

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 461**

51 Int. Cl.:
A61K 36/87 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03782385 .3**
96 Fecha de presentación: **12.12.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1581239**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.10.2005**

54 Título: **Uso precoz de un extracto acuoso de hojas de parra roja**

30 Prioridad:
31.12.2002 EP 02029107

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.06.2012

73 Titular/es:
**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH
BINGER STRASSE 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:
**ESPERESTER, Anke;
SCHAEFER, Eckhard;
SACHER, Fritz y
KIESEWETTER, Holger**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 382 461 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso precoz de un extracto acuoso de hojas de parra roja.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. CAMPO TÉCNICO

5 La invención se refiere a un método para la mejora de la circulación sanguínea y/o el suministro de oxígeno a las extremidades inferiores de una persona que padece una etapa precoz de insuficiencia venosa crónica (CVI), clínicamente no relevante.

2. INFORMACIÓN ANTERIOR

10 La insuficiencia venosa crónica (CVI) es una enfermedad progresiva y puede llevar en muchos pacientes (especialmente si no están tratados) a edema, flebectasia coronaria (Widmer etapa I), hiperpigmentación, induración, lipodermatosclerosis, atrofia blanca (Widmer etapa II), o úlceras varicosas en las piernas (Widmer etapa III). La hemodinámica alterada crónicamente en las venas profundas o superficiales debido a segmentos venosos obstruidos o a la incompetencia valvular lleva usualmente a enfermedades de la piel en el área interior del tobillo o en las extremidades inferiores. Se ha considerado que las alteraciones en la microcirculación de la piel son aportaciones principales para los cambios de la piel asociados con la hipervolemia venosa crónica y la hipertensión venosa. (por ejemplo, Fagrell B. *Vital microscopy and the pathophysiology of deep venous insufficiency. Int Angiol* 1995;14:18-22; Jünger M, Klyscz T, Hahn M, Rassner G. *Disturbed blood flow regulation in venous leg ulcers. Int J Microcirc* 1996;16:259-265).

20 Obviamente, la microangiopatía cutánea de relevancia clínica tal como los capilares dilatados, tortuosos rodeados por microedema contribuye a las alteraciones de la piel en las extremidades inferiores y determina el curso de CVI (Fagrell B, *loc. cit.* y Jünger M *et al.*, *loc. cit.*).

25 La aplicación de la técnica láser Doppler en las alteraciones venosas está bien ilustrada (por ejemplo, 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 and Bollinger A, Jäger K, Jünger K, Seifert H. *The vascular laboratory: advances in non-invasive techniques. World J Surg* 1988,12:724-731).

30 Se han desarrollado diferentes técnicas para investigar la microcirculación en ambas capas diferentes funcionalmente de la piel: la más profunda, la capa principalmente termorreguladora y la capa superficial, nutritiva. Las alteraciones microcirculatorias en la capa nutritiva superficial son de suma relevancia para los cambios tróficos en la piel. (Jünger M *et al.*, *loc. cit.* y Gschwadtner ME, Ambrozy E, Fasching S, Willfort A, Schneider B, Böhler K, *et al. Microcirculation in venous ulcers and surrounding skin: findings with capillary microscopy and laser Doppler imager. Eur J Clin Invest* 1999;29:708-716).

La patente británica GB 934.554 describe que la resistencia capilar en cobayas deficientes en vitamina A se puede mejorar por la administración intraperitoneal de un extracto alcohólico de hojas de parra.

35 La solicitud de patente internacional WO 01/28363 describe un método para la prevención o alivio de la incomodidad asociada con la insuficiencia venosa crónica de media a moderada de las extremidades inferiores con la ayuda de un extracto acuoso de hojas de parra roja.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

40 Se ha encontrado sorprendentemente en una prueba clínica que la microcirculación y el suministro de oxígeno en el área perimaleolar predominantemente afectada de la pierna en pacientes con CVI se puede mejorar significativamente mediante la administración oral de un extracto acuoso de hojas de parra roja.

La invención se refiere a un método para la prevención o el retraso de la transición de una etapa precoz clínicamente no relevante de insuficiencia venosa crónica (CVI) a las etapas I, II, o III de CVI, cuyo método comprende administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica o dietética que contiene un extracto acuoso de hojas de parra roja a una persona que lo necesita.

45 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra el modelo esquemático del estudio clínico llevado a cabo.

La Figura 2 muestra la influencia del extracto de hoja de parra

- AS195 360 mg comparado con
- placebo

sobre la microcirculación medida con flujometría láser Doppler (LDF 10-37 kHz).

La Figura 3 muestra la influencia del extracto de hoja de parra

—●— AS195 360 mg comparado con
—○— placebo

5 sobre la presión parcial de oxígeno transcutáneo (tpO₂)

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 La composición para uso en la presente invención consta preferiblemente de ingredientes herbales derivados de una extracción acuosa de hojas de parra roja (*folia vitis viniferae*; Extractum Vitis viniferae e folium spissum et siccum) y de un vehículo aceptable. Este extracto contiene flavon(ol)-glicósidos, -glucurónidos y flavonoides, con quercetin-3-O-β-D-glucurónido y isoquercitrina (quercetin-3-O-β-glucósido) como sus ingredientes activos principales. Todavía no se ha elucidado totalmente el ámbito de sus acciones farmacológicas, pero los estudios *in vitro* indican que tienen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias y que inhiben la agregación de las plaquetas y la hialuronidasa y reducen el edema, posiblemente reduciendo la permeabilidad capilar. Experimentos preclínicos *in vivo* demostraron efectos antiinflamatorios y espesantes del muro capilar.

15 En una realización preferida, la composición está en una forma adecuada para administración oral, en particular en una forma farmacéutica sólida, es decir, una cápsula o comprimido, que consta de 20 a 60 % de extracto acuoso de hoja de parra roja con un alto contenido de flavonoides de 2-15 %. Otra forma farmacéutica preferida es la de las gotas que contienen de 3 a 90 % de extracto. Formas de administración adecuadas adicionales pueden ser comprimidos revestidos, jarabes, o similares. Las más preferidas son las cápsulas y los comprimidos revestidos con una película

20 Teniendo en cuenta lo anterior, es un objetivo principal de la presente invención proporcionar una composición para la mejora de la microcirculación sanguínea y/o para el suministro de oxígeno de la piel de las extremidades inferiores de una persona que padece una etapa precoz de insuficiencia venosa crónica (CVI), clínicamente no relevante.

25 Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar el uso de dicha composición, en donde la composición se prepara con arreglo a un procedimiento controlado que mantiene las cualidades curativas herbales de los ingredientes.

Es un objetivo adicional añadido de la presente invención proporcionar el uso de dicha composición, en donde los ingredientes herbales tienen mínimos efectos secundarios o no los tienen y por tanto son seguros para el consumo interno.

30 Una parte fundamental es la preparación de una composición para la administración oral que contiene un extracto acuoso preparado a partir de hojas de parra roja secas. El último se caracteriza por un alto contenido de 2 a 20%, preferiblemente de 2 a 10 % de flavonoides biológicamente activos.

35 La expresión "una persona que lo necesita" se refiere a una persona que padece etapas tempranas clínicamente no relevantes de insuficiencia venosa crónica (CVI). Como regla tales pacientes son personas mayores con una edad entre 30 y 80, preferiblemente entre 32 y 76 años, teniendo una edad media (± desviación estándar) de 55.2 ± 7.7 años.

Para que esta invención sea más completamente entendida, se exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos tienen el propósito de ilustrar las realizaciones de esta invención, y no se deben tomar como limitantes del alcance de la invención de ningún modo.

40 Los ejemplos que siguen son ilustrativos, como puede reconocer un experto en la técnica, y las condiciones particulares se pueden modificar como se necesite para las composiciones individuales. Los materiales usados en los ensayos posteriores están o comercialmente disponibles o se pueden preparar fácilmente a partir de materiales comercialmente disponibles por los expertos en la técnica.

45 La base de la composición a utilizar es el extracto acuoso de hojas de parra roja (*foliae vitis viniferae L.*). El material de partida para la preparación del extracto son hojas de parra roja recogidas en un momento en el que el contenido de flavonoides ha alcanzado un óptimo. Este es el caso realmente durante el tiempo de cosecha de las uvas. Las hojas se secan y prensan cuidadosamente. Para la extracción las hojas se cortaron en piezas de 5 a 10 mm preferiblemente. Para lograr un alto contenido de flavonoides se realiza la extracción a elevada temperatura, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 60° a 80°C, durante un tiempo de al menos 6 hasta 10 horas. El método preferido es en el que se realiza un filtrado exhaustivo.

50 El denominado extracto fluido obtenido en el curso de la extracción se puede usar directamente en la preparación de las formas farmacéuticas líquidas. Para conseguir un extracto más concentrado, preferiblemente, se separa al

menos parte del disolvente con el uso de un evaporador adecuado. El extracto espeso obtenido en esta etapa se puede usar otra vez directamente en la preparación de las formas farmacéuticas líquidas.

5 Para la preparación de formas farmacéuticas sólidas se seca el extracto espeso, por ejemplo mediante el uso de un horno de secado al vacío o de un convertidor de secado al vacío. Se pueden añadir vehículos o excipientes durante el secado para facilitar adicionalmente el procesamiento del extracto. Tales vehículos o excipientes pueden ser dióxido de silicón, maltodextrina, jarabe de glucosa, celulosa y otros.

10 La composición para administración oral se prepara por medio de técnicas habituales aplicadas en la industria de la alimentación o en la industria farmacéutica. Las formas de administración preferidas son los comprimidos, incluyendo comprimidos revestidos o cápsulas. Pero también se pueden elegir preparaciones líquidas, preferiblemente goteros.

El más preferido es un comprimido revestido con una película que contiene de 300 a 500 mg, preferiblemente de 320 a 400 mg, en particular aproximadamente 360 mg de extracto acuoso seco de hoja de parra roja (4-6:1). (*extractum vitis viniferae foliae aquosum siccum*) y los siguientes excipientes:

15 hipromelosa, triestearato de glicerilo, dióxido de titanio (E 171), talco, óxido férrico, rojo (E 172), celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, hidrógeno-fosfato de calcio (anhidro), sílice coloidal (anhidra), estearato de magnesio.

Estos comprimidos revestidos con una película se codifican de aquí en adelante como "AS 195".

20 Para mejorar la circulación sanguínea y/o el suministro de oxígeno a las extremidades inferiores, la composición debe tomarse en dosis que se correspondan con 80 y 1000 mg de extracto, preferiblemente 300-800 mg, en particular 350-750 mg, al día. La cantidad total de extracto se puede dividir hasta en 1 a 3 cápsulas o comprimidos al día (o una dosis equivalente por medio de una forma líquida). La dosis diaria se debe tomar de una vez, preferiblemente por la mañana.

Se puede esperar una mejora admirable de los síntomas en 6 semanas de uso continuo. El efecto óptimo se mantiene o amplifica con el uso prolongado.

25 **Métodos**

Participantes

30 Se inscribieron pacientes masculinos y femeninos, de 18 años o más, que tienen CVI I o CVI según Widmer, con diagnóstico confirmado y presente durante al menos un año. Deben estar ausente enfermedades relevantes concomitantes. Los pacientes que usaron fármacos para aliviar sus síntomas de CVI en las 4 semanas previas o que fueron tratados con teofilina, diuréticos, glicósidos cardíacos, inhibidores de ACE o antagonistas del calcio en los 8 días anteriores al primer examen no se permitió que se inscribiesen. Los vendajes de compresión o la terapia concomitante para los problemas venosos estuvieron prohibidos durante la participación en la prueba .

Planteamiento y procedimientos

35 Se realizó el estudio cruzado, controlado con placebo, aleatorio, a doble ciego según los principios de la declaración de Helsinki y la International Conference of Harmonisation of Good Clinical Practice.

40 Cada paciente participó durante 17 semanas en el estudio: durante una semana limpio (tratado con placebo), durante un periodo de tratamiento de seis semanas (Grupo 1 empezó con AS 195, Grupo 2 empezó con placebo), durante cuatro semanas limpio (tratado con placebo), y durante un segundo periodo de tratamiento de seis semanas (Grupo 1 continuo con placebo, Grupo 2 continuó con el AS 195 (comprimidos revestidos con una película que contienen 360 mg de extracto seco de hojas de parra roja) o se tomaron comprimidos de placebo según el plan aleatorio como una dosis única por la mañana. Ambos comprimidos eran idénticos con respecto al tamaño, forma, peso, apariencia interna, y sabor. Para la flujometría láser Doppler el equipo fue proporcionado por LMTB, Berlin, Germany (por ejemplo, Doerschel K, Mueller G. *Velocity resolved laser Doppler flow measurement in skin. Lasermedizin* 1996;12:163-171.). El equipo es una unidad móvil basada en un ordenador que usa una frecuencia de láser de 785 nm. La sonda del láser se fijó a 3,5 cm de distancia al tobillo interno en la pierna más afectada. Después de 30 minutos sentado para la adaptación a la temperatura ambiente, la medida empezó después de 10 minutos de pie (256 puntos de medida, duración aproximada de la medida 0,4 segundos). La luz de fondo desparramada se recuperó mediante dos diodos en el intervalo de frecuencias entre 0,2 a 37,2 kHz. Los datos se procesaron usando una transformación rápida de Fourier. Finalmente, los datos de salida referidos al intervalo de frecuencias entre 0,2 a 10,0 kHz para los vasos en el plexo venoso reticular (vasos más grandes principalmente 50 termorreguladores, diámetro, más de 30 micrómetros) y en el intervalo de frecuencias entre 10,1 a 37,2 kHz para los capilares en el plexo venoso subpapilar (vasos nutritivos superficiales pequeños, diámetro de 6 a 30 micrómetros).

Se midió la presión de oxígeno transcutánea (tcPO₂) usando electrodos polarográficos modificados tipo Clark que contenían cátodos de metales nobles y ánodos de plata/cloruro de plata (TCM 3, Radiometer Copenhagen,

Brønshøj, Denmark). Un elemento calefactor adyacente al ánodo mantenía la temperatura de la piel a 43° Celsius. A esta temperatura las arteriolas está máximamente dilatadas, tcPO₂ se aproxima al PO₂ de la sangre arterial (por ejemplo, Bollinger A, Jäger K, Jünger M, Seifert H. *The vascular laboratory: advances in non-invasive techniques*. World J Surg 1988;12:724-731.).

5 El electrodo se unió a la superficie de la piel mediante un dispositivo en forma de anillo adhesivo que se rellenó con solución salina fisiológica, 3,5 cm anteriolateral desde la sonda del láser Doppler. Después de 30 minutos sentado para la adaptación a temperatura ambiente la medida empezó después de 10 minutos de pie. La medida duró aproximadamente 15 minutos. Los valores de tcPO₂ se expresan en una columna de milímetros de mercurio (mmHg). Los valores normales disponibles para el dorso de los pies de los pacientes sin CVI están situados en un intervalo entre 40 y 80 mmHg.

10 Se midió la temperatura local de la piel con un termistor fijado de forma adyacente a un electrodo de oxígeno en la región peromaleolar. Para minimizar los efectos de la perfusión de la piel, se realizaron las medidas de LDF y tcPO₂ entre 28 y 32° C de temperatura local de la piel.

15 Se midieron las circunferencias de la pantorrilla y del tobillo usando una cinta métrica. Las medidas se llevaron a cabo en el tobillo lateral y medio y hacia la mitad de la pantorrilla.

Los síntomas subjetivos de CVI (piernas pesadas cansadas, sensación de tensión, sensación de hormigueo, y dolor) se midieron usando una escala visual análoga de 10-cm con el cero como "ninguno en absoluto" y 10 cm como "muy fuerte".

20 La eficacia del tratamiento global fue graduada por los pacientes e investigadores en una escala gradual verbal de 4 puntos (bueno, satisfactorio, no satisfactorio, y malo) al final de cada periodo de tratamiento.

La tolerancia global fue graduada por los pacientes e investigadores en una escala gradual verbal de 4 puntos (bueno, satisfactorio, no satisfactorio, y malo) A los pacientes se les preguntó acerca de su bienestar en términos generales en cada visita.

25 Se realizaron cribados de seguridad de laboratorio (hematología, química clínica, y urinálisis) y exámenes físicos generales dos veces durante el estudio. Se midieron la presión sanguínea y la velocidad cardiaca estando sentados en cada visita.

Resultados

30 Se incluyeron setenta y una mujeres y hombres de edades entre 32 y 76 años con etapas I y II de CVI probadas según Widmer. La edad media (\pm desviación estándar) era 55,2 \pm 7,7 años; 55 eran mujeres, 16 hombres. El estado flebológico reveló varicosis de intensidad moderada o severa en 47 (67,1%), pigmentación en 27 (38,6%), edema de tobillo en 26 (37,1%), edema de pierna inferior en 25 (35,7%) pacientes. Estaban presente signos leves de atrofia en 13 pacientes (18,6%), signos de eczema en ninguno (Tabla 1).

Tabla 1: **Características demográficas y básicas de CVI**

	AS 195 / Placebo (n=36)	Placebo / AS195 (n=35)
Variantes continuas (media (intervalo))		
Edad [años]	66 (32-76)	66 (37-76)
Altura [cm]	168 (150-186)	165 (150-191)
Peso [kg]	76,5 (48-97)	73 (55-120)
Índice de masa corporal [kg/m ²]	27,6 (20,6-32,0)	26,7 (20,1-42,5)
Presión sistólica sanguínea [mmHg]	130 (100-150)	135 (120-140)
Presión diastólica sanguínea [mmHg]	80 (60-90)	80 (65-90)
Variantes categóricas (n (%))		
Hembra	24 (66,7)	31 (88,6)
Fumador habitual	4 (11,1)	1 (2,9)

Etapa CVI

Etapa I	26 (72,2)	23 (65,7)
Etapa II	10 (27,8)	12 (34,3)
Estado flebológico de intensidad de moderada a severa		
Varicosis	26 (72,2)	22 (62,9)
Pigmentación	11 (30,6)	17 (48,6)
Atrofia	0 (0,0)	0 (0,0)
Eczema	0 (0,0)	0 (0,0)
Edema de tobillo	13 (36,1)	14 (40,0)
Edema de la parte inferior de la pierna	12 (33,3)	14 (40,0)

Un hombre mayor de 76 años de edad murió de un ataque al corazón durante un partido de tenis (mientras se le suministraba placebo). Este paciente fue excluido de los análisis de intención de tratar. No tuvieron lugar violaciones del protocolo en los restantes pacientes. Por tanto, los 70 pacientes permanecieron en los análisis de intención de tratar (Figura 1). Las características de los pacientes se distribuyeron homogéneamente a lo largo de dos secuencias de tratamiento (Grupo 1, Grupo 2) excepto en cuanto a la relación de sexos (12 hombres en el grupo 1, 4 hombres en el grupo 2) (Tabla 1). Los valores de base para los parámetros de láser Doppler, la oximetría transcutánea, las circunferencias del tobillo y de la pantorrilla, y los síntomas subjetivos fueron comparables para el Grupo 1 y el Grupo 2 (Tabla 2). La conformidad fue de aproximadamente de 100 % en ambas secuencias de tratamiento.

Tabla 2: **Media (±SD) de las características de base de cada periodo de tratamiento**

	Periodo 1		Periodo 2	
	AS 195 (n=36)	Placebo (n=34)	AS 195 (n=34)	Placebo (n=36)
Flujometría de láser Doppler [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)
Oximetría transcutánea [mmHg]	32,1 (7,0)	32,3 (6,4)	30,1 (6,2)	30,8 (6,4)
Circunferencia [cm]				
Tobillo	20,3 (2,2)	20,4 (2,4)	20,2 (2,6)	20,3 (2,2)
Pantorrilla	34,7 (3,1)	34,2 (3,0)	34,0 (3,1)	34,6 (3,2)
Síntomas subjetivos [cm]				
Piernas cansadas/pesadas	4,3 (2,8)	3,7 (2,9)	4,6 (2,9)	5,2 (2,6)
Dolor en las piernas	4,0 (3,2)	3,2 (3,1)	4,5 (2,7)	4,9 (3,1)
Sensación de tensión	4,5 (2,9)	4,1 (2,8)	4,5 (2,6)	5,1 (2,5)

Sensación de hormigueo	3,3 (3,1)	2,7 (2,9)	3,7 (2,6)	4,2 (2,8)
------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------

5

Las medidas de flujo láser Doppler en el intervalo de frecuencias de 10-37 kHz se eligieron como punto final principal. Estas frecuencias se considera que están determinadas por el número de eritrocitos y sus movimientos (velocidad de flujo) en los capilares de la capa superficial de la piel de la pierna. Después de 6 semanas las frecuencias de láser Doppler (10-37 kHz) aumentaron en el grupo con AS 195 (más $241,8 \pm 18,7$ AU) pero disminuyeron en el grupo con placebo (menos $41,0 \pm 18,7$ AU, $p < 0,0001$) (Tabla 3). Este efecto se hizo presente a las 3 semanas después comenzar el tratamiento ($p < 0,0001$) (Tabla 4, Figura 2).

Tabla 3: Media (\pm SEM) del cambio de la base ajustado para efectos de periodo, 95 % intervalo de seguridad para contrastes de tratamiento valor de p después de 3 semanas de tratamiento con 360 mg de AS 195 o placebo

	Tratamiento		Contraste de tratamiento		
	AS 195 (n=70)	Placebo (n=70)	Diferencia (n=70)	Intervalo de seguridad (n=70)	Valor de p
Semana 3					
Flujometría láser Doppler [AU]					
10-37 kHz	132,2 (11,9)	-28,2 (11,9)	160,5	127,0 to 194,0	< 0,0001
< 10 kHz	-3,7 (9,2)	-99,9 (9,2)	96,2	70,2 to 122,2	< 0,0001
Oximetría transcutánea [mmHg]	0,62 (0,97)	-3,84 (0,97)	4,46	1,72 to 7,20	0,0018
Circunferencia [cm]					
Tobillo	-0,19 (0,09)	0,21 (0,09)	-0,40	-0,65 to -0,15	0,0025
Pantorrilla	-0,24 (0,04)	0,04 (0,04)	-0,28	-0,40 to -0,17	< 0,0001
Subjective symptoms [cm]					
Piernas cansadas/pesadas	-0,94 (0,25)	0,21 (0,25)	-0,73	-1,42 to -0,04	0,0396
Dolor en las piernas	-1,17 (0,23)	-0,24 (0,23)	-0,94	-1,59 to -0,28	0,0061
Sensación de tensión	-1,00 (0,24)	-0,52 (0,24)	-0,49	-1,17 to 0,19	0,1588
Sensación de hormigueo	-0,99 (0,26)	-0,20 (0,26)	-0,79	-1,52 to -0,06	0,0335

Tabla 4: Media (\pm SEM) del cambio de la base ajustado para efectos de periodo, 95 % intervalo de seguridad para contrastes de tratamiento valor de p después de 6 semanas de tratamiento con 360 mg de AS₁₉₅ o placebo

	Treatment		Treatment contrast		
	AS 195 (n=70)	Placebo (n=70)	Difference (n=70)	Confidence interval (n=70)	p value
Semana 3					
Flujometría láser Doppler [AU]					
10-37 kHz (punto final principal)	241,8 (18,7)	-41,0 (18,7)	282,8	229,9 to 335,7	< 0,0001
< 10 kHz	57,0 (12,4)	-107,7 (12,4)	164,7	129,7 to 199,7	< 0,0001
Oximetría transcutánea [mmHg]					
	1,35 (0,97)	-7,27 (0,97)	8,63	5,88 to 11,38	< 0,0001
Circunferencia [cm]					
Tobillo	-0,39 (0,09)	0,29 (0,09)	-0,68	-0,94 to -0,43	< 0,0001
Pantorrilla	-0,54 (0,05)	0,14 (0,05)	-0,68	-0,83 to -0,53	< 0,0001
Subjective symptoms [cm]					
Piernas cansadas/pesadas	-0,78 (0,33)	-0,94 (0,33)	0,16	-0,76 to 1,09	0,7285
Dolor en las piernas	-0,76 (0,35)	-0,86 (0,35)	0,10	-0,88 to 1,09	0,8323
Sensación de tensión	-0,96 (0,35)	- 1,40 (0,35)	0,44	-0,46 to 1,44	0,3819
Sensación de hormigueo	-0,55 (0,30)	- 0,66 (0,30)	0,11	-0,75 to 0,96	0,8044

Se considera que las medidas de flujo de láser Doppler en el intervalo de frecuencias por debajo de 10 kHz están determinadas por el número de eritrocitos y sus movimientos (velocidad de flujo) en los capilares de la capa termorreguladora principal más profunda de la piel de la pierna. Después de 6 semanas las frecuencias de láser Doppler (por debajo de 10 kHz) aumentaron en el grupo con AS 195 (más $57,0 \pm 12,4$ AU) pero disminuyeron en el grupo con placebo (menos $107,7 \pm 12,4$ AU $p < 0,0001$) (Tabla 3). Este efecto parece depender de las condiciones climáticas durante el periodo de tratamiento. Durante el periodo de estudio de temperaturas moderadas (Abril/Mayo) las medidas de láser Doppler (< 10 kHz) permanecieron sin cambios en el grupo de tratamiento con AS 195 después de una caída inicial mientras que las medidas en el grupo con placebo disminuyeron ($p < 0,0001$). Durante el periodo de estudio de altas temperaturas (Julio/Agosto) las medidas de láser Doppler (< 10 kHz) aumentaron en el grupo de tratamiento con AS 195 y permanecieron constantes en el grupo con placebo ($p < 0,0001$).

La presión de oxígeno transcutánea aumento en el grupo con AS 195 (más $1,35 \pm 0,97$ mmHg) pero disminuyó en el grupo con placebo (menos $7,27 \pm 0,97$ mmHg, $p < 0,0001$). Esta observación fue consecuente en ambos periodos de tratamiento y podría estar, por tanto, en línea con el flujo de láser Doppler en la capa superficial nutritiva de la piel (es decir, 10-37 kHz) (Tabla 3,4, Figura 3).

La reducción de la circunferencia del tobillo importante estadísticamente y clínicamente relevante (después de 3 semanas: AS 195 menos $0,19 \pm 0,09$ cm, placebo más $0,21 \pm 0,09$ cm, $p = 0,0025$) y de la pantorrilla (después de 3 semanas: AS 195 menos $0,24 \pm 0,04$ cm, placebo más $0,04 \pm 0,04$ cm, $p < 0,0001$) indican un comienzo de la acción tan pronto como tres semanas después de comenzar el tratamiento (Tabla 3). Este efecto se hace más pronunciado después de 6 semanas (AS 195 tobillo: menos $0,39 \pm 0,09$ cm, pantorrilla: menos $0,54 \pm 0,05$; placebo tobillo: más $0,29 \pm 0,09$ cm, pantorrilla: más $0,14 \pm 0,05$ cm, $p < 0,0001$) (Tabla 4)

No hubo ningún cambio relevante de la intensidad de los síntomas subjetivos en relación a CVI después de 6 semanas de tratamiento. Este resultado está en línea con los de un estudio previo en el que los síntomas subjetivos medidos sobre una escala visual análoga se redujeron sólo después de largos periodos de tratamiento (12 semanas).

Raramente ocurren en este estudio sucesos adversos. Trece de los 71 pacientes experimentaron al menos un suceso adverso, 12 de ellos experimentaron la aparición de la acción mientras estaban en tratamiento con placebo, uno mientras estaba en tratamiento con AS 195 (bronquitis, intensidad moderada, que se considera por parte del investigador que no está relacionada con el fármaco). El paciente que murió de una parada cardiaca había sido tratado con placebo (nunca recibió AS 195 en esta prueba). Todos los pacientes valoraron la tolerancia global como buena o satisfactoria. Los parámetros de laboratorio no cambiaron durante el estudio.

Discusión

Se ha demostrado en un estudio previo (WO 01/28363) que el extracto de hojas de parra roja AS 195 reduce el edema de la parte inferior de la pierna, la circunferencia de la pantorrilla, y la circunferencia del tobillo además de mejorar los síntomas subjetivos relacionados con la insuficiencia venosa crónica tratados una vez al día durante 12 semanas.⁷ El presente estudio se diseñó para proporcionar información adicional sobre el mecanismo subyacente de acción investigando la microcirculación como un parámetro sustituto relevante clínicamente para CVI en relación con los problemas en las piernas. Este estudio es el primero en pacientes CVI que ayuda a investigar además de la reducción del edema en las piernas, efectos adicionales relevantes clínicamente en relación con la terapia con extracto de hojas de parra roja. El drenaje venoso reducido da como resultado una microcirculación cutánea dañada con alteraciones tróficas de la piel. Si CVI queda sin tratar este estado puede incluso dar lugar a úlceras venosas en las piernas. La flujometría láser Doppler, como se usa en el presente estudio, es un método válido para medir los efectos objetivos del tratamiento que pueden estar relacionados con la reducción del volumen experimentada subjetivamente después de 3 meses de tratamiento.

Los resultados del estudio se ajustan con los datos clínicos disponibles para AS 195 y añaden información sobre la aparición de la acción. El volumen de la pierna como un parámetro objetivo se reducirá en un grado clínicamente relevante y estadísticamente importante después de 6 semanas de tratamiento. Este efecto objetivo también se ha publicado recientemente con extracto de semillas de castaña de indias (por ejemplo, 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.) y Butchers Broom (por ejemplo, Vanscheidt W, Jost V, Wolna P, et al. *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.).

En el presente estudio se demostró que los parámetros de la flujometría láser Doppler, las circunferencias del tobillo y la pantorrilla y la presión de oxígeno transcutánea se vieron afectados tan pronto como después de 3 semanas de tratamiento. En contraste, los síntomas subjetivos de CVI graduados sobre una escala visual análoga no eran significativamente diferentes del placebo después de 6 semanas de tratamiento a como fueron en el estudio previo. Una duración del tratamiento de 12 semanas es obligatoria para una reducción relevante de los síntomas CVI subjetivos.

Los presentes resultados sugieren un papel principal del extracto de hojas de parra roja en la prevención de la progresión de CVI y en la aparición de lesiones de piel tróficas y pueden incluso prevenir o retrasar la transición desde etapas tempranas clínicamente no relevantes de CVI a la etapa I de CVI.

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de una composición farmacéutica o dietética que contiene un extracto acuoso de hojas de parra roja para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica o dietética para la mejora de la microcirculación sanguínea y/o el suministro de oxígeno a la piel de las extremidades inferiores de una persona que padece una etapa precoz de insuficiencia venosa crónica (CVI), clínicamente no relevante.
2. El uso según la reivindicación 1, en el que la composición está en una forma adecuada para la administración oral.
3. El uso según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que dicho extracto de hojas de parra roja contiene al menos 2 y hasta 20% de flavonoides.
- 10 4. El uso según la reivindicación 3, en el que dicho extracto de hojas de parra roja contiene al menos 2 y hasta 10% de flavonoides.
5. El uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los flavonoides están presentes dentro del intervalo de 0,1% a 15% en relación a la masa total de la composición.
- 15 6. El uso según la reivindicación 5, en el que los flavonoides están presentes dentro del intervalo de 1% a 10% en relación a la masa total de la composición.
7. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho extracto de hojas de parra roja está presente dentro del intervalo de 1 a 90% en relación a la masa total de la composición.
8. El uso según la reivindicación 7, en el que dicho extracto de hojas de parra roja está presente dentro del intervalo de 1 a 70% en relación a la masa total de la composición.
- 20 9. El uso según la reivindicación 6, en el que dicho extracto de hojas de parra roja está presente dentro del intervalo de 1 a 50% en relación a la masa total de la composición.
10. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la composición está en una forma adecuada de comprimidos con película o cápsulas
- 25 11. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la composición se administra en dosis correspondientes a 80 - 1000 mg de extracto, al día.
12. El uso según la reivindicación 11, en el que la composición se administra en dosis correspondientes a 300 - 800 mg de extracto, al día.
13. El uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la cantidad total de extracto se divide hasta en 1 a 3 comprimidos con película, al día.
- 30 14. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el extracto acuoso de hojas de parra roja es obtenible por un método que comprende las etapas de:
 - (a) recolectar las hojas de parra roja en un momento en el que el contenido de flavonoides haya alcanzado un óptimo;
 - (b) secar y prensar las hojas;
 - 35 (c) cortar las hojas en trozos;
 - (d) extraer las hojas con agua a elevadas temperaturas durante 6 a 10 horas;
 - (e) opcionalmente, concentrar el extracto obtenido.
15. El uso según la reivindicación 14, en el que las hojas en la etapa (d) se extraen con agua a temperaturas de 60 a 80 °C.
- 40 16. El uso de flujometría láser Doppler para medir los efectos del tratamiento del uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

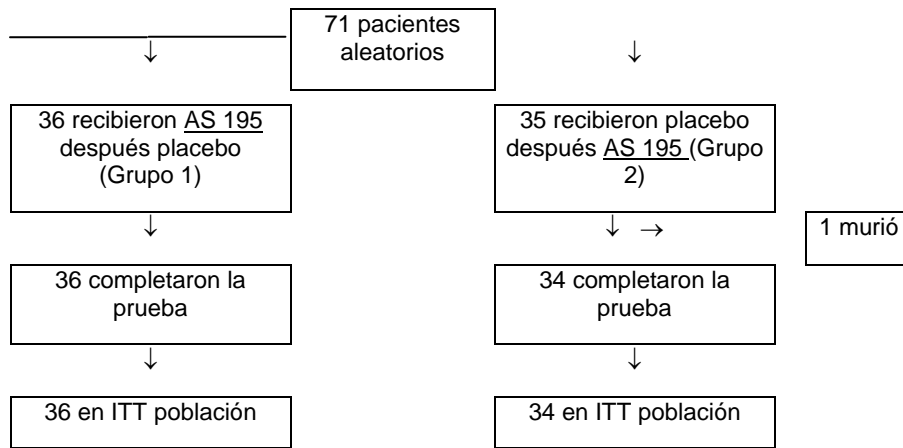


Fig. 1

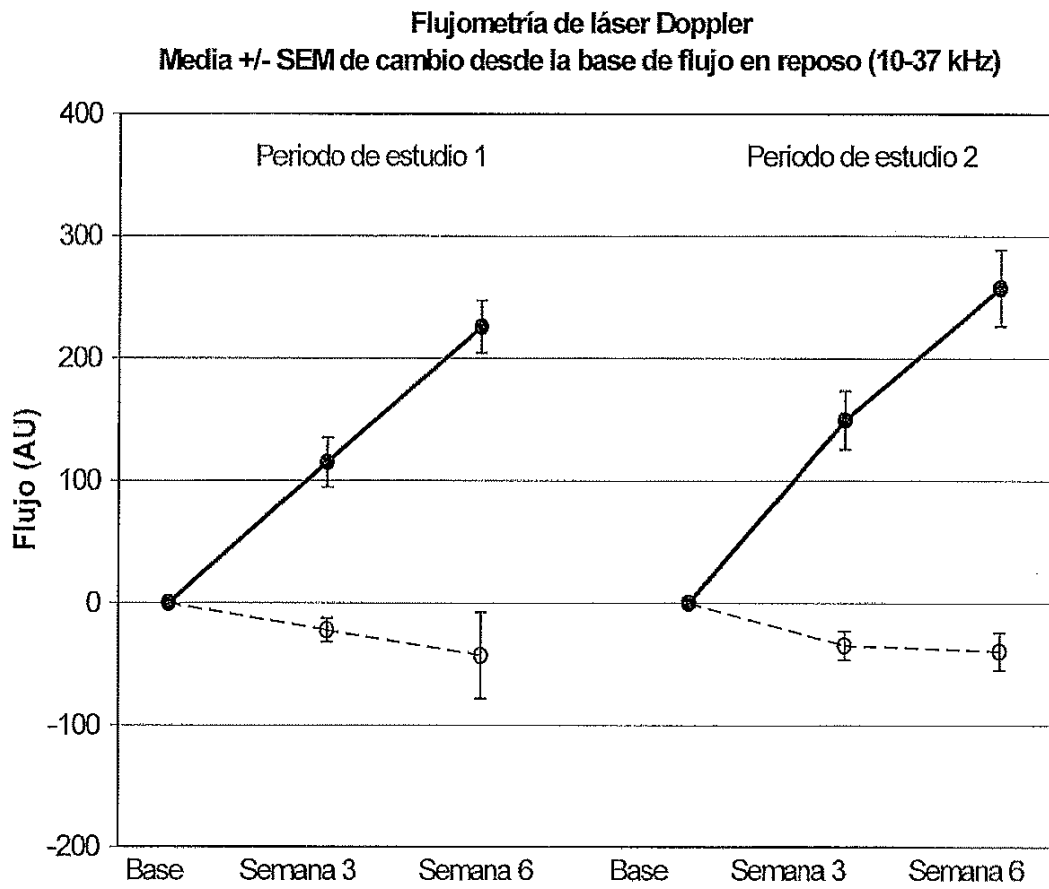


Fig. 2

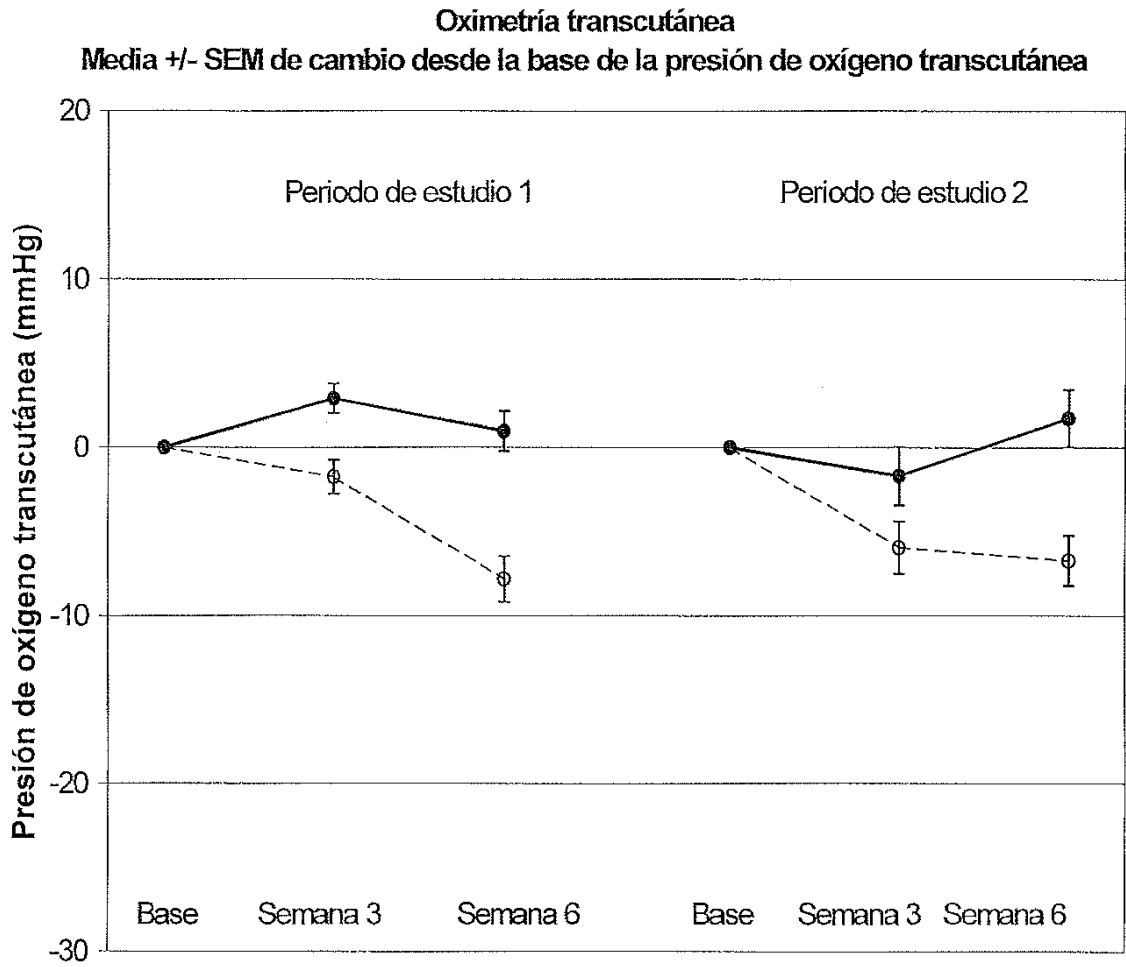


Fig. 3