

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2011.02.07	(73) Titular(es): SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A. VIALE SHAKESPEARE 47 00144 ROME	IT
(30) Prioridade(s): 2010.02.02 EP 10152363 2010.04.09 US 322532 P		
(43) Data de publicação do pedido: 2012.12.12	(72) Inventor(es): MOHAMED ASHRAF VIRMANI ALEARDO KOVERECH	IT IT
(45) Data e BPI da concessão: 2014.06.11 161/2014	(74) Mandatário: MANUEL BASTOS MONIZ PEREIRA RUA DOS BACALHOEIROS, 4 1100-070 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO DE COMBINAÇÃO, QUE COMPREENDE COMO INGREDIENTE ACTIVO L-CARNITINA OU PROPIONIL L-CARNITINA, PARA A PREVENÇÃO OU O TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÓNICA**

(57) Resumo:
DESCRITA UMA COMPOSIÇÃO DE COMBINAÇÃO COMPREENDENDO COMO INGREDIENTES ACTIVOS L-CARNITINA OU PROPIONIL L-CARNITINA, TROXERRUTINA, DIOSMINA E HESPERIDINA, ÚTIL PARA A PREVENÇÃO E/OU TRATAMENTO DE DOENÇAS VENOSAS CRÓNICAS.

DESCRIÇÃO

COMPOSIÇÃO DE COMBINAÇÃO, QUE COMPREENDE COMO INGREDIENTE ACTIVO L-CARNITINA OU PROPIONIL L-CARNITINA, PARA A PREVENÇÃO OU O TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÓNICA

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma composição de combinação compreendendo como ingredientes activos L-carnitina ou propionil-L-carnitina, ou um seu sal, troxerrutina, a diosmina e hesperidina, útil para a prevenção e/ou tratamento da insuficiência venosa crônica (IVC).

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Nos seres humanos, as artérias levam o sangue rico em oxigênio do coração para o resto do corpo e as veias retornam o sangue pobre em oxigênio de volta para o coração. Quando as veias da perna humana não consegue bombear suficiente sangue de volta ao coração, há o aparecimento de doença crônica de insuficiência venosa (IVC). IVC também é às vezes chamado de doença venosa crônica, ou DVC.

Os seres humanos têm três tipos de veias: as veias superficiais, que se encontram perto da pele, veias profundas, que se encontram em grupos dos músculos e veias perfurantes, que ligam o superficial às veias profundas. Veias profundas conduzem à veia cava, maior a veia do corpo humano, que vai diretamente para o coração.

Quando os seres humanos estão na posição vertical, o sangue das veias das pernas deve ir contra a gravidade para voltar

ao nosso coração. Para conseguir isso, os músculos da perna espremem as veias profundas das suas pernas e pés para ajudar a mover o sangue de volta para o nosso coração. Folhetos de um sentido, chamadas válvulas, nas veias manter o sangue fluindo na direção certa. Quando os músculos da perna relaxar, as válvulas dentro das veias fecham-se. Isso evita que o sangue flua em sentido inverso, de volta para baixo das pernas. O processo inteiro de envio de sangue de volta para o coração é chamado de bomba venosa.

Quando os seres humanos andam e os músculos da perna apertam, a bomba venosa funciona bem. Mas quando o paciente senta-se ou fica parado, especialmente durante um longo período de tempo, o sangue nas veias das pernas pode reunir e aumentar a pressão do sangue venoso. Veias profundas e perfurantes geralmente são capazes de resistir a curtos períodos de aumento das pressões. No entanto, estando sentado ou em pé por um longo período de tempo pode esticar as paredes da veia, porque elas são flexíveis. Ao longo do tempo, em indivíduos suscetíveis, isso pode enfraquecer a paredes das veias e danificar as válvulas das veias, causando IVC.

Durante IVC os tornozelos podem inchar e as canelas podem sentir-se apertadas. As pernas também podem se sentir pesadas, cansadas, inquietas, ou doloridas. O paciente pode sentir dor ao caminhar ou logo após a paragem.

A IVC pode ser associada a veias varicosas. As varizes são veias inchadas que podemos ver através da pele. Elas muitas vezes cor azulada, abaulamento, e torcidas. Grandes varizes podem levar a alterações da pele como erupções cutâneas, vermelhidão e feridas.

A IVC também pode causar problemas com o inchaço das pernas por causa da pressão do aglomerado de sangue nas veias. O sistema linfático também pode produzir o líquido, chamado linfa, para compensar a IVC. Os tecidos perna humana podem então absorver algum deste fluido, o que pode aumentar a tendência das pernas para inchar. Em casos graves, a IVC e o inchaço nas pernas podem causar úlceras que se formam nas partes inferiores da perna.

A longo prazo, a pressão arterial, que é maior do que o normal no interior das veias da perna causa IVC. Outras causas da IVC incluem trombose venosa profunda (TVP) e flebite, ambas causam pressão elevada nas nossas veias obstruindo o livre fluxo de sangue através das veias.

TVP ocorre quando um coágulo de sangue (corretamente chamado de trombo) bloqueia a passagem do sangue para o coração, de uma veia profunda ou perfurante. O sangue que tenta passar através das veias bloqueadas pode aumentar a pressão arterial na veia, o que, por sua vez, sobrecarrega as válvulas. As válvulas da veia que não funcionam adequadamente são chamados incompetente porque podem esticar e não trabalhar de forma eficiente, e as válvulas incompetentes contribuem para o IVC. A TVP é uma doença potencialmente grave que causa inchaço nas pernas e requer atenção médica imediata, pois às vezes os coágulos de sangue nas veias pode romper e viajar para os pulmões. Esta condição é chamada de uma embolia pulmonar.

A flebite ocorre quando uma veia superficial ou profunda incha e inflama. Esta inflamação causa um coágulo de sangue, o que também pode conduzir à TVP.

Os fatores que podem aumentar o risco de IVC incluem uma história familiar de varizes, excesso de peso, gravidez, pouco exercício físico, tabagismo e sedentarismo. Embora a IVC possa afetar qualquer pessoa, a idade e o sexo também podem ser fatores que podem aumentar a tendência para desenvolver IVC; mulheres com mais de 50 muitas vezes têm IVC.

Para casos leves de IVC, o médico pode recomendar meias de compressão. Meias de compressão elástica são meias que espremam as veias e impedem o excesso de sangue de fluir para trás. Desta forma, as meias de compressão pode muitas vezes também ajudar a curar feridas na pele e impedi-las de voltarem a aparecer. O paciente pode precisar de usar meias de compressão diária para o resto da vida.

Os casos mais graves de IVC podem ser tratados com injeções, chamado de escleroterapia, ou com procedimentos cirúrgicos. Menos de 10 por cento dos pacientes com IVC necessitam de cirurgia para corrigir o problema. Os tratamentos cirúrgicos incluem a ablação, remoção de veia, cirurgia de "bypass", reparação de válvulas, e angioplastia ou implante de stent numa veia.

Os flavonoides, troxerrutina, diosmina e hesperidina, também conhecidos como rutins oxerrutinas ou rutosídeos, são bem conhecido pelas suas propriedades antioxidantes, além disso eles também exibem outras propriedades que têm impacto sobre o sistema circulatório ou seja, sistema de sangue e células endoteliais microvasculares (GIOT 2009; 35:23-33).

Muitos estudos epidemiológicos sugerem que estes flavonoides estão associados à melhora da circulação e uma

redução do risco de doenças cardiovasculares em geral. Os mecanismos subjacentes a estas ações de proteção incluem anti trombótica, anti isquêmica, antioxidante e propriedades vaso relaxante. Em particular, estes flavonoides têm ações que melhorar a circulação por vasodilatação, diminuindo as plaquetas de coagulação e prevenir as lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) a partir de oxidante (Journal of Agricultural and Food Chemistry 2008 56 (15), pp 6.185-6.205).

Estes flavonoides também demonstram fortes propriedades anti-inflamatórias que são pensadas para ser o resultado da inibição da síntese e as atividades biológicas de diferentes mediadores pró-inflamatórios, principalmente o ácido araquidônico derivativo, prostaglandina E2, F2 e tromboxano A2. Estes processos melhorar o tônus venoso e drenagem linfática, e reduzir a hiperpermeabilidade capilar, protegendo a microcirculação de processos inflamatórios.

Este efeito foi demonstrado também em estudos clínicos. O estudo de Belcaro et al (Angiology, 59, 5S) mostrou que estes flavonoides foram eficazes no controle e tratamento de edema e aumento da filtração capilar venoso hipertensão e microangiopatia diabética.

Um outro estudo realizado por Belcaro et al. (Angiologia, 1 de Março de 2008; 59 (1) supply. 7S-13S) também analisaram o uso destes flavonoides no tratamento da doença venosa crónica e sinais e sintomas de insuficiência venosa crónica (IVC), varizes e doença venosa profunda.

[0020] Em Rev Fr Gynecol Obstet. 1991 25 de Fev.; 86 (2 Pt 2): 209-12, é relatado que a troxerrutina em mulheres

(metade no contexto da síndrome pré-menstrual e na outra metade grávidas) era útil para o tratamento de varizes vulvares e venosa insuficiência dos membros inferiores.

Na Br. J. Surg. 2000, 87; 868-872, é relatado que a diosmina tem ações anti-inflamatórias que desempenham um papel na proteção dos vasos sanguíneos e contribui para a manutenção da boa circulação do sangue e mantém o tônus venoso.

Em Farmaco, 40 (11); 709-712, é reportado que que a hesperidina tem uma ação antioxidante e, juntamente com troxerrutina e diosmina promove funções dos vasos saudáveis.

No documento EUA 4,255,449 é reportado que a L-carnitina é útil para aumentar o colesterol HDL e no tratamento de doenças ligadas ao alto nível de colesterol.

No documento WO04091602 9 é reportado que que a L-carnitina é útil no tratamento de doenças cardiovasculares.

No documento EUA 5811457 é reportado que o tratamento propinil-L-carnitina é útil no tratamento da hipertrofia ventricular em pacientes dialisados.

No documento WO 2007045639, é relatado que propionil-L-carnitina é útil no tratamento de hipertrofia ventricular esquerda em pacientes dialisados.

No documento EUA 4,343,816 é reportado que que a propionil-L-carnitina é útil no tratamento de doenças vasculares periféricas.

Além disso, embora haja outras publicações disponíveis na qual se mostra que os compostos de acordo com a invenção são úteis para o tratamento de doenças das veias, nenhuma delas menciona nem sugere nada sobre o inesperado efeito sinérgico mostrado pela composição da invenção.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Foi agora contatado que a composição combinada compreendendo como ingredientes ativos L-carnitina ou um derivado do mesmo (por exemplo, propionil-L-carnitina), ou um seu sal, troxerrutina, a diosmina e hesperidina, é dotada com um surpreendentemente efeito sinérgico na prevenção e/ou tratamento de doenças das veias selecionados de insuficiência venosa crónica (IVC) e doença venosa crónica (DVC), ou suas complicações.

Um exemplo de complicações ou doenças das veias (devido a IVC ou DCV) são relatadas a seguir: inchaço e inflamação das veias do reto, ânus e vulva; hipertensão venosa; aumento da permeabilidade; edema; dano capilar; alterações na pele; úlceras venosas; inchaço dos tornozelos; pernas pesadas; varizes; inchaço da perna; úlceras; trombose venosa; flebite; tromboflebite; embolia pulmonar; hemorroidas.

Por conseguinte, é um objecto da presente invenção uma composição de combinação compreendendo, como ingredientes activos L-carnitina ou um seu sal, troxerrutina, a diosmina e hesperidina.

É ainda um outro objecto da presente invenção uma composição de combinação compreendendo, como ingredientes

activos de propionil L-carnitina ou um seu sal, troxerrutina, diosmina e de hesperidina.

As composições acima mencionadas podem compreender ainda outros ingredientes ativos úteis para o tratamento de doenças da veia.

Constitui ainda um outro objecto da presente invenção uma composição que compreende:

- (a) L-carnitina ou propionil L-carnitina, numa dose de 10 a 3000 mg, as doses preferidas são desde 50 mg até 400 mg, a dose mais preferida é a de 136 mg.
- (b) troxerrutina, numa dose de 900 mg a 50 mg, de doses preferidas é de desde 400 mg a 200 mg, a dose mais preferida é de 300 mg;
- (c) a diosmina, numa dose de 900 mg a 50 mg, de doses preferidas é de desde 400 mg a 200 mg, a dose mais preferida é de 300 mg; e
- (d) hesperidina numa dose de 10 mg a 500 mg, doses preferidas é de desde 50 mg a 200 mg, o mais preferido dose é de 100 mg.

É um objeto adicional do presente invento, a composição acima mencionada, para utilização como insuficiência anti venosa crónica e suas complicações.

É um objeto adicional do presente invento, a composição acima mencionada, para utilização como doença venosa anti crónica e suas complicações.

Constitui ainda um outro objeto da presente invenção a utilização da composição acima mencionada, para a preparação de um medicamento para a prevenção ou tratamento

da insuficiência venosa crónica, doença venosa crónica e complicações do mesmo, em que as referidas complicações são selecionados a partir do grupo que compreende: inchaço e inflamação das veias no reto, ânus e vulva; hipertensão venosa; aumento da permeabilidade; edema; dano capilar; alterações na pele; úlceras venosas de perna; inchaço dos tornozelos; pernas pesadas; varizes; inchaço da perna; úlceras; trombose venosa; flebite; tromboflebite; embolia pulmonar ou hemorroidas.

Constitui ainda um outro objeto da presente invenção a utilização da composição acima mencionada, para a preparação de uma dieta complementar para a prevenção ou o tratamento de insuficiência venosa crônica, doença venosa crônica e complicações.

A composição da invenção pode ainda compreender coenzimas, substâncias minerais, antioxidantes, vitaminas, os agentes e os agentes anti coagulação útil para o tratamento de doenças das veias.

O que se quer dizer por sal de L-carnitina é qualquer sal deste último com um ácido que não dê origem a efeitos tóxicos ou secundários.

Exemplos não limitativos de tais sais são: cloreto, brometo, orotato, aspartato, aspartato ácido, citrato ácido, citrato de magnésio, fosfato, fosfato ácido, fumarato e fumarato ácido, fumarato de magnésio, lactato, maleato e maleato de ácido, oxalato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato, sulfato de ácido, fosfato de glicose, tartarato e tartarato ácido, glicerofosfato, mucato, tartarato de magnésio, 2-amino-etanossulfonato,

magnésio 2-amino-etanossulfonato, metanossulfonato, tartarato de colina, tricloroacetato, e trifluoroacetato.

Uma lista de sais farmacologicamente aceitáveis aprovados pela FDA é dada na publicação Int. J. of Pharm. 33 (1986), 201-217.

L-carnitina, propionil L-carnitina, troxerrutina, a diosmina e hesperidina de acordo com a presente invenção pode ser administrado de maneira "coordenada". O que se entende por "forma coordenada" dos compostos citados acima é, indiferentemente, quer a co-administração, ou seja, a suplementação substancialmente concomitante ou sequencial de L-carnitina ou propionil L-carnitina e, pelo menos, uma troxerrutina, diosmina, hesperidina, ou a administração de uma composição de compreendendo os ingredientes ativos acima referidos em combinação e numa mistura, opcionalmente, compreendendo ainda um ou mais excipientes ou diluentes farmacologicamente aceitáveis.

A composição da presente invenção pode ser administrada por via oral, parenteral, por via intravenosa, por via tópica e/ou transdermicamente, em qualquer forma adequada. A administração oral é preferida.

Um exemplo de forma de administração é a de um líquido, semilíquido ou sólido em forma de saquetas, comprimidos, ampolas, pomada, gel ou lipossomas.

L-carnitina e propionil L-carnitina são compostos conhecidos e o seu processo de preparação está descrito no documento EUA 4,254,053.

Troxerrutina, diosmina e hesperidina são largamente vendidos no mercado e o seu CAS N° é:7085-55-4; 520-27-4 e 520-26-3, respectivamente.

A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção é composta por ingredientes ativos que são familiares aos operadores no campo da medicina e já em uso.

Portanto, a sua aquisição é muito fácil, na medida em que estes são produtos que têm estado no mercado agora por um longo período de tempo e são de um grau adequado para administração a seres humanos.

Para qualquer composto, a dose terapeuticamente eficaz pode ser estimada inicialmente quer em ensaios de cultura de células ou em modelos animais, geralmente ratinhos ou ratos.

O modelo animal pode também ser utilizado para determinar o intervalo de concentração apropriada e a via de administração. Tal informação pode então ser utilizada para determinar as doses úteis e vias de administração em humanos.

A dose eficaz exata para um sujeito humano vai depender da gravidade do estado de doença, em geral de saúde da pessoa, idade, peso e sexo do sujeito, dieta, tempo e frequência de administração, combinação de medicamento(s), sensibilidades de reação, e a tolerância/resposta à terapia. Este valor pode ser determinado por experimentação-rotina e está dentro do julgamento do clínico.

Os exemplos seguintes ilustram ainda a invenção.

EXEMPLO 1

A redução do inchaço do recto-ânus, em cróton hemorroida modelo induzido por óleo em ratos.

Os ratos SD machos (6 semanas de idade, cerca de 140 g) foram adquiridos a Harlan Sprague Dawley e permitiu a aclimatarem-se durante uma semana. Os ratos foram mantidos em instalações livres de patogénicos de acordo com o National Research Council of Laboratory Animal de cuidados e uso de diretrizes. Cada ensaio foi realizado com ratos da mesma idade 7-8 semanas idade. O modelo de cróton hemorroida induzido por óleo em ratos foi realizado de acordo com o método publicado por Nishiki (Nishiki et al. (1988) Folia Pharmacology Japan 92:215-225; Nishiki et al. (1988) Folia Pharmacol. Japan 92:227-240). Resumidamente, uma mecha de algodão com um diâmetro de 4 mm ou embebido com 0,16 mL de indutor (água desionizada: piridina: éter etílico: 6% de cróton éter de petróleo/acetato de (1:4:5:10) foi aplicado ao ânus do rato durante 12 segundos. A concentração final de óleo de croton foi de 3%. O edema desenvolvido linearmente até 7-8 horas após a aplicação e a gravidade do edema foi mantida durante mais de 24 horas. Vinte e quatro horas mais tarde, o tecido reto-ânus (aprox. 10 mm de comprimento) foi isolado depois de os ratos foram sacrificados. Os pesos de corpo de rato e reto-ânus foram medidos. O coeficiente de reto-ânus (RAC) foi calculado usando o fórmula: peso do reto-ânus peso (mg)/body (g).

Os compostos da invenção foram administrados por via oral, suspensos em solução salina (1 ml), uma vez por dia durante cinco dias. Último tratamento com os compostos da invenção foi feito no dia da indução de edema com óleo de cróton.

Os compostos da invenção foram administrados isoladamente ou em combinação com as seguintes doses: 20 mg/kg a propionil-L-carnitina ou de L-carnitina; 30 mg/kg de troxerrutina, diosmina ou hesperidina.

Vinte e quatro horas após a indução da hemorroida com óleo de cróton o RAC de ratos foi determinada.

Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 1 seguinte.

TABELA 1

n=5 ratos por grupo; graus de liberdade = 8				
		RAC	SE	P<
1	Veículo sozinho	1.28	0.14	-
2	Sem tratameto	0.97	0.11	- NS vs 1
3	L-carnitina + + diosmina Troxerrutina hesperidina + 20 mg/kg + 30 mg/kg + 30 mg/kg + 30 mg/kg.	1.33	0.12	- NS vs 1
4	A propionil-L-carnitina + diosmina + Troxerrutina + hesperidina 20 mg/kg + 30 mg/kg + 30 mg/kg + 30 mg/kg.	1.31	0.11	- NS vs 1
5	Óleo de cróton (3%)	253	0.18	0.001 vs 1
6	L-carnitina + + troxerrutina diosmina + hesperidina + óleo de cróton.	1.34	0.09	- NS vs 1 - NS vs 3 - NS vs 4 - 0,001 vs 5 - 0,001 vs 8 - 0,001 vs 9 - 0,001 vs 10 - 0,001 vs 11 - 0,001 vs 12 - 0,05 vs 21
7	Propionil L-carnitina + troxerrutina + diosmina + hesperidina óleo de cróton.	1,32	0,11	- NS vs 1 - NS vs 3 - NS vs 4 - 0.001 vs 5 - 0,001 vs 8 - 0,001 vs 9

				- 0,001 vs 10 - 0,001 vs 11 - 0,001 vs 12 - 0,05 vs 21
8	Troxerrutina + óleo de cróton	2.11	0.19	0,05 vs 1
9	diosmina + óleo de cróton	2,02	0,18	0,05 vs 1
10	hesperidina + óleo de cróton	2.07	0.20	0,05 vs 1
11	L-carnitina + óleo de cróton	1.99	0.18	0,05 vs 1
12	Propionil L-carnitina + óleo de cróton	1.96	0.16	0,05 vs 1
13	Troxerrutina + + diosmina óleo de cróton	2.00	0.20	0,05 vs 1
14	Troxerrutina + hesperidina + óleo de cróton	1.99	0.18	0,05 vs 1
15	Troxerrutina + L-carnitina + óleo de cróton	1.91	0.17	0,05 vs 1
16	Troxerrutina + propionil l-carnitina + óleo de cróton	1.89	0.17	0,05 vs 1
17	diosmina + hesperidina + óleo de cróton	2.01	0.21	0,05 vs 1
18	diosmina + L-carnitina + óleo de cróton	1.87	0.15	0,05 vs 1
19	diosmina + propionil L-carnitina	1.83	0.13	0,05 vs 1
20	hesperidina + L-carnitina + óleo de cróton	1.84	0.14	0,05 vs 1
20	hesperidina + propionil L-carnitina + óleo de cróton	1.84	0.13	0,05 vs 1
21	Troxerrutina + + hesperidina diosmina + óleo de cróton	1.65	0.14	NS vs 1 - 0,05 vs 5

Os resultados apresentados na Tabela 1 mostram que a utilização das composições da invenção resulta estatisticamente significativa mais activa (que se refere à utilização de um único componente) foram obtidos.

De facto, os resultados apresentados na Tabela 1 mostram que as composições da invenção inibiram completamente o inchaço do reto-ânus induzida por óleo de cróton.

EXEMPLO 2

Efeito relaxante em anéis de aorta dos compostos testados.

O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos de vaso relaxamento das composições da invenção usando aorta isolada de ratos espontaneamente hipertensos.

Materiais e Métodos

Os compostos testados foram utilizados a uma concentração expressa como concentração final no banho orgânico.

Animais

Os ratos machos espontaneamente hipertensos (SHR) 10-12 semanas de idade, pesando 250-300 g, foram alojados em 24 ± 2 °C, com $60 \pm 20\%$ de humidade relativa, por um ciclo de 12 h claro-escuro. Os ratos tiveram acesso livre a uma dieta de alimentos padrão e água. Todos os ensaios foram levados a cabo de acordo com as diretrizes do tratamento ético dos animais da União Europeia. Os ratos foram mortos por deslocamento cervical e as aortas foram rapidamente dissecadas.

Preparação anel aórtico

A aorta torácica descendente foi colocada numa solução de Krebs-Henseleit modificada (PSS) contendo (mM): NaCl 118,

KCl 4,75, NaHCO₃ 25, MgSO₄ 1,2, CaCl₂ 1,8, KH₂PO₄ 1,2 e glucose 11.

Após o excesso de gordura e do tecido conectivo terem sido removidos, as aortas foram cortadas em anéis de 2-3 mm. Os anéis de aorta foram montados sob uma tensão basal de 2 g em banhos de órgãos de 20 ml contendo PSS e ligado a um transdutor isométrico (Harvard F-1); o sinal foi gravado por um sistema de aquisição de dados Powerlab (AD-Instruments). O banho de tecidos foi mantida a 37 °C e borbulhado a 95% de O₂ e 5% de CO₂ mistura gasosa.

Efeitos relaxantes dos compostos testados.

O efeito relaxante dos compostos testados foi avaliado pela adição do composto de anéis de aorta pré-contraída pela fenilefrina (1 micromolar).

Após a aortas terem sido contratadas com fenilefrina e quando a resposta contrátil foi alcançada, o teste composto foi adicionado ao banho. Todos os resultados foram expressos como uma percentagem da contracção máxima de respostas induzidas por fenilefrina.

A análise estatística

Os resultados são expressos em percentagem do nível pré-contracção inicial.

O significado foi calculado com os valores reais de contracção significa \pm SE (n = 8 preparações de aorta por grupo). Oito preparações foram estudadas a partir de uma única aorta. O teste t de Student foi utilizado como o teste de comparação para a análise estatística.

p <0,05 os valores foram considerados como representando uma diferença significativa:

Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 2 seguinte

TABELA 2

	TRATAMENTO	% RELAXAMENTO	P<
1	Salino	0	-
2	L-carnitina + troxerrutina + hesperidina + diosmina (100 + 100 micromolar micromolar + 100 micro- molar + 100 micro-molar)		- 0.001 vs 1 - 0.01 vs 4 - 0.01 vs 5 - 0.01 vs 6 - 0.05 vs 7 - 0.05 vs 8 - 0.05 vs 18
3	Propionil L-carnitina + troxerrutina + + hesperidina diosmina. (100 micromolar + 100p micromolar + 100 micro-molar + 100 micro- molar).	53	- 0.001 vs 1 - 0.01 vs 4 - 0.01 vs 5 - 0.01 vs 6 - 0.05 vs 7 - 0.05 vs 8 - 0.05 vs 18
4	Troxerrutina (100 micromolar).	10	0.05 vs 1
5	A diosmina (100 micromolar).	10	0.05 vs 1
6	Hesperidina (100 micromolar).	9	0.05 vs 1
7	L-carnitina (100 micromolar).	25	0.01 vs 1
8	A propionil-L-carnitina (100 micromolar).	28	0.01 vs 1
9	Troxerrutina + diosmina	12	0.05 vs 1
10	Troxerrutina + hesperidina	13	0.05 vs 1
11	Troxerrutina + L- carnitina	27	0.01 vs 1
12	Troxerrutina + propionil L-carnitina	29	0.01 vs 1
13	Diosmina + hesperidina	14	0.05 vs 1
14	Diosmina + L-carnitina	26	0.01 vs 1

15	A diosmina + propionil L-carnitina	28	0.01 vs 1
16	Hesperidina + L-carnitina	26	0.01 vs 1
17	Hesperidina + propionil L-carnitina	29	0.01 vs 1
18	Troxerrutina + hesperidina + diosmina	35	0.001 vs 1

Os resultados apresentados na Tabela 2 mostram que a adição de composições da invenção aos anéis de aorta precontraídos com fenilefrina provocou relaxamento dependente do endotélio, que foi estatisticamente significativa mais ativa no que diz respeito aos componentes individuais.

No que se segue são relatados alguns exemplos não limitativos de composições da invenção.

Composição 1

- Tartarato de L-Carnitina	200 mg
Equivalente a L-carnitina	136 mg
- Troxerrutina NEC®	700 mg
Composto de Troxerrutina	300 mg
- Diosmina	300 mg
- Hesperidina	98% 100 mg
Equivalente a hesperidina	98 mg

Composição 2

[0075]

- Propionil tartarato de L-Carnitina	250 mg
Equivalente a propionil L-carnitina	136 mg
- Troxerrutina NEC®	700 mg
Composta Troxerrutina	300 mg
- Diosmina	300 mg
- Hesperidina	98% 100 mg

Equivalente a hesperidina 98 mg.

Composição 3

- Fumarato de L-Carnitina	200 mg
Equivalente a L-carnitina	136 mg
- Troxerrutina NEC®	700 mg
Composto de Troxerrutina	300 mg
- Diosmina	300 mg
- Hesperidina 98%	100 mg
Equivalente a hesperidina	98 mg.

Composição 4

- Propionil L-carnitina fumarato	250 mg
Equivalente a propionil L-carnitina	136 mg
- Troxerrutina NEC®	700 mg
Composta Troxerrutina	300 mg
- Diosmina	300 mg
- Hesperidina 98%	100 mg
Equivalente a hesperidina	98 mg

REIVINDICAÇÕES

1. Composição combinada compreendendo como ingredientes activos L-carnitina ou propionil L-carnitina ou um seu sal, troxerrutina, diosmina, hesperidina, e opcionalmente um ou mais excipiente farmacologicamente aceitável.

2. A composição de combinação de acordo com a reivindicação 1, que compreende:

- L-carnitina ou propionylL-carnitina, numa dose de 10 a 3000 mg, doses preferidas é desde 50 mg até 400 mg, a dose mais preferida é de 136 mg;

- troxerrutina, numa dose de 900 mg a 50 mg, doses preferidas é de desde 400 mg a 200 mg, a dose mais preferida é de 300 mg;

- diosmina, numa dose de 900 mg a 50 mg, as doses preferidas é são desde 400 mg a 200 mg, a dose mais preferida é de 300 mg; e

- hesperidina uma dose de 10 mg a 500 mg, de doses preferidas é de desde 50 mg a 200 mg, a dose mais preferida é de 100 mg.

3. A composição combinada de acordo com a reivindicação 1, como um suplemento dietético.

4. A composição combinada de acordo com a reivindicação 1, como um medicamento.

5. A composição combinada de acordo com a reivindicação 1, que compreende ainda coenzimas, substâncias minerais, antioxidantes, vitaminas, agentes anticoagulantes úteis para o tratamento de doenças das veias.

6. A composição combinada de acordo com a reivindicação 1 ou 2 para utilização na prevenção ou tratamento de doenças das veias.

7. Utilização de uma composição de combinação compreendendo como ingredientes activos L-carnitina ou propionil L-carnitina ou um seu sal, troxerrutina, diosmina e hesperidina, para a preparação de um medicamento para a prevenção ou tratamento de doenças das veias.

8. O uso de acordo com a reivindicação 7 em que a doença de veias é seleccionado a partir do grupo que consiste em: insuficiência venosa crónica, doença venosa crônica e complicações das mesmas.

9. O uso de acordo com a reivindicação 8, no qual a referida complicação é seleccionada a partir do grupo que consiste em: inchaço e inflamação das veias do reto, ânus e vulva; hipertensão venosa; aumento da permeabilidade; edema; capilar dano; alterações na pele; úlceras venosas; inchaço dos tornozelos; pernas pesadas; varizes; inchaço da perna; úlceras; veia trombose; flebite; tromboflebite; embolia pulmonar ou hemorroidas.

10. Utilização de acordo com a reivindicação 7, em que o sal de L-carnitina ou propionil L-carnitina é seleccionado de entre o grupo que consiste em: cloreto, brometo, orotato, aspartato, aspartato ácido, citrato ácido, citrato de magnésio, fosfato, ácido fosfato, fumarato e fumarato ácido, fumarato de magnésio, lactato, maleato e maleato ácido, oxalato, ácido oxalato, pamoato, ácido pamoato, sulfato, sulfato de ácido, fosfato de glicose, tartarato e tartarato ácido, glicero-fosfato, mucato, tartarato de magnésio, 2-amino-etanossulfonato, magnésio 2-amino-etanossulfonato,

metanossulfonato, tartarato de colina, tricloroacetato ou trifluoroacetato.

11. Utilização de acordo com a reivindicação 7, para administração oral, parenteral, intravenosa, tópica e/ou a administração transdérmica.

12. Utilização de acordo com a reivindicação 7 para a administração oral.

RESUMO

**COMPOSIÇÃO DE COMBINAÇÃO, QUE COMPREENDE COMO INGREDIENTE
ACTIVO L-CARNITINA OU PROPIONIL L-CARNITINA, PARA A
PREVENÇÃO OU O TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÓNICA**

É descrita uma composição de combinação compreendendo como ingredientes activos L-carnitina ou propionil L-carnitina, troxerrutina, diosmina e hesperidina, útil para a prevenção e/ou tratamento de doenças venosas crónicas.