



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101989900086615
Data Deposito	27/10/1989
Data Pubblicazione	27/04/1991

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONI PER LA RIDUZIONE DEI DEPOSITI DI GRASSO SUPERFLUO A BASE DI PRINCIPI ATTIVI DI ORIGINE VEGETALE AD ATTIVITA' AGONISTA DELL'ADENILATO CICLASI O/E AD ATTIVITA' ANTIFOSFODIESTERASICA

STAMPA

Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

2911 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

FM/ar "COMPOSIZIONI PER LA RIDUZIONE DEI DEPOSITI DI GRASSO SUPERFLUO A BASE
DI PRINCIPI ATTIVI DI ORIGINE VEGETALE AD ATTIVITA' AGONISTA
DELL'ADENILATO CICLASI O/E AD ATTIVITA' ANTIFOSFODIESTERASICA"

a nome: INDENA S.p.A.

a : Via Ripamonti, 99 - Milano

di nazionalità italiana ed elettivamente domiciliata a tutti gli effetti
di legge presso i mandatarî Signori Giuseppe Bianchetti ed altri (vedi
lettera d'incarico) dello Studio Consulenza Brevettuale S.r.l., - Via
Rossini, 8 - Milano.

Inventore designato: Ezio Bombardelli

Depositata il 27 ottobre 1989 al n. 22174 A/89

RIASSUNTO

Si descrivono composizioni farmaceutiche o cosmetiche utili per il
trattamento di depositi di grasso superfluo contenenti principi attivi
di origine vegetale ad attività agonista dell'adenilato ciclasì e/o
antifosfodiesterasica.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

La presente invenzione ha per oggetto composizioni per il
trattamento dei depositi di grasso superfluo nell'uomo.

Più particolarmente, la presente invenzione ha per oggetto
composizioni contenenti (a) principi attivi di origine vegetale ad
attività agonista dell'adenilato ciclasì oppure (b) principi attivi di

origine vegetale ad attività antifosfodiesterasica o una combinazione dei due tipi di estratti (a) e (b).

L'obesità è un problema che affligge una percentuale notevole e crescente della popolazione occidentale. La riduzione di peso nei soggetti obesi può essere ottenuta per trattamento farmacologico o con particolari diete terapeutiche: tuttavia, in entrambi i casi, la riduzione più o meno drastica di peso non sempre porta a risultati soddisfacenti dal punto di vista estetico perchè molto spesso i depositi di grasso di alcune zone del corpo (in particolare coscie, glutei, fianchi e ginocchia) rimangono inalterati, provocando sgradevoli sproporzioni fisiche con conseguente imbarazzo psicologico nel paziente.

Il problema dei depositi di grasso superfluo, inoltre, affligge anche una certa porzione della popolazione femminile adulta costituzionalmente normopeso.

Nella maggior parte dei casi, le preparazioni farmaceutiche o cosmetiche per la riduzione dei depositi di grasso superfluo finora in commercio non consentono di ottenere i risultati auspicati.

Si è ora sorprendentemente trovato che composizioni contenenti principi attivi di origine vegetale ad azione agonista dell'adenilato ciclasi, e/o principi attivi di origine vegetale ad azione antifosfodiesterasica, favoriscono e accelerano la riduzione dei depositi di grasso superfluo localizzati nelle aree sopra citate, ottenendo così significativi vantaggi nell'eliminazione di inestetismi fisiologici o legati a riduzione forzata di peso.

Tra i principi attivi di origine vegetale ad attività agonista

dell'adenilato ciclasi, si possono impiegare estratti ottenibili da piante appartenenti alla famiglia delle Convolvulaceae, come Ipomea hederacea, Ipomea parassitica, Ipomea batata, etc., o appartenenti alla famiglia delle Labiatae come Salvia officinalis, Salvia melitiorrhiza o Rosmarinus officinalis. Per quanto concerne l'attività antifosfodiesterasica, si sono dimostrati utili estratti o singoli prodotti puri isolati da piante contenenti flavoni dimeri derivati dallo scheletro dell'apigenina; fra queste, come fonti di principi attivi possono essere usate Ginkgo biloba, Sequoia sempervirens, Taxus bacata, Selaginella rupestris e, in linea di massima, composti flavonici dimeri a scheletro amentoflavonico. Gli estratti di queste piante o particolari frazioni delle stesse possono essere usati da soli o in miscela in differenti rapporti con i sopra ricordati agonisti dell'adenilato ciclasi o con altri principi attivi già usati per scopi simili, quali gli isomeri della yoinbina (brevetto U.S. 4.525.359).

E' particolarmente preferito l'impiego di dimeri dell'apigenina o relativi derivati quali amentoflavone, bilobetina, sciadopitisina, ginkgonetina ecc., o flavoni dimeri di analogo scheletro. Come è ben noto l'amentoflavone é un potente inibitore delle fosfodiesterasi e altri dimeri di questo scheletro hanno dimostrato analoga attività. E' stato sorprendentemente trovato che la combinazione di questi flavoni in forma pura, o degli estratti che li contengono, con agonisti dell'adenilato ciclasi può ridurre drasticamente i depositi di grasso quando applicati topicamente su aree dove vi è accumulo di grassi. Particolarmente attivi come agonisti dell'adenilato ciclasi sono gli

estratti di *Ipomea* sp. o delle *Labiatae*, più sopra citati.

L'attività agonista sull'adenilato ciclastasi degli estratti di *Ipomea hederacea*, *Ipomea batata*, *Ipomea parassitica*, *Salvia officinalis*, *Salvia melitiorrhiza* è riportata nella tabella I.

TABELLA 1

Attività adenilato ciclastica di vari estratti grezzi su omogenati di cuore bovino (pmoli cAMP/mg proteina/min)

SOSTANZE	mg/ml	ATTIVITA'
Controlli	//	22.83± 2.85
Forskolina	100 µM/ml	113.04± 6.47
<i>Salvia melitiorrhiza</i>	4	80.42± 7.42
	8	92.34± 6.34
<i>Ipomea hederacea</i>	4	45.02± 1.77
	8	46.64± 1.56
<i>Ipomea parassitica</i>	4	48.20± 1.80
	8	71.60± 2.61
<i>Ipomea batata</i>	4	64.41± 4.56
	8	61.61± 6.30

La determinazione dell'attività adenilato ciclastica di questi estratti è stata determinata secondo il metodo di Kurokawa et al. (Biochim. Biophys. Acta 583,467,1979) usando omogenati di cervello, di

cuore o cellule tumorali. La determinazione dell'attività adenilato ciclasica è stata valutata misurando la formazione di (3H)c-AMP a partire da (3H)ATP. Il rapporto di attività viene espresso come percentuale di attività del campione verso il valore basale. Come sostanza di riferimento è stata impiegata la Forskolina che è un noto agonista dell'adenilato ciclasi. La determinazione dell'attività antifosfodiesterasica viene effettuata secondo il metodo di Beretz et al. (Experientia, 34,1054,1977). Il metodo consiste nella misura del (3H) c-AMP risultante dall'incubazione di (3H) c-AMP con preparazioni fosfodiesterasiche in presenza di un eccesso di nucleotide. Una resina a scambio ionico è utilizzata per la rimozione dell'eccesso di substrato. L'inibizione della fosfodiesterasi da parte dei flavonoidi è stata studiata in esperimenti nei quali la concentrazione del principio attivo è stata variata mentre la concentrazione del c-AMP è stata mantenuta costante a 1 µg. La I_{c-50} (concentrazione del flavonoide che dà una inibizione del 50% di demolizione del c-AMP) è stata calcolata per interpolazione di due valori dell'inibizione compresi fra il 35-75% verso il logaritmo della dose del flavonoide aggiunto. I valori di I_{c-50} dei più importanti flavonoidi dimeri sono riportati nella successiva Tabella II.

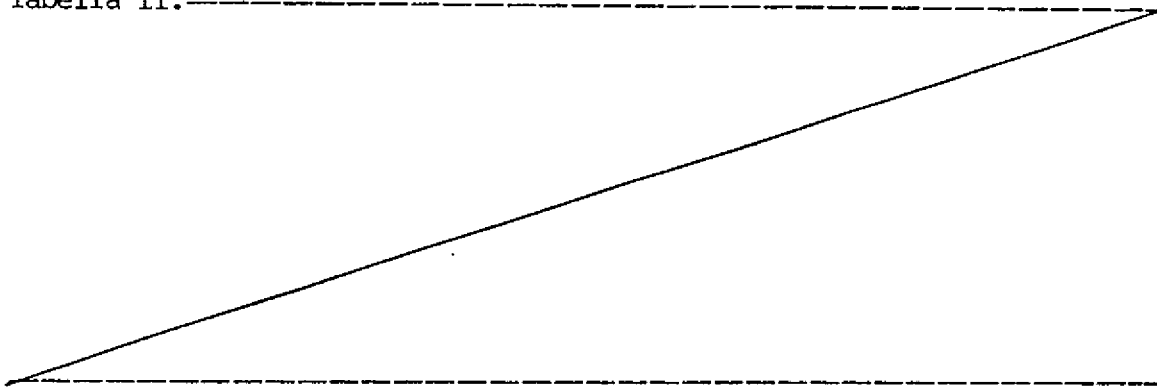


TABELLA II

Inibizione di fosfodiesterasi AMP ciclico e GMP ciclico
da polmone bovino da parte di flavonoidi e
di sostanze di riferimento

I_{50}		
Sostanza	AMP ciclico	GMP ciclico
Amentoflavone	0.65	0.58
Ginkgonetina	0.88	0.49
Ginkgo/Flav.	2.46	1.85
Papaverina	5.00	12.44
CromoglicatoNa	2000	235

I saggi furono effettuati con $1 \mu\text{M}$ di substrato, I_{50} fu calcolata come descritto nel testo.

Nel trattamento di regioni corporee con evidente inestetismo particolarmente interessanti sono risultate le associazioni di estratti idroalcolici di Ipomea hederacea con la frazione flavonoidica dimera isolata da Ginkgo biloba o estratti di Salvia melitiorrhiza o Selaginella rupestris. Per ridurre depositi di grasso il trattamento terapeutico con i sopra citati estratti deve essere continuato per alcuni giorni o settimane a seconda della serietà dell'inestetismo.

I dosaggi degli estratti o di composti o di principi puri aventi attività agonista sull'adenilato ciclasi o sulle fosfodiesterasi o

azione alfa 2-bloccante, come è il caso dell'alfa-yoimbina, possono variare fra 0,1 mg e 200 mg; questi prodotti in forma di estratti o di costituenti puri possono essere incorporati in formulazioni contenenti i normali eccipienti, quali quelli riportati su Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Hack Pub. Co., N.Y., USA.

Fra gli eccipienti di particolare importanza si sono dimostrati i fosfolipidi naturali o sintetici che incrementano l'assorbimento dei principi attivi attraverso la pelle. La posologia giornaliera dipende dalle condizioni dei pazienti e dalla serietà della patologia; in linea di massima saranno sufficienti due o più somministrazioni per giorno. Normalmente un ciclo completo di terapia, in combinazione con una dieta appropriata, richiede un trattamento da 10 a 180 giorni.

I principi attivi della composizione dell'invenzione sono preparati per estrazione del materiale vegetale con alcoli o chetoni alifatici impiegati da soli o in miscela con acqua oppure, quando i principi attivi sono lipofili, con idrocarburi aromatici e/o alifatici o con etile acetato. Gli estratti così ottenuti possono essere purificati per eliminazione delle sostanze inerti o indesiderate per ripartizione dei principi attivi fra una fase acquosa e solventi selettivi. Un processo alternativo per la purificazione degli estratti sopra citati comprende l'assorbimento su resine quando gli estratti vengono ottenuti per estrazione acquosa o con solventi miscibili con acqua. I principi attivi assorbiti possono essere selettivamente rilasciati dalla resina impiegando solventi a differente polarità o ad alta costante dielettrica. Le resine usate per queste separazioni sono normalmente

quelle a matrice polistirenica, quali le Amberliti e le Duoliti. Preferenzialmente vengono impiegate la Duolite S-730^R o la Amberlite XAD2^R.

Secondo questo ultimo procedimento, i principi attivi della Salvia meliorrhiza e delle altre piante appartenenti alla famiglia delle Labiatae possono essere eluiti selettivamente impiegando miscele di toluene/etile acetato preferenzialmente nel rapporto 8:2; i principi attivi delle specie di Ipomea possono essere preferenzialmente estratti da soluzioni acquose dopo acidificazione con acidi organici od inorganici a pH intorno a 1,5 con n-butanolo o sue miscele con toluene; gli estratti ottenuti secondo i procedimenti più sopra citati possono essere direttamente incorporati in formulazioni farmaceutiche o cosmetiche e impiegati per il trattamento umano.

Per quanto concerne i principi attivi ad azione antifosfodiesterasica, i metodi impiegati per la loro preparazione sono quelli normalmente impiegati per l'isolamento dei flavoni dimeri.

Gli esempi seguenti illustreranno l'invenzione senza comunque limitarla.

ESEMPIO I

Preparazione dell'estratto di Ipomea hederacea

100 g di semi di Ipomea hederacea finemente macinati sono ripetutamente estratti con 400 ml per volta di una miscela di etanolo acquoso in rapporto 6:4 (v/v); per eliminare residui della pianta macinata e materiali flocculati gli estratti riuniti vengono filtrati e poi concentrati sotto vuoto a secco; 14 g di un solido brunastro sono

ottenuti e tale estratto può essere incorporato in idonee formulazioni per applicazione in campo farmaceutico e cosmetico.

ESEMPIO II

Preparazione dell'estratto purificato di Salvia meliiorrhiza

500 g di radici di Salvia meliiorrhiza finemente macinate sono estratti per 5 volte con 2 litri di una miscela di etanolo/acqua 1:1 (V/V); per eliminare le impurità dovute a residui di materiale vegetale gli estratti riuniti sono filtrati e il filtrato concentrato nel vuoto fino a 500 ml; la soluzione torbida viene estratta per 4 volte con 500 ml per volta di etile acetato; la fase organica dopo disidratazione su sodio solfato e filtrazione viene concentrata a secco; si ottengono 2 g di un residuo rosso ricco in tanshinoni che può essere utilizzato per essere incorporato in formulazioni farmaceutiche o cosmetiche adeguate a carattere lipofilo per il trattamento di inestetismi dovuti ad accumulo di grasso superfluo.

ESEMPIO III

Preparazione di un estratto purificato di Salvia officinalis

500 g di foglie e steli di Salvia officinalis sono distillati in corrente di vapore per rimuovere gli olii essenziali; dopo distillazione di questa frazione il materiale vegetale viene estratto in continuo con etanolo fino all'esaurimento. Il solvente viene concentrato sotto vuoto fino a 500 ml e il residuo parzialmente acquoso viene estratto con etile acetato; la fase organica viene concentrata a secco ed il residuo contenente oltre i principi attivi clorofilla ed altre sostanze inerti viene solubilizzato in etanolo acquoso 80% ed estratto con n-esano per

rimuovere tutte le sostanze indesiderate; la fase alcolica sgrassata dopo concentrazione a secco rappresenta la frazione attiva della Salvia officinalis.

ESEMPIO IV

Preparazione della miscela di flavoni dimeri estratta

da foglie di Ginkgo biloba

500 g di foglie verdi di Ginkgo biloba sono estratte con metanolo fino all'esaurimento; il solvente viene concentrato sotto vuoto a piccolo volume ed il residuo diluito con 100 ml di una miscela di metanolo/acqua 1:1; questa fase viene estratta per 2 volte con 100 ml di cloroformio. La soluzione cloroformica viene evaporata sotto vuoto fino a secco ed il residuo solubilizzato in 100 ml di una miscela metanolo/acqua 6:4; questa soluzione viene estratta con n-esano fino all'eliminazione delle impurità solubili in questo solvente. La fase esanica viene eliminata mentre quella idrometanolica viene concentrata a secco sotto vuoto. Il residuo costituito per circa il 40% da flavonoidi dimerici può essere impiegato come principio attivo in formulazioni per il trattamento di inestetismi lipidici.

ESEMPIO V

Preparazione di una crema contenente come principi

attivi l'estratto di Salvia meliiorrhiza, la frazione

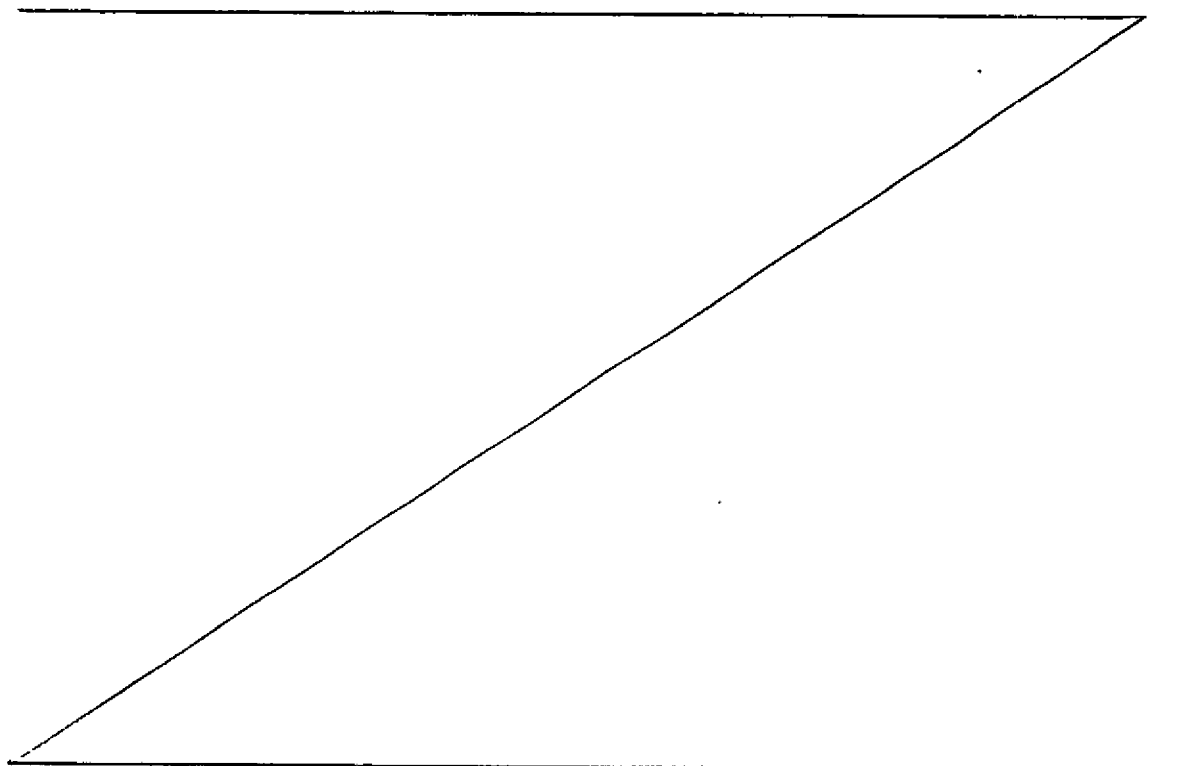
flavonoidica di Ginkgo biloba e alfa yoinbina

100 g di crema contengono:

Salvia meliiorrhiza estratto 0,2 g

Ginkgo biloba frazione dimera 0,2 g

Alfa yoinbina	0,05 g
Fosfolipidi depurati di Soia	2,00 g
Carbossivinilpolimero	1,2 g
Laurilsarcosinato di sodio	0,5 g
Polisorbato 80	3,00 g
Lanolina idrogenata	5,00 g
Spermaceti	5,00 g
Poliisoprene	5,00 g
Olio di germe di grano	2,00 g
Olio di silicone	0,5 g
Triton ^R 80	0,1 g
Sodio idrossido 10%	2,00 g
Acqua	q.b.100,00 g



RIVENDICAZIONI

1. Composizioni farmaceutiche e cosmetiche per il trattamento di depositi di grasso superfluo contenenti:

(a) principi attivi di origine vegetale ad attività agonista dell'adenilato ciclastasi oppure

(b) principi attivi di origine vegetale ad attività antifosfodiesterasica o

una miscela dei due tipi (a) e (b) di principi attivi.

2. Composizioni secondo la rivendicazione 1 in cui i principi attivi di tipo (a) comprendono estratti di Ipomea hederacea, Ipomea parassitica, Ipomea batata, Salvia officinalis, Salvia melitiorrhiza o Rosmarinus officinalis.

3. Composizioni secondo la rivendicazione 1 in cui i principi attivi di tipo (b) comprendono estratti di Ginkgo biloba, Sequoia sempervirens, Taxus bacata, Selaginella rupestris.

4. Composizioni secondo la rivendicazione 1 in cui i principi attivi di tipo (b) comprendono apigenina, amentoflavone, bilobetina, sciadopitisina, ginkgonetina o analoghi flavoni dimerici.

5. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti contenenti inoltre alfa-yoimbina.

6. Composizioni secondo le rivendicazioni 1 o 5 contenente estratti di Salvia melitiorrhiza.

7. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti contenenti come eccipienti fosfolipidi naturali o sintetici.