

# Opinia Instytutu Jakości Jagiellońskiego Centrum Innowacji dla produktu marki Diosminum Complex

Opracował: zespół Instytutu Jakości JCI pod kierownictwem  
dr Łukasza Kutrzeby

Ocenę przeprowadzono na podstawie analizy produktu dostarczonego przez producenta i przeprowadzona została na jego wniosek. Instytut Jakości JCI wydając opinię, opierał się na audycie dokumentacji technicznej produktu a także na badaniach laboratoryjnych przeprowadzonych na samym produkcie.

Łukasz Kutrzeba, Agnieszka Czura

## 1. Przedmiot opinii

Przedmiotem niniejszej opinii jest przedstawienie kompleksowej analizy i oceny produktu marki Diosminum Complex, który wspiera mikrokrążenie żyłne oraz zmniejsza uczucie ciężkich nóg. Niniejsza opinia została sporządzona na podstawie audytu dokumentacji wytwarzania produktu, dostarczonej przez wytwórcę tj. Access Pharma sp. z o.o. z siedzibą w Krakowie, a także na podstawie wyników badań własnych Instytutu Jakości Jagiellońskiego Centrum Innowacji, przeprowadzonych na próbkach produktu dostarczonych przez wytwórcę. Analiza miała charakter oceny jakości samego produktu, jego bezpieczeństwa, a także poprawności przekazu treści komunikowanych do konsumenta poprzez informacje zawarte na opakowaniu produktu.

## 2. Produkt

Zasadniczo produkty oparte o diosminę, dostępne obecnie na rynku w Polsce można spotkać w dwóch formach przynależnych do kategorii: produktów leczniczych oraz suplementów diety. Należy zaznaczyć iż wynika to z faktu, iż Ustawa z Dnia 30 marca 2077 r. o zmianie ustawy - Prawo farmaceutyczne oraz o zmianie niektórych innych ustaw, wprowadziła zapis (Art. 9) iż produkty, które w dniu wejścia w życie niniejszej ustawy spełniały jednocześnie kryteria produktu leczniczego oraz kryteria innego rodzaju produktu określone odrębnymi przepisami, o których mowa w art. 3a ustawy zmienianej w art. 1, w brzmieniu nadanym niniejszą ustawą, mogą pozostawać w obrocie na dotychczasowych zasadach do dnia 31 grudnia 2009 r. Ponieważ stanowisko Europejskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Żywności, która odpowiada ze rejestracją suplementów diety, do dnia dzisiejszego nie wyraziła jednoznacznego stanowiska czy produkty oparte o diosminę mogą używać oświadczeń zdrowotnych czy nie, dopuszcza się w świetle w/w zapisów ustawy sprzedaż produktów zawierających diosminę w dwóch kategoriach jednocześnie, tj. produktów leczniczych, oraz suplementów diety.

Produkt marki Diosminum Complex jest suplementem diety w formie tabletek powlekanych, zawierającym w swoim składzie kompozycję trzech składników: diosminy, hesperydyny oraz wyciągu z kasztanowca. Diosmina i hesperydyna zostały zawarte w preparacie w postaci zmikronizowanej, co ma na celu zwiększenie przyswajalności tych substancji. Jest to produkt dla osób, które

## Diosminum Complex

jest Suplementem diety,  
który zawiera  
zmikronizowane  
flawonoidy: diosminę i  
hesperydynę oraz  
ekstrakt z kasztanowca.

chcą poprawić mikrokrążenie żyłne, zmniejszyć uczucie ciężkich nóg i utrzymać dobrą kondycję naczyń kończyn dolnych.

W założeniu produkt marki Diosminum Complex jest przeznaczony dla osób dorosłych, nie należy go stosować u dzieci i kobiet w okresie ciąży oraz matek karmiących. Rekomendowana przez producenta zalecana do spożycia dzienna porcja preparatu wynosi 1-2 tabletek dziennie w trakcie posiłku, popijając wodą.

Produkt oprócz wspomnianych substancji zawiera także substancje pomocnicze, takie jak stearynian magnezu i celuloza mikrokrystaliczna, które nie odbiegają od standardowo stosowanych i dopuszczonych do użytku w żywności substancji dodatkowych.

Sprzedaż produktu odbywa się w dwóch opakowaniach różniących się wielkością. Opakowanie większe, liczące 60 tabletek, zawiera cztery blistry po 15 tabletek umieszczone w tekturowym opakowaniu zewnętrznym. Opakowanie mniejsze, liczące 15 tabletek, zawiera jeden blister z 15 tabletkami umieszczony w tekturowym opakowaniu zewnętrznym. Preparat jest pozbawiony ulotki, ponieważ wszystkie niezbędne elementy i treść, przewidziane do umieszczenia w ulotce, są zawarte na opakowaniu zewnętrznym.

### 3. Ocena charakterystyki produktu

Skład chemiczny produktu marki Diosminum jest podzielony zasadniczo na grupę składników czynnych oraz na grupę substancji pomocniczych. Składniki czynne produktu są skupione w głównej mierze wokół dwóch flawonoidów, diosminy w ilości 450 mg oraz hesperydyny w ilości 50 mg, które stanowią grupę związków chemicznych naturalnie występujących m.in. w owocach cytrusowych. Ponadto preparat wzbogacony jest w trzecią substancję czynną jaką jest wyciąg z kasztanowca w ilości 30 mg, którego głównym składnikiem jest escyna.

Wchłanianie diosminy zależy od jej postaci farmaceutycznej. Preparaty zmikronizowane (MPFF – micronized purified flavonoid fraction) łatwiej rozpuszczają się w sokach trawiennych i lepiej wchłaniają się z przewodu pokarmowego.<sup>1, 2</sup> Proces mikronizacji - tj. rozdrobnienia cząstek diosminy z kryształów o wymiarach ok. 20 µm do ok. 2 µm w znaczący sposób ułatwia wchłanianie diosminy w jelitach. Badania porównujące wydalanie z moczem diosminy w postaci zmikronizowanej i niezmikronizowanej wskazują na przewagę postaci zmikronizowanej<sup>1-3</sup>. Skuteczność preparatów MPFF w leczeniu przewlekłej choroby żyłnej jest potwierdzona badaniami klinicznymi RELIEF (Reflux assessment and quality of life improved with micronized flavonoid), w których to oceniano wpływ stosowania MPFF zawierających 450 mg zmikronizowanej diosminy i 50 mg hesperydyny dwa razy dziennie przez 6 miesięcy na objawy i jakość życia pacjentów chorych na przewlekłą chorobę żylną. Literatura przedmiotu wskazuje, że preparaty zawierające MPFF stosowane np. w przewlekłej chorobie żyłnej powodują zwiększenie elastyczności żył<sup>1</sup>, wzrost napięcia ściany żyłnej<sup>2</sup> a także zmniejszają przepuszczalność naczyń włosowatych<sup>3</sup>. Preparaty zawierające diosminę przeciwdziałają stanowi zapalnemu<sup>4, 5</sup> oraz nasilają drenaż limfatyczny<sup>6, 7</sup> chroniąc mikrokrążenie. Działania te zmniejszają dolegliwości takie jak obrzęk, uczucie ciężkości, skurcze i bóle łydek, przyspieszenie gojenia się owrzodzeń żylnych oraz przynoszą poprawę jakości życia<sup>8-10</sup>.

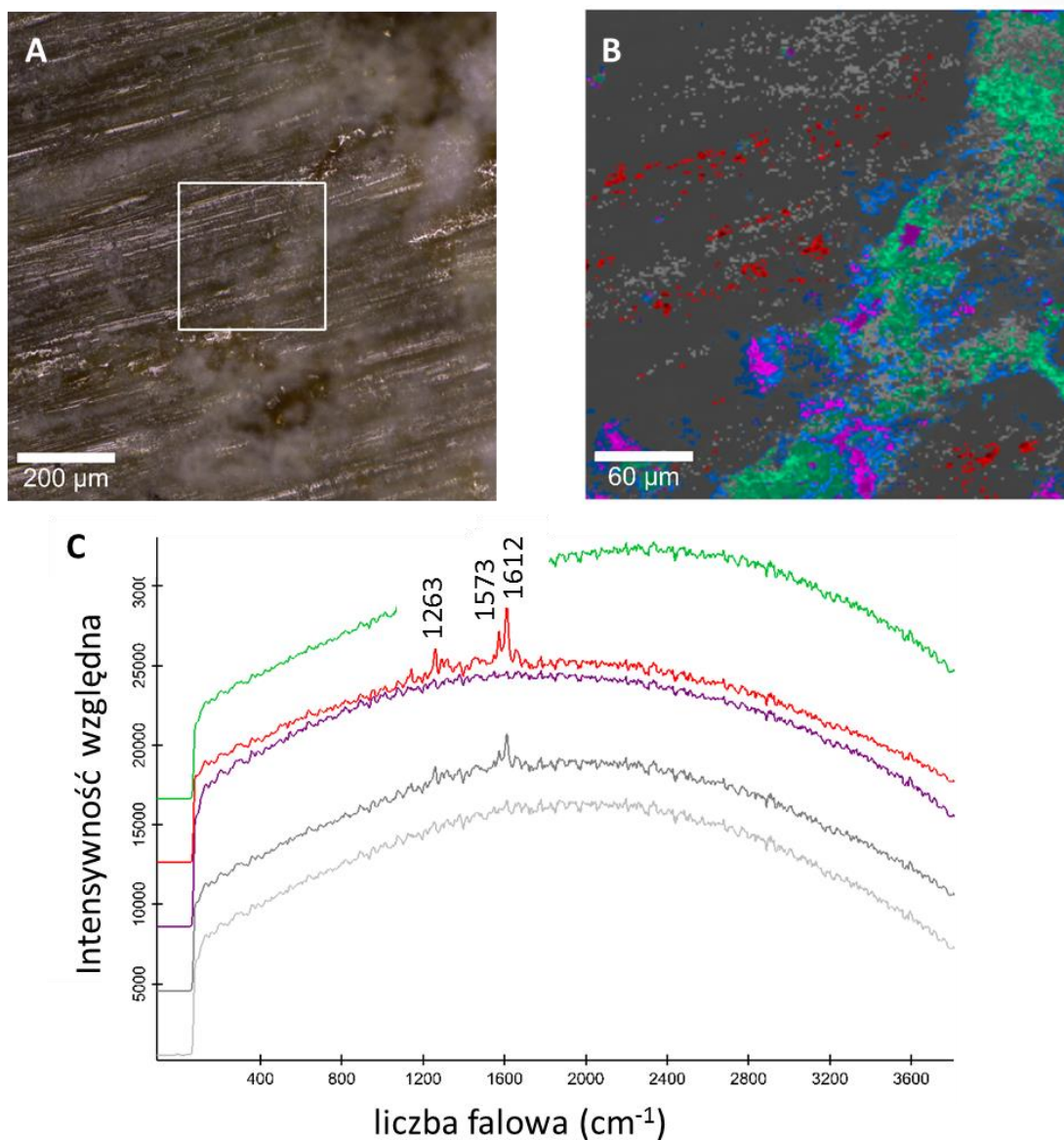
Farmakopea Polska podaje, iż Diosmina może być zanieczyszczona hesperydyną nawet do 5%. Hesperydyna, która jest substratem do syntezy diosminy, została uznana w Farmakopei

Polskiej tylko za zanieczyszczenie diosminy. Pożądanym by było, aby hesperydyna ulegała 100% konwersji w diosminę, jednak tak wydajna reakcja praktycznie nie występuje, stąd 5% zanieczyszczenie hesperydyną jest dopuszczalne<sup>11</sup>. W przypadku Diosminum Complex zawartość hesperydyny, stanowi 10 % mieszaniny dwóch substancji czynnych (50 mg), co w suplemencie diety jest wartością w zupełności dopuszczalną.

Wyciąg z kasztanowca *Aesculus hippocastanum* (Hippocastanaceae) to jeden z najlepiej poznanych roślinnych surowców leczniczych, który od dawna znany jest ze swoich właściwości uszczelniających i wzmacniających naczynia krwionośne. Za działanie preparatów zawierających wyciąg z kasztanowca odpowiada przede wszystkim zawarta w nich escyna, którą pozyskuje się wyłącznie z nasion kasztanowca. Substancja ta posiada właściwości zbliżone do diosminy i hesperydyny, poprawia elastyczność ścian naczyń krwionośnych, działa przeciwzapalnie, hamuje działanie hialuronidazy - enzymu, który rozkłada kwas hialuronowy – główne spoiwo ścian naczyń krwionośnych, dzięki czemu uszczelnia żyły i zapobiega pękaniu naczyń włosowatych. To z kolei zapobiega przenikaniu osocza do tkanek i obrzękom. Escyna bierze również udział w zapobieganiu żylakom, ponieważ zwiększa napięcie ścian żył, zmniejszając jednocześnie ich pojemność i nie dopuszczając do ich żylakowatego rozciągnięcia i deformacji. Escyna ma ponadto właściwości zmniejszające lepkość krwi, co usprawnia przepływ w naczyniach krwionośnych i może w pewnym stopniu zapobiegać zakrzepom żylnym (działa przeciwzakrzepowo)<sup>12-14</sup>.

#### **Ocena charakterystyki produktu w badaniach Instytut Jakości JCI**

Badania jakim został poddany produkt Diosminum Complex podczas kompleksowej analizy jakości przeprowadzonej przez Instytut Jakości JCI, skupiały się w głównej mierze na analizie jakościowej analizowanego produktu. Analiza produktu z wykorzystaniem konfokalnej mikroskopii ramanowskiej wykazała, iż obserwowana w widmach fluorescencja pochodzi od diosminy i hesperydyny, które są obecne w każdym punkcie w badanym obszarze tabletki. Na podstawie przeprowadzonych badań nie można z całą pewnością stwierdzić, iż w badanym obszarze tabletki występują obszary, w których występuje jedynie diosmina lub jedynie hesperydyna. Jednakże w każdym badanym punkcie jest obecna diosmina i/lub hesperydyna. Jednocześnie, nie stwierdzono pasma obecności escyny, co można tłumaczyć iż jest obecna w stężeniu poniżej czułości metody (Raman). W badanym obszarze tabletki udaje się wydzielić natomiast obszary, w których widma ramanowskie się zdecydowanie różnią. Na podstawie widm ramanowskich hesperydyny, uzyskanych z użyciem spektrometru FT-Raman stwierdzono, iż choć diosmina i hesperydyna występują w badanej tabletkie w każdym punkcie próbki, widoczne są obszary w których koncentracja diosminy jest znacznie większa. Tym samym stwierdzić należy, iż diosmina jest w tabletkie rozłożona równomiernie jednakże można wyznaczyć obszary, w których jej stężenie jest większe niż w pozostałych. W badanym obszarze tabletki, w obszarze o największej koncentracji diosminy, (zaznaczony na rysunku poniżej kolorem czerwonym) występuje ona w postaci skupisk o średnicy od kilku do kilkunastu mikrometrów, co jest w zgodzie z deklarowanym przez producenta komunikatem iż diosmina występuje w formulacji w postaci zmikronizowanej.



RYСУNEK 1. OBRAZ WIDZIALNY POWIERZCHNI TABLETKI Z ZAZNACZONYM OBSZAREM OBRAZOWANIA (OBIEKTYW 20X, A), OBRAZ OTRZYMANY W WYNIKU ZASTOSOWANIA ANALIZY SKUPIEŃ (B), WIDMA ŚREDNIE OTRZYMANYCH KLAS (C, KOLORY WIDM ODPOWIADAJĄ KOLOROM NA OBRAZIE B); WITEC ALPHA 300, LI

#### 4. Ocena przeznaczenia i warunków stosowania produktu

Produkty znajdujące się obecnie na rynku zawierające diosminę jako główny składnik aktywny produktu, są powszechnie stosowane dla utrzymania dobrej kondycji naczyń krwionośnych, głównie w krążeniu kończyn dolnych. Zasadniczo badania naukowe wykazują, iż podawanie diosminy w połączeniu z hesperydyną działa ochronnie na ściany naczyń krwionośnych. Mechanizm działania polega na hamowaniu enzymu hialuronidazy odpowiedzialnego m.in. za rozkład kwasu hialuronowego, głównego składnika śródbłonna



naczyń. Ponadto na przedłużaniu działania (autooksydacji) kwasu askorbowego (witaminy C), która chroni ścianki naczyń przed toksycznymi utleniaczami (okstadantami) oraz jest niezbędna dla produkcji kolagenu. Badania pokazują także, iż diosmina powoduje zwiększenie napięcia ścian naczyń krwionośnych (m.in. na skutek przedłużenia skurczu włókien mięśniowych ściany naczyń żylnych w odpowiedzi na noradrenalinę), co sprawia iż napięcie ścian naczyń krwionośnych się zwiększa (tzw. tonus żylny), a krążenie polepsza. Badania wykazały także, iż składniki preparatów opartych o diosminę i hesperydynę hamują patologiczną aktywację i adhezję leukocytów do ścian naczyń włosowatych, co zmniejsza nadmierną lepkość krwi. Diosmina działa przeciwzapalnie poprzez hamowanie wydzielania mediatorów reakcji zapalnej (prostaglandyny, wolne rodniki), a ponadto powstrzymuje wydzielania histaminy – substancji, która rozszerza naczynia żyłne i zwiększa ich przepuszczalność, czyli sprzyja powstawaniu obrzęków. Diosmina poprawia odpływ limfy, nasila drenaż limfatyczny, nasila ruchy (perystaltykę) naczyń chłonnych i przepływ limfy, chroni mikrokrążenie. Poprawiając przepływ limfy działa przeciwko obrzękom, zmniejsza obrzęki, uczucie ciężkości i zmęczenia nóg, pieczenie, dokuczliwy świąd i nocne kurcze.

Preparat Diosminum Complex jest skierowany do osób które w wyniku warunków wykonywanej pracy lub prowadzonego trybu życia, potrzebują utrzymać dobrą kondycję naczyń krwionośnych kończyn dolnych. Zastosowana w preparacie Diosminum Complex dawka oraz zasugerowana częstość przyjmowania ma szerokie uzasadnienie w literaturze. Badania pokazują, iż stosowanie dwóch dawek dziennie po ok 450 mg korzystniej wpływa na utrzymywanie się aktywnej formy związku w krwioobiegu, niż przyjmowanie pojedynczej dawki w ilości ok 1000 mg na dobę. Po podaniu drogą doustną preparatu zawierającego diosminę, przekształca się ona w formę aktywną - diosmentynę. Badania farmakokinetyczne pokazały, iż maksymalne stężenie diosmentyny w krwioobiegu osiągnane jest już po 1 h od momentu podania. Czas połowicznego rozpadu diosmentyny wynosi ok 31 h i jest spowodowany głównie poprzez jej dystrybucję w tkankach.<sup>15</sup>

Wchłanianie diosminy w organizmie zależy od jej postaci farmaceutycznej. Badania wykazały że postać zmikronizowana jest dużo lepiej rozpuszcza się z soku trawiennym i bardziej efektywnie wchłaniana do krwioobiegu niż postać niezmikronizowana. Wykazano eksperymentalnie, iż po 168 godzinach od podania diosminy zmikronizowanej, prawie 58% zostało wydalone z moczem, podczas gdy, forma niezmikronizowana dała wynik niecałych 33% w tych samych warunkach eksperymentu.<sup>2</sup> Biorąc pod uwagę powyższe, zastosowanie w preparacie Diosminum Complex dawki 2x450 mg/dobę w postaci zmikronizowanej jest adekwatnym podejściem.<sup>1</sup>

Kolejną kwestią poruszaną w literaturze, oprócz postaci farmaceutycznej, jest częstość i dawka podania preparatów zawierających diosminę jako substancję aktywną. Badania z udziałem pacjentów pokazują iż stosowanie jedynie w godzinach porannych jednej podwójnej dawki dobowej, może powodować nie wystarczającą skuteczność działania preparatu w godzinach wieczornych. Z tego względu można oczekiwać, iż podanie dwóch dawek po 450 mg diosminy, będzie miało korzystniejszy efekt z punktu widzenia farmakokinetyki i metabolizmu substancji, niż w pojedynczej dawce 1000 mg/dobę.<sup>16</sup>

## 5. Ocena sposobu zastosowanego przekazu i informacji dla konsumenta

Informacje potrzebne dla konsumenta Diosminum Complex są przejrzyste rozmieszczone na opakowaniu zewnętrznym preparatu, łatwe do znalezienia i zrozumienia. Opakowanie nie jest przeładowane informacjami, co nie zniechęca do czytania, a inteligentne ustawienie tekstu na opakowaniu wymaga wyłącznie odwracania pudełka do góry, aby zachować ciągłość czytanego tekstu. Opakowanie większe, 60 tabletkowe zawiera informacje o pochodzeniu diosminy i hesperydyny z cytrusów oraz dwa zdania na temat zastosowania preparatu, natomiast nie przedstawia właściwości dwóch substancji czynnych tj., że utrzymują poprawne funkcjonowanie naczyń krwionośnych, podczas gdy właściwości wyciągu z kasztanowca zostały opisane: „wykazuje właściwości antyoksydacyjne oraz działanie ochronne na naczynia kapilarne”.

Opakowanie większe, 60 tabletkowe zawiera o kilka zdań więcej niż opakowanie mniejsze, 15 tabletkowe. W przypadku traktowania opakowania mniejszego jako wersji podręcznej zakładamy, że konsument już zna preparat, więc informacje o właściwościach substancji wydają się zbędne, jednakże gdy konsument kupuje takie opakowanie na próbę to ilość informacji jest niewielka, zatem w przypadku opakowania mniejszego zasadne wydaje się skierowanie konsumenta np. na stronę internetową, na której znajdzie więcej szczegółowych informacji na temat preparatu. Preparaty konkurencyjne np. Venalex, Diosminal, Diosmin - Ethifarm oraz Detramax - Novascon Pharmaceuticals prezentują w ciekawy sposób swoje produkty na stronach internetowych, tłumaczą dobór substancji i wyróżniające je cechy, a także wyjaśniają problemy związane z chorobami żył i umieszczają dodatkowe porady związane z prawidłowym trybem życia przy tego typu schorzeniach. Przedstawione są również miejsca gdzie można zakupić preparat. Stworzenie profesjonalnej strony internetowej poświęconej Diosminum Complex i dbanie o jej aktualizację jest wartą rozważenia, dodatkową promocją preparatu.

Diosminum Complex jest produktem pozbawionym ulotki, ponieważ wszystkie niezbędne elementy i treść przewidziane do umieszczenia w ulotce są zawarte na opakowaniu zewnętrznym. Stanowi to duże udogodnienie dla konsumenta, ponieważ znika ryzyko zgubienia ulotki. Konsument przechowujący preparat w opakowaniu zewnętrznym posiada zawsze wszystkie potrzebne informacje w jednym miejscu.

Opakowanie większe, liczące 60 tabletek posiada tekturowe opakowanie zewnętrzne o wymiarach zbliżonych do produktów zawierających diosminę dostępnych na rynku, z kolei opakowanie mniejsze liczące 15 tabletek wyróżnia się swoim opakowaniem na tle pozostałych, z uwagi na zgrabnie dolegające do blistra, tekturowe opakowanie, które jest podręczne i doskonale nadaje się do zabrania preparatu ze sobą.

Preparat ma zastosowanie w leczeniu dolegliwości ze strony żyłnej, stąd trafny dobór ilustracji (światło naczynia żylnego z widocznymi erytrocytami) a także koloru, ponieważ krew żylna ma ciemniejszy kolor niż krew tętnicza. Oprócz białego tła i czarnej czcionki kolor szkarłatny występujący na ilustracji jest podobny do koloru samej tabletki co ułatwia skojarzenie tabletki z opakowaniem i zapamiętanie preparatu. Pomimo tego, że na tabletkie nie ma wytłoczonej nazwy, kolor pozostaje charakterystyczny dla preparatu i dla jego działania. W preparacie Detramax można odnaleźć podobne zestawienie kolorów oraz takie same dwa zdania związane z zastosowaniem preparatu jak w preparacie Diosminum Complex, więc mogą być one ze sobą mylone, jednak Detramax posiada beżowo - brązowy

kolor tabletek. Wielkość tabletek jest optymalna do połknięcia i wymiarami zbliżona do wielkości tabletek pozostałych preparatów diosminowych. Z uwagi na łączną zawartość substancji czynnych w ilości 530 mg (450 mg diosminy, 50 mg hesperydyny, 30 mg wyciągu z kasztanowca) w jednej tabletkie wielkość tabletek wydaje się uzasadniona.

Stanowisko Europejskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) w sprawie możliwości stosowania przez producentów preparatów zawierających w swoim składzie diosminę w kombinacji z hesperydyną oraz innymi dodatkami, wskazuje iż Agencja nie dopatrzyła się na razie wyraźnej korelacji pomiędzy stosowaniem preparatów opartych o diosminę, a następującymi oświadczeniami zdrowotnymi:

- Pomaga utrzymać dobre krążenie krwi żyłnej.
- Wspiera prawidłowe funkcjonowanie żył.
- Pomaga utrzymać prawidłowe krążenie żyłne w kończynach dolnych.
- Działa ochronnie w stanach zapalnych żył kończyn dolnych.
- Wspiera wytrzymałość naczyń krwionośnych kończyn dolnych.
- Utrzymuje fizjologiczny stan napięcia żył kończyn dolnych.
- Utrzymuje fizjologiczną przepuszczalność naczyń krwionośnych kończyn dolnych.

Oświadczenia zdrowotne mówiące o takiej korelacji są tymczasowo umieszczone na tzw. liście *pending* co oznacza iż do czasu zajęcia przez EFSA jednoznacznego stanowiska co do możliwości stosowania w/w oświadczenia zdrowotnego, producenci mogą go używać w celach marketingowych. Podobne stwierdzenia EFSA kieruje pod adresem Kasztana jadalnego, który występuje w produkcie Diosminum Complex w ilości 30 mg. Agencja nie dopatruje się korelacji pomiędzy spożyciem preparatów zawierających ekstrakt z Kasztanu jadalnego a właściwościami przeciwutleniającymi (antyoksydacyjnymi) spożywanych na jego bazie produktów.

Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1924/2006/WE z dnia 20 grudnia 2006 r. w sprawie oświadczeń żywieniowych i zdrowotnych dotyczących żywności, stosowane oświadczenia nie mogą być nieprawdziwe, niejednoznaczne lub wprowadzające konsumenta w błąd. Przytoczone powyżej dane literaturowe wskazują, iż badania nad produktami zawierającymi diosminę w swoim składzie mają potencjał do tego, aby działać korzystnie na układ krążenia, jednakże dokładne udowodnienie tego faktu wymaga dalszych, pogłębionych badań klinicznych.

## 6. Ocena końcowa produktu

Preparat marki Diosminum Complex doskonale wpisuje się w potrzebę rynku, gdzie suplementacja diety w składniki poprawiające funkcje krążeniowe, przynosi wymierny efekt dla osób prowadzących taki tryb życia, w którym funkcje te mogą zostać zaburzone. Preparat jest wykonany z najwyższą starannością, dbałością zarówno o stronę technologiczną, jak i informacyjną dla konsumenta. Opakowanie jak i przekazywane treści do konsumenta, są zgodne z obowiązującym prawem w Polsce i na terenie UE. Instytut Jakości JCI pozytywnie ocenia i rekomenduje produkt marki Diosminum Complex do otrzymania Znaku Jakości JCI, jako odzwierciedlenia jego pozytywnej opinii na temat produktu.



## Literatura:

1. Chudek, J. & Ziaja, D. The use of micronized diosmin preparations in the therapy of chronic venous disease: once or twice a day? *Polish Surgery* **13**, 132-135 (2011).
2. Garner, R.C. et al. Comparison of the absorption of micronized (Daflon 500 mg) and nonmicronized <sup>14</sup>C-diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and liquid scintillation counting. *J Pharm Sci* **91**, 32-40 (2002).
3. Lyseng-Williamson, K.A. & Perry, C.M. Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. *Drugs* **63**, 71-100 (2003).
4. Ibegbuna, V., Nicolaidis, A.N., Sowade, O., Leon, M. & Geroulakos, G. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. *ANGIOLOGY* **48**, 45-49 (1997).
5. Cospite, M. & Dominici, A. Double blind study of the pharmacodynamic and clinical activities of 5682 SE in venous insufficiency. Advantages of the new micronized form. *Int Angiol* **8**, 61-5 (1989).
6. Galley, P. & Thiollet, M. A double-blind, placebo-controlled trial of a new veno-active flavonoid fraction (S 5682) in the treatment of symptomatic capillary fragility. *Int Angiol* **12**, 69-72 (1993).
7. Takase, S., Lerond, L., Bergan, J.J. & Schmid-Schonbein, G.W. The inflammatory reaction during venous hypertension in the rat. *Microcirculation* **7**, 41-52 (2000).
8. Shoab, S.S., Porter, J.B., Scurr, J.H. & Coleridge-Smith, P.D. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease: a pilot study. *J Vasc Surg* **31**, 456-61 (2000).
9. Allegra, C., Bartolo, M., Carioti, B. & Cassiani, D. Microlymphography: Assessment of Daflon 500 mg Activity in Patients with Chronic Venous Insufficiency. *Lymphology* **31**, 12-16 (1998).
10. McHale, N.G. & Hollywood, M.A. Control of lymphatic pumping - Interest of Daflon-500 mg. *Phlebology* **9**, 23-25 (1994).
11. Farmakopea Polska (2011).
12. Sirtori, C.R. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacological Research* **44**, 183-193 (2001).
13. Pittler, M.H. & Ernst, E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* **11**, Cd003230 (2012).
14. Ottillinger, B. & Greeske, K. Rational therapy of chronic venous insufficiency - chances and limits of the therapeutic use of horse-chestnut seeds extract. *BMC Cardiovascular Disorders* **1**, 5 (2001).
15. Cova, D., De Angelis, L., Giavarini, F., Palladini, G. & Perego, R. Pharmacokinetics and metabolism of oral diosmin in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* **30**, 29-33 (1992).
16. Jantet, G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids. *Angiology* **53**, 245-56 (2002).

Kraków, dn. 22 kwietnia 2015 r.

Jagiellońskie Centrum Innowacji Sp. z o.o.  
Instytut Jakości JCI  
  
dr Łukasz Kutrzeba  
Dyrektor