



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

(21) PI 0715070-9 A2



(22) Data de Depósito: 03/08/2007
(43) Data da Publicação: 25/06/2013
(RPI 2216)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/704
A61K 36/49

(54) Título: USO DA ESCINA

(30) Prioridade Unionista: 04/08/2006 EP 06 450109.1

(73) Titular(es): Marinomed Biotechnologie Gmbh

(72) Inventor(es): Andreas Grassauer, Eva Prieschl

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007006870 de
03/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/015007de
07/02/2008

(57) Resumo: ESCINA, BEM COMO SEU USO NA PRODUÇÃO DE PREPARADOS FARMACÊUTICOS. A presente invenção refere-se ao uso da escina para a produção de um preparado farmacêutico para o tratamento de doenças mediadas ou causadas por granulócitos ativados, preferencialmente uma alergia do tipo I ou de tipo III ou choque séptico.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "ESCINA, BEM COMO SEU USO NA PRODUÇÃO DE PREPARADOS FARMACÊUTICOS".

A presente invenção refere-se ao campo da imunologia.

5 Uma alergia pode se referir a diversos tipos de reações imunes indesejadas, incluindo as hipersensibilidades de tipo I e de tipo III. Em ambos os tipos, granulócitos, um subtipo dos leucócitos, estão envolvidos na patogênese das doenças. Os leucócitos consistem em diferentes tipos de células que se originam, todos eles, de células-tronco da medula óssea. Eles

10 são subdivididos ainda em linfócitos (células T, células B, células destruidoras naturais), células mielóides (monócitos, macrófagos) e granulócitos (eosinófilos, neutrófilos e basófilos). Os mastócitos estão intimamente relacionados com os basófilos e são frequentemente encarados como o tipo de granulócito residente no tecido. No que segue, portanto, os granulócitos são

15 definidos como eosinófilos, neutrófilos, basófilos e mastócitos. Os granulócitos são parte da resposta imune inata, uma reação inespecífica contra patógenos, tais como bactérias. Isso também se reflete no fato de que a ativação dos granulócitos por lipopolissacarídeo (LPS, um componente da parede celular bacteriana) resulta na liberação intensa de citocinas, tais como o fator

20 de necrose tumoral alfa (FNT-alfa). A ativação dos granulócitos seja com complexos de IgE (alergia tipo I) ou de IgG (alergia tipo III), resulta em uma reação rápida e intensa a agentes inócuos em outras condições (pólen, comida, reações às próprias estruturas e aos próprios tecidos, como nas doenças autoimunes). Os mastócitos e os basófilos são as bases celulares das alergias

25 tipo I (alergias mediadas pela IgE via $Fc\epsilon RI$), os neutrófilos estão envolvidos nas alergias tipo III (reações mediadas pelo complexo imune, via $Fc\gamma RIII$) incluindo doenças autoimunes tais como psoríase, artrite, trombocitopenia imune (ITP), anemia hemolítica autoimune (AHA) e lúpus eritematoso sistêmico (SLE) e contribui para outras doenças autoimunes como artrite reumatóide (RA), diabetes tipo I e esclerose múltipla. Alergias de ambos os tipos podem resultar em

30 sintomas tão benignos quanto corrimento nasal até doenças crônicas graves e também em choques anafiláticos ou sépticos com risco de vida.

As alergias tipo I são frequentemente tratadas com corticosteróides (cortisona), anti-histaminas, epinefrina, teofilina ou estabilizadores dos mastócitos. Esses compostos bloqueiam a ação dos mediadores alérgicos, prevenindo a ativação de células e o processo de desgranulação. Esses fármacos ajudam a aliviar os sintomas da alergia, mas têm papel limitado no alívio crônico do distúrbio. Todas essas classes terapêuticas possuem efeitos colaterais bastante substanciais, especialmente após o uso prolongado. As alergias têm uma incidência crescente no hemisfério ocidental, com cerca de 20% da população sendo afetada atualmente. Uma revisão e recomendação para o tratamento da rinite alérgica foi publicada pelo British National Prescribing Center: MeReC Bulletin volume 9, número 3, 1998. Outra forma de tratamento das alergias envolve a injeção intravenosa de anti-corpos anti-IgE monoclonais. A hipossensibilização é uma forma de imunoterapia na qual o paciente é vacinado gradualmente contra doses cada vez maiores do alérgeno em questão. Isso pode tanto reduzir a gravidade da hipersensibilidade quanto eliminá-la totalmente. Ele se baseia no progressivo desvio (skewing) da produção de IgG, em contraste com a excessiva produção de IgE vista nos casos de hipersensibilidade do tipo I. Doenças alérgicas do tipo III são frequentemente tratadas com esteróides, fármacos antiinflamatórios não esteróides, metotrexato e bloqueadores do FNT-alfa (análogos de receptores ou anti-corpos).

Algumas doenças autoimunes, tais como a psoríase ou doenças vesiculares, são ainda mais complicadas por infecções secundárias da pele. Em contraste com as lesões agudas da pele, nas quais em geral aplicam-se antibióticos, as infecções secundárias resultantes de distúrbios crônicos, tais como a psoríase, são frequentemente deixadas sem tratamento. Como consequência, o processo inflamatório piora e a doença evolui. Em ambos os tipos de hipersensibilidade, contudo, ainda há forte demanda médica, uma vez que muitas dessas substâncias não são adequadas para uma aplicação crônica ou o tratamento é muito caro para ser usado amplamente (substâncias biológicas). A psoríase e a artrite reumatóide pertencem às doenças autoimunes mais comuns, atingindo 1-2% da população.

Sirtori (Pharmacological Research 44 (3) (2001): 183-193) descreve um efeito anti-inflamatório da escina efetuado pela redução da permeabilidade vascular, o que pode reduzir a densidade dos leucócitos no tecido afetado.

5 Matsuda et al. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 7 (13) (1997): 1611-1616) mencionam um efeito anti-inflamatório de compostos isolados da escina da castanha-da-índia baseado na constrição vascular, medido por meio de um efeito anti-inchaço em edemas induzidos por carra-genina em ratos.

10 Dattner (Dermatologic Therapy 16 (2003): 106-113) discute, no campo da fitoterapia, um efeito anti-inflamatório e vasoprotetor da castanhas-da-índia. É atribuída uma atividade inibidora da elastase à escina.

Um objetivo da presente invenção é fornecer outras medicações eficazes contra várias doenças imunológicas baseadas em uma hiper-
15 reação dos granulócitos.

A presente invenção fornece o uso da escina na produção de um preparado farmacêutico (ou um medicamento) para o tratamento de doenças mediadas ou causadas por granulócitos ativados, de preferência alergias do tipo I ou do tipo III ou choque séptico. Leucócitos tais como os gra-
20 nulócitos atuam em quase todas as doenças como o sistema de defesa do corpo. Alguns sintomas de qualquer doença podem ser relacionados às funções efetoras diretas dos granulócitos. A expressão "doenças causadas ou mediadas por granulócitos" deve ser entendida no contexto da origem da doença e não apenas dos seus sintomas. As doenças a serem tratadas com
25 o preparado farmacêutico referem-se, portanto, a uma função aberrante ou excessiva dos granulócitos. As alergias são causadas pelo contato com um alérgeno (externo ou interno) que medeia uma reação excessiva dos granulócitos que pode ser considerada a causa da doença, uma que vez que o alérgeno por si mesmo seria inofensivo. Assim, a presente invenção se refe-
30 re ao uso da escina na produção de um preparado farmacêutico para o tratamento de uma doença cuja origem é mediada ou causada por granulócitos ativados.

Também é fornecida a escina para o tratamento (ou prevenção, tratamento profilático) de doenças mediadas ou causadas por granulócitos ativados ou para o tratamento (ou prevenção) de uma doença cuja origem seja mediada ou causada por granulócitos ativados. Em modalidades específicas, isso não se estende ao tratamento da inflamação ou de edemas. A prevenção não deve ser entendida como sucesso absoluto no sentido de um paciente poder nunca desenvolver uma doença associada, mas como redução da chance de desenvolver a doença num tratamento profilático.

Em modalidades específicas, os granulócitos estão hiperativados. Essa ativação excessiva pode levar a efeitos adversos sistêmicos graves como síndromes de choque, por exemplo choque alérgico. Os granulócitos, tal como definidos aqui, são de preferência quaisquer um dos selecionados de maneira independente entre eosinófilos, neutrófilos, basófilos e mastócitos.

Em um aspecto especial, a presente invenção descreve o tratamento de uma alergia tipo I ou tipo III, doenças autoimunes ou choque séptico com um preparado farmacêutico compreendendo escina.

A escina é uma mistura de saponina triterpeno extraída da semente da castanha. Ela é um componente de vários produtos farmacêuticos encontrados no mercado (na Áustria: Reparil, da Madaus; Opino, da Wabosan; Venosin, da Astellas, e vários outros). Os produtos frequentemente contêm compostos farmacêuticamente ativos adicionais tais como ácido salicílico dietilamônio, bufenina e óleos essenciais. Sua indicação primária é a insuficiência venosa com base no potencial inibidor da escina sobre as proteínas lisossomais e, além disso, na redução da permeabilidade dos capilares. Devido às suas propriedades antiinflamatórias, antiedematosas e venotônicas, os extratos de castanha-do-pará (HCE) e os extratos de semente de castanha-do-pará (HCSE), padronizados como escina, foram estudados intensamente em modelos pré-clínicos de insuficiência venosa crônica (CVI) e em pacientes com a doença. Uma revisão abrangente do conhecimento atual sobre a escina, assim como sobre suas estruturas químicas, foi compilada por Sirtori, Pharmacological Research, Vol. 44 (3) 2001:183-193; a revi-

são inclui dados abrangentes sobre o mecanismo de ação e sobre as propriedades clínicas do fármaco. De acordo com esse documento, a beta-escina é o componente ativo da mistura e é a forma molecular presente em importantes produtos farmacêuticos disponíveis. A beta-escina é a forma preferida da escina de acordo com a presente invenção. Além disso, o uso de produtos contendo escina é autorizado para lesões traumáticas, edemas (incluindo edema cerebral), hematomas, contusões, entorses, tenossinovite e dores na coluna. A escina também é conhecida como uma substância anti-inflamatória, mas principalmente por inibir edemas. A inibição de uma resposta inflamatória a nível celular ainda não foi descrita até o momento. Uma revisão abrangente da escina e dos extratos da castanha-do-pará pode ser encontrado em: Tiffany et al., Journal of Herbal Pharmacotherapy, Vol. 2(1) 2002:71-85. 2(1) 2002:71-85. Além disso, o mecanismo antiedematoso da β -escina ainda é desconhecido, especialmente no nível molecular. Ainda que existam algumas especulações sobre o mecanismo de ação dessa molécula, é claro que pesquisas adicionais são necessárias.

Foram estudados recentemente os efeitos da β -escina sobre a expressão do fator nuclear κ B (FN- κ B) e do fator de necrose tumoral alfa (FNT-alfa) após a lesão cerebral traumática em ratos (Xiao et al., J Zhejiang Univ SCI 2005 6B(1):28 28-32). Os autores encontraram uma redução significativa do nível de expressão do FN- κ B no tecido após a lesão cerebral traumática em ratos, o que deu apoio à sua reivindicação de que a escina poderia ser útil em pacientes com lesão cerebral traumática. Descobriu-se que a escina pode inibir o FN- κ B, ele mesmo um ativador do FNT-alfa pró-inflamatório.

De acordo com outras fontes, a escina tem efeitos pró-inflamatórios. Ela é, por exemplo, usada como adjuvante em diversos preparados farmacêuticos (US 7.049.063, US 7.033.827, US 6.943.236, US 6.894.146, US 6.858.204, US 6.800.746, US 6.759.515, US 6.630.305, US 6.509.448, US 6.504.010). Um adjuvante é um agente que, mesmo sem ter nenhum efeito antigênico por si mesmo, pode estimular o sistema imunológico, aumentando a resposta a uma vacina. Assim, a escina possui também,

em certas condições, usos imunoestimulatórios.

Em vez de tratar os sintomas de uma alergia (isto é, tratar a formação de edemas ou a coceira), fez-se a surpreendente descoberta de que uma alergia pode ser tratada com escina em um nível anterior ao da estimulação do sistema imunológico. Nos mastócitos, os complexos IgE/antígeno provocariam a liberação de FNT-alfa. Surpreendentemente, a ativação dos mastócitos (e a liberação do FNT-alfa) também foi inibida pela escina em mastócitos que não dependem da via do FN-kB. O tratamento com escina resulta em um efeito antialérgico seletivo de uma via diferente.

Foi mostrado aqui, pela primeira vez, que a escina pode ser usada com sucesso no tratamento de doenças alérgicas e, mais amplamente, como um inibidor de granulócitos ativados, como exemplificado por uma reação de choque induzida por LPS. A escina é, por exemplo, capaz de reduzir a reação alérgica seguida de um estímulo de um complexo de imunoglobulina E (IgE) e o antígeno correspondente *in vitro*. A escina inibe, de acordo com a dose, a liberação mediada por LPS de FNT-alfa no sangue humano primário. Além disso, a escina reduz drasticamente o efeito de um choque imunológico num modelo *in vivo* e foi usada eficazmente no tratamento de uma reação alérgica em curso em um paciente que sofria de urticária pigmentosa. Os linfócitos, exemplificados pela linhagem de células T humanas Jurkat, ou as células mielóides, exemplificadas pela linhagem celular monocítica murina DC18, não foram inibidos pela escina após a estimulação (liberação seja de interleucina-2, seja de FNT-alfa, respectivamente). Em contraste com suposições anteriores (Xiao et al., supra) quanto aos alvos moleculares da escina, seu efeito antialérgico é independente do FN-kB. De acordo com a presente invenção, foi descoberto que a escina ainda tinha um efeito antialérgico sobre os mastócitos independentes da via do FN-kB (CF-TL12). Consoante com uma modalidade preferida, o preparado farmacêutico a ser usado de acordo com a presente invenção contém a escina como único componente inibidor dos granulocitos, preferencialmente como o único agente farmacêuticamente ativo.

Preferencialmente, a doença alérgica é uma doença crônica ou

uma hiper-reação indejada dos granulócitos. Produtos contendo escina estão no mercado há muitos anos e têm um excelente perfil de segurança. Assim, o uso da escina, seja sozinha ou em combinação com outros fármacos, é uma opção atraente para pacientes crônicos.

- 5 Em uma modalidade especial, a doença alérgica é uma alergia de tipo I ou de tipo III, preferencialmente mediada pelas células mielóides ou pelos granulócitos ou uma reação indesejada destes.

- Em modalidades adicionais, o medicamento é usado preferencialmente para tratar uma doença alérgica selecionada entre as seguintes:
- 10 rinite alérgica, urticaria pigmentosa, dermatite atópica, asma alérgica, alergia alimentar, conjuntivite alérgica, alergia do trato intestinal ou urogenital e alergia das orelhas. Além disso, o medicamento é preferencialmente usado para tratar doenças alérgicas do tipo III ou outros distúrbios autoimunes, tais como psoríase, artrite, trombocitopenia imune (ITP), anemia hemolítica auto-
- 15 imune (AHA) e lúpus eritematoso sistêmico (SLE), artrite reumatóide (RA), diabetes tipo I e esclerose múltipla.

- Em outras modalidades, o medicamento é usado preferencialmente para tratar doenças da pele com uma ativação aumentada dos granulócitos, incluindo também doenças complicadas por infecções bacterianas
- 20 secundárias.

- O preparado farmacêutico está preferencialmente sob a forma de um preparado para uso tópico ou em mucosas, preferencialmente loções para a pele, cremes, pós, sprays ou soluções para gargarejo. O preparado de escina é especialmente adequado para aplicação tópica no tratamento
- 25 de sintomas na pele ou em mucosas das doenças mediadas por granulócitos, tais como inflamação. Mas o tratamento sistêmico, por exemplo parenteral ou oral (também para tratamento específico de mucosas), é possível.

- Noutra modalidade, o preparado está sob forma adequada para ingestão, preferencialmente sob a forma de pastilhas, comprimidos, gomas,
- 30 pílulas, pós ou soluções orais. A distribuição sistêmica da escina é especialmente preferida em casos com ativação sistêmica dos granulócitos, tais como choques anafiláticos ou sépticos.

O preparado pode também compreender veículos farmacêuticos, excipientes, preferencialmente excipientes poliméricos, ou aditivos. O termo "veículo" se refere a um diluente, por exemplo água, solução salina, excipiente ou veículo com o qual a composição pode ser administrada. Para
5 uma composição sólida ou fluida, os veículos ou aditivos na composição farmacêutica podem compreender SiO₂, TiO₂, um aglutinante tal como celulose microcristalina, polivinilpirrolidona (polividona), goma tragacanto, gelatina, amido, lactose ou lactose monohidratada, ácido algínico, amido de milho e afins; um lubrificante ou surfactante, tal como o estearato de magnésio ou
10 o lauril sulfato de sódio; um agente suspensor ("glidant"), como o dióxido de silício coloidal; um agente adoçante, como a sacarose ou a sacarina. O preparado contém, de preferência, tampões ou agentes ajustadores do pH, por exemplo selecionados entre ácido cítrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido clorídrico, ácido málico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido propiônico,
15 ácido sulfúrico, ácido tartárico ou combinações deles. A escina, sob a forma de um sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo sal de sódio, também pode ser usada. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, entre outros, sais de potássio, de lítio e de amônio. Os excipientes preferidos são os polímeros, especialmente a celulose e seus derivados.

20 Preferencialmente, a escina está em doses entre 0,01 e 500 mg por kg do paciente, preferencialmente entre 0,1 mg/kg e 100 mg/kg e, mais preferencialmente, entre 1 mg/kg e 40 mg/kg. A presente invenção também proporciona o uso dos preparados farmacêuticos. A administração do preparado não se limita a administrações concomitantes com uma reação alérgica,
25 ca, mas pode também ser usada antes ou depois da reação, por exemplo para tratamento profilático, ou seja, um tratamento antes de uma exposição esperada a um alérgeno, para reduzir a força da reação.

A presente invenção é ilustrada ainda pelos exemplos e figuras e seguir, sem se limitar a eles.

30 Figuras:

Fig. 1: Inibição da produção de FNT-alfa por células do sangue humano estimuladas por LPS. O sangue humano foi incubado com as con-

centrações de escina indicadas. As células foram estimuladas com 100 ng/ml de LPS (Sigma) e o FNT-alfa no sobrenadante foi determinado com um kit ELISA comercial (Bender-Med-Systems) após 18 horas de estimulação. O eixo x mostra as concentrações de escina em $\mu\text{g/ml}$, o eixo y mostra a concentração de FNT-alfa em pg/ml.

Fig. 2: Inibição da produção de FNT-alfa por mastócitos estimulados com IgE/antígeno. Mastócitos CFTL12 foram incubados com concentrações na faixa de 3,1 μM a 0,03 μM de β -escina e 0,3 μM de dexametasona, respectivamente. Sessenta minutos mais tardas células foram estimuladas com um complexo IgE/antígeno. As células foram incubadas a 37°C por 6 horas e o FNT-alfa no sobrenadante foi determinado por ELISA para FNT-alfa de camundongo (Bender-Med-Systems). As barras de erro indicam o desvio padrão entre quatro reservatórios independentes. 1. dexametasona; 2. não estimuladas; 3. Estimuladas com IgE/antígeno; 4. 3,1 μM de escina; 5. 1 μM de escina; 6. 0,31 μM de escina; 7. 0,1 μM de escina; 8. 0,031 μM de escina; 1, 4-8 foram estimuladas com IgE/antígeno; o eixo y dá a concentração de FNT-alfa em pg/ml;

Fig. 3: Camundongos Balb/c (n=8) foram tratados com 15 mg/kg de lipopolissacarídeo (Sigma). Os camundongos foram tratados simultaneamente com uma dose única de 15 mg/kg de β -escina. Uma hora após o tratamento, os camundongos foram sacrificados e soro foi recolhido. Os níveis de FNT-alfa foram determinados com o uso de um kit ELISA comercial (Bender-Med-Systems). O eixo y reflete a quantidade de FNT-alfa no soro do rato em ng/ml. A barra 1 indica os camundongos tratados com veículo e a barra 2 mostra o resultado para os camundongos tratados com escina.

Fig. 4: Score de sintomas de um paciente com urticária pigmentosa: Um paciente de 49 anos com urticária pigmentosa foi tratado em áreas afetadas de ambas as pernas com um gel contendo 1,5% de escina. O score de sintomas de cada área foi registrado e documentado por meio de fotografias digitais. O tratamento da perna esquerda começou no ponto 0. Os losangos indicam o score da perna esquerda. Devido à resposta surpreendentemente rápida da perna esquerda, o tratamento da perna direita foi

iniciado após uma hora (quadrados). Uma pequena área da pele foi deixada sem tratamento (triângulos). O eixo X mostra os pontos no tempo após o início do tratamento em horas;

Exemplos:

- 5 Exemplo 1: A escina é ativa contra a liberação de FNT-alfa induzida pelo LPS.

O FNT-alfa é um mediador fundamental em um processo inflamatório, como observado durante infecções e doenças autoimunes. Ele é liberado pelos leucócitos, pelo endotélio e por diversos outros tecidos durante o dano, por exemplo, por infecção, mas também durante uma reação alérgica. Sua liberação é estimulada por vários outros mediadores, tais como a interleucina-I e a endotoxina bacteriana. Análises baseadas em células com o uso de células primárias do sangue humano estimuladas com lipopolissacarídeo demonstraram que a escina, dependendo da dose, inibe a liberação do FNT-alfa (fig. 1).

10

15

Exemplo 2: A escina previne a liberação de FNT-alfa por mastócitos ativados por uma alergia.

Mastócitos de murinos estimulados com IgE e o antígeno correspondente respondem com a produção de vários mediadores, incluindo o FNT-alfa, o que serve como indicador na identificação de substâncias antialérgicas. A aplicação de escina reduz a liberação desse mediador de acordo com a dose. Uma inibição da produção do FNT-alfa de pelo menos 50% foi observada em concentrações de 0,31 μ M. Em uma concentração de 30 nM, o efeito inibitório foi significativo. Esse resultado indica que ainda que o efeito inibitório não tenha sido tão eficiente quanto observado com o corticosteroíde dexametasona (usado como controle) a escina tem propriedades antialérgicas potentes (fig. 2).

20

25

Exemplo 3: A escina é ativa num modelo animal *in vivo* que imita o efeito de um choque imunológico.

A indução do FNT pela administração de lipopolissacarídeo em camundongos é um modelo bem estabelecido para reações imunológicas rápidas e um modelo para o choque séptico. Como mostrado na figura 3, o

30

tratamento de camundongos com 15 mg/kg de escina reduz o nível de FNT-alfa para 30%.

Exemplo 4: Tratamento de um paciente com urticária pigmentosa com uma reação alérgica na pele:

- 5 Um paciente diagnosticado com urticária pigmentosa, uma doença caracterizada por reações alérgicas inespecíficas causadas por uma reação excessiva dos mastócitos. O paciente, uma mulher de 49 anos de idade, tinha um histórico de reações alérgicas principalmente na pele e, em alguns casos, manifestações sistêmicas tratadas com anti-histaminas e corticosteróides.
- 10 Antes do tratamento, uma intensa reação alérgica estava acontecendo na pele em grandes áreas de ambas as pernas e mãos. A paciente relatava coceiras e dores na pele. A inflamação da pele era claramente visível. O score a seguir foi utilizado para medir a gravidade dos sintomas: 5 = reação plena incluindo vermelhidão da pele, coceira e dor, feridas abertas
- 15 parcialmente visíveis; 4 = vermelhidão diminuída, ausência de coceira e dor leve, feridas fechadas; 3 = vermelhidão ainda visível, ausência de dor; 2 = cor da pele comparável a das áreas não afetadas, sintomas moderados; 1 = áreas afetadas indistinguíveis das áreas saudáveis, feridas sarando; 0 = pele saudável não afetada.
- 20 Ambas as pernas da paciente foram tratadas com um gel contendo 1,5% de escina e alguns excipientes da formulação. O score de sintomas de cada área foi registrado e documentado por meio de fotografias digitais (fig. 4). O tratamento da perna esquerda começou no ponto 0. Devido à surpreendente e rápida resposta, a paciente solicitou o tratamento da
- 25 outra perna, que foi iniciado depois de uma hora. Mais uma vez a resposta foi muito eficaz. Áreas afetadas da pele da mão esquerda serviram como controle.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de escina, caracterizado pelo fato de ser na produção de um preparado farmacêutico para o tratamento de doenças mediadas ou causadas por granulócitos ativados.
- 5 2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a escina é beta-escina.
3. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato que os granulócitos são hiperativados.
4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a doença é uma alergia ou doença secundária de uma alergia.
- 10 5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a doença é uma alergia de tipo I ou de tipo III, ou choque séptico, preferencialmente uma alergia de tipo I.
- 15 6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a doença é selecionada dentre rinite alérgica, urticária pigmentosa, dermatite atópica, asma alérgica, alergia alimentar, conjuntivite alérgica, alergia do trato intestinal e alergia das orelhas.
7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a doença é selecionada dentre psoríase, artrite, trombocitopenia imune, anemia hemolítica autoimune, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, diabetes tipo I e esclerose múltipla.
- 20 8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que os granulócitos são selecionados dentre eosinófilos, neutrófilos, basófilos e mastócitos.
- 25 9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o preparado está sob a forma de preparado para uso tópico ou em mucosa, preferencialmente loções para a pele, cremes, pós, sprays ou soluções para gargarejo.
- 30 10. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o preparado está sob forma adequada à ingestão, preferencialmente sob a forma de pastilhas, comprimidos, gomas,

pílulas, pós ou soluções orais.

11. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o preparado compreende veículos farmacêuticos, excipientes, preferencialmente excipientes poliméricos, ou aditivos.

5 12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a escina está em doses entre 0,01 mg/kg e 500 mg/kg, preferencialmente entre 0,1 mg/kg e 100 mg/kg, e mais preferencialmente, entre 1 mg/kg e 40 mg/kg.

10 13. Escina, caracterizada pelo fato de que é para uso como princípio ativo em um preparado farmacêutico utilizável no tratamento de doenças mediadas ou causadas por granulócitos ativados.

14. Escina, caracterizada pelo fato de que é para uso no tratamento de doenças mediadas ou causadas por granulócitos ativados.

Fig.1

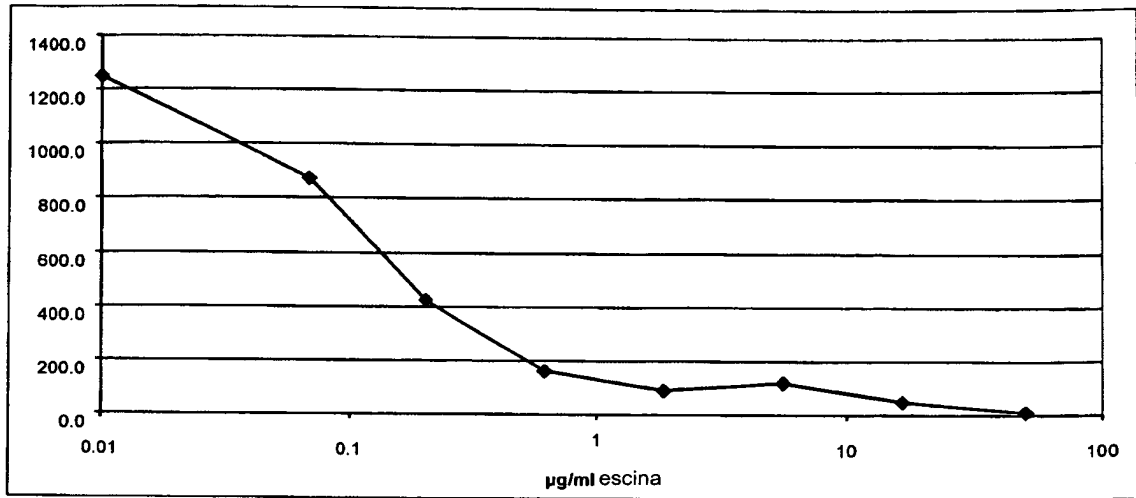


Fig. 2

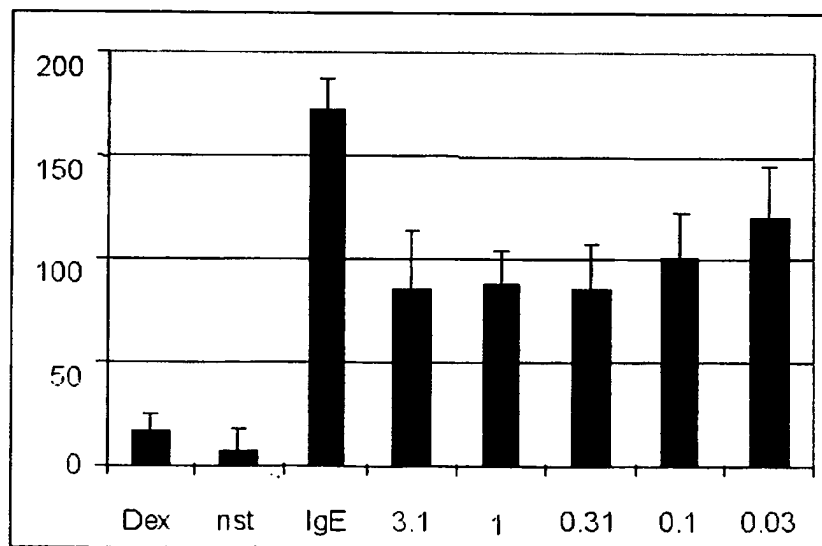


Fig. 3

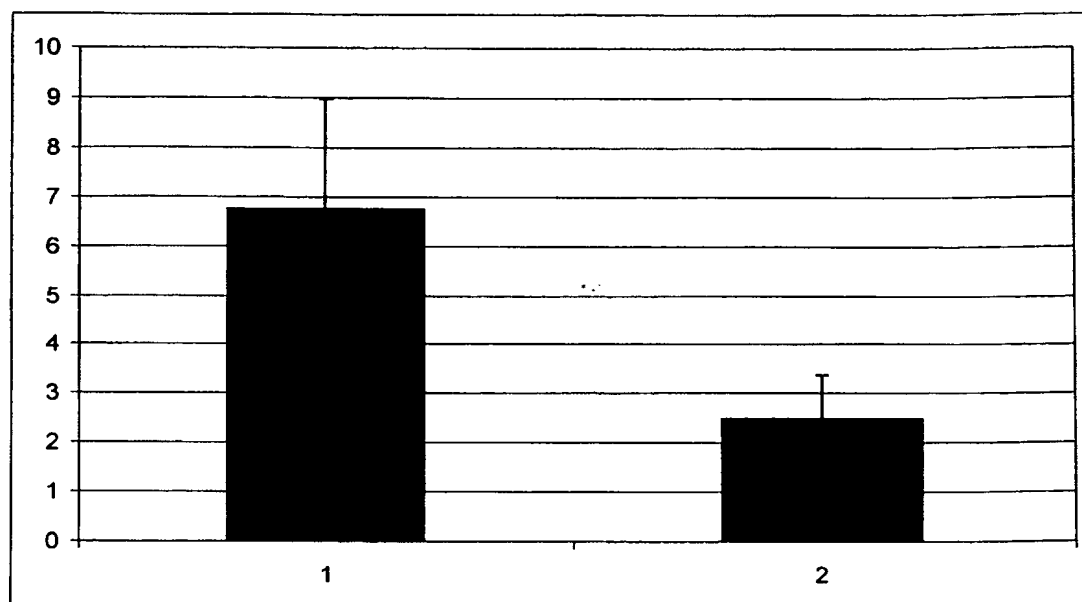
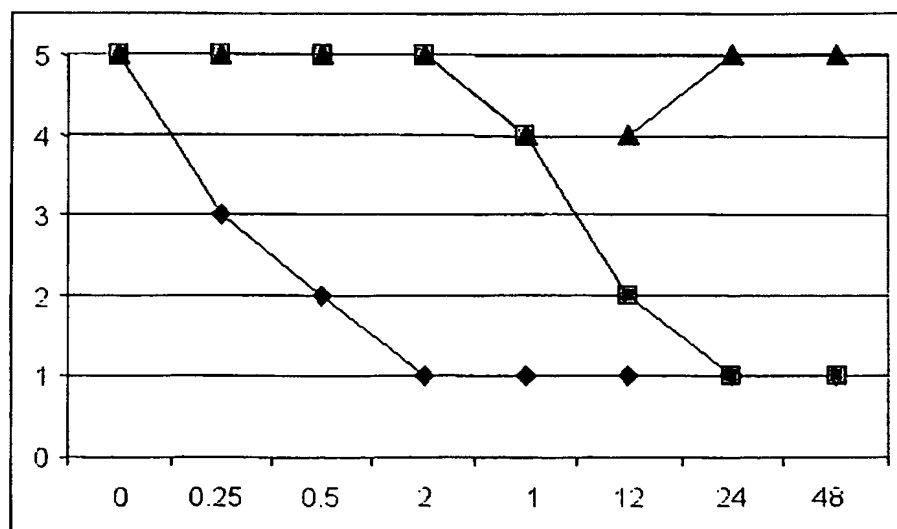


Fig. 4



RESUMO

Patente de Invenção: "ESCINA, BEM COMO SEU USO NA PRODUÇÃO DE PREPARADOS FARMACÊUTICOS".

5 A presente invenção refere-se ao uso da escina para a produção de um preparado farmacêutico para o tratamento de doenças mediadas ou causadas por granulócitos ativados, preferencialmente uma alergia do tipo I ou de tipo III ou choque séptico.