



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 36/72 (2023.05); *B01F 23/00* (2023.05); *A61P 9/14* (2023.05)

(21)(22) Заявка: 2021132615, 08.11.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.11.2021

Дата регистрации:
31.10.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 08.11.2021

(43) Дата публикации заявки: 11.05.2023 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 31.10.2023 Бюл. № 31

Адрес для переписки:
659325, Алтайский край, г. Бийск, ул. Заводская,
69, Балушкину А.Ф.

(72) Автор(ы):

Аверьянова Елена Витальевна (RU),
Школьникова Марина Николаевна (RU),
Рожнов Евгений Дмитриевич (RU),
Баташов Евгений Сергеевич (RU),
Кошелев Юрий Антонович (RU),
Воронова Елена Владимировна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Акционерное общество "Алтайвитамины"
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2707872 C1, 02.12.2019. RU
2711728 C1, 21.01.2020. ШКОЛЬНИКОВА
М.Н. и др. Физиологическая активность
флавоноидов облепихового шрота //
Материалы III межрегиональной научно-
практической конференции (с международным
участием) "От биопродуктов к биоэкономике"
(7-8 ноября 2019 г.) / под ред. А.Н. Лукьянова.
- Барнаул : Изд-во Алт. ун-та, 2019. - (см.
прод.)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ФЛЕБОПРОТЕКТОРА И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области фармацевтики, а именно к композиции для флебопротектора и способу её получения. Композиция для флебопротектора, полученная микронизацией комплекса биофлавоноидов обезжиренного облепихового шрота до размера частиц 1,4 мкм, содержит рутин, нарциссин, мирицетин, кемпферол, кверцетин и изорамнетин при следующем соотношении компонентов, мас. %: рутин 0,1, нарциссин 0,3, мирицетин 0,3, кемпферол 0,8, кверцетин 34,3, изорамнетин 64,2. Способ получения вышеуказанной композиции для флебопротектора включает микронизацию 0,5%-ной водной суспензии комплекса биофлавоноидов обезжиренного облепихового

шрота, при этом микронизацию осуществляют ультразвуковым воздействием частотой $22 \pm 1,65$ кГц, интенсивностью 15 Вт/см^2 , акустической мощностью 135 ± 5 Вт при температуре 40°C , в течение 10 мин с последующим отделением твердой фракции центрифугированием. Вышеуказанная группа изобретений позволяет расширить сырьевую базу для производства твердой лекарственной формы эффективного отечественного флебопротектора, а также обеспечить получение композиции для флебопротектора из доступного сырьевого источника высокоэффективным простым способом. 2 н.п. ф-лы, 2 ил., 1 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

341 с. АВЕРЬЯНОВА Е.В. и др. Терапевтический потенциал флавоноидов облепихи // Сборник тезисов докладов Шестой Междисциплинарной конференции "Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии" / под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. - М.: Издательство "Перо", 2020. - 266 с. СТЕПАНОВА Э.Ф. и др. Флебопротекторы на базе флавоноидов: лекарственные формы, биофармацевтическая характеристика, технологические особенности // Фармация и фармакология. 2020. Т.8. Вып.6. С.405-415. КЛИМОВА Е.А. Хроническая венозная недостаточность и методы её лечения // РМЖ. Том 17, N 12, 2009. С.827-830. АРТЮХОВ В.Г., НАКВАСИНА М.А. Биологические мембраны: структурная организация, функции, модификация физико-химическими агентами: Учеб. пособие. - Воронеж: Издательство Воронежского государственного университета, 2000. - 296 с. Фармакология : учебник / под ред. А.А. Свистунова, В.В. Тарасова. - М. : Лаборатория знаний, 2017. - 768 с. : ил. COLERIDGE SMITH, P.D. Micronized Purified Flavonoid Fraction and the Treatment of Chronic Venous Insufficiency: Microcirculatory Mechanisms // Microcirculation (2000) 7, S35-S40. MAGGIOLI, A. Chronic venous disorders: pharmacological and clinical aspects of micronized purified flavonoid fraction // Phlebology. Vol.23. No.2. 2016. PP.82-91.

R U 2 8 0 6 3 4 5 C 2

R U 2 8 0 6 3 4 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 36/72 (2006.01)
B01F 23/00 (2022.01)
A61P 9/14 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 36/72 (2023.05); B01F 23/00 (2023.05); A61P 9/14 (2023.05)(21)(22) Application: **2021132615, 08.11.2021**(24) Effective date for property rights:
08.11.2021Registration date:
31.10.2023

Priority:

(22) Date of filing: **08.11.2021**(43) Application published: **11.05.2023 Bull. № 14**(45) Date of publication: **31.10.2023 Bull. № 31**

Mail address:

**659325, Altajskij kraj, g. Bijsk, ul. Zavodskaya, 69,
Balushkinu A.F.**

(72) Inventor(s):

**Averyanova Elena Vitalevna (RU),
Shkolnikova Marina Nikolaevna (RU),
Rozhnov Evgenij Dmitrievich (RU),
Batashov Evgenij Sergeevich (RU),
Koshelev Yuriy Antonovich (RU),
Voronova Elena Vladimirovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

Aksionernoe obshchestvo "Altajvitaminy" (RU)(54) **COMPOSITION FOR PHLEBOPROTECTOR AND A METHOD OF ITS PREPARATION**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions relates to a composition for a phleboprotector and a method of its preparation. A composition for phleboprotector obtained by micronization of a complex of bioflavonoids of defatted sea buckthorn meal to a particle size of 1.4 μm, contains rutin, narcissin, myricetin, kaempferol, quercetin and isorhamnetin in the following ratio of components, wt. %: 0.1 of rutin, 0.3 of narcissin, 0.3 of myricetin, 0.8 of kaempferol, 34.3 of quercetin, 64.2 of isorhamnetin. The method of obtaining the above composition for a phleboprotector includes micronization of a 0.5% aqueous suspension of a complex of bioflavonoids of defatted sea buckthorn

meal, while micronization is carried out by ultrasonic action with a frequency of 22±1.65 kHz, intensity of 15 W/cm², acoustic power of 135±5 W at 40°C, for 10 min, followed by separation of the solid fraction by centrifugation.

EFFECT: above group of inventions makes it possible to expand the raw material base for the production of a solid dosage form of an effective domestic phleboprotector, as well as to ensure the production of a composition for a phleboprotector from an available raw material source in a highly efficient simple way.

2 cl, 2 dwg, 1 tbl, 1 ex

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, в частности, к способам получения композиции для флебопротектора из комплекса биофлавоноидов обезжиренного облепихового шрота, являющегося крупнотоннажным отходом производства облепихового масла.

5 По статистике, хронической венозной недостаточностью страдает от 35% до 60% людей трудоспособного возраста, а в возрасте старше 50 лет - хроническая недостаточность наблюдается у 99% населения [1]. При этом наряду с хирургическими методами, склеротерапией и эластической компрессией, фармакотерапия занимает
10 важное место, является обязательным методом лечения этой патологии и базируется на использовании флебопротекторов [2].

В мировой фармакопее представлено более 100 препаратов для лечения венозной недостаточности, а в Российской Федерации разрешено к применению порядка 20 - преимущественно импортного производства Флебавен, Флебодиа, Венарус, Детралекс. Эндотелон, стоимостью от 1900-3300 руб. [3].

15 Действующим и наиболее эффективным веществом большинства флеботропных препаратов являются биофлавоноиды, недостатками которых являются их ограниченная биодоступность, обусловленная низкой растворимостью в воде, нестабильностью к изменению физиологической среды, ограниченной проницаемостью мембраны, низким коэффициентом переноса через слизистую оболочку кишечника, предрасположенностью
20 к быстрой метаболической трансформации и т.д. [4-6]. На практике низкая биодоступность определяет необходимость приема таких препаратов в более высоких (по сравнению с аннотацией) дозах для достижения клинического эффекта. В то время как современные фармакокинетические исследования подтвердили, что скорость всасывания лекарственных средств более важны, чем действующая на мишень доза.

25 Известны лекарственные формы и композиции для их получения из биофлавоноидов: «Твердая лекарственная форма диосмина» (Патент РФ 2314812) [7] - действующим веществом которой является экстракт листьев красного винограда. Авторы указывают на более высокий терапевтический эффект по сравнению с известными формами диосмина, не приводя подтверждающих данных исследований *in vitro* / *in vivo*.

30 В патенте Евразийского союза ЕА 021107 В1 «Combination composition, comprising as active ingredient L-carnitine or propionyl Lcarnitine, for the prevention or treatment of chronic venous insufficiency» описана комбинированная композиция, содержащая в качестве активных ингредиентов наряду с диосмином или гесперидином или троксерутином L-карнитин для профилактики и/или лечения хронических венозных заболеваний.

35 Заявленный эффект подтвержден клиническими испытаниями на мелких лабораторных животных и установлена эффективная суточная доза для человека. В заключении сказано, что композиция перечисленных флавоноидов показала эффект статистически значимо более активный, чем использование компонентов, взятых отдельно.

40 Недостатком данной композиции является весьма широкий спектр ее применения - как лекарственное средство с широким спектром введения и как БАД к пище, что ставит под сомнение реальность терапевтического эффекта [8].

В изобретении ITRM 20120591 A1 «Composizioni da utilizzare nelle flebopatie da stasi ed infiammatorie [9] показано влияние флавоноидов рутина и лютеолина на эффективность лечения застоя и воспалительных флебопатий, поскольку они снижают
45 экспрессию некоторых воспалительных генов. Авторами доказано в эксперименте, что смесь рутина и лютеолина в концентрации 50 μMol снижает экспрессию гена IL1-бета, ответственного за снижение эластина, являющегося одной из возможных причин некоторых венозных недостаточностей, не вызывает изменений в экспрессии генов,

кодирующих TNF-альфа и SOD-2, но сильно снижает экспрессию гена, кодирующего iNOS. Недостатком данного изобретения является то, что авторы предлагают множество замен как действующих веществ, так и их сырьевых источников.

Одним из путей изменения свойств флавоноидов и других БАВ является микронизация.

5 Известен способ микронизации корневищ растений, богатых лигноцеллюлозой, раскрытый в «Super micronization method for botanical medicinal, product obtained thereby and use thereof» (Patent CN 100577134 C) [10]. Микронизация проводится путем так называемого «парового взрыва» при температуре водяного пара 180-235°C и давлении 1,5-2,8 МПа в течение 2-3 мин и криогенной обработки по технологии криогенного
10 замораживания. В результате размер частиц растительного сырья составляет порядка 1-25 мкм. Данные способы не приемлемы для биофлавоноидов, структура и свойства которых разрушаются под воздействием указанных параметров.

Известна фармацевтическая композиция, содержащая синергетическую комбинацию трех агентов с венотонической и вазопротекторной активностью - очищенная
15 микронизированная флавоноидная фракция диосмина (90%, присутствует в рецептуре в диапазоне концентраций от 225,0 мг до 450,0 мг на единицу дозы) и гесперидина (10%, присутствует в рецептуре в диапазоне концентраций от 25,0 мг до 50,0 мг на единицу дозы) и добезилата кальция, а также фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для перорального введения. Данная композиция используется для контроля
20 и лечения хронической венозной недостаточности и обеспечивает улучшенный терапевтический эффект и более быстрое фармакологическое действие за меньшее время, с меньшими концентрациями активных начал и снижением риска серьезных осложнений и/или побочных эффектов, что подтверждено клиническими исследованиями [11]. Недостатком данной композиции является наличие в ней добезилат кальция (2,5-
25 дигидроксibenзолсульфонат), терапевтическое действие которого по результатам рандомизированного контролируемого исследования 500 пациентов с хроническим заболеванием вен, не смогло выявить значимых различий между добезилатом кальция и плацебо в отношении отека, веноспецифических симптомов и качества жизни [12]. Кроме того, не указан способ микронизации и размер полученных частиц.

30 В изобретении «Pharmaceutical composition in the form of a chewable tablet of diosmin or of a flavonoid moiety» (Patent 2019306315 A1 AU) [13] раскрыта фармацевтическая композиция в форме жевательной таблетки, содержащая высокую дозу микронизированного диосмина - 87-93% и других флавоноидов (примерно 10% гесперидина, изорфоллина, линарина и диосметина) от общей массы фармацевтической
35 композиции, которая используется при лечении венозной недостаточности и геморроидальных кризов. К недостаткам предлагаемой композиции можно отнести добавление других фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ - ароматизаторов (аромат апельсина, лимона, мягкий карамельный, ванили/лимона) и подсластителей (аспартам, ацесульфам калия, сахарин натрия, цикламат калия); не
40 указан конкретный способ микронизации полученных частиц со средним диаметром меньше 5 мкм (предпочтительно строго меньше 1,6 мкм), перечислены лишь системы микронизации: измельчитель, воздушно-струйная мельница, микронизатор без указания типа оборудования и параметров процесса микронизации.

Известно, что на сегодняшний день наиболее эффективным способом повышения
45 биодоступности флавоноидов является ультразвуковая микронизация, благодаря которой происходит увеличение поверхности соприкосновения частиц с водой, за счет чего абсорбция флавоноидов в желудочно-кишечном тракте достигает 60-65%, поскольку размер частиц с 36,5 мкм (нативный компонент) уменьшается до 1,75 мкм. Кроме того,

имеется информация, что на сегодняшний день ультразвуковая микронизация является единственной технологией, повышающей биодоступность ряда флавоноидов, в то время как другие приемы (например, гранулирование) не оказывают влияния на фармакологические свойства и клиническую эффективность: повышение растворимости путем измельчения приводит к усилению антиоксидантной активности, а также капилляропротективного действия [14].

Актуальная тенденция на импортозамещение лекарственных средств способствует изысканию и исследованию биофлавоноидов растительного сырья, обладающих фармакологической активностью, в частности - флебопротекторной. В связи с чем, задачей настоящего изобретения является расширение сырьевой базы для производства твердой лекарственной формы эффективного отечественного флебопротектора - композиции из комплекса биофлавоноидов обезжиренного облепихового в микронизированной форме.

Технический результат - разработка высокоэффективного простого способа получения композиции для флебопротектора из доступного сырьевого источника - комплекса биофлавоноидов обезжиренного шрота плодов облепихи крушиновидной (*Hippophae rhamnoides*).

Указанный технический результат достигается тем, что предлагается способ микронизации комплекса биофлавоноидов обезжиренного облепихового шрота в условиях ультразвукового воздействия, обеспечивающего на поверхности твердых частиц колебания с интенсивностью 15 Вт/см^2 и акустической мощностью $135 \pm 5 \text{ Вт}$ на частоте $22 \pm 1,65 \text{ кГц}$ при температуре 40°C в течение 10 мин. Формируемые на поверхности твердой фазы кавитационные пузырьки взрываются, а возникающие ударные волны разрушают структуру твердых частиц до наноразмерных значений. Определяющее значение при реализации предлагаемого способа имеют параметры ультразвукового воздействия, при которых процесс микронизации твердой фазы суспензии реализуется с максимальной эффективностью.

На 0,5%-ную водную суспензию комплекса биофлавоноидов обезжиренного облепихового шрота воздействуют ультразвуковыми колебаниями в режиме развитой кавитации, когда взрывающиеся пузырьки запасают и передают по поверхности твердых частиц максимальную энергию. Это обеспечивается при создании на поверхности твердых частиц колебаний с интенсивностью 15 Вт/см^2 и объемной плотностью акустической энергии $330 \pm 10 \text{ Вт/дм}^3$ (соответствующей акустической мощности $135 \pm 5 \text{ Вт}$) на частоте $22 \pm 1,65 \text{ кГц}$ при температуре 40°C в течение 10 мин.

Такой эффект создается при амплитуде колебаний излучающей поверхности ультразвукового преобразователя 20-30 мкм и легко реализуется на частицах сырья, перемещающихся в жидкой фазе суспензии на расстояниях, не превышающих 5-15 мм от излучающей поверхности. Продолжительности ультразвукового воздействия 10 минут достаточно для того, чтобы все твердые частицы суспензии, находящиеся в замкнутом объеме на расстояниях, превышающих указанное, за счет механического перемешивания, вызываемого кавитацией, были подвергнуты микронизации [15].

Предложенный способ реализован при помощи ультразвукового технологического аппарата «Волна», модель УЗТА-0,4/22-ОМ, оснащенного грибовидным рабочим инструментом (производство ООО «Центр ультразвуковых технологий», г. Бийск, Алтайский край), изображенного на фиг. 1 [16].

Полученную после реализации процесса микронизации суспензию сливают из реактора, охлаждают до температуры $20-22^\circ\text{C}$, твердую фракцию отделяют центрифугированием при частоте вращения 3500 об/мин, в течение 15 мин. Остаток

высушивают при температуре не выше 60°C до влажности не более 5%.

Предлагаемое техническое решение подтверждается следующими примерами. Пример 1. Водную суспензию, содержащую 0,5% твердой фракции комплекса биофлавоноидов обезжиренного облепихового шрота, загружают в реактор ультразвукового технологического аппарата «Волна» и подвергают ультразвуковому воздействию на частоте $22 \pm 1,65$ кГц, интенсивностью 15 Вт/см^2 , акустической мощностью 135 ± 5 Вт при температуре 40°C, в течение 10 мин. Затем микронизированную суспензию выгружают из реактора, охлаждают до температуры 20-22°C, твердую фракцию отделяют центрифугированием при частоте вращения 3500 об/мин, в течение 15 мин. Твердый остаток после удаления супернатанта высушивают до влажности 5% при температуре не превышающей 60°C.

На фиг. 2 показана фотография частиц диспергированного в воде порошка комплекса биофлавоноидов облепихового шрота, размер которых составляет 1,4 мкм (доля частиц с размером менее 1,4 мкм $Q=24\%$). Изображение получено с помощью сканирующего электронного микроскопа. Сформированные наноразмерные частицы имеют неправильную сферическую форму. Сферическая форма улучшает диспергируемость, увеличивает растворимость, антиоксидантную активность и другие свойства наночастиц в водных средах [17].

Анализ качественного и количественного состава композиции для флебопротектора, полученной по предлагаемому способу, проводят методом ОФ ВЭЖХ с фотометрическим детектированием на приборе Shimadzu «LC-20 Prominence», с последующей компьютерной обработкой полученных результатов. Условия хроматографического анализа: колонка: октадецилсиликагель, Symmetry C 18, размер колонки 4,6x250 мм, размер частиц 5 мкм. В качестве подвижной фазы использовали ацетонитрил - раствор трифторуксусной кислоты pH=2,6 (40:60), скорость подвижной фазы 0,5 мл/мин. Градиентное элюирование 0-40 мин. Температура колонки 30°C, температура автосемплера 20°C. Детектирование: УФ, $\lambda=365$ нм; объем вводимой пробы: 10 мм³. Расчет содержания индикаторных компонентов проведен по градуировочному графику, построенному в координатах S (площадь пика) - C (концентрация), г/100 г. Методом ОФ ВЭЖХ в составе микронизированного комплекса биофлавоноидов облепихового шрота обнаружены рутин, нарциссин, мирицетин, кемпферол, кверцетин и изорамнетин при следующем соотношении компонентов масс. %:

Рутин 0,1
 Нарциссин 0,3
 Мирицетин 0,3
 Кемпферол 0,8
 Кверцетин 34,3
 Изорамнетин 64,2

Предложенная композиция обладает антиоксидантной активностью, доказанной экспериментально в условиях *in vitro* с сульфгидрильными (SH-) группами глутатиона в сравнении с контрольным образцом рутина и лекарственным препаратом «Детралекс» в дозировке 1000 мг (табл.).

Таблица - Процент восстановленных сульфгидрильных групп глутатиона в модельной системе	
Наименование образца	М.д. восстановленных SH-групп, %
Рутин	33,3
Комплекс биофлавоноидов облепихового шрота	29,5
Микронизированный комплекс биофлавоноидов облепихового шрота	35,9

хового шрота	
Лекарственный препарат «Детралекс»	33,4

Подтверждением флеботропной активности предложенной композиции микронизированного комплекса биофлавоноидов обезжиренного облепихового шрота является доказанная в экспериментах *in vivo* и *in vitro* антиоксидантная, противовоспалительная, противоотечная и капилляропротекторная активности.

Источники информации

1. Хроническая венозная недостаточность: вебинар д.м.н. Гришина О.В. - URL: <https://www.dna-sklad.ru/info/video-hronicheskaya-venoznaya-nedostatochnost.html>.

2. Голованова О.В., Кузнецов А.Н. Алгоритм ведения больного с начальными стадиями хронических заболеваний вен нижних конечностей: терапевт-хирург // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. - 2015. - №3-4 - С. 17-22.

3. Чеснокова Н.Н., Кононова С.В., Петрова С.В., Писаненко Д.В. Исследование рынка флеботропных лекарственных препаратов, применяемых при лечении варикозной болезни 36 вен нижних конечностей (без язв и воспалений) // Ремедиум. - 2017. - №5. - С. 36-42.

4. Tomas-Barberan F.A., Selma M.V., Espin J.C. Interactions of gut microbiota with dietary polyphenols and consequences to human health // Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care - 2016. - Vol. 19. - Pp. 471-76. DOI:10.1097/MCO.0000000000000314.

5. Karas D., Ulrichova J., Valentova K. Galloylation of polyphenols alters their biological activity // Food Chem. Toxicol. - 2017. - Vol. 105. - Pp. 223-240. DOI:10.1016/j.fct.2017.04.021.

6. Etxeberria U., Arias N., Boque N., Macarulla M., Portillo M., Martinez J., Milagro F. Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in high-fat sucrose diet-fed rats // The Journal of Nutritional Biochemistry. - 2015. - Vol. 26. - Pp. 651-660. DOI:10.1016/j.jnutbio.2015.01.002.

7. Патент 2314812 RU Твердая лекарственная форма диосмина / ЗАО «Канонфарма продакшн» (Россия); заявл. 22.11.2005 № 2005136202/15; опубл. 20.01.2008, бюл. № 2.

8. Patent 021107B1 EA Combination composition, comprising as active ingredient L-carnitine or propionyl Lcarnitine, for the prevention or treatment of chronic venous insufficiency / SIGMA TAU IND FARMACEUTI (IT) / Virmani Mohamed Ashraf Koverech Aleardo (IT) priority date 07.02.2011 № EA201200786A; publication info 30.04.2015.

9. Patent 20120591A1 ITRM A61K36/28 (EP) Composizioni da utilizzare nelle flebopatie da stasi ed infiammatorie / S. Ammendola, M. di Loreto, A. Scotto d Ambusco; priority date 26.11.2012 № ITRM20120591A; publication info 27.05.2014.

10. Patent 100577134 C CN A61J3/02 Super micronization method for botanical medicinal, product obtained thereby and use thereof / Jinhua Hu, Like Wu (CN); priority date 30.12.2006 № CN200610095385A; publication info 06.01.2010.

11. Patent 2208498A1 EP A61K 31/185, A61K 31/7048, A61K 45/06, A61P 7/02 Pharmaceutical composition combining various venotonic and vasoprotective agents for the treatment of chronic venous insufficiency / WORLD TRADE IMP EXPORT WTIE AGO(CH) / E.M. Garcia Armenta, J. Santos Murillo, V. G. Alvarez Ochoa (MX); priority date 05.09.2008 № EP08829371A; publication info 21.07.2010.

12. Martinez-Zapata M.J., Moreno R.M., Gich I., Urrutia G., Bonfill X. A randomized, double-blind multicenter clinical trial comparing the efficacy of calcium dobesilate with placebo in the treatment of chronic venous disease // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. - 2008. - Vol. 35. - Pp. 358-365. DOI:10.1016/j.ejvs.2007.08.012.

13. Patent 2019306315A1 AU A61K31/7048 Pharmaceutical composition in the form of a

chewable tablet of diosmin or of a flavonoid moiety / S. Marsas, J.-M. Pean; priority date 19.07.2019 № EP2019069498W, 20.07.2018 № FR1856769A; publication info 11.02.2021.

14. Воронков А.В., Гамзелива О.Ю. Обзор современных флеботропных препаратов на основе флавоноидов как перспективных эндотелиопротекторов при лечении хронических заболеваний вен // Амбулаторная хирургия. - 2019. № 1-2. - С. 27-33. DOI: 10.21518/1995-1477-2019-1 -2-27-33.

15. Молчанов, Г.И. Фармацевтические технологии: современные электрофизические биотехнологии в фармации: учебное пособие / Г.И. Молчанов, А.Л. Молчанов, Ю.Л. Морозов. - М.: Альфа-М; ИНФРА-М, 2009. - 336 с.

16. Хмелев, В.Н. Ультразвук. Аппараты и технологии: монография / В.Н. Хмелев, А.В. Шалунов, С.С. Хмелев, С.Н. Цыганок. - Бийск: Изд-во Алт. гос. технич. ун-та, 2015. - 688 с.

17. Telange D.R., Patil A.T., Pethe A.M., Fegade H., Anand S., Dave V.S. Formulation and characterization of an apigenin-phospholipid phytosome (APLC) for improved solubility, in vivo bioavailability, and antioxidant potential // European Journal of Pharmaceutical Sciences. - 2017. - Vol. 108. - С. 36-49.

(57) Формула изобретения

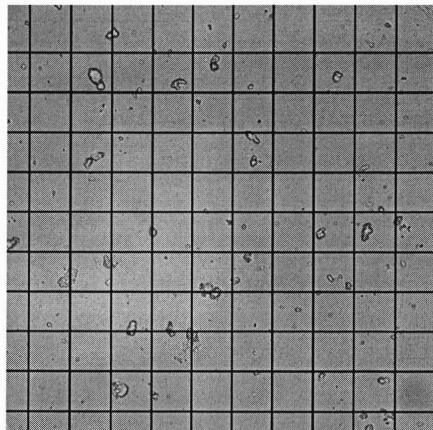
1. Композиция для флебопротектора, полученная микронизацией комплекса биофлавоноидов обезжиренного облепихового шрота до размера частиц 1,4 мкм, содержащая рутин, нарциссин, мирицетин, кемпферол, кверцетин и изорамнетин при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Рутин	0,1
Нарциссин	0,3
Мирицетин	0,3
Кемпферол	0,8
Кверцетин	34,3
Изорамнетин	64,2

2. Способ получения композиции для флебопротектора по п. 1, включающий микронизацию 0,5%-ной водной суспензии комплекса биофлавоноидов обезжиренного облепихового шрота, при этом микронизацию осуществляют ультразвуковым воздействием частотой $22 \pm 1,65$ кГц, интенсивностью 15 Вт/см², акустической мощностью 135 ± 5 Вт при температуре 40°C , в течение 10 мин с последующим отделением твердой фракции центрифугированием.



Фиг. 1



Фиг. 2