



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1007153-9 B1



(22) Data do Depósito: 17/11/2010

(45) Data de Concessão: 24/11/2020

(54) Título: USOS DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: A61K 31/353; C07D 493/04; C07D 311/04; C07D 311/78; A61P 9/06.

(30) Prioridade Unionista: 17/11/2009 BR PI0904460-4.

(73) Titular(es): LABORATÓRIO CATARINENSE LTDA..

(72) Inventor(es): NEY OSVALDO SILVA FILHO; IRINEU TADEU VELASCO; AUGUSTO SCALABRINI NETO; LUIZ PIANOWSKI.

(57) Resumo: CINCHONAÍNAS Ia E Ib, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO CINCHONAÍNA, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA MISTURA EPIMÉRICA DE CINCHONAÍNAS Ia E Ib, USO E MÉTODO PARA REVERSÃO/COMBATE DA FIBRILAÇÃO VENTRICULAR. A presente invenção refere-se aos efeitos da mistura epimérica de cinchonaínas Ia e Ib sobre patologias que envolvem alterações no sistema cardiovascular, essencialmente no combate, prevenção e reversão da fibrilação ventricular em seres humanos e animais especialmente para combate da fibrilação ventricular espontânea ou induzida por estímulo elétrico, para reversão da fibrilação ventricular espontânea ou induzida por estímulo elétrico, para a prevenção de fibrilações ventriculares, para o tratamento da fibrilação ventricular de qualquer etiologia ou para o tratamento pós-fibrilação para manter o ritmo cardíaco normal. A presente invenção refere-se ainda a métodos para a síntese de uma mistura epimérica das substâncias químicas cinchonaína Ia e Ib. A presente invenção também refere-se ao uso dessas substâncias químicas na reversão/combate da fibrilação ventricular e/ou na proteção contra a fibrilação ventricular. Uma composição farmacêutica será usada para administrar essas substâncias químicas em seres humanos e animais.

“USOS DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção refere-se aos efeitos da composição compreendendo cinchonaínas Ia e Ib sobre patologias que envolvem alterações no sistema cardiovascular, essencialmente no combate, prevenção e reversão da fibrilação ventricular em seres humanos e animais, especialmente para combate da fibrilação ventricular espontânea ou induzida por estímulo elétrico, para reversão da fibrilação ventricular espontânea ou induzida por estímulo elétrico, para a prevenção de fibrilações ventriculares, para o tratamento da fibrilação ventricular de qualquer etiologia ou para o tratamento pós-fibrilação para manter o ritmo cardíaco normal.

[0002] A composição farmacêutica da presente invenção também pode ser aplicada na área veterinária.

[0003] A presente invenção refere-se ainda a métodos para a síntese de uma mistura epimérica das substâncias químicas cinchonaína Ia e Ib.

[0004] A presente invenção também refere-se ao uso dessas substâncias químicas na reversão/combate da fibrilação ventricular e/ou na proteção contra a fibrilação ventricular. Uma composição farmacêutica será usada para administrar essas substâncias químicas em seres humanos e animais.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0005] É de conhecimento que a fibrilação ventricular é a causa mais importante de morte súbita, estando presente em mais de 70% dos casos de parada cardíaca, especialmente em pacientes com cardiopatia coronariana. Seu mecanismo eletrofisiológico envolve grande desorganização da atividade elétrica cardíaca, com alterações na condução do estímulo e na repolarização ventricular que levam ao desenvolvimento de múltiplos circuitos reentrantes, os

chamados "rotores" da fibrilação. Ela ocorre frequentemente como evento final de uma cardiopatia.

[0006] A taxa de sobrevida para esta arritmia ainda é muito pequena, menor que 5%. Mesmo indivíduos nos quais se consegue reversão a ritmo sinusal, a taxa de alta hospitalar é decepcionante. Assim, existe grande interesse na descoberta e padronização de medidas que aumentem a sobrevida nesta situação crítica.

[0007] Até o momento, o único tratamento disponível para esta arritmia é a desfibrilação elétrica. Segundo recomendações da "American Heart Association", a desfibrilação elétrica deve ser sempre tentada como primeiro tratamento, podendo posteriormente ser associada ao uso de fármacos. A grande dificuldade desta terapêutica reside em dois fatos: primeiro, o desfibrilador deve ser usado somente por pessoas treinadas, mesmo nos modelos semiautomáticos, e seu custo é muito elevado; segundo, o tempo para desfibrilação é crítico, sabendo-se que a cada minuto se reduz em 10% a chance de reversão efetiva. Desta forma, uma medida simples, passível de ser usada com rapidez por indivíduos sem treinamento específico, seria de grande utilidade.

[0008] Outro fato importante é que, até o momento, não existem fármacos que possam atuar na prevenção desse tipo de arritmia, protegendo as pessoas que apresentem qualquer fator de risco para a fibrilação ventricular.

[0009] A fibrilação ventricular é uma patologia caracterizada por uma série descoordenada e potencialmente fatal de contrações ventriculares muito rápidas e ineficazes produzidas por múltiplos impulsos elétricos caóticos.

[0010] Do ponto de vista elétrico, a fibrilação ventricular é similar à fibrilação atrial, apresentando, contudo, um prognóstico muito mais grave. Na fibrilação ventricular, os ventrículos tremulam e não contraem de forma coordenada. Como o sangue não é bombeado do coração, a fibrilação

ventricular representa um tipo de parada cardíaca e, a não ser que seja tratada imediatamente, é fatal.

[0011] As causas da fibrilação ventricular são as mesmas que as da parada cardíaca. A mais comum é o fluxo sanguíneo inadequado ao miocárdio devido à doença arterial coronariana ou a um infarto do miocárdio. Outras causas incluem o choque em níveis sanguíneos muito baixos de potássio (hipocalemia).

[0012] A fibrilação ventricular provoca a perda de consciência em questão de segundos. Se não for tratada, o indivíduo geralmente apresenta crises convulsivas e lesão cerebral irreversível após aproximadamente cinco minutos, pois não há mais aporte de oxigênio ao cérebro. Em seguida, sobrevém a morte.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0013] A figura 1 mostra traçados dos eletrogramas P (registro do eletrograma obtido do par de eletrodos proximal) e D (registro do eletrograma obtido do par de eletrodos distal) de um coração isolado de coelho.

[0014] A figura 2 demonstra a reversão da fibrilação ventricular do coração isolado de coelho por estímulo endocárdio com a referida mistura epimérica de cinchonaínas Ia e Ib.

[0015] A figura 3 mostra uma tentativa de reindução de fibrilação ventricular no coração isolado de coelho, na presença da referida mistura epimérica de cinchonaínas Ia e Ib. Não se consegue nova fibrilação ventricular com estímulo elétrico gerado na presença da referida mistura epimérica de cinchonaínas Ia e Ib.

[0016] A figura 4 apresenta os resultados do experimento do controle de "patch-clamp" em célula isolada - neurônio isolado. Demonstra que os canais de sódio permanecem abertos.

[0017] A figura 5 apresenta os resultados do experimento de

"patch-clamp" com a referida mistura epimérica de cinchonaínas Ia e Ib (200 µg/mL do produto ou composição farmacêutica da presente invenção), tempo (T) = 0.

[0018] A figura 6 apresenta os resultados do experimento de "patch-clamp" com a referida mistura epimérica de cinchonaínas Ia e Ib (200 µg/mL do produto ou composição farmacêutica da presente invenção), tempo (T) = 2 minutos.

[0019] A figura 7 apresenta os resultados do experimento de "patch-clamp" com a referida mistura epimérica de cinchonaínas Ia e Ib (200 µg/mL do produto ou composição farmacêutica da presente invenção), tempo (T) = 5 minutos.

[0020] A figura 8 demonstra a reversão de fibrilação ventricular sustentada em um experimento típico com a referida mistura epimérica de cinchonaínas Ia e Ib. Há a reversão da fibrilação ventricular logo após adição da referida mistura epimérica de cinchonaínas Ia e Ib ao perfusato, com subsequente comando de ritmo supraventricular (provavelmente sinusal).

[0021] A figura 9 ilustra uma tentativa de reindução de fibrilação ventricular em um experimento típico com a referida mistura epimérica de cinchonaínas Ia e Ib. Apesar da estimulação elétrica, não se desenvolve nova fibrilação ventricular.

[0022] A figura 10 ilustra a reversão de fibrilação ventricular sustentada em um experimento típico da referida mistura epimérica de cinchonaínas Ia e Ib. Há a reversão da fibrilação ventricular logo após adição da referida mistura epimérica de cinchonaínas Ia e Ib ao perfusato, com subsequente comando de ritmo supraventricular (provavelmente sinusal). A seta marca o registro de eletrograma atrial.

[0023] A figura 11 demonstra a reação química do primeiro processo (Processo I) de síntese da referida mistura epimérica de cinchonaínas

la e lb.

[0024] A figura 12 demonstra a reação química do segundo processo (Processo II) de síntese da referida mistura epimérica de cinchonaínas la' e lb'.

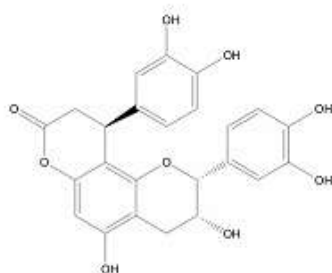
[0025] As figuras 13A a 13D demonstram as combinações de radicais ligados às referidas substâncias químicas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

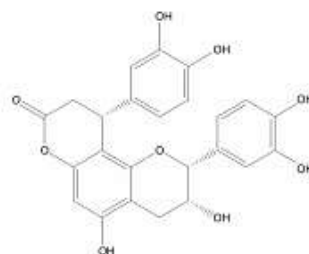
[0026] A invenção refere-se a composições farmacêuticas compreendendo cinchonaínas la e lb para a reversão/combate e/ou prevenção da fibrilação ventricular em seres humanos e animais, especialmente para combate da fibrilação ventricular espontânea ou induzida por estímulo elétrico, para reversão da fibrilação ventricular espontânea ou induzida por estímulo elétrico, para a prevenção de fibrilações ventriculares, para o tratamento da fibrilação ventricular de qualquer etiologia ou para o tratamento pós-fibrilação para manter o ritmo cardíaco normal.

[0027] A composição farmacêutica da presente invenção também pode ser aplicada na área veterinária.

[0028] A presente invenção refere-se ainda a métodos para a síntese de uma mistura epimérica das substâncias químicas cinchonaína la e lb na reversão/combate e/ou prevenção da fibrilação ventricular.



Cinchonaína la



Cinchonaína lb

[0029] Por "mistura epimérica de cinchonaínas la e lb" deve ser

entendido qualquer uma das moléculas obtidas de origem natural ou sintética, com qualquer combinação de radicais ligados a essas moléculas, susceptíveis de produzir resultados iguais ou similares na reversão/combate e/ou prevenção da fibrilação ventricular.

[0030] Em uma concretização, a invenção refere-se a um método para a reversão/combate e/ou prevenção da fibrilação ventricular utilizando as referidas substâncias, bem como ao uso das mesmas na preparação de composições.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0031] A composição farmacêutica da invenção compreendendo a cinchonaína Ia e a cinchonaína Ib, em associação com veículos farmaceuticamente aceitáveis, é útil para combater/reverter a fibrilação ventricular em seres humanos e animais, especialmente para combate da fibrilação ventricular espontânea ou induzida por estímulo elétrico, para reversão da fibrilação ventricular espontânea ou induzida por estímulo elétrico, para a prevenção de fibrilações ventriculares, para o tratamento da fibrilação ventricular de qualquer etiologia ou para o tratamento pós-fibrilação para manter o ritmo cardíaco normal. Tais substâncias são de fundamental importância quando aplicadas agudamente, já que a fibrilação ventricular deve ser tratada como uma emergência e o único procedimento atual disponível para a reversão da fibrilação ventricular é o choque elétrico sobre o coração.

[0032] Mais importante ainda é o fato de que uma vez revertida, a reincidência da fibrilação ventricular não ocorre na presença das referidas substâncias, um fato que não ocorre com o procedimento atual disponível de choque elétrico sobre o coração.

[0033] A proteção de pessoas suscetíveis à fibrilação ventricular é de extrema importância, pois prolonga a vida, com qualidade, destas pessoas e diminui os custos com intervenções e hospitalização. A composição da

presente invenção apresenta eficácia na prevenção de fibrilação ventricular após uso crônico das referidas substâncias químicas.

[0034] Mais particularmente, foi verificado que as cinchonaínas Ia e Ib possuem surpreendentes efeitos na reversão/combate e proteção contra a fibrilação ventricular.

[0035] As composições da invenção podem ser administradas, mas não estão limitadas à, por exemplo, administração oral na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina dura e mole, soluções, emulsões e suspensões; por via retal, na forma de supositórios, administração parenteral e intravenosa, administração tópica, na forma transdérmica, cutânea, entre outras.

[0036] Veículos adequados incluem, mas não estão limitados à, lactose, amido ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou seus sais no caso de formulações sólidas para administração oral. Já os veículos adequados para cápsulas de gelatina moles incluem óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semissólidos e líquidos. As soluções podem ser preparadas compreendendo veículos selecionados, tais como, água, polióis e carboidratos. No caso de supositórios, os veículos apropriados compreendem óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras e polióis.

[0037] Além dos veículos, as composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem conter agentes conservantes, solubilizantes, estabilizantes, umectantes, emulsificantes, adoçantes, corantes, aromatizantes, substâncias para o ajuste de tonicidade, tampões, agentes de revestimento ou antioxidantes.

[0038] As composições da invenção compreendem de 5% a 95%, em peso, da mistura/combinção de cinchonaína Ia e Ib. Preferencialmente, a composição compreende de 25% a 95%, em peso, da mistura/combinção de cinchonaína Ia e Ib.

[0039] A proporção entre esses componentes cinchonaína 1a e 1b nas composições farmacêuticas da invenção pode variar na faixa de 1/1 a 1/10.

[0040] Embora a invenção seja aqui revelada em mais detalhes com relação à mistura de cinchonaínas, a invenção também se refere a composições compreendendo somente um tipo de quaisquer cinchonaínas aqui reveladas, como por exemplo, a cinchonaína 1a ou 1b apenas ou qualquer mistura de cinchonaínas aqui reveladas. As quantidades quando um único tipo de cinchonaína é utilizado devem ser aquelas descritas para as misturas de cinchonaínas 1a e 1b.

[0041] Portanto, um composto para uso na presente invenção pode compreender pelo menos uma das cinchonaínas reveladas nas figuras 11 a 13, e mais especificamente a invenção é também aplicável a cada uma das cinchonaína 1a e cinchonaína 1b, bem como a mistura das mesmas. A figura 13A mostra vários isômeros da cinchonaína 1a e cinchonaína 1b, e a invenção é também aplicável a tais isômeros e correspondente mistura.

[0042] As cinchonaínas mostradas nas Figuras 13B a D apresentando um ou mais radicais hidroxila adicionais deveriam também ser mencionadas. A invenção também se aplica a tais derivados hidroxila, e inclui, por exemplo, misturas de cinchonaína 1a e cinchonaína 1b apresentando a mesma substituição de hidroxila adicional, ou seja, o mesmo número de radicais hidroxila nas mesmas posições.

[0043] Portanto, as afirmações no relatório descritivo referentes a uma “mistura de cinchonaína 1a e cinchonaína 1b” e a “composições de acordo com a presente invenção”, incluindo afirmações referentes a quantidades, proporções e usos dos compostos também são aplicáveis aos compostos 1a e 1b individualmente e aos produtos finais e individuais mostrados na figura 12 e aos compostos individuais mostrados nas figuras 13A, 13B, 13C e 13D, bem como, por exemplo, a mistura da figura 12 (produto final), bem como as

misturas dos compostos da figura 13. Portanto, a invenção pode usar um único composto.

[0044] A síntese de uma mistura epimérica das substâncias químicas cinchonaína Ia e Ib é obtida a partir da reação química de ácido cafeico com epicatequina ou quercitina como abaixo:

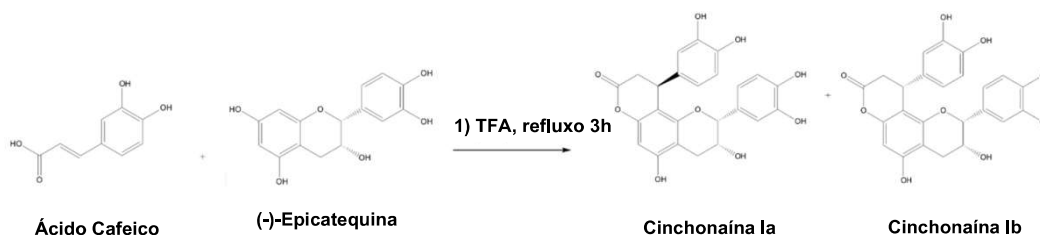


FIGURA 11

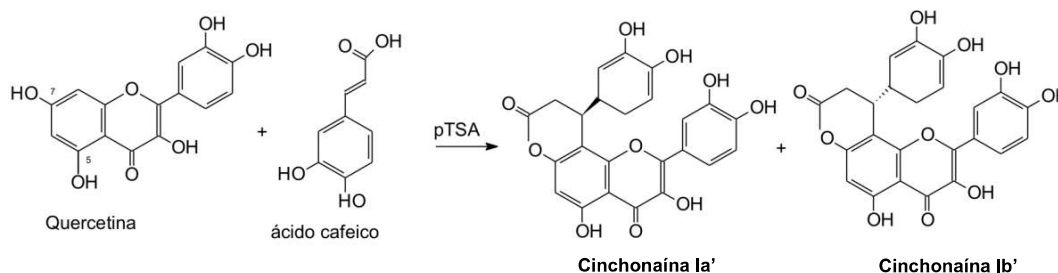


FIGURA 12

[0045] Mais particularmente, a mistura epimérica da cinchonaína Ia e Ib é obtida a partir dos seguintes processos:

PROCESSO I:

[0046] A mistura de (-)-epicatequina (1,0 g - 3,44 mmols) e ácido cafeico (910 mg - 5,05 mmols) foi dissolvida em 30 mL de ácido trifluoroacético (TFA) e mantida sob refluxo durante 3 horas. Após resfriar a temperatura ambiente, neutralizou-se a mistura reacional com bicarbonato de sódio 10% e extraiu-se com acetato de etila 3 x 50 mL. Em seguida, a mistura reacional foi seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotativo. Foram obtidos 873mg de um sólido de cor marrom com ponto de fusão de 240°C.

[0047] A mistura das cinchonaínas foi então separada em

cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) preparativa com rendimento superior a 70%.

PROCESSO II:

[0048] Em um balão de 50 mL foi adicionado 1g de quercetina di-hidratada, 0,5326g de ácido cafeico, 0,56g de PTSA (ácido p-toluenossulfônico) e 20 mL de THF (tetra-hidrofurano). A mistura foi mantida sob agitação e aquecida a 120°C por $\pm$ 3 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) (80:20 acetato de etila/hexano). O produto foi recrystalizado em etanol absoluto. A partir das análises dos espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) ^1H RMN e ^{13}C RMN, conclui-se que a reação entre quercetina e ácido cafeico levou a formação da mistura dos isômeros cinchonaína Ia' e Ib'.

[0049] A mistura das cinchonaínas foi então separada em HPLC preparativo com rendimento superior a 70%.

EXEMPLOS:

[0050] Estudos e pesquisas ora realizados pelos presentes inventores demonstraram a eficácia da composição compreendendo cinchonaínas Ia e Ib no combate/reversão e prevenção da fibrilação ventricular. Em particular, os referidos estudos demonstraram sua eficácia na reversão e proteção contra a fibrilação ventricular relacionada, particularmente, com uma mistura epimérica de cinchonaínas Ia e Ib, como comprovam os dados e testes ora descritos na presente invenção.

TESTES:

[0051] Para comprovar o efeito das referidas substâncias químicas sobre a fibrilação ventricular em coração isolado, foi realizado o seguinte protocolo do estudo.

[0052] Para a realização dos experimentos, vinte e sete coelhos brancos da Nova Zelândia de ambos os sexos, pesando entre 2,5 a 3,5 kg,

receberam 100 UI/kg de heparina intravenosa e foram sacrificados por deslocamento cervical.

[0053] O tórax foi rapidamente aberto através de incisão mediana e o esterno rebatido para exposição completa do interior do tórax. O pericárdio foi retirado e a parte ascendente da aorta isolada e reparada com um fio de algodão 3-0. Uma cânula metálica foi então inserida e fixada na porção proximal da aorta e através dela iniciada perfusão retrógrada de solução de Krebs-Henseleit oxigenada e aquecida a 37°C com fluxo constante de 13 mL/minuto mantido por uma bomba de infusão contínua Harvard Apparatus modelo RS232. A ponta da cânula foi posicionada bem próxima à valva aórtica para permitir perfusão coronariana adequada.

[0054] O coração foi então removido e suspenso através da cânula numa preparação clássica de Langendorff. A composição do Krebs-Henseleit utilizada foi: NaCl 115 mM; KCl 5,4 mM; CaCl₂ 1,25 mM; NaHCO₃ 25 mM; MgSO₄ 1,2 mM; NaH₂PO₄ 1,15 mM e glicose 11 mM. Um dreno foi colocado no ventrículo esquerdo (VE) para evitar acúmulo de líquidos.

[0055] Dois pares de eletrodos (Monicron 2-O) foram suturados na superfície do VE: um na ponta, chamado proximal (P) e outro na bifurcação da artéria coronária descendente anterior com a primeira diagonal, chamado distal (D). Os eletrogramas obtidos dos eletrodos P e D foram adquiridos através do sistema de aquisição ECG 100B da Biopac Systems Inc. e registrados continuamente durante todo o experimento através do software Acknowledge versão 3.5.3 também da Biopac Systems Inc., com corte de frequência entre 50 e 500 Hz. A frequência cardíaca foi determinada através da medida do intervalo entre dois eletrogramas consecutivos e transformada em batimentos por minuto (bpm). Os valores considerados foram a média de 5 medidas consecutivas.

[0056] Para a estabilização, a preparação foi mantida inicialmente com perfusão aberta de solução de Krebs, que perfundia as coronárias e era

desprezada. Após 20 minutos de estabilização, o sistema foi fechado e o perfusato recirculado com 150 mL de solução.

[0057] Um eletrodo bipolar foi posicionado e fixado na superfície endocárdica do ventrículo direito (VD) através de incisão na artéria pulmonar. Através deste eletrodo, foi feito estímulo elétrico contínuo no endocárdio do VD durante 5 minutos para desencadear a fibrilação ventricular. O estímulo foi aplicado através de estimulador programável customizado. O estímulo elétrico tinha frequência de 50 Hz; duração 2 ms; voltagem 10 V e corrente 10 mA.

[0058] Após fibrilação ventricular mantida por 20 minutos, foi adicionada uma composição compreendendo cinchonaínas Ia e Ib ao perfusato para testar o efeito antifibrilatório e nos casos em que houve reversão foi feita nova tentativa de indução de fibrilação ventricular após 5 minutos para determinação do efeito protetor.

[0059] A referida composição mostrou-se extremamente eficaz na reversão de fibrilação ventricular sustentada induzida em coração isolado de coelhos em preparação de Langendorff clássica, com uma taxa de sucesso de 100%. Quando comparada com outros fármacos clássicos, observou-se que a lidocaína tem efeito semelhante, enquanto que a amiodarona e o propranolol não têm nenhum efeito.

[0060] Quando se testou a reindução da fibrilação ventricular nestes mesmos corações (e, portanto, a ação sobre o limiar fibrilatório e consequentemente a prevenção da fibrilação ventricular), entretanto, observou-se que a lidocaína não tem a mesma propriedade. Enquanto que a referida composição previne fibrilação ventricular em todos os corações, a lidocaína não impede a reindução, ou seja, não apresenta o mesmo efeito protetor.

[0061] Os mecanismos pelos quais as referidas substâncias químicas exercem esse efeito ainda não são completamente entendidos, mas já foi descoberto que a referida composição administrada agudamente no

coração isolado de coelho prolonga o tempo de condução do estímulo, aparentemente por bloqueio do canal rápido de sódio. Este efeito é muito evidente, mas por si mesmo não justifica integralmente o efeito antiarrítmico que se espera seja mais dependente da repolarização do estímulo que da condução.

[0062] Quando se estuda a repolarização, entretanto, os resultados são surpreendentes: a referida composição não prolonga a duração do potencial de ação (e, portanto, no eletrocardiograma (ECG), do intervalo QTc), nem o tempo de recuperação do período refratário, ou seja, o tempo que o período refratário leva para se recuperar após estimulação rápida.

[0063] Quando se mede o período refratário funcional do ventrículo esquerdo (ou período refratário relativo, considerando como o primeiro estímulo conduzido após extraestímulo) e o período refratário efetivo do ventrículo esquerdo (ou período refratário absoluto, considerando como o primeiro batimento bloqueado após extraestímulo), nota-se encurtamento nítido e repetitivo destas medidas. Desta forma, a referida mistura epimérica não pode ser classificada como um fármaco pró-arrítmico.

[0064] Sabe-se que a fibrilação ventricular depende de múltiplos circuitos reentrantes, ou "rotores", para se sustentar. A presença de múltiplos circuitos reentrantes exige que o tecido sobre a qual ela se assesta tenha extensão suficiente, e que a condução do estímulo e a repolarização ventricular tenham velocidade e duração críticos. Especialmente, a repolarização ventricular tem que ser, obrigatoriamente, encurtada ou assíncrona para manter um comprimento de onda compatível.

[0065] Vários fármacos e substâncias alteram a repolarização ventricular, levando à situação de alongamento de intervalo Q-T e consequentemente a arritmias ventriculares malignas. Assim, as alterações da repolarização ventricular parecem desempenhar um papel crítico no

desenvolvimento dessas arritmias, e possivelmente em sua reversão.

[0066] Os resultados apresentados nas figuras 5, 6 e 7 mostram a inibição do canal de sódio com a mistura epimérica de cinchonaínas Ia e Ib (9 µg/mL do produto ou composição farmacêutica da presente invenção, nos tempos (T) 0, 2 e 5 minutos, mantendo-os fechados).

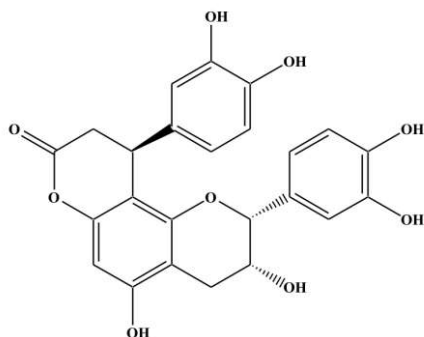
[0067] Os resultados acima discutidos permitem evidenciar o fato de que a composição ora descrita na presente invenção apresenta eficácia na reversão/combate e prevenção da fibrilação ventricular.

[0068] Não existem, até o momento, estudos que demonstrem os efeitos das referidas substâncias químicas sobre os parâmetros eletrofisiológicos do coração. Assim, fica difícil propor um mecanismo para seu efeito antifibrilatório. Por similaridade com outras substâncias com efeito antiarrítmico, pode-se especular que um efeito sobre a repolarização ventricular exerça um papel importante nessa ação.

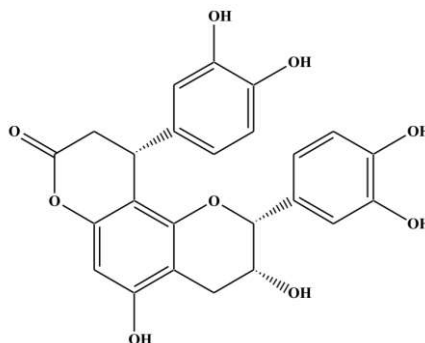
[0069] Esta, entretanto, é apenas uma observação inicial. Vários outros estudos, focando os efeitos das referidas substâncias químicas sobre os parâmetros eletrofisiológicos do coração e sobre a fisiologia dos canais de membrana dos cardiomiócitos, deverão ser realizados para melhor esclarecimento destes mecanismos.

REIVINDICAÇÕES

1. USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, que compreende cinchonaína Ia e cinchonaína Ib:



Cinchonaína Ia



Cinchonaína Ib

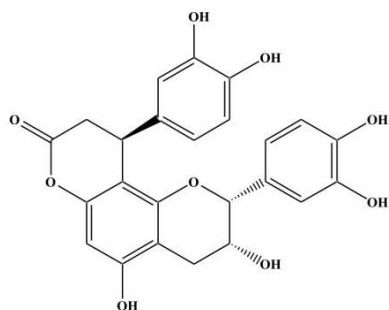
em associação com veículos farmaceuticamente aceitáveis, ou de uma mistura epimérica de cinchonaína Ia e Ib, obtida por meio de um processo que compreende a reação química de ácido cafeico com epicatequina ou quercitina, **caracterizado por** ser para a preparação de uma composição para o combate, reversão, tratamento e/ou prevenção de fibrilação ventricular em seres humanos e animais.

2. USO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** ser para a preparação de uma composição para combate de fibrilação ventricular espontânea ou induzida por estímulo elétrico.

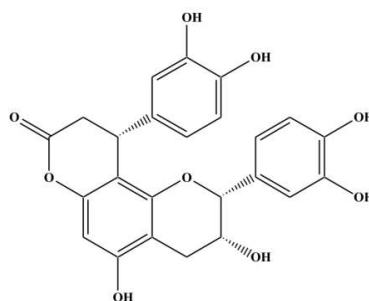
3. USO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** ser para a preparação de uma composição para reversão de fibrilação ventricular espontânea ou induzida por estímulo elétrico.

4. USO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** ser para a preparação de uma composição para o tratamento da fibrilação ventricular de qualquer etiologia.

5. USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, que compreende cinchonaína Ia e cinchonaína Ib:



Cinchonaína Ia



Cinchonaína Ib

em associação com veículos farmacologicamente aceitáveis, ou de uma mistura epimérica de cinchonaína Ia e Ib, obtida por meio de um processo que compreende a reação química de ácido cafeico com epicatequina ou quercitina, **caracterizado por** ser para a preparação de uma composição para o tratamento pós-fibrilação para manter o ritmo cardíaco normal em seres humanos e animais.

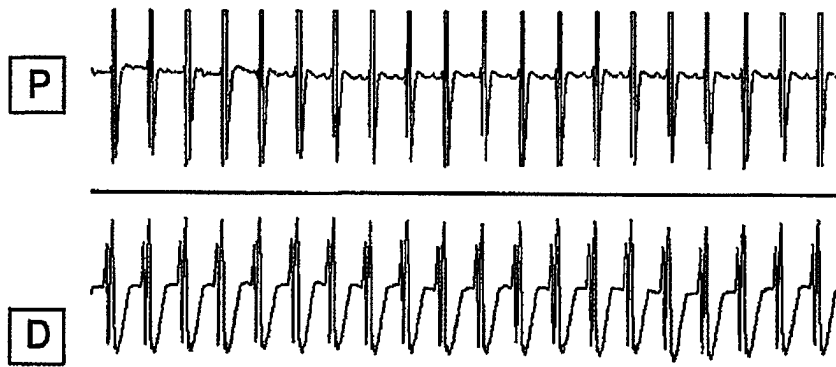


FIG 1

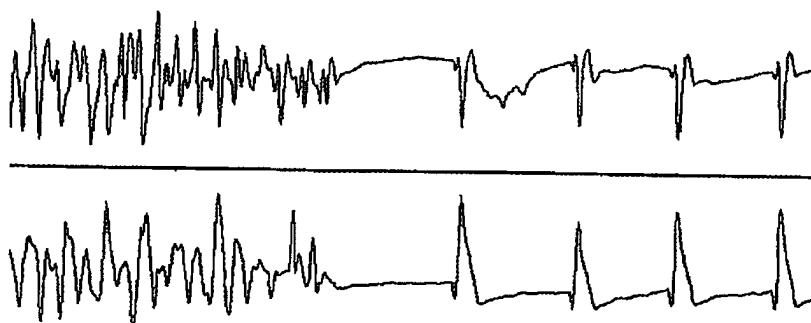


FIG 2

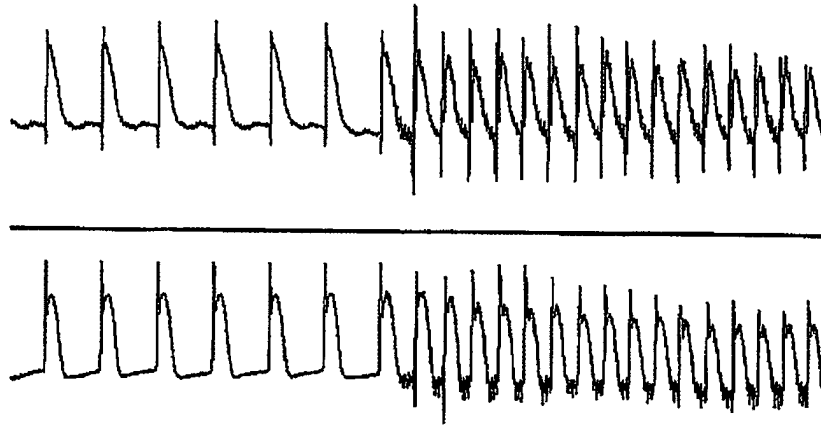


FIG 3

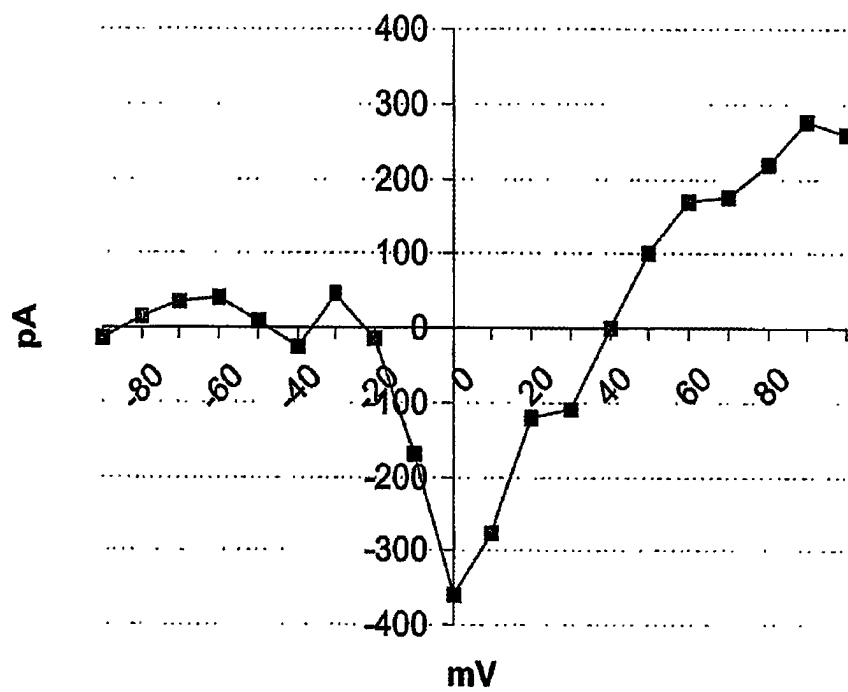


FIG 4

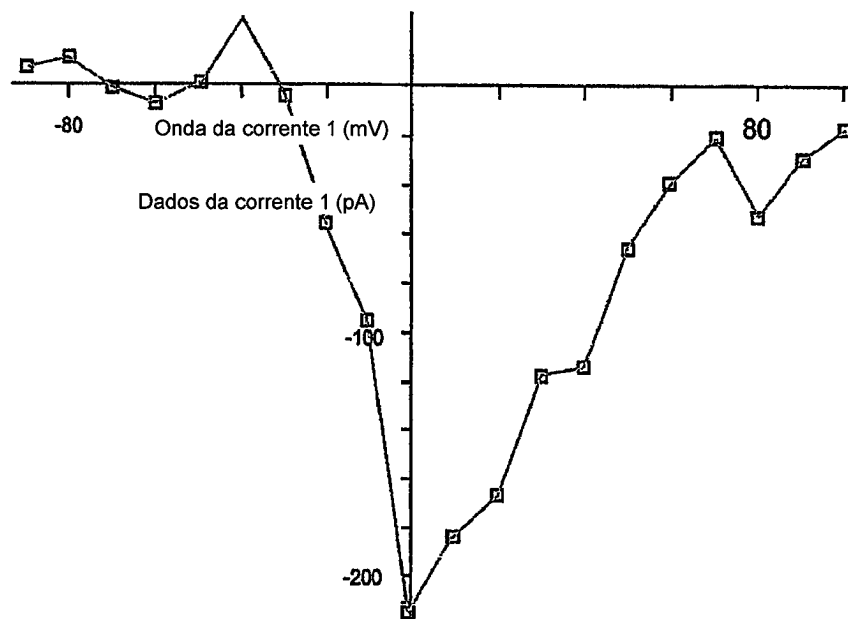


FIG 5

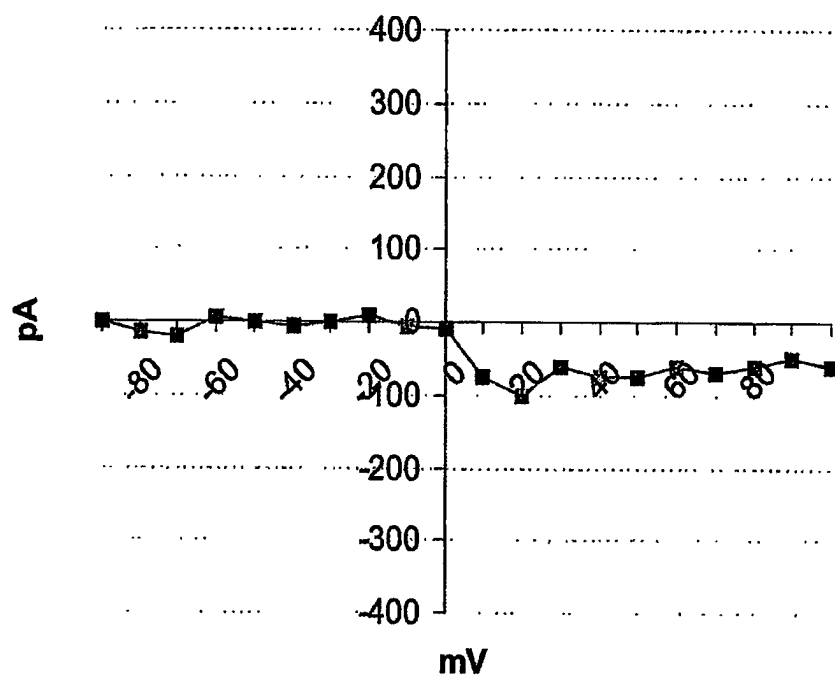


FIG 6

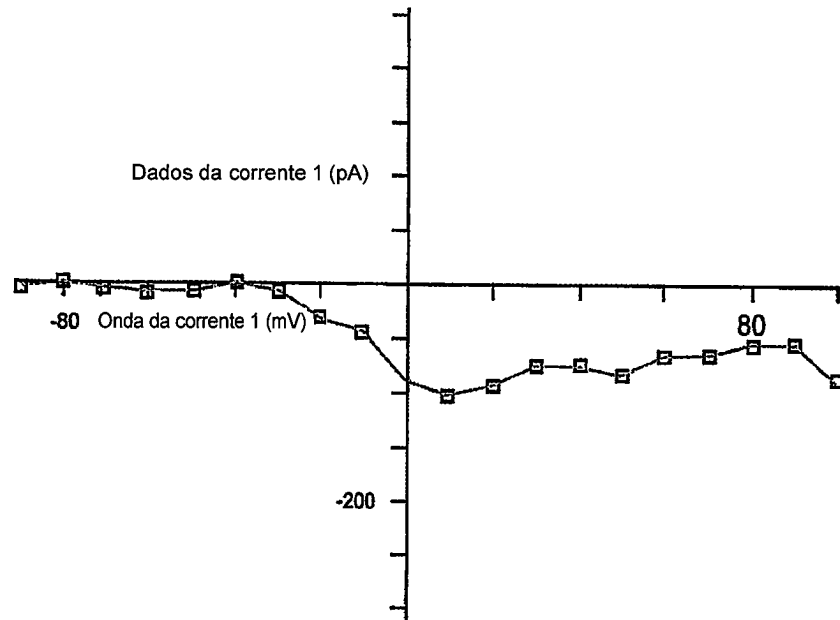


FIG 7

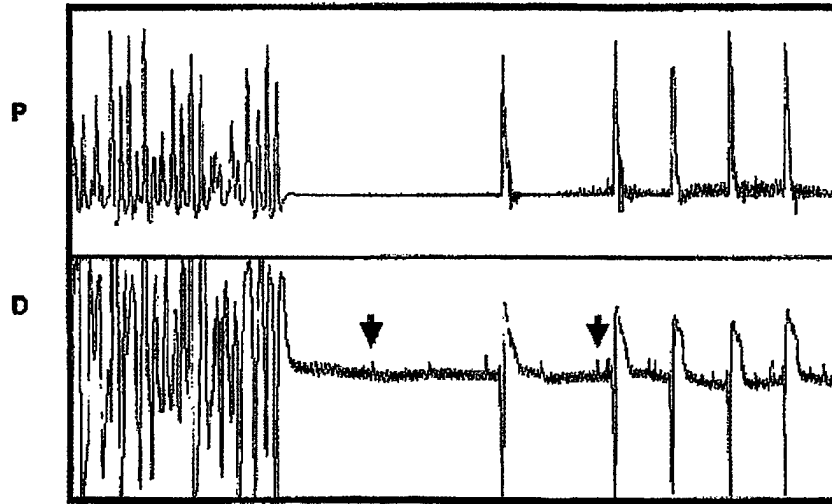


FIG 8

9/16

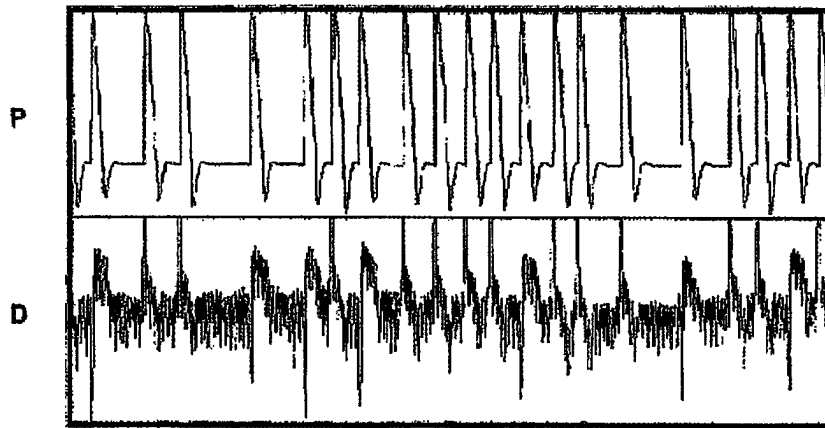


FIG 9

10/16

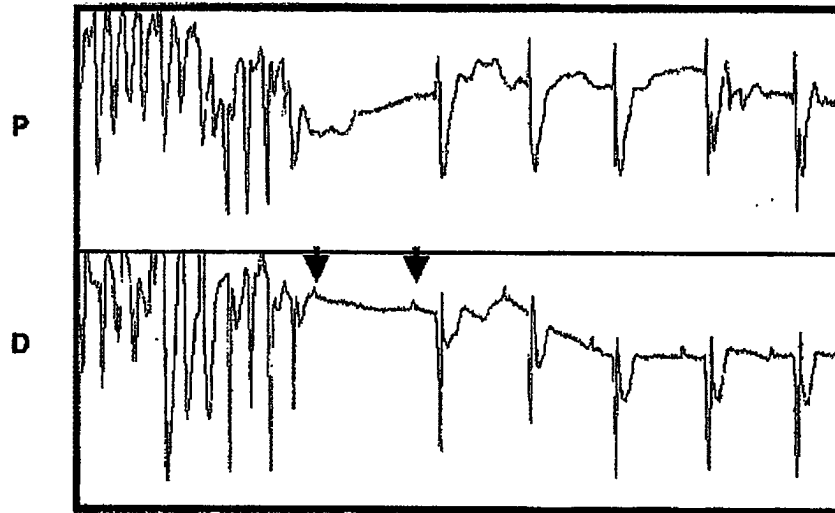


FIG 10

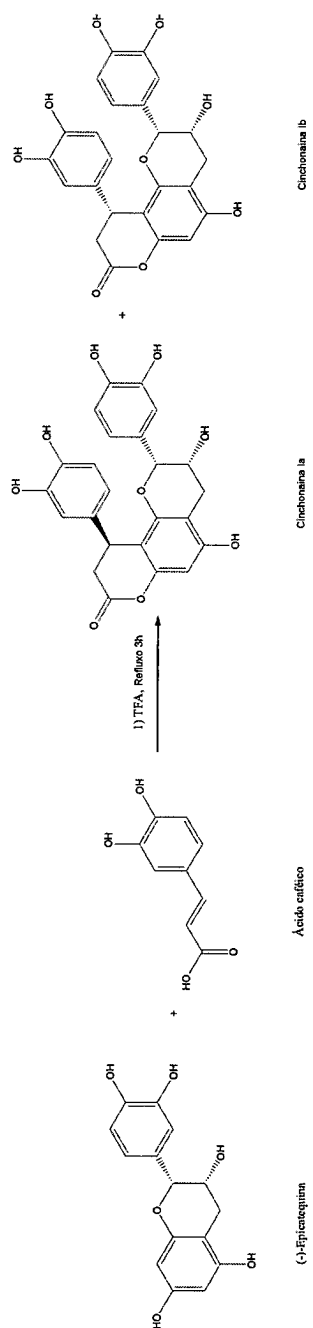
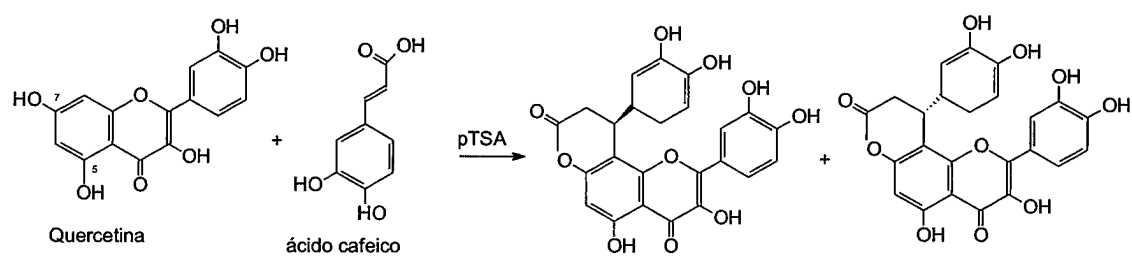


FIG 11

**FIG 12**

Combinações 2(OH)x2(OH)

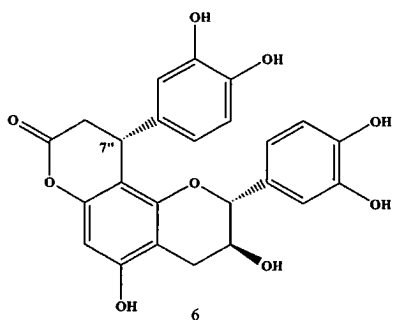
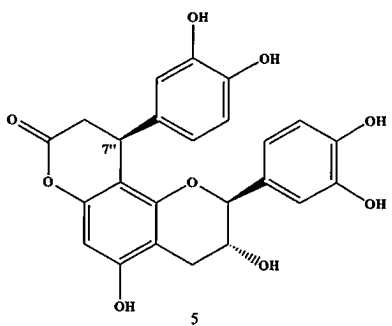
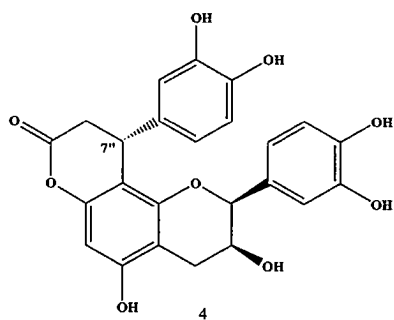
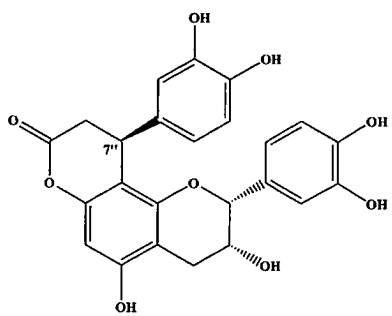
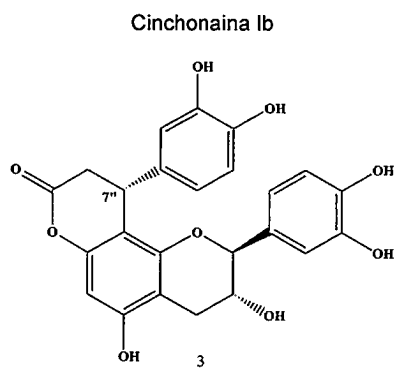
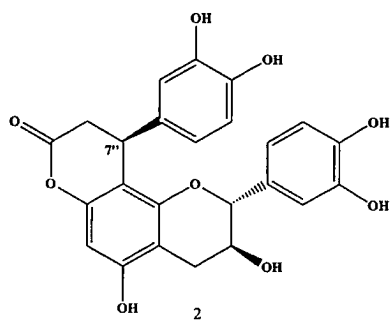
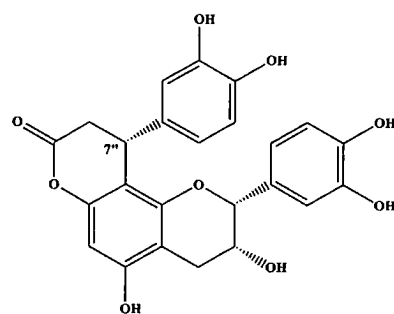
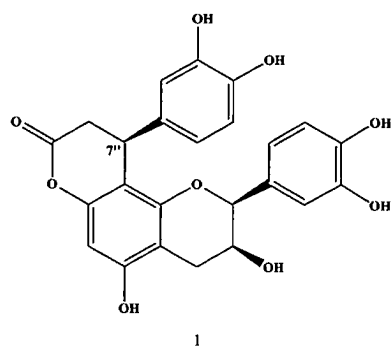


FIG 13A

Combinações 2(OH)x3(OH)

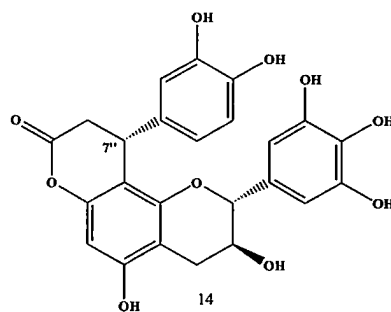
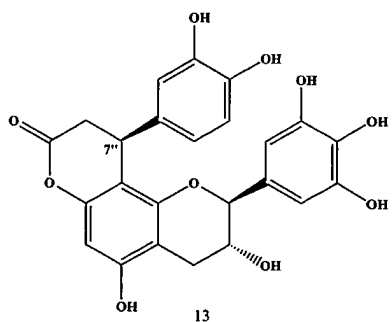
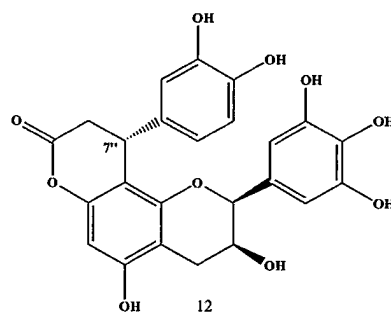
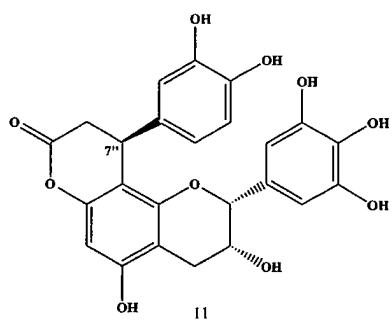
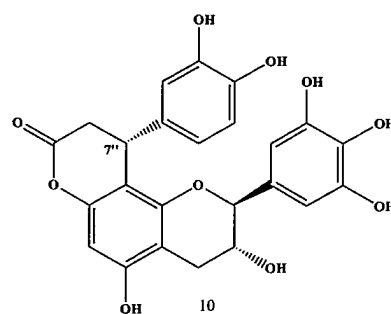
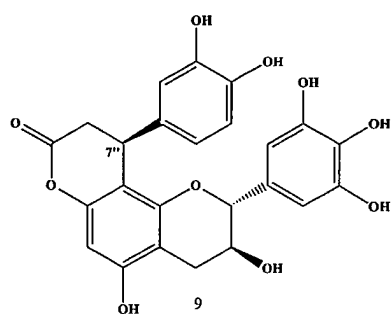
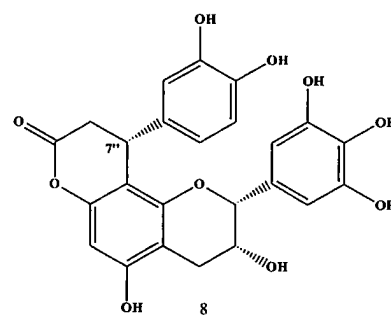
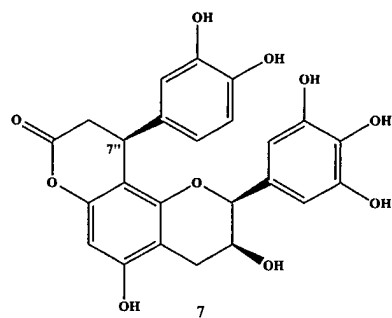


FIG 13B

Combinações 3(OH)x2(OH)

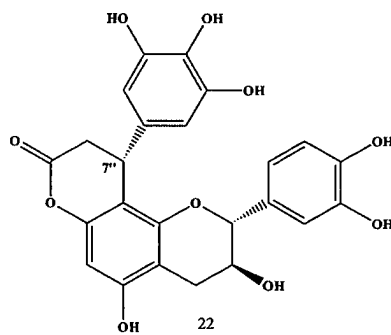
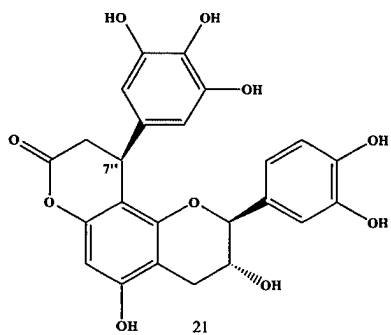
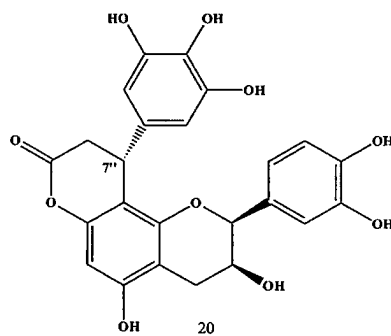
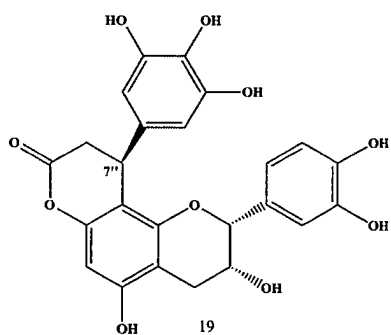
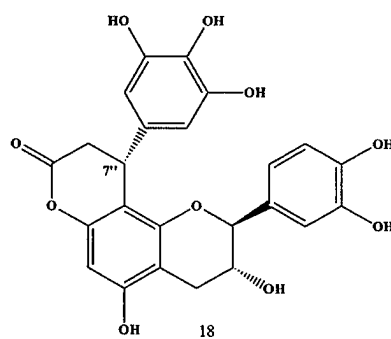
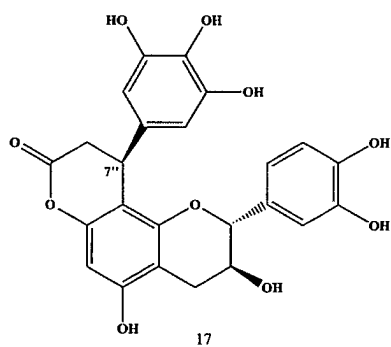
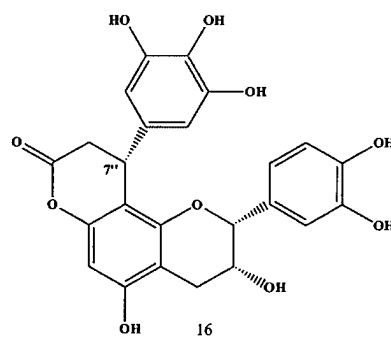
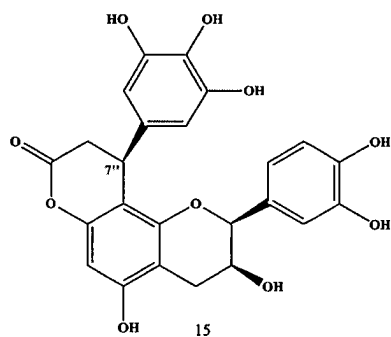


FIG 13C

Combinações 3(OH)x3(OH)

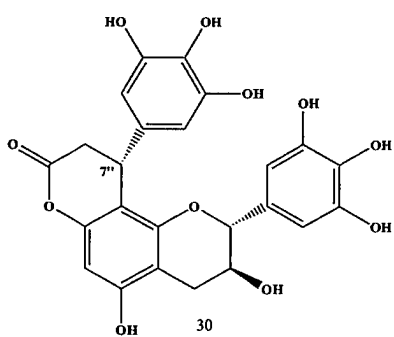
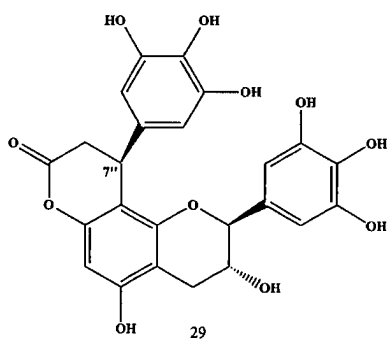
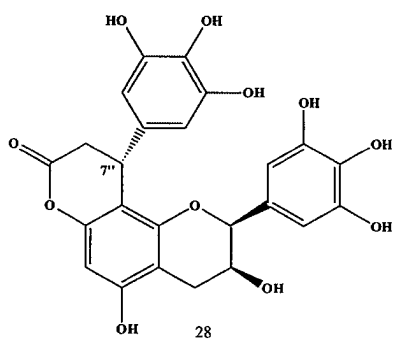
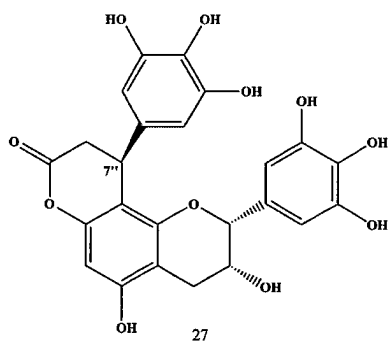
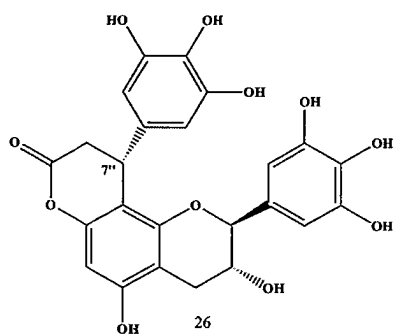
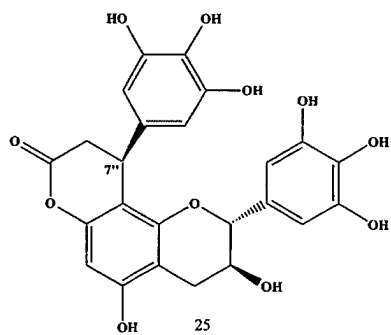
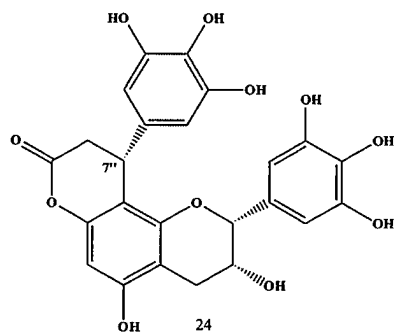
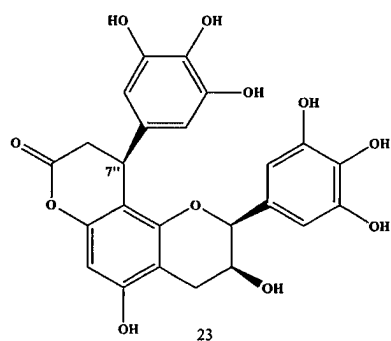


FIG 13D