

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: **A 758/2006**

(22) Anmeldetag: **03.05.2006**

(43) Veröffentlicht am: **15.11.2007**

(51) Int. Cl.⁸: **A61K 36/16** (2006.01),
A61K 36/70 (2006.01),
A61K 36/87 (2006.01),
A61K 31/353 (2006.01),
A61P 9/00 (2006.01)

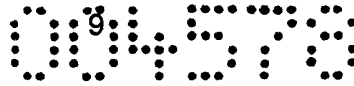
(73) Patentanmelder:

SCHERTLER INGRID MAG.
A-6923 LAUTERACH (AT)

(54) **VENENTHERAPEUTISCHE ZUBEREITUNG UND HERSTELLUNG DIESER ZUBEREITUNG**

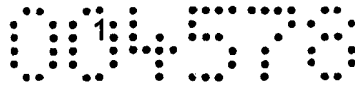
(57) Die Erfindung betrifft eine venentherapeutische Zubereitung zur topischen Applikation umfassend als Wirkstoffe pflanzliche Extrakte von *Gingko biloba*, *Hamamelis virginiana* und *Vitis vinifera* sowie zumindest ein Hydroxymethyl- und/oder Hydroxyethyl-Derivat von Rutin bzw. Rutosid, vorzugsweise Troxerutin oder Oxerutin sowie ein Verfahren zur Herstellung solcher Zubereitungen.

AT 503 520 A1 2007-11-15



Zusammenfassung:

Die Erfindung betrifft eine venentherapeutische Zubereitung zur topischen Applikation umfassend als Wirkstoffe pflanzliche Extrakte von *Gingko biloba*, *Hamamelis virginiana* und *Vitis vinifera* sowie zumindest ein Hydroxymethyl- und/oder Hydroxyethyl-Derivat von Rutin bzw. Rutosid, vorzugsweise Troxerutin oder Oxerutin sowie ein Verfahren zur Herstellung solcher Zubereitungen.



Die Erfindung betrifft eine therapeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1 sowie ein Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach Anspruch 4.

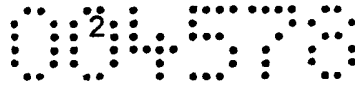
Es sind verschiedene Erkrankungen der Venen bekannt. Eine mögliche Erkrankung ist die Varikosis, bei der sich die Venen örtlich zu Krampfadern oder Varizen erweitern. Betroffen sind vor allem Venen des Unterschenkels und der Kniekehle, die an diesen Stellen erweitert hervortreten können. Diese Krampfadern sind einerseits kosmetisch störend, sie können aber auch Anzeichen für eine chronische venöse Insuffizienz sein. Weitere Erkrankungserscheinungen manifestieren sich in Form einer Thrombophlebitis. Es handelt sich dabei um eine begrenzte Entzündung der oberflächlichen Venen, einhergehend mit starken Schmerzen und Rötungen, sowie starken Schwellungen. Weiters kann beispielsweise auch eine Phlebothrombose, d.h. ein Blutgerinnsel in einer Vene auftreten. Eine weitere Venenerkrankung stellt die chronisch-venöse Insuffizienz (CVI) dar, bei der der venöse Abfluss des Blutes beeinträchtigt ist.

Venenerkrankungen bzw. Veränderungen sind, insbesondere in den Sommermonaten, sehr weit verbreitet. Auch während einer Schwangerschaft oder während mehrstündiger Reisen in sitzender Position, z.B. im Flugzeug oder in Bussen, treten derartige Venenveränderung auf.

Die Behandlung von Venenerkrankungen sollte sich am Stadium der Erkrankung orientieren. Anzustreben ist eine möglichst frühzeitige Beeinflussung der Situation, da sich bereits eingetretene Veränderungen des Gewebes, der Haut oder der Venenwände nicht mehr leicht rückgängig machen lassen. Neben einem Training der Wadenmuskulatur bzw. ausreichender Bewegung können Kompressionen in Form von Stützstrümpfen eingesetzt werden.

Weiters sind zahlreiche Venenpräparate bekannt, die die Venen abdichten und auf diese Weise Ödeme reduzieren sollen. Diese sollen auch den Venentonus erhöhen und lokale Entzündungsreaktionen an der Gefäßinnenwand reduzieren. Die membranabdichtenden bzw. das Gewebe abdichtenden, venentonisierenden, entzündungshemmenden Eigenschaften von derartigen Substanzen stehen dabei im Vordergrund.

Zum Einsatz als Venentherapeutikum oder Ödemprotektivum sind insbesondere verschiedene pflanzliche Extrakte, wie beispielsweise Ginkgo, Roskastaniensamenextrakt, Mäusedornwurzelstock, Rotes Weinlaub, Diosmin etc. bekannt, sowie auch gerinnungshemmende Substanzen wie Heparin, Heparinoide oder Hirudin. Diese Substanzen werden zumeist in Form von Salben, Cremes, Linimenten oder Gelen appliziert.



Es ist somit Aufgabe der Erfindung, ein besonders wirkungsvolles Kombinationspräparat zu schaffen, das gegenüber den bisherig bekannten Präparationen deutlich gesteigerte Wirkung aufweist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale des Anspruches 1 gelöst.

Die erfindungsgemäße Zubereitung zeigt in Vergleichsversuchen überraschenderweise eine gegenüber dem Einsatz von Einzelsubstanzen deutlich gesteigerte Wirkung.

Diese überraschende Wirkung basiert auf der vorteilhaften Synergistik bzw. dem vorteilhaften Zusammenwirken zwischen den vier enthaltenen Wirkstoffen. Auf diese Weise wird die venöse Durchblutung in vorteilhafterweise unterstützt. Die Symptome der chronischen Veneninsuffizienz sowie Beschwerden wie Krampfadern, Ödeme der Unterschenkel, Schmerzen, Kribbeln oder Jucken werden gemildert.

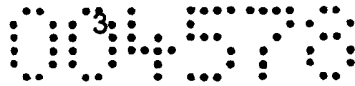
Die Thrombozytenaggregationshemmung ist ein wichtiger Faktor, der durch die kombinatorische Wirkung der Pflanzenextrakte ausgelöst wird. Durch die rasche Wirkungsentfaltung in den tieferliegenden Gewebebereichen verbessert sich auch die Energieproduktion in den Zellen.

Die vorteilhaften Konzentrationsangaben des Anspruches 2 gewährleisten eine optimale Wirksamkeit.

Besonders vorteilhafte Applikationsformen sind in den Merkmalen des Anspruches 3 beschrieben. Die galenische Zubereitung hat auf die Penetration des Arzneistoffes durch die Hautschichten einen positiven Einfluss. Darüber hinaus wird ein durch ein Gel hervorgerufener Kühlungseffekt sowie ein Massageeffekt, der durch das Einreiben, insbesondere von distal nach proximal, hervorgerufen wird, häufig als angenehm für die betroffene Person empfunden.

In Anspruch 4 ist ein Herstellungsverfahren einer vorteilhaften Zubereitung beschrieben. Durch die besondere Reihenfolge der Beimischung der einzelnen Wirkstoffe wird eine verbesserte Verteilung im Gel gewährleistet.

Die Merkmale des Anspruches 5 sowie 6 beschreiben vorteilhafte Einsatzgebiete bzw. Anwendungsschwerpunkte. Insbesondere die Reduzierung bzw. Aufhellung von teleangiectasia bzw. Besenreisern ist ein vorteilhaftes kosmetisches Anwendungsgebiet, da durch Sklerotherapie oder Laserbehandlung keine grundlegende Besserung eintritt.



Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung werden folgende Wirkstoffe eingesetzt:

INCI Name ¹⁾	CAS Nr.	EINECS Nr	chemische Bezeichnung
GINKGO BILOBA	90045-36-6	289-896-4	Ginkgo biloba, Extrakte und Derivate wie z.B. Tinkturen, Konzentrate, ätherische Öle, Terpene, Terpen-freie Fraktionen, Destillate etc. von Ginkgo biloba, Ginkgoaceae
HAMAMELIS VIRGINIANA	84969-19-5	283-637-9	Hamamelis virginiana, Extrakte und Derivate wie Z.B. Tinkturen, Konzentrate, ätherische Öle, Terpene, Terpen-freie Fraktionen, Destillate etc. von Hamamelis virginiana, Hamamelidaceae
VITIS VINIFERA	84929-27-1	284-511-6	Rotes Weinlauf, ²⁾ Extrakte und Derivate wie z.B. Tinkturen, Konzentrate, ätherische Öle, Terpene, Terpen-freie Fraktionen, Destillate etc. von Vitis vinifera, Vitaceae
TROXERUTIN	7085-55-4	230-389-4	Trihydroxyethylrutosid

¹⁾ International Nomenclature of Cosmetic Ingredients

Die Wirkstoffe werden in Form pflanzlicher Extrakte eingesetzt:

Extractum Ginkgo:

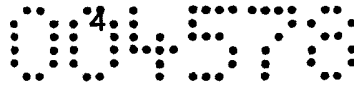
Botanische Bezeichnung: Ginkgo biloba L.
Botanische Familie: Ginkgoaceae
Verwendete Pflanzenteile: Blatt
Droge/Extraktverhältnis: 1:4
Extraktionsmittel: Propylenglykol 40%, Wasser 60%

Extractum Hamamelis:

Botanische Bezeichnung: Hamamelis virginiana L.
Botanische Familie: Hamamelidaceae
Verwendete Pflanzenteile: Blatt
Droge/Extraktverhältnis: 1:4
Extraktionsmittel: Propylenglykol 40%, Wasser 60%

Extractum Vitis vinifera:

Botanische Bezeichnung: Vitis vinifera L.
Botanische Familie: Vitaceae
Verwendete Pflanzenteile: Blatt



Droge/Extraktverhältnis:

1:4

Extraktionsmittel:

Propylenglykol 40%, Wasser 60%

Die Wirkungen der Einzelsubstanzen werden im folgenden näher beschrieben:

Ginkgo Extrakt:

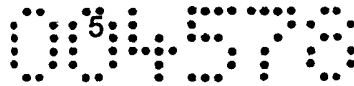
Es gilt als allgemein bekannt, dass mehrere Wirkstoffe der Ginkgo-Blätter die Fließeigenschaften des Blutes und damit die Durchblutung, wodurch unter anderem die roten Blutkörperchen leichter lebenswichtige Energiestoffe in alle Gewebe transportieren und Abfallstoffe beseitigen können. Ginkgo Extrakt wirkt als Thrombozytenhemmer und Radikalfänger und bewirkt eine Erhöhung der Beweglichkeit der roten Blutzellen und dadurch eine verbesserte Blutviskosität. Äußerlich angewendet ist Ginkgo eine sanfte Pflege für straffes Gewebe und geschmeidige Haut. Es konnte in einer Studie nachgewiesen werden, dass Ginkgo Extrakt lindernde Eigenschaften bei Kontaktdermatitis aufweist (Castelli D. et al., Contact Dermatitis 1988.38 (8) p. 123-6). Weiters wurde in einer österreichischen Studie Ginkgo auf sein allergenes Potential untersucht, aber es konnten keine Typ I Allergene im Ginkgo Extrakt nachgewiesen werden (Valenta R., et al., Wien, Klein. Wochenschr. 2001.113 (15-16) p. 580-7).

Hamamelis Extrakt:

Zubereitungen aus Hamamelis bzw. Virginischer Zaubernuss wirken adstringierend, blutstillend, entzündungshemmend und Juckreiz mildernd und werden bei leichten Hautverletzungen, Insektenstichen, Hämorrhoiden, Krampfadern, leichten entzündlichen Veränderungen von Haut und Schleimhaut sowie innerlich zur Behandlung von leichten Durchfallerkrankungen angewandt. Zahlreiche kosmetische Präparate sind in Österreich zugelassen (Hametum Salbe, Dr. Peithner; Mirfulan Salbe, Ratiopharm; Arnicot Creme, Metochem Pharma; Hauttonikum, Welede), In verschiedenen Studien konnte ein entzündungshemmender (Hughes-Formell B.J., et al., Skin Pharmacol, Appl. Skin Physiol, 2002.15(2)p. 125-32) und antiseptischer Effekt (Gloor M., et al. Forsch. Komplementarmed. Klass. Naturheilk. 2002 9(3) p. 153-9) von Hamamelis nachgewiesen werden.

Roter Weinlaubextrakt:

Die wichtigsten Wirkstoffe des roten Weinlaubextraktes sind die Flavonoide. Flavonoide haben eine entzündungshemmende Funktion und sind unter anderem für die Elastizität und Wanddicke (Kapillarabdichtung) der Blutgefäße verantwortlich. Sie steigern die oberflächliche Durchblutung, sind herzkranzgefäßerweiternd, blutstillend und



blutdrucksenkend. Auch die ödemprotektive Wirkung des Roten Weinlaubextraktes kann auf die Flavonoid-Fraktion zurückgeführt werden.

Troxerutin:

Der Rutinether Troxerutin wirkt unterstützend bei Venenschwäche, Varizen, Hämorrhoiden, Venenentzündungen und Ödemen unterschiedlichster Genese. Zur Gewinnung von Troxerutin wird Rutin chemisch zu Troxerutin umgewandelt. Damit wird eine verbesserte Gewebegängigkeit des Wirkstoffes erreicht.

Das folgende Beispiel beschreibt eine besonders wirkungsvolle Form der erfindungsgemäßen Zubereitung in Form eines hydrophilen Gels:

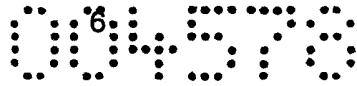
Die Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

Bestandteile	Menge [g]
Extr. Ginkgo	10
Extr. Hamamelis	3
Extr. Vitis vinifera	5
Troxerutin	1
Ethanol	15
Carbopol 980	1
Tromethamine (Trometamol)	0,6
Harnstoff	5
Isopropylpalmitat	5
Euxyl (Phenoxyethanol)	1
aqua dest.	100

Als Wirkstoffe sind Extr. Ginkgo, Extr. Hamamelis, Extr. Vitis vinifera sowie Troxerutin enthalten. Die weiteren Komponenten sind funktionelle Zusatzstoffe für die Herstellung des Gels. So wirkt Carbopol 980 (Carbomer) [9007-20-9] bzw. [9003-01-4] als Gelbildner, Tromethamine [77-86-1] als Base, Harnstoff [57-13-6] als Feuchthaltemittel, Isopropylpalmitat [142-91-6] als Spreitungsförderer sowie Euxyl [122-99-6] als Konservierungsmittel.

Die beispielhafte Zubereitung wird nach folgendem Verfahren hergestellt:

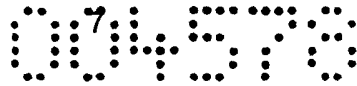
Nach einer qualitativen Eingangskontrolle werden die Rohstoffe eingewogen. Den Gelbildner Carbopol lässt man mit Wasser vorquellen, bevor zur Neutralisation die Base Trometamol zugegeben wird. Harnstoff und Troxerutin werden in Alkohol suspendiert und diese Suspension wird anschließend in das Gel eingearbeitet. Die restlichen Rohstoffe



Extr. Ginkgo, Extr. Hamamelis, Extr. Vitis vinifera, Isopropylpalmitat und Euxyl werden nacheinander in das Gel eingerührt. Anschließend wird das Gel in Plastik-Tuben abgefüllt und die Tuben werden versiegelt.

Die beispielhafte Zubereitung wird mehrmals täglich, bis zu 4 Mal, auf die Beine aufgetragen. Bei Kontakt mit Schleimhäuten der Augen oder des Mundes soll das Gel mit ausreichend Wasser abgespült werden.

Auch andere Applikationsformen sind denkbar, wie beispielsweise in Form einer Salbe, einer Creme, einer Lösung etc.



Patentansprüche:

1. Venentherapeutische Zubereitung zur topischen Applikation umfassend als Wirkstoffe pflanzliche Extrakte von

- *Gingko biloba*
- *Hamamelis virginiana* und
- *Vitis vinifera*

sowie zumindest ein Hydroxymethyl- und/oder Hydroxyethyl-Derivat von Rutin bzw. Rutosid, vorzugsweise Troxerutin oder Oxerutin.

2. Zubereitung nach Anspruch 1 enthaltend

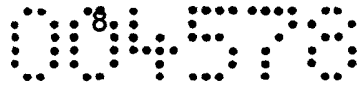
- 0,2-50 Gew%, vorzugsweise 0,5-30 Gew%, insbesondere 4-10 Gew%, Extrakt von *Gingko biloba*
- 0,5-15 Gew%, vorzugsweise 1-7 Gew%, insbesondere 1,5-4 Gew%, Extrakt von *Hamamelis virginiana*
- 0,2-45 Gew%, vorzugsweise 0,5-30 Gew%, insbesondere 1,5-5 Gew%, Extrakt von *Vitis vinifera*
- 0,2-35 Gew%, vorzugsweise 0,4-20 Gew%, insbesondere 0,6-2 Gew%, Extrakt des Rutinderivats, insbesondere Troxerutin,

bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2 in Form eines, insbesondere hydrophilen, Gels, einer flüssigen Zubereitung als Spray oder Tinktur oder einer Salbe oder Creme.

4. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Form eines Gels, wobei in einem ersten Schritt ein Grundgel, insbesondere aus, gegebenenfalls neutralisiertem, Carbopol, gebildet wird, anschließend, gegebenenfalls unter Zugabe von Harnstoff, zumindest ein Hydroxymethyl- und/oder Hydroxyethyl-Derivat von Rutin bzw. Rutosid, vorzugsweise Troxerutin oder Oxerutin, in das Gel eingearbeitet wird und dann die weiteren Wirkstoffe *Gingko biloba*, *Hamamelis virginiana*, *Vitis vinifera* sowie gegebenenfalls, weitere Hilfsstoffe wie Spreitungsförderer, Konservierungsmittel etc., zugegeben werden.

5. Verwendung einer Kombination von Wirkstoffen aus *Gingko Biloba*, *Hamamelis virginiana*, *Vitis Vinifera* sowie eines Hydroxymethyl- und/oder Hydroxyethyl-Rutinderivats, insbesondere Troxerutin, insbesondere in einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, zur Herstellung eines Venentherapeutikums zur topischen



Behandlung von venösen Gefäßerkrankungen, wie z.B. Varizen, chronisch venöser Leiden und dgl.

6. Verwendung einer Kombination von Wirkstoffen aus Gingko Biloba, Hamamelis Virginiana, Vitis Vinifera sowie eines Hydroxymethyl- und/oder Hydroxyethyl-Rutinderivats, insbesondere Troxerutin, insbesondere in einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, zur Herstellung eines Kosmetikums, insbesondere zur Reduzierung bzw. Aufhellung von teleangiectasia bzw. Besenreisern.

Klassifikation des Anmeldegegenstands gemäß IPC ⁸ : A61K 36/16 (2006.01); A61K 36/70 (2006.01); A61K 36/87 (2006.01); A61K 31/353 (2006.01); A61P 9/00 (2006.01)		
Klassifikation des Anmeldegegenstands gemäß ECLA: A61K36/16; A61K36/70; A61K36/87; A61K31/353		
Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation): A61K		
Konsultierte Online-Datenbank: WPI, EPODOC, TXTE, TXTG, medline, HCAplus		
Dieser Recherchenbericht wurde zu den am 3. Mai 2006 eingereichten Ansprüchen 1-6 erstellt.		
Kategorie ¹⁾	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	US 2004/0087516 A1 (ROSENBLOOM) 6. Mai 2004 (06.05.2004) <i>gesamtes Dokument</i>	1-6
	--	
X	EP 1550450 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 6. Juli 2005 (06.07.2005) <i>gesamtes Dokument, insbes. die Absätze [0027]-[0028]; Ansprüche</i>	1-6
	--	
X	WO 1999/048386 A1 (STÜCKLER F.) 30. September 1999 (30.09.1999) <i>Seite 15, Zeile 31-Seite 16, Zeile 4; Ansprüche 1,7</i>	1-4
	--	
X	WO 2001/021608 A2 (VERENIGING VOOR CHRISTELIJK WETENSCHAPPELIJK ONDERWIJS) 29. März 2001 (29.03.2001) <i>Ansprüche</i>	1-6
	--	
X	EP 1661602 A2 (HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN) 31. Mai 2006 (31.05.2006) <i>Absätze [0078]-[0080],[0135]-[0138],[0145]-[0147]; Ansprüche 1,14,16</i>	1-4
	--	
Datum der Beendigung der Recherche: 18. Jänner 2007		<input checked="" type="checkbox"/> Fortsetzung siehe Folgeblatt Prüfer(in): Dr. KRENN
¹⁾ Kategorien der angeführten Dokumente: X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: der Anmeldegegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden. Y Veröffentlichung von Bedeutung: der Anmeldegegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist. A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert. P Dokument, das von Bedeutung ist (Kategorien X oder Y), jedoch nach dem Prioritätstag der Anmeldung veröffentlicht wurde. E Dokument, das von besonderer Bedeutung ist (Kategorie X), aus dem ein älteres Recht hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen). & Veröffentlichung, die Mitglied der selben Patentfamilie ist.		

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
A	DE 3038198 A1 (ROUSSEL-UCLAF) 7. Mai 1981 (07.05.1981) <i>gesamtes Dokument</i>	1-6
A	--- CN 1520814 A (JIANGSU KANION PHARM CO LTD) 18. August 2004 (18.08.2004) <i>Abstract (Acc.No.: 2004-797027 (WPI))</i>	1-6
A	--- FR 2849777 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT S.A.) 16. Juli 2004 (16.07.2004) <i>gesamtes Dokument</i>	1-6
A	--- WO 2000/035933 A1 (LABORATOIRES NEGMA) 22. Juni 2000 (22.06.2000) <i>gesamtes Dokument</i>	1-6
