



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0412365-4 B1

(22) Data do Depósito: 06/07/2004

(45) Data de Concessão: 22/11/2016



(54) Título: COMBINAÇÕES DE AGENTES VASOATIVOS, USO NO CAMPO FARMACÊUTICO DAS MESMAS E COSMÉTICO E FORMULAÇÕES CONTENDO AS MESMAS

(51) Int.Cl.: A61K 31/37; A61K 35/78; A61K 31/70; A61K 31/7048; A61K 8/97; A61Q 19/06; A61P 17/00; A61K 36/16

(30) Prioridade Unionista: 11/07/2003 IT MI2003 A 001427

(73) Titular(es): INDENA S.P.A

(72) Inventor(es): EZIO BOMBARDELLI, Químico(a)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMBINAÇÕES DE AGENTES VASOATIVOS, USO NO CAMPO FARMACÊUTICO DAS MESMAS E COSMÉTICO E FORMULAÇÕES CONTENDO AS MESMAS**".

5 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a combinações de substâncias vasoativas que agem no nível venoso ou arterial com inibidores de fosfodiesterase, incluindo c-GMP fosfodiesterase V.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 A visnadina é uma cumarina encontrada principalmente nas sementes de *Ammi visnaga*, uma planta tradicionalmente usada para tratar distúrbios anginóides. O composto tem sido usado no campo farmacêutico como um dilatador coronário.

15 Foi também demonstrado que este composto, quando aplicado topicamente, tem uma forte ação vasocinética sobre as artérias pré-capilares e arteríolas, e aumenta o fluxo sanguíneo e perfusão de tecido (EP 0418806). O fornecimento de sangue ao tecido envolve melhor nutrição e a eliminação de refugo metabólico, com benefícios conseqüentes para a área tratada. A visnadina também tem uma atividade antifosfodiesterase.

20 Esculosídeo, um glicosídeo de cumarina presente em muitas plantas, tal como *Aesculus hippocastanum*, *Fraxinus communis*, etc., possui uma ação vasocinética e atividade venotrópica em ambos níveis venoso e arterial.

25 Icarin e seus derivados, que possuem atividade sobre a c-GMP fosfodiesterase V, são ativadores úteis da microcirculação em certas áreas.

Amentoflavona é uma biflavona presente em quantidades modestas em várias plantas, tal como *Gingko biloba*, *Brakeringea zanguebarica* e *Taxus sp.*

30 As saponinas de castanha de cavalo ou *Centella asiática* agem no sistema venoso e linfático, onde elas realizam uma ação antiedematosa que facilita a drenagem do linfo.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A invenção refere-se a composições farmacêuticas, dietéticas, cosméticas ou nutracêuticas compreendendo:

- visnadina ou esculosídeo;
- 5 - pelo menos um composto selecionado de icarin ou seus derivados dos mesmos ou extratos contendo-a, flavonas diméricas de *Ginkgo biloba* na forma livre ou complexadas com fosfolípidos e amentoflavona;
- pelo menos um composto selecionado de escina, escina beta-sitosterol complexada com fosfolípidos, sericosídeo, sericosídeo complexado com fosfolípidos ou extrato de *Centella asiatica* na forma livre ou complexada com fosfolípidos.
- 10

A combinação de substâncias vasoativas de acordo com a invenção, que agem simultaneamente no nível arterial e venoso e sobre a drenagem do linfo, reduz o edema de estase, que é um dos primeiros sintomas de insuficiência venosa crônica, com conseqüências patológicas variando de celulite a úlceras crurais de várias etiologias. Os sinais de atenção de deficiência circulatória dos membros inferiores incluem temperatura da pele abaixo do normal, uma sensação de peso nas pernas e síndromes de acroasfixia com dor periférica. Várias tentativas foram feitas para tratar esses sintomas, mas com sucesso modesto.

- 15
- 20

Foi agora surpreendentemente verificado que as formulações de acordo com a invenção, contendo compostos com diferentes mecanismos de ação, previnem a degeneração vascular e de tecido periférica.

O caso mais comum é celulite ou paniculopatia degenerativa. Antes da formação de nódulos fibrosos doloridos ou depósitos de gordura devido à degeneração dos adipócitos, a celulite é causada por infiltração de fluidos e proteína nos espaços perivasculares como um resultado de insuficiência venosa. O edema resultante, devido à compressão mecânica, reduz a circulação livre da corrente sanguínea arterial. Sob essas circunstâncias, os adipócitos acumulam gordura, ficam grandes e tomam espaço de outras células. Tratamento com formulações anticelulite deve começar neste ponto se o sucesso máximo tiver que ser atingido. A associação de acordo com a

- 25
- 30

invenção permite que a condição seja tratada no estágio pré-patológico, a fim de prevenir que ela progrida para dano periférico. As mesmas formulações podem ser também usadas com sucesso mesmo quando o distúrbio tiver ficado crônico, para eliminar a sensação de dor e reduzir massas adiposas indesejadas com tratamentos a longo prazo, por meio de estimulação de lipase induzida por persistência de nucleotídeos cíclicos nos tecidos.

Derivados de icarin que podem ser usados de acordo com a invenção como uma alternativa para icarin incluem 7-hidroxietyl-icarin, 7-etilamino-icarin, 7-aminoetyl-icarin, 7-hidroxietyl-3-O-ramnosil-icarin, 7-aminoetyl-3-ramnosil-icarin, 8-dihidro-icarin e glicosídeos em 7 dos mesmos e 3, e 7-hidroxietyl-7-desgluco-icarin.

As composições de acordo com a invenção contêm de preferência visnadina.

As composições de acordo com a invenção têm tipicamente as faixas de concentração em peso que seguem:

- visnadina ou esculosídeo: 0,05-2%;
- dímeros de amentoflavona ou *Gingko biloba* na forma livre ou complexada com fosfolipídeos: 0,1-1%;
- icarin ou derivados dos mesmos ou extratos contendo-a: 0,1-1%;
- pelo menos um composto selecionado dentre outros escina, escina beta-sitosterol complexada com fosfolipídeos, sericosídeo, sericosídeo complexado com fosfolipídeos ou extrato de *Centella asiatica*, na forma livre ou complexada com fosfolipídeos: 0,5%-2%.

Esses compostos podem ser incorporados às formulações farmacêuticas ou cosméticas mais comuns, tal como emulsões óleo-em-água e água-em-óleo, adequadamente carregados por excipientes, tensoativos e solubilizantes.

Além disso, os produtos podem ser formulados na forma de creme, leite e gel para tratamento de áreas grandes da pele.

Os exemplos que seguem ilustram a invenção em detalhes.

EXEMPLO 1 – Formulação em gel

	Visnadina	0,25 g
	7-hidroxietyl-7-desgluco-icarin	0,35 g
	Amentoflavona	0,25 g
5	Escina	1,00 g
	Lecitina	20,00 g
	Colesterol	0,50 g
	Etanol	8,00 g
	Butilhidróxi tolueno	0,01 g
10	Imidazolino uréia	0,30 g
	Hidroxipropil-metilcelulose	2,00 g
	Água	q.s. para 100 g

EXEMPLO 2 – Formulação em gel

	Esculosídeo	1,00 g
15	Icarin	0,35 g
	Amentoflavona	0,25 g
	Escina	1,00 g
	Lecitina	20,00 g
	Colesterol	0,50 g
20	Etanol	8,00 g
	Butilidroxí tolueno	0,01 g
	Imidazolino uréia	0,30 g
	Hidroxipropil-metilcelulose	2,00 g
	Água	q.s. para 100 g

25 EXEMPLO 3 – Formulação em gel

	Visnadina	0,25 g
	7-hidroxietyl-7-desgluco-icarin	0,35 g
	Dímeros de <i>Gingko biloba</i> complexados com fosfolípídeos	0,25 g
30	Escina beta-sitosterol complexada com fosfolípídeos	1,00 g
	Lecitina	20,00 g

	Colesterol	0,50 g
	Etanol	8,00 g
	Butilhidroxi tolueno	0,01 g
	Imidazolino uréia	0,30 g
5	Hidroxipropil-metilcelulose	2,00 g
	Água	q.s. para 100 g

EXEMPLO 4 – Formulação em gel

	Esculosídeo	0,25 g
	7-hidroxietil-7-desgluco-icarin	0,35 g
10	Amentoflavona	0,25 g
	Sericosídeo	1,00 g
	Lecitina	20,00 g
	Colesterol	0,50 g
	Etanol	8,00 g
15	Butilidroxi tolueno	0,01 g
	Imidazolino uréia	0,30 g
	Hidroxipropil-metilcelulose	2,00 g
	Água	q.s. para 100 g

EXEMPLO 5 – Formulação em gel

20	Visnadina	0,3 g
	Amentoflavona	0,4 g
	Extrato de <i>Centella asiatica</i>	1,0 g
	Lecitina	20,00 g
	Colesterol	0,50 g
25	Etanol	8,00 g
	Butilidroxi tolueno	0,01 g
	Imidazolino uréia	0,30 g
	Hidroxipropil-metilcelulose	2,00 g
	Água	q.b. para 100 g

REIVINDICAÇÕES

1. Composições farmacêuticas, cosméticas, dietéticas ou nutracêuticas, caracterizadas pelo fato de que compreendem:

- visnadina;
- amentoflavona;
- *Centella asiatica* na forma livre ou complexada com fosfolipídeos.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que apresenta as faixas de concentração em peso que seguem:

- visnadina: 0,05-2%
- amentoflavona: 0,1-1%;
- *Centella asiatica* na forma livre ou complexada com fosfolipídeos: 0,5%-2%.

3. Composições de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizadas pelo fato de que estão na forma de cremes, géis, loções, leite.

4. Uso de uma combinação de:

- visnadina;
- amentoflavona;
- *Centella asiática* na forma livre ou complexado com fosfolipídeos para a preparação de uma composição para o tratamento de paniculopatia.