



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101997900641831
Data Deposito	04/12/1997
Data Pubblicazione	04/06/1999

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

USO DI COMPLESSI DI ESTRATTI VITIS VINIFERA CON FOSFOLIPIDI COME AGENTI ANTI-
ATEROSCLEROTICI

5404 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

FM/rt "USO DI COMPLESSI DI ESTRATTI *VITIS VINIFERA* CON FOSFOLIPIDI
COME AGENTI ANTI-ATEROSCLEROTICI"

a nome : INDENA S.p.A.

MI 97 A 2690

con sede in: Milano

4 DIC. 1997

* * *

La presente invenzione riguarda l'uso di complessi di fosfolipidi con proantocianidine oligomeriche da 2 a 7 unità catechiche estratte da *Vitis vinifera* per la preparazione di medicinali per il trattamento sia preventivo che curativo dell'aterosclerosi, dell'infarto cardiaco e cerebrale.

Gli estratti di *Vitis vinifera* sono già noti e trovano applicazione nella terapia di disturbi cardiovascolari legati all'insufficienza venosa, nel trattamento di alterati stati di permeabilità e resistenza capillare e nella cicatrizzazione. Questi estratti, che possono essere ottenuti dai semi della pianta come descritto in GB-A-1541469 o FR-A-2092743, sono costituiti da una miscela di sostanze polifenoliche quali l'epicatechina e suoi prodotti di polimerizzazione in parte esterificati all'idrossile in C-3 del monomero con acido gallico. I complessi con fosfolipidi degli estratti di *Vitis vinifera* sono descritti in US-4,963,527 e sono attualmente disponibili in commercio con il marchio Leucoselect.

Si è ora sorprendentemente trovato che i complessi preparati secondo US-4,963,527 esplicano, quando somministrati per via sistemica, preferibilmente per via orale, una marcata attività antiaterosclerotica

sia nell'animale sia nell'uomo.

Si è trovato in particolare che i complessi di fosfolipidi con proantocianidine oligomeriche da 2 a 7 unità catechiche estratte da *Vitis vinifera* evitano o riducono la formazione di placche aterosclerotiche in modo proporzionale alla dose somministrata. L'attività è stata evidenziata in conigli alimentati a dieta ipercolesterolemica, tale da provocare lesioni aterosclerotiche simili a quelle umane a livello vascolare, particolarmente a livello di arco aortico, aorta ventrale, carotidi e vasi cerebrali. In tale modello i sopramenzionati complessi con fosfolipidi cambiano l'assetto macro e microscopico vascolare, riducendo, rispetto agli animali non trattati, sia il numero di placche ateromatose sia la loro gravità, con un sorprendente beneficio vasculo-tissutale. In un altro modello di aterosclerosi con intendimento di protezione cerebrale, nel quale il lume vasale della carotide interna del coniglio viene chirurgicamente ridotto somministrando simultaneamente una dieta ipercolesterolemica e ricca in grassi saturi, sono stati evidenziati una diminuzione dell'ostruzione carotidea, un appiattimento delle pareti vascolari ed una migliorata sopravvivenza degli animali. Anche in pazienti affetti da aterosclerosi, si sono notati, a sei mesi dal trattamento, una riduzione dell'ostruzione carotidea dovuta alle placche ateromatose e un migliorato flusso carotideo valutati mediante ultrasonografia doppler.

I complessi con fosfolipidi delle procianidine estratte da *Vitis vinifera* possono essere usati in convenienti forme di somministrazione per la via orale quali compresse, capsule di gelatina molle o dura, a

dosaggi compresi fra 50 e 500 mg per due-tre volte al giorno, a seconda della gravità della patologia da trattare. La preparazione delle formulazioni farmaceutiche può essere effettuata ricorrendo a tecniche ed eccipienti convenzionali.

I seguenti esempi illustrano l'invenzione in maggior dettaglio.

Esempio 1

24 conigli di ceppo New Zealand furono divisi in 3 gruppi di 8 animali ciascuno, così trattati:

Gruppo 1): Controllo, dieta normale

Gruppo 2): Dieta ipercolesterolemica (0,2% colesterolo)

Gruppo 3): Dieta ipercolesterolemica + complesso fosfolipidico di estratto di *Vitis vinifera* (0,2% colesterolo + 2% Leucoselect®).

Dopo 8 settimane di trattamento, nel corso delle quali sono stati misurati i livelli di colesterolo, LDL/VLDL, HDL e trigliceridi, gli animali furono sacrificati.

Sono stati valutati il numero, la dimensione e la distribuzione delle lesioni aterosclerotiche a carico dell'aorta toracica e addominale.

I reperti autoptici sono stati fissati e colorati con Sudan IV per visualizzare le lesioni e per determinare il colesterolo vasale e il contenuto di colesterolo ossidato mediante gascromatografia.

I risultati, riportati nella successiva tabella, dimostrano che il trattamento con complessi di fosfolipidi di estratti di *Vitis vinifera* è in grado di ridurre in modo statisticamente significativo l'entità delle

lesioni aterosclerotiche indotte dalla dieta ipercolesterolemica.

Tabella

<u>Trattamento</u>	Percentuale di estensione della lesione
Gruppo 1	1%
Gruppo 2	27%
Gruppo 3	58*

* $p < 0,01$ rispetto al gruppo 2

Esempio 2

Capsule contenenti 500 mg di complesso fosfolipidico di estratto di

Vitis vinifera

Composizione:

Complesso di estratto di <i>Vitis vinifera</i> con fosfatidilcolina da soia	200 mg
Lattosio	57 mg
Amido modificato	40 mg
Stearato di magnesio	3,0 mg

Esempio 3

Compresse gastro-resistenti

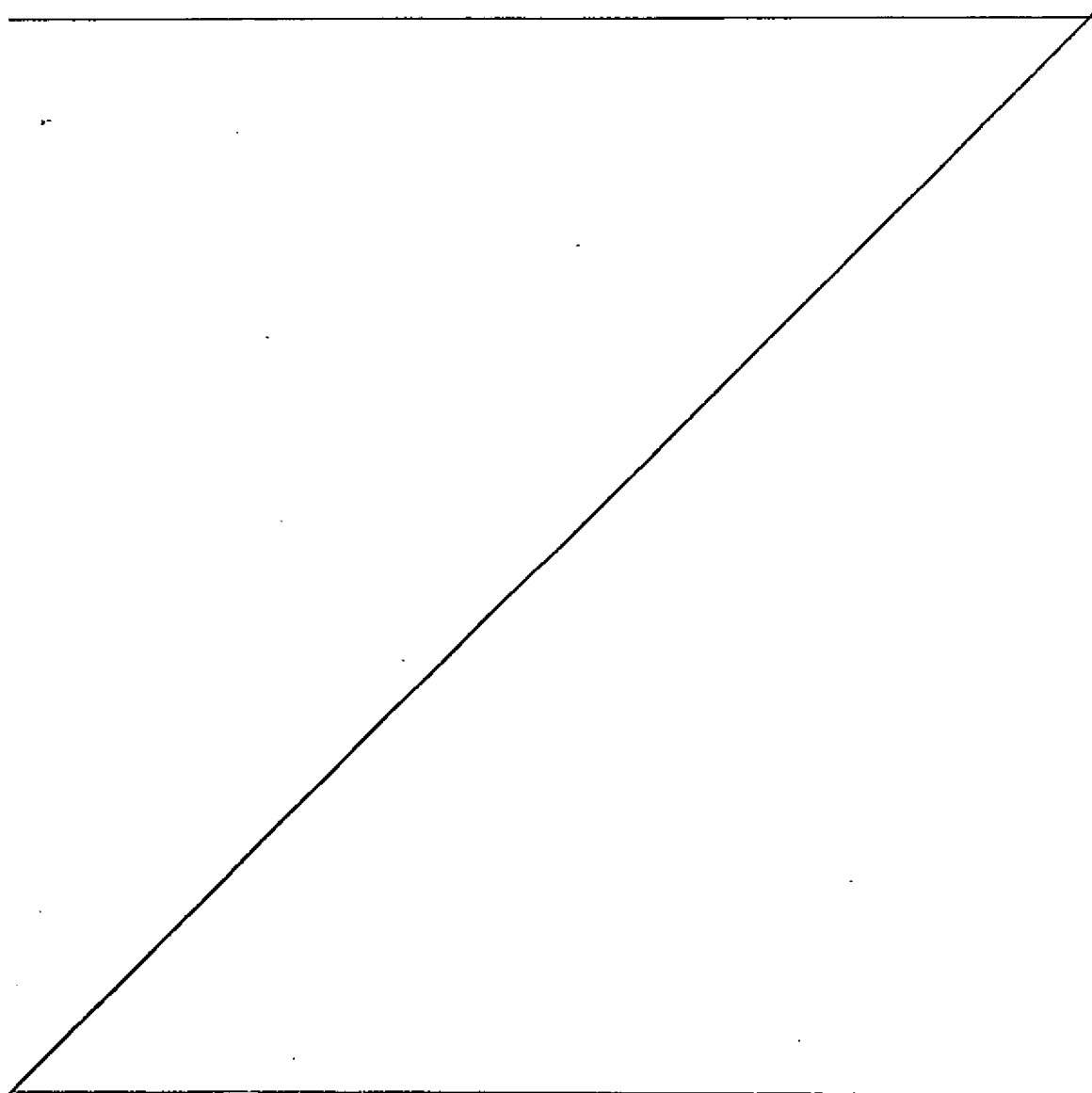
Complesso di estratto di <i>Vitis vinifera</i> con fosfatidilcolina da soia	250 mg
Cellulosa microcristallina	118 mg
Silice precipitata	3 mg
Magnesio stearato	4 mg
Polimero anionico dell'acido metacrilico e suoi esteri	12 mg
Talco	8 mg
Magnesio carbonato	8 mg

Amido di mais	5 mg
Gomma arabica	159 mg

Esempio 4

Capsule di gelatina molle

Complesso di estratto di <i>Vitis vinifera</i> con fosfatidilcolina da soia	266 mg
Olio di arachidi	209 mg
Oli vegetali parzialmente idrogenati	100 mg
Lecitina di soia	5 mg



RIVENDICAZIONI

1. Uso di complessi di fosfolipidi con proantocianidine oligomeriche da 2 a 7 unità catechiche estratte da *Vitis vinifera* per la preparazione di medicinali per la preparazione di medicinali per il trattamento preventivo e curativo dell'aterosclerosi, dell'infarto cardiaco e cerebrale.
2. Uso secondo la rivendicazione 1 in cui il medicamento ha un dosaggio unitario compreso tra 50 e 500 mg di principio attivo.
3. Uso secondo la rivendicazione 1 o 2 in cui il medicamento è somministrabile per via orale.
4. Uso secondo la rivendicazione 3 in cui il medicamento è sotto forma di capsule di gelatina molle o dura o di compresse.
5. Metodo per il trattamento di aterosclerosi, infarto cardiaco e cerebrale, che comprende la somministrazione ad un paziente di una quantità efficace di un complesso di estratto di *Vitis vinifera* con fosfolipidi.

Milano, 4 dicembre 1997

Il Mandatario

(Minoja Fabrizio)

dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

