наблюдением. Она заметила, что покалывание и онемение возвратились по прошествии 1 недели.

Пример 10

Мужчина в возрасте 64 лет жаловался на стенокардию, которую регулировал наттокиназой, и обнаружил, что хорошо контролируется артериальная гипертензия, а также сердечные боли. Он принимает форму наттокиназы в течение последних трех лет по две капсулы 50 мг в сутки. Он принимает полные витамины последние 10 лет, поскольку каждую ночь, а иногда и днем, страдает от синдрома беспокойных ног. Приступы синдрома беспокойных ног возникают в любое время. Затем в течение последнего года он начал принимать МК-7 по 200 мкг в день. Через 2 недели после начала введения МК-7 синдром беспокойных ног значительно ослаб и теперь возникает один или два раза месяц.

Фармакологический антагонизм: in vitro исследование гладких и скелетных мышц

Пример 11

Активность миорелаксанта против известных агентов

Активность миорелаксанта оценивают для чистых тестируемых образцов РК или МК-4, используя мышцу передней брюшной стенки лягушки и подвздошную кишку морской свинки.

Методология

А) Подвздошная кишка морской свинки

Для оценки эффекта тестируемых образцов на сокращение гладких мышц, которое вызывается (а) ацетилхолином (нейротрансмиттер), который действует на рецепторы никотина, (б) гистамином, вызывающим временное повышение цитозольного кальция, который опосредуется связыванием рецептора Н1, стимулирующего высвобождение внутренних запасов кальция, и (с) барием, который попадает в клетку через управляемый напряжением кальциевый канал и прямо или косвенно взаимодействует с кальмодулином.

В) Подготовка мышцы передней брюшной стенки лягушки

Цель - оценка эффекта тестируемых образцов на сокращение скелетных мышц, вызываемое ацетилхолином (нейротрансмиттером).

А) Подвздошная кишка морской свинки

Ацетилхолин: 50 мкг/мл

Тестируемые образцы: РК - 400 мкг/мл и МК-4 - 400 мкг/мл

Заключение: Соединение МК-4 на 21,62%, 40% и 81,81% ингибирует индуцируемое ацетилхолином сокращение гладких мышц с дозой 80 мкг (0,2 мл), 160 мкг (0,4 мл) и 320 мкг (0,8 мл), соответственно.

Соединение РК на 38,46% и 46,15% ингибирует индуцируемое ацетилхолином сокращение гладких мышц с дозой 320 мкг (0,8 мл) и 640 мкг (1,6 мл) и 320 мкг (0,8 мл), соответственно (Фигура 1).

Хлорид бария: 1%

Тестируемые образцы: РК - 400 мкг/мл и МК-4 - 400 мкг/мл

Заключение: Тестируемые образцы РК и МК-4, соответственно, на 31% и 29% ингибируют индуцируемое хлоридом бария сокращение гладких мышц с дозой 640 мкг (1,6 мл) (Фигура 2).

Гистамин: 25 мкг/мл

Тестируемые образцы: РК - 400 мкг/мл и МК-4 - 400 мкг/мл

Заключение: Тестируемые образцы РК и МК-4, соответственно, на 29,4% и 37,16%

ингибируют индуцируемое гистамином сокращение гладких мышц с дозой 640 мкг (1,6 мл) (Фигура 3).

В) Препарат мышцы передней брюшной стенки лягушки

Ацетилхолин: 100 мкг/мл

Тестируемые образцы: РК - 400 мкг/мл и МК-4 - 400 мкг/мл

Закключение: РК и МК-4 с дозой 400 мкг не антагонизируют сокращение, индуцируемое ацетилхолином (40 мкг). Что касается 80 мкг ацетилхолина, то он лишь незначительно увеличивает амплитуду сокращения, по сравнению с 40 мкг ацетилхолина. Указанное исследование в условиях *in vitro* нельзя воспроизвести в условиях *in vivo*, поскольку витамин К является растворимым в жирах соединением. См. фиг.4.

Пример 12

Сердце лягушки

Адреналин: 40 мкг/мл

Закключение: Тестируемый образец РК в количестве 0,1 мл (40 мкг), 0,2 мл (80 мкг) и 0,4 мл (160 мкг) не в состоянии ингибировать индуцируемые адреналином сокращения (фиг.5). Тем не менее, было показано, что пропранолол, который является конкурирующим ингибитором адреналина, ингибирует вызываемую адреналином ответную реакцию (фиг.6).

Тестируемый образец МК-4 в количестве 0,1 мл (40 мкг), 0,2 мл (80 мкг) и 0,4 мл (160 мкг) не в состоянии ингибировать индуцируемые адреналином сокращения (фиг.5). Тем не менее, было показано, что пропранолол, который является конкурирующим ингибитором адреналина, ингибирует вызываемую адреналином ответную реакцию (фиг.6).

Выводы:

- Полученные данные показывают, что тестируемые соединения РК и МК-4 обладают релаксирующим действием по отношению к гладким мышцам.

- Тем не менее, оба соединения не проявляют активности при сокращении скелетных мышц.

- Тестируемые соединения не оказывают ингибирующего действия на ответную реакцию на адреналин (агонист бета-рецептора), и это свидетельствует о том, что и РК, и МК-4 не способны ингибировать активность бета-блокаторов. Из этого можно сделать вывод, что эффект на периферическое кровообращение не связан с уменьшением артериального тонуса, т.е. с сопротивлением на периферии.

- Исследование механизма действия показало, что и РК, и МК-4 могут демонстрировать активность миорелаксанта за счет хелатирования ионов кальция и блокирования кальциевых каналов.

Ссылки

1. Dam H: The antihemorrhagic vitamin of the chick: occurrence and chemical nature. *Nature* 1935, 135:652-653.

2. Berkner KL, Pudota BN: Vitamin K-dependent carboxylation of the carboxylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95(2):466-471.

3. Stenflo J: A new vitamin K-dependent protein. Purification from bovine plasma and preliminary characterization. *J Biol Chem* 1976, 251(2):355-363.

4. Lian JB, Hauschka PV, Gallop PM: Properties and biosynthesis of a vitamin In-dependent calcium binding protein in bone. *Fed Proc* 1978, 37(12):2615-2620.

5. Thomson RH: *Naturally Occurring Quinones*. New York, N.Y.: Academic Press; 1971.

6. Davidson RT, Foley AL, Engelke JA, Suttie JW: Conversion of dietary phylloquinone to

tissue menaquinone-4 in rats is not dependent on gut bacteria. *J Nutr* 1998, 128(2):220-223.

7. Thijssen HH, Drittij-Reijnders MJ: Vitamin K status in human tissues: tissue-specific accumulation of phylloquinone and menaquinone-4. *Br J Nutr* 1996, 75(1):121-127.

8. Seegers WH, Bang NU: *Blood Clotting Enzymology*. New York, NY: Academic Press; 1967.

9. Billeter M, Bolliger W, Martius C: Untersuchungen über die umwandlung von verfütterten K-vitamin durch austausch der seitenkette und die rolle der darmbakterien hierbei. *Biochem Z* 1964 (340):290-303.

10. Furie B, Furie BC: Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992, 326(12):800-806.

11. Booth SL, Suttie JW: Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 1998, 128(5):785-788.

12. Gijsbers BL, Jie KS, Vermeer C: Effect of food composition on vitamin K absorption in human volunteers. *Br J Nutr* 1996, 76(2):223-229.

13. Schurgers LJ, Vermeer C: Determination of phylloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis* 2000, 30(6):298-307.

14. Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M: Effect of continuous combined therapy with vitamin K(2) and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas* 2002, 41(3):211-221.

15. Ronden JE, Thijssen HH, Vermeer C: Tissue distribution of K-vitamins under different nutritional regimens in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1998, 1379(1):16-22.

16. Thijssen HH, Drittij Reijnders MJ: Vitamin K distribution in rat tissues: dietary phylloquinone is a source of tissue menaquinone-4. *Br-J-Nutr* 1994, 72(3):415-425 issn: 0007-1145.

17. Will BH, Usui Y, Suttie JW: Comparative metabolism and requirement of vitamin K in chicks and rats. *J-Nutr* 1992, 122(12):2354-2360 issn: 0022-3166.

18. Thijssen HH, Drittij Reijnders MJ, Fischer MA: Phylloquinone and menaquinone-4 distribution in rats: synthesis rather than uptake determines menaquinone-4 organ concentrations. *J Nutr* 1996, 126(2):537-543.

19. Ronden JE, Drittij-Reijnders MJ, Vermeer C, Thijssen HHW: Intestinal flora is not an intermediate in the phylloquinone- menaquinone-4 conversion in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1998, 1379(1):69-75.

20. Okano T, Shimomura Y, Yamane M, Suhara Y, Kamao M, Sugiura M, Nakagawa K: Conversion of phylloquinone (Vitamin K1) into menaquinone-4 (Vitamin K2) in mice: two possible routes for menaquinone-4 accumulation in cerebra of mice. *J Biol Chem* 2008, 283(17): 11270-11279.

21. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ: Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006, 166(12):1256-1261.

22. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, Schurgers LJ, Knapen MH, van der Meer IM, Hofman A, Witteman JC: Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr* 2004, 134(11):3100-3105.

23. Kamao M, Suhara Y, Tsugawa N, Uwano M, Yamaguchi N, Uenishi K, Ishida H, Sasaki S, Okano T: Vitamin K content of foods and dietary vitamin K intake in Japanese young women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2007, 53(6):464-470.

24. Kaneki M, Hedges SJ, Hosoi T, Fujiwara S, Lyons A, Crean SJ, Ishida N, Nakagawa M, Takechi M, Sano Y *et al.*: Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K2: possible implications for hip-

fracture risk. *Nutrition* 2001, 17(4):315-321.

25. Tsukamoto Y, Ichise H, Yamaguchi M: Prolonged Intake of Dietary Fermented Soybeans (Natto) with the Reinforced Vitamin K2 (Menaquinone-7) Enhances Circulating γ - Carboxylated Osteocalcin Concentration in Normal Individuals. *Journal of Health Science* 2000, 46(4):317-321.

5 26. Berkner KL, Runge KW: The physiology of vitamin K nutriture and vitamin K-dependent protein function in atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2004, 2(12):2118-2132.

27. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ: Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 1999, 53(3):149-153.

10 28. Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B: Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006, 355(5):488-498.

29. White JV, Ryjewski C: Chronic venous insufficiency. *Perspect Vase Surg Endovasc Ther* 2005, 17(4):319-327.

15 30. Roffe C, Sills S, Crome P, Jones P: Randomised, cross-over, placebo controlled trial of magnesium citrate in the treatment of chronic persistent leg cramps. *Med Sci Monit* 2002, 8(5):CR326-330.

31. Naylor JR, Young JB: A general population survey of rest cramps. *Age Ageing* 1994, 23(5):418-420.

20 32. Abdulla AJ, Jones PW, Pearce VR: Leg cramps in the elderly: prevalence, drug and disease associations. *Int J Clin Pract* 1999, 53(7):494-496.

33. Raper HSPR, 245-282: *PhysiolRev* 1928, 8:245-282.

34. *Mason US: J Biol Chem* 1948, 172:83-89.

25 35. Lavallee CR, Chalifoux JR, Moosally AJ, Balkema GW: Elevated free calcium levels in the subretinal space elevate the absolute dark-adapted threshold in hypopigmented mice. *J Neurophysiol* 2003, 90(6):3654-3662.

30 36. de Boer-van den Berg MA, Verstijnen CP, Vermeer C: Vitamin K-dependent carboxylase in skin. *J Invest Dermatol* 1986, 87(3):377-380.

37. Shah NS, Lazarus MC, Bugdodel R, Hsia SL, He J, Duncan R, Baumann L: The effects of topical vitamin K on bruising after laser treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002, 47(2):241-244.

35 38. Kovacs RK, Bodai L, Dobozy A, Kemeny L: Lack of the effect of topical vitamin K on bruising after mechanical injury. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004, 50(6):982-983.

39. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH: The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996, 125(1):1-7.

40 40. Kahn SR, Ginsberg JS: Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Intern Med* 2004, 164(1):17-26.

41. Stain M, Schonauer V, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Kyrle PA, Eichinger S: The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost* 2005, 3(12):2671-2676.

42. Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, Larfars G, Carlsson A, Nicol P, Svensson E, Ljungberg B, Viering S, Nordlander S *et al.*: Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006, 4(4):734-742.

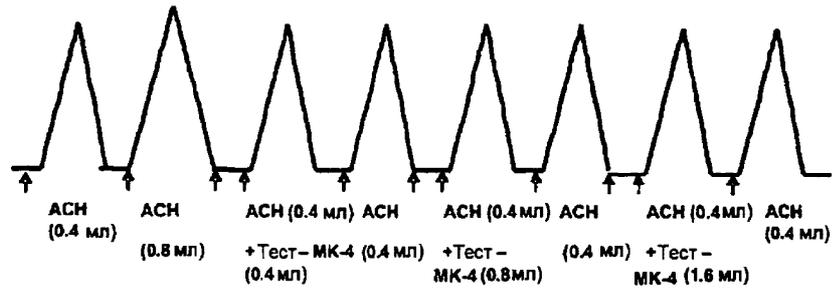
50 43. Kurz X, Kahn SR, Abenhaim L, Clement D, Norgren L, Baccaglini U, Berard A, Cooke JP, Cornu-Thenard A, Depairon M *et al.*: Chronic venous disorders of the leg: epidemiology, outcomes, diagnosis and management. Summary of an evidence-based report of the VEINES task

force. Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Studies. *Int Angiol* 1999, 18(2):83-102.

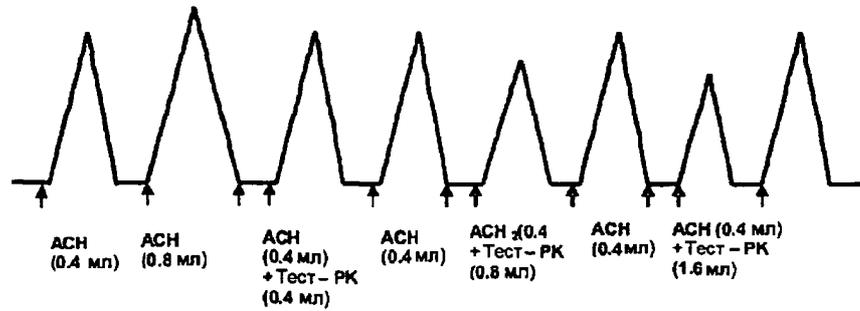
Формула изобретения

- 5 1. Применение витамина К2-7 (МК-7) для получения орального лекарственного средства для улучшения кровообращения и снижения гипоксии при венозной недостаточности и ее проявлений у человека.
- 10 2. Применение по п.1, где проявления венозной недостаточности включают варикоз вен, лимфатический и венозный отек, телеангиэктазию, расширение вен, гиперпигментацию, покраснение, парестезию, зуд, судороги, липодерматосклероз, язвы, тяжесть в ногах и боль.
3. Применение витамина К2-7 (МК-7) для получения орального лекарственного средства для лечения состояний кожи, вызванных меланизацией, у человека.
- 15 4. Применение по п.3, где указанные состояние кожи выбраны из группы, состоящей из веснушек, возрастных пятен, меланоза кожи, меланезии, рассеянных сосудистых изменений на коже, вызванных шелушением шершавости кожи, потери волос, обусловленной отеком отечности и темных кругов под глазами.
- 20 5. Применение витамина К2-7 (МК-7) для получения орального лекарственного средства для лечения актиничной и ятрогенной пурпуры, лентигиноза, паукообразной ангиомы, паукообразных вен на лице и ногах и сосудистых проблем кожи и подкожных тканей.
- 25 6. Применение витамина К2-7 (МК-7) для получения орального лекарственного средства для лечения гиперпигментации, которая возникает как симптом, связанный с заболеванием/состоянием.
7. Применение по п.6, где заболевание/состояние выбрано из группы, состоящей из хронической венозной недостаточности, диабет (черный акантоз), склеродермию и местную меланизацию, вызванную УФ-излучением или механическим раздражением.
- 30 8. Применение витамина К2-7 (МК-7) для получения орального лекарственного средства для обеспечения ослабления признаков или симптомов хронических венозных недостаточностей у людей.
9. Применение витамина К2-7 (МК-7) для получения орального лекарственного средства для лечения осложнений посттромботического синдрома (PTS) у людей.
- 35 10. Применение по п.9, где осложнения PTS выбраны из группы, включающей венозную недостаточность, боль, венозную тромбоземболию (VTE), тяжесть в ногах, судороги, покалывание и зуд ног.
- 40 11. Применение витамина К2-7 (МК-7) для получения орального лекарственного средства для лечения мышечных судорог у людей.
12. Применение витамина К2-7 (МК-7) для получения орального лекарственного средства для лечения парестезии, включая покалывание/онемение, жжение в ногах, каузалгию и дисбаланс проприоцептивных нервных окончаний, вызываемых сахарным диабетом, старением и курением/нюханием табака.
- 45 13. Применение витамина К2-7 (МК-7) для получения орального лекарственного средства для ослабления симптомов утомления у людей, связанных с венозной недостаточностью.
- 50 14. Фармацевтическая композиция для системного введения, предназначенная для лечения заболевания или состояний, определенных в пп.1-13, включающая эффективное количество витамина К2-7 (МК-7).

Тест: МК-4 – 400 мкг/мл

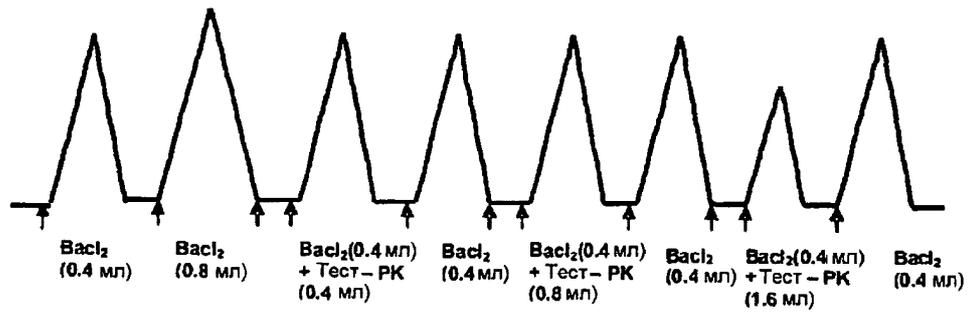


Тест: РК – 400 мкг/мл

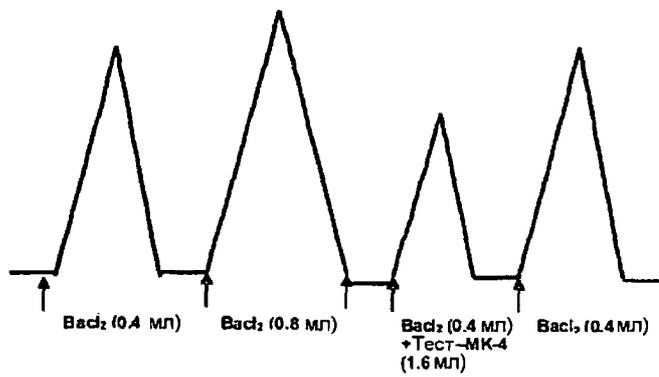


ФИГ. 1

Тест: РК – 400 мкг/мл

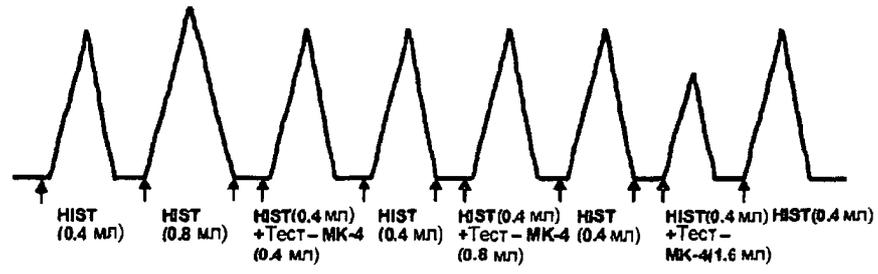


Тест: МК-4 – 400 мкг/мл

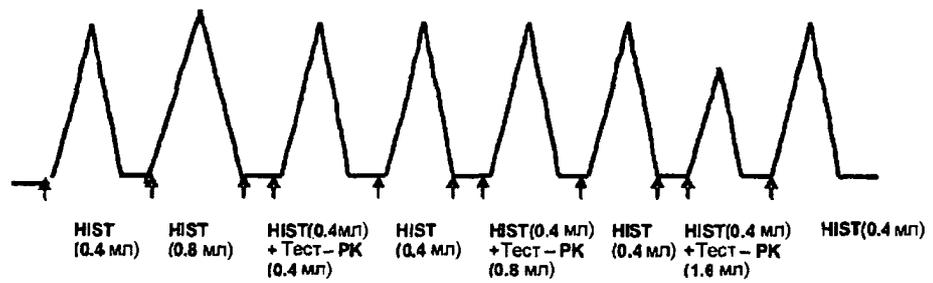


ФИГ. 2

Тест: МК-4 – 400 мкг/мл

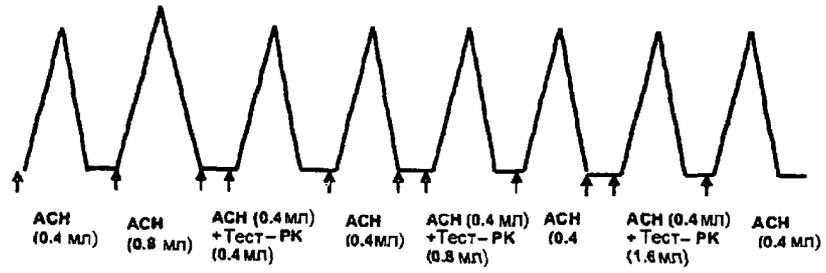


Тест: РК – 400 мкг/мл

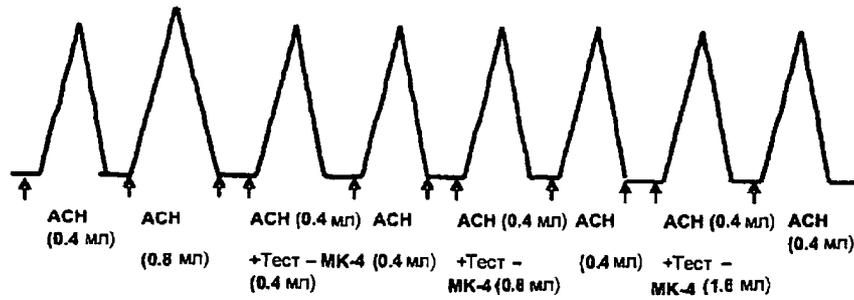


ФИГ. 3

Тест: РК – 400 мкг/мл

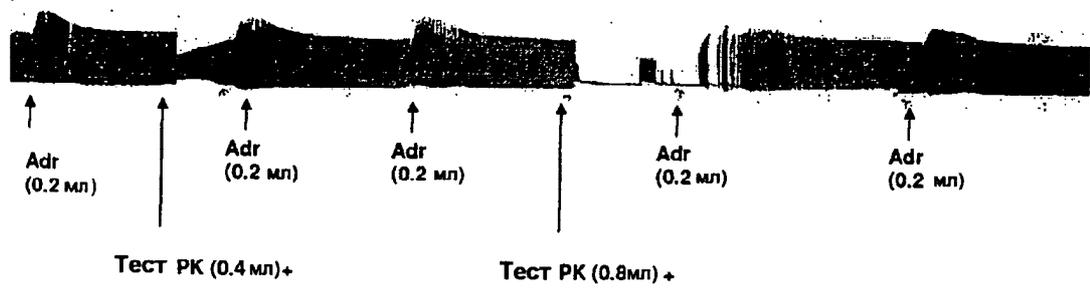
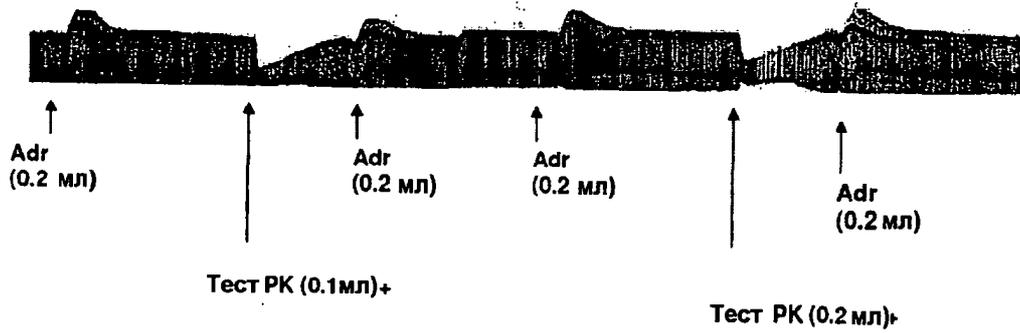


Тест: МК-4 – 400 мкг/мл

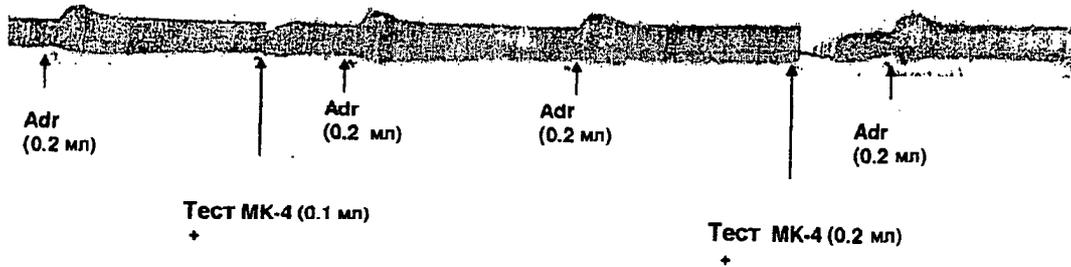


ФИГ. 4

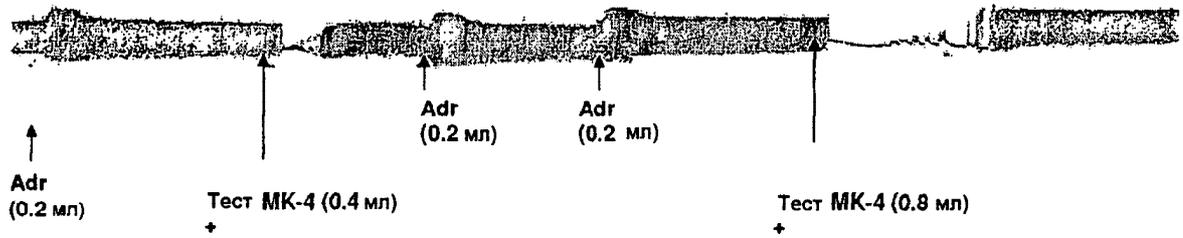
Тест: РК – 400 мкг/мл



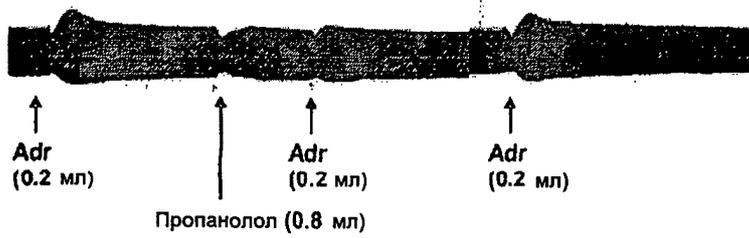
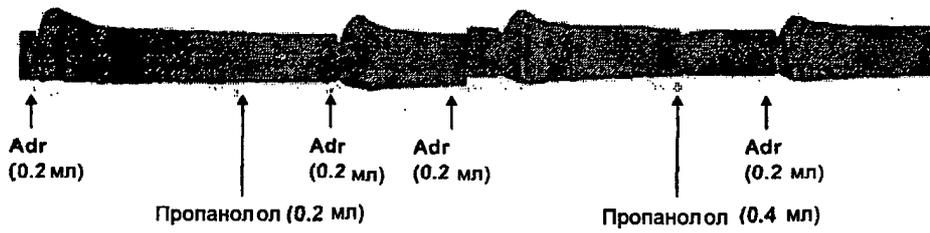
Тест: МК-4 – 400 мкг/мл



ФИГ. 5



Тест: пропранолол



ФИГ. 6