



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

(11) PI 0816264-6 B1



(22) Data do Depósito: 05/09/2008

(45) Data de Concessão: 07/05/2019

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO DIOSMINA, HESPERIDINA E DOBESILATO DE CÁLCIO ADEQUADA PARA CONTROLE E TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÔNICA

(51) Int.Cl.: A61K 31/7048; A61K 31/185; A61P 19/06; A61P 29/00.

(30) Prioridade Unionista: 07/09/2007 MX MX/A/2007/011002.

(73) Titular(es): REPRESENTACIONES E INVESTIGACIONES MEDICAS S.A. DE C.V..

(72) Inventor(es): MARIA ELENA GARCÍA ARMENTA; JOSEFINA SANTOS MURILLO; VICTOR GUILLERMO ÁLVAREZ OCHOA.

(86) Pedido PCT: PCT MX2008000119 de 05/09/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/031878 de 12/03/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 05/03/2010

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO DIOSMINA, HESPERIDINA E DOBESILATO DE CÁLCIO ADEQUADA PARA CONTROLE E TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÔNICA A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica composta pela combinação sinérgica de três agentes com atividade venotônica e vaso protetora conhecidos como fração flavonóide purificada micronizada de Diosmina e Hesperidina e Dobesilato de Cálcio, além de excipientes farmacêuticamente aceitáveis, que se encontram formulados em uma só unidade de dose para ser administrada por via oral, a qual é utilizada no controle e tratamento da Insuficiência Venosa Crônica, proporcionando um maior efeito terapêutico e uma maior rapidez de ação farmacológica em menor tempo, com menores concentrações dos princípios ativos e a redução do risco de que se apresentem complicações graves e/ou efeitos adversos.

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO DIOSMINA, HESPERIDINA E DOBESILATO DE CÁLCIO ADEQUADA PARA CONTROLE E TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÔNICA

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção tem aplicação na indústria farmacêutica e descreve uma combinação farmacêutica que compreende a combinação sinérgica de três agentes que manifestam atividade farmacológica como venotônicos e vasoprotetores, como os princípios ativos Diosmina, Hesperidina e Dobesilato de Cálcio, 10 além de excipientes farmacêuticamente aceitáveis, os quais se encontram formulados em uma só unidade de dosagem para ser administrada por via oral, indicada para o controle e tratamento da Insuficiência Venosa Crônica e enfermidades relacionadas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

15 A combinação dos princípios ativos antes mencionados produz um maior efeito sinérgico quando são administrados em combinação em uma só unidade de dosagem, diferentemente de quando estes são administrados de forma independente, gerando benefícios como: a administração de menores concentrações dos 20 princípios ativos contidos na fórmula, menores doses administradas, maior rapidez de ação farmacológica, maximização do efeito terapêutico e menores riscos de apresentar efeitos secundários.

Existem dois Sistemas Venosos diferenciados nas 25 extremidades inferiores: o Superficial (SVS) e o profundo (SVP), unidos por veias perfurantes ou comunicantes. As veias do Sistema Superficial têm umas paredes mais finas e estão cercadas por tecidos facilmente distensíveis. Distribuem-se em forma de rede e apresentam uma grande variabilidade 30 individual na localização. O Sistema Profundo detém 90% do

sangue venoso dos membros inferiores e apresenta paredes mais grossas e com menor capacidade de distensão.

As veias dos membros inferiores são as responsáveis pela subida do sangue até o coração, para o qual dispõe de um sistema de válvulas semilunares confrontadas, que fazem com que o fluxo sanguíneo vá em direção ascendente e centrípeta (de SVS a SVP). Além disso, para que o sangue se mova contra a gravidade, a contração dos músculos da perna atua como uma bomba espremendo as veias que as rodeiam.

10 A Insuficiência Venosa Crônica (IVC) é um estado no qual o retorno venoso acha-se dificultado, especialmente em pé e quando o sangue venoso flui em sentido oposto à normalidade (de SVP a SVS).

As varizes são veias que apresentam dilatações permanentes e patológicas, com alargamento e flexuosas. Aparecem, com maior frequência, nos membros inferiores. É considerada a face visível da IVC.

A insuficiência venosa crônica é a enfermidade vascular mais freqüente. Afeta 20 a 30% da população adulta e 50% dos maiores de 50 anos. É 5 vezes mais freqüente na mulher.

O fator determinante da aparição de IVC é a incapacidade das válvulas venosas, situação que se chega por destruição das mesmas (traumatismo, re-canalização de um trombo) ou por um defeito idiopático na parede venosa que produz a dilatação excessiva da veia e a separação das válvulas.

A insuficiência vascular favorece a passagem de sangue do sistema profundo ao superficial, ocasionando um aumento da pressão hidrodinâmica neste, com a posterior aparição das varizes. Esta hipertensão danifica a microcirculação e aumenta a pressão trans-mural dos vasos pós-capilares, com

a conseguinte exsudação dos tecidos circulantes.

Todas estas trocas favorecem a inflamação, a infecção, a trombose e a necrose tissular, dando lugar às complicações da enfermidade.

5 Os principais fatores de risco associados à presença de varizes são:

a) Idade. Quanto mais avançada a idade maior o risco;

b) Paridade;

c) Ficar em pé por períodos prolongados;

10 d) Obesidade somente em mulheres. Em homens não é fator de risco.

A insuficiência venosa crônica manifesta-se com um ou vários dos seguintes sintomas: peso, dor, coceira, cansaço, câibras musculares e inchaço nos membros inferiores que
15 pioram com a ortostática ou calor e melhoram com o decúbito e o frio.

A gravidade dos sintomas das varizes não corresponde com o tamanho ou extensão das varizes, nem o volume do refluxo, e muitos destes sintomas acham-se presentes em
20 pessoas sem patologia venosa.

Há, além disso, diferenças entre os sexos no que diz respeito à sintomatologia, relacionando-se a presença de varizes tronculares em mulheres com coceira, pesadez e dor, enquanto que em homens só se relacionam com a coceira.

25 Em mulheres, os sintomas podem piorar com a menstruação, a gravidez e com tratamentos hormonais substitutivos ou anticoncepcionais orais.

As complicações que com mais frequência se podem observar são:

30 a) Cutâneas: Pigmentação (dermatite ocre),

hemorragia: eczema varicoso, tromboflebite superficial, hipodermite, trombose venosa profunda;

b) Vasculares: Hemorragia, eczema varicoso, tromboflebite superficial, hipodermite, trombose venosa profunda, celulite linfagites.

Do ponto de vista morfológico, as varizes classificam-se em:

a) Telangiectasias ou aranhas vasculares: são dilatações de pequenas veias ou capilares intradérmicos;

b) Varizes reticulares: são dilatações de veias de pequeno calibre, geralmente na face externa da coxa, perna, no oco poplíteo.

c) Varizes Tronculares: são as que afetam as safenas ou suas ramificações afluentes.

Em relação à clínica, existem diferentes classificações (Widmer, Porter), porém a classificação CEAP é a recomendada pela Sociedade Espanhola de Angiologia e Cirurgia Vascul.

A letra C avalia os resultados clínicos: C0 = não há sinais visíveis ou palpáveis de lesão venosa, C1 = presença de telangiectasias ou veias reticulares, C2 = Varizes, C3 = Edema, C4 = trocas cutâneas relacionadas com uma patologia venosa sem ulceração, C5 = Trocas cutâneas com úlcera ativa. Depois do número se escreve a letra "A" se o paciente está assintomático e "S" se apresenta sintomas. A letra E refere-se à etiologia: Ec = enfermidade congênita, Ep = Enfermidade primária ou sem causa conhecida. A letra A descreve os achados anatômicos encontrados com o Eco-Doppler: Veias Superficiais (As)*, Veias Profundas (Ap)* e Veias Perfurantes* (* é adicionado um número em função da veia afetada). A letra P faz referência à fisiopatologia: PR =

refluxo, PO = obstrução, PR, 0 = ambos.

Além disso, é para ser usada uma escala para medir a incapacidade causada pela IVC: 0 = paciente assintomático; 1 = paciente com sintomas que não precisa medidas de compressão, 2 = paciente que pode trabalhar 8 horas somente com medidas de compressão, 3 = paciente incapaz de trabalhar inclusive com medidas de compressão.

Para o tratamento da IVC devem ser tomadas certas medidas como:

- 10 a) Redução do peso em caso de obesidade;
- b) Evitar períodos prolongados em pé ou sentado;
- c) Uso de calçado largo e confortável. Evitar o uso de saltos;
- d) Realizar exercícios que envolvam a flexão dos
- 15 tornozelos, para ativar o bombeamento muscular;
- e) Elevar os pés sobre o nível do coração durante 15-30 minutos várias vezes ao dia, para reduzir a sintomatologia e o edema. Dormir com os pés da cama elevados uns 15 cm;
- f) Evitar o calor.

20 A compressão melhora o retorno venoso e reduz o refluxo, diminuindo a pressão venosa. Melhora a sintomatologia e o edema, retardando a evolução da enfermidade. É indicada para todos os pacientes que apresentam sintomatologia de IVC ou varizes, e que tenha Índice Tornozelo / Braço $> 0,9$.

25 As meias de compressão elástica aplicam uma pressão decrescente desde o tornozelo até a cintura ou joelho. Classificam-se segundo a pressão que aplicam sobre os maléolos, em meias de compressão ligeiramente moderada, compressão normal e compressão forte. A indicação de cada

30 classe guarda relação direta com a gravidade da enfermidade.

A maior sintomatologia ou gravidade das complicações, maior pressão se deve aplicar.

É essencial adaptar o tamanho da meia de cada paciente, seguindo as indicações de cada fabricante, para evitar que a meia atue como um torniquete por estar demasiadamente apertada ou que seja ineficaz por não aplicar suficiente pressão. Além disso, o paciente deve ser advertido que as meias devem ser colocadas antes de levantar-se da cama, momento em que as veias das pernas estarão menos repletas.

A maioria dos pacientes respondeu bem ao uso de meias curtas (até o joelho), mas aqueles que apresentam varizes sintomáticas na coxa, está indicado o uso de meias altas.

A compressão inelástica baseia-se na criação de um envoltório rígido ao redor da perna de forma que proporcione pressão durante a fase de contração muscular, mas não em repouso, o que permite um melhor esvaziamento venoso. É mais eficaz que a compressão elástica nos casos de maior gravidade (úlceras venosas, sintomatologia rebelde a outros tratamentos). Este tipo de compressão pode-se aplicar por meio de:

a) **Ataduras:** sua eficácia depende da perícia na colocação;

b) **"Manga de Unna":** é um vestuário de algodão que se estica desde o tornozelo até o joelho, atando-se com laços à frente, o que permite ajustar a pressão;

c) **"Circ-Aid":** é uma série de tiras de nylon em torno da perna e se ajustam mediante velcro;

d) **As Bombas de Compressão Pneumática:** indicadas para os linfedemas, a ulceração venosa ou a presença de edema grave. Devem ser usadas associadas a outro tipo de medidas

de compressão.

A terapia farmacológica inclui fármacos venotônicos e vasoprotetores, os quais melhoram a sintomatologia da IVC.

Atualmente, a maioria dos medicamentos encontrados no
5 mercado para o tratamento da Insuficiência Venosa Crônica
está composto por princípios ativos que se encontram
formulados de forma independente, os quais cumprem com uma
atividade terapêutica tão específica, que em várias ocasiões
chaga a ser limitada quanto à diversidade de sintomas que
10 apresentam os pacientes que convivem com tal enfermidade.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

São diversos os grupos medicamentosos utilizáveis nesta
patologia, constituindo um banco de medicamentos que,
devidamente indicado, proporciona excelentes resultados nos
15 quadros de insuficiência venolinfática e suas complicações.

Com o objetivo de oferecer uma alternativa farmacêutica
útil para o controle e tratamento da Insuficiência Venosa
Crônica que alcance reduzir a sintomatologia e melhorar o
retorno venoso, além de diminuir o risco de que se apresentem
20 complicações, é que se desenvolveu a presente invenção,
mediante a qual se descreve uma composição farmacêutica
composta pela combinação de diversos agentes venotônicos e
Vasoprotetores, que atuam de forma sinérgica e encontram-se
formulados em uma só unidade de dosagem para ser administrada
25 por via oral, que fornece importantes benefícios como:
menores concentrações dos princípios ativos contidos na
fórmula, menores doses administradas, maximização do efeito
terapêutico, maior rapidez de ação farmacológica, redução do
risco de que se apresentem complicações e diminuição do risco
30 de manifestar efeitos secundários.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os **Agentes Venotônicos ou Vasoprotetores** são um amplo grupo de fármacos que atuam sobre as fibras musculares lisas da parede venosa, mediante mecanismos cálcio-dependente
5 modulados por uma regulação neuro-hormonal alfa-adrenérgica. O aumento do tonus venoso é por estimulação dos receptores alfa-adrenérgicos ou por inibição da degradação da noradrenalina. Seu uso não substitui e sim complementa as medidas de compressão e os cuidados postulares.

10 Os agentes venotônicos reduzem a fragilidade e a permeabilidade vascular, além de que podem melhorar parcialmente a sintomatologia, em especial a sensação de cansaço e o edema. Muitos deles têm sua origem no rutósido, um glicosídeo ao qual são atribuídas propriedades
15 vitamínicas, sendo exemplo destes: o cromocarb, a Diosina, o ácido flavódico, a hidrosmina e a troxerutina. Outros fármacos desenvolvem efeitos anti-hemorrágicos adicionais, como: a aminaftona e a naftazona.

Também estão catalogados como venotônicos: o Dobesilato
20 de cálcio, o extrato de Castanha das Índias e seu principal componente ativo, a escina.

O uso de agentes venotônicos em pacientes que sofrem de Insuficiência Venosa Crônica tem a finalidade de reduzir temporariamente a intensidade dos sintomas manifestados por
25 tal patologia.

É importante também lembrar da existência de uma série de medidas úteis para diminuir as estases venosas, como: a prática de exercício físico moderado (andar, pedalar, nadar) e usar calçado sem salto alto, além das mencionadas meias
30 elásticas.

A eficácia dos anticoagulantes em suas diversas indicações é aceita por todos e já não se discute. O mesmo ocorre com os fibrinolíticos e antiinflamatórios. Contudo, podem ser motivo de discussão as indicações dos antiagregantes, diuréticos e diversos preparados tópicos. A técnica esclerosante requer o emprego de uma série de substâncias que podemos considerá-las como medicamentos. Vez em quando surgem discussões sobre a conveniência ou não de utilizar venotônicos e linfotropos. Os objetivos fisiopatológicos do tratamento com venolinfotropos são principalmente: aumentar o tônus venoso, reduzir a permeabilidade capilar e diminuir a fragilidade capilar.

Em particular os efeitos sobre o tônus venoso e a permeabilidade capilar tem sido os mais estudados, constituindo dois eixos da investigação terapêutica sobre a eficácia de diversos medicamentos. Mas, recentemente, em consonância com os avanços nos métodos de exploração e nos conhecimentos fisiopatológicos, foram estabelecidos outros três objetivos: corrigir as perturbações microcirculatórias; corrigir os desvios hemorreológicos; melhorar a atividade fibrinolítica parietal.

A eficácia dos venotônicos e linfotropos e sua segurança tem sido motivo de manifesto em numerosos trabalhos duplo cego frente a placebo e três anos de experiência clínica em seu emprego. Assim, podemos considerá-los como úteis para o tratamento da insuficiência venolinfática. Desaconselhar seu emprego é um erro grave e supõem derivar o tratamento para outros fármacos menos adequados em patologia venolinfática, com a conseqüente repercussão negativa na evolução destes processos, o qual se evidencia em um aumento nos ingressos

hospitalares e maior ausência ao trabalho.

A patologia vascular tem se beneficiado muito nas últimas décadas a partir de um maior desenvolvimento da investigação farmacológica. Assim, têm aparecido princípios
5 ativos que incidem diretamente sobre a parede ou dinâmica dos vasos, fármacos que interrompem a cascata da coagulação ou modificadores de aspectos sindrômicos linfovenosos, como o edema ou a inflamação, tem melhorado em suas versões mais atuais a segurança e o prognóstico no trato desta patologia.

10 A medicação oral, muito similar à que utilizamos hoje, já figurava descrita nas anotações de Ebers (1500 a.C). Apesar de séculos transcorridos, têm sido poucos os avanços substanciais neste campo. Mais de 60% dos medicamentos que utilizamos diariamente procedem ou tem sua origem em plantas
15 vasculares, algas e fungos. Muitos profissionais da flebologia inclusive ignoram a procedência natural de muitos dos fármacos que utilizam.

Os estudos farmacocinéticos têm demonstrado que a velocidade e a magnitude da absorção e excreção de um fármaco
20 são mais importantes que a dose para determinar sua ação no organismo. Progressos significativos no desenvolvimento de sistemas terapêuticos que permitem conduzir os fármacos até as células ou órgãos pré-determinados. O objetivo final de todo processo de desenvolvimento de princípio ativo consiste
25 em obter a informação suficiente para fazer um balanço do risco / benefício de seu uso em uma indicação clínica específica em termos de comparação de diferentes alternativas, além de evitar reações adversas que provocam trocas desfavoráveis, e não intencionais, na estrutura
30 (sinais), função (sintomas) ou química (dados de

laboratório) no corpo, temporariamente associado ao uso de um fármaco em seres humanos.

Dentro dos fármacos venoativos encontram-se:

- 5 a) Os tônicos venosos, como o *Ruscus aculeatus*, *Aesculus hippocastanum*, Brusco, Esculina;
- b) Os fármacos que aumentam a resistência microvascular, como os antocianosídeos, o Dobesilato de cálcio, a Diosmina, a Hesperidina, o cromo-carbo-dietilamina, a rutina, atroxerrutina e o hidroxí-etil-10 rutósido;
- c) Os bloqueadores de enzimas lisossomais, como naftasona;
- d) Os fármacos de ação venolinfática, como hidrosmina, Diosmina micronizada e;
- 15 e) Os fármacos linfotropos, como os ativadores do fluxo linfático, entre eles *Melilotus officinalis*, *Ruscus aculeatus*, Troxerrutina, Hidroxí-etil-rutósidos.

A **fração flavonóide purificada micronizada** está constituída por **Diosmina** em 90% e flavonóides em 10% expressos como **Hesperidina**; que pertencem ao grupo de fármacos com ação venolinfática, que protegem a microcirculação de danos secundários e da pressão venosa aumentada pela locomoção.

A fração flavonóide purificada micronizada reduz a interação entre leucócitos e células endoteliais, inibindo a expressão da molécula de adesão endotelial intercelular (ICAM-I) e a molécula de adesão da célula vascular (VCAM), assim como a expressão da superfície de algumas moléculas de adesão a leucócitos (monócitos ou neutrófilos CD62 L, CD11B).

30 A Diosmina e Hesperidina exercem uma ação no sistema

vascular de retorno. Em nível das veias diminuem a distensibilidade venosa e reduzem a estase venosa. Em nível de microcirculação, normalizam a permeabilidade capilar e reforçam a resistência capilar.

5 Produzem um aumento do tônus venoso porque prolongam a atividade da noradrenalina sobre a parede venosa, não somente ativam o retorno venoso, como também estimulam e melhoram a drenagem linfática, melhoram a micro-circulação, protegem a parede venosa contra os mediadores bioquímicos envolvidos na
10 reação inflamatória e exercem um efeito inibidor sobre a síntese das prostaglandinas PGE₂, PGF₂ e Tromboxano B₂, e ao mesmo tempo atuam sobre as formas reativas do oxigênio produzidas pelos polimorfonucleares e inibem a reação de degradação do AMP cíclico por ação da fosfodiesterasa.
15 Aumentam o tônus venoso porque atuam em forma direta e poderosa sobre a túnica muscular da parede venosa, melhorando com ele o débito venoso, diminuindo a distensão e a estase venosa.

 O Dobesilato de cálcio (2,5 dihidroxi-benzeno-
20 sulfonato), diferentemente dos extratos de plantas, tem uma estrutura química precisa e propriedades farmacológicas bem definidas. Atua sobre o endotélio e a membrana basal dos capilares, bloqueando a hiper-permeabilidade, inibindo a agregação plaquetária e inibindo a hiper-viscosidade do
25 sangue e melhorando a drenagem linfática.

 O Dobesilato de cálcio inibe as substâncias vasoativas responsáveis pela contratura ou encurtamento das células endoteliais; bradicinina, histamina e serotonina, normalizando a permeabilidade capilar.

30 Inibe as enzimas que degradam os mucopolissacarídeos,

componentes da membrana basal, e facilita a reticulação de substâncias colagenoides da membrana basal por enlaces covalentes de Dobesilato de cálcio - colágeno, normalizando assim a resistência capilar.

5 O Dobesilato de cálcio evita a destruição das membranas plaquetárias e sua atividade trombogênica; além disso, manifesta um efeito anticoagulante eritrocitário que produz uma melhora da viscosidade sanguínea; aumenta a elasticidade e deformabilidade eritrocitária, permitindo uma melhor
10 irrigação dos tecidos; reduz o nível de proteínas plasmáticas de alta densidade, diminuindo a viscosidade plasmática; aumenta o fluxo linfático de retorno com o qual se obtém um efeito antiedematoso.

Depois de sua administração oral, o Dobesilato de cálcio
15 é absorvido completamente pelo trato gastrintestinal, alcançando um pico plasmático de 8 mcg/mL em torno de 6 horas.

A vida média plasmática do Dobesilato de cálcio é em torno de 5 horas, liga-se a proteínas plasmáticas em torno
20 de 20 a 25%. 50% da dose administrada são eliminadas pela urina dentro das primeiras 24 horas. Os demais 50% são eliminados pelas fezes.

Existem no mercado inúmeros produtos farmacêuticos que são destinados para o tratamento da Insuficiência Venosa
25 Crônica, nos quais encontramos diversos princípios ativos que estão formulados de forma independente; não obstante, neste tipo de patologia é de vital importância evitar as complicações graves, assim como reduzir rapidamente a sintomatologia dos pacientes que sofrem de IVC; portanto, a
30 atividade de um grupo de fármacos que atuem por diferentes

vias é indispensável para conseguir a recuperação completa dos pacientes que convivem com tal enfermidade.

A composição farmacêutica motivo da presente invenção está composta pela combinação sinérgica de três princípios ativos que atuam como agentes venotônicos e vasoprotetores, como o princípio ativo: Fração Flavonóide Purificada Micronizada, equivalente a 90% de Diosmina e 10% de Hesperidina e o princípio ativo: Dobesilato de cálcio, além de excipientes farmacêuticamente aceitáveis, que estão formulados em uma só unidade de dosagem para ser administrada por via oral, a qual está indicada para o controle e tratamento da Insuficiência Venosa Crônica.

Tal composição farmacêutica foi desenvolvida tomando em conta que os princípios ativos contidos na formulação contam com grande eficácia e capacidade para controlar e melhorar os sinais e sintomas manifestados por tal enfermidade em menor tempo, utilizando menores concentrações dos mesmos, além de alcançar a maximização de seu efeito terapêutico, o aumento de sua ação farmacológica, a prevenção dos riscos de que apareçam complicações graves e a redução dos riscos de que se apresentem efeitos adversos.

O primeiro agente venotônico e vasoprotetor utilizado na composição farmacêutica objeto da presente invenção, como o princípio ativo Diosmina, encontra-se presente na formulação em uma faixa de concentração de 225,0 mg até 450,0 mg por unidade de dose.

O segundo agente venotônico e vasoprotetor utilizado na composição farmacêutica objeto da presente invenção, como o princípio ativo Hesperidina, encontra-se presente na formulação em uma faixa de concentração de 25,0 mg até 50,0

mg por unidade de dose.

O terceiro agente venotônico e vasoprotetor utilizado na composição, como o princípio ativo Dobesilato de cálcio, encontra-se presente na formulação em uma faixa de
5 concentração de 250,0 mg até 1,0 g por unidade de dose.

Para avaliar a efetividade da composição farmacêutica motivo da presente invenção, assim como o efeito sinérgico que resulta ao combinar os princípios ativos Diosmina, Hesperidina e Dobesilato de cálcio em uma só unidade de
10 dosagem, realizou-se um estudo clínico comparativo no qual se administrou os princípios ativos antes mencionados separadamente, assim como a combinação dos mesmos.

**ESTUDO COMPARATIVO DA EFETIVIDADE DE DIOSMINA /
HESPERIDINA; DOBESILATO DE CÁLCIO VX. A COMBINAÇÃO DOS TRÊS
15 AGENTES EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÔNICA.**

Realizamos um estudo clínico comparativo, randomizado, no qual se incluíram 150 pacientes com Insuficiência Venosa Crônica.

Todos os pacientes foram tratados em primeiro lugar com
20 a terapia convencional, combinando a compressão com o tratamento farmacológico.

Os pacientes foram divididos em três grupos de tratamento:

- Pacientes do Grupo 1: receberam Diosmina 450 mg /
25 Hesperidina 50 mg a cada 12 horas, durante dois meses.

- Pacientes do Grupo 2: receberam Dobesilato de cálcio 500 mg a cada 12 horas, durante dois meses;

- Pacientes do Grupo 3: receberam a combinação de Diosmina 225 mg / Hesperidina 25 mg / Dobesilato de cálcio
30 250 mg uma vez ao dia, durante dois meses.

Foi realizada história clínica completa com exames dos pacientes participantes do estudo, avaliando-se com Eco Doppler e com a classificação de CEAP, veja Tabela 1.

Tabela 1. Análise CEAP

5 A letra C avalia os resultados clínicos

C0	Não há sinais visíveis ou palpáveis de lesão venosa
C1	Presença de telangiectasias ou veias reticulares
C2	Varizes
C3	Edema
C4	Trocas cutâneas relacionadas com a patologia venosa,
C5	sem ulceração
C6	Trocas cutâneas com úlcera cicatrizada
	Trocas cutâneas com úlcera ativa

Depois do número escreve-se a letra "A" se o paciente está assintomático e "S" se apresentar sintoma.

A letra E refere-se à etiologia

Ec	Enfermidade congênita
Ep	Enfermidade primária ou sem causa conhecida
Es	Enfermidade secundária ou com causa conhecida

10 A letra A descreve os resultados anatômicos encontrados com Eco-Dopple

Veias superficiais (As)*

Veias profundas (Ap)*

Veias perfurantes*

* É adicionado um número em função da veia afetada

15 A letra P faz referência à fisiopatologia

PR Refluxo

PO Obstrução

PR,O Ambos

RESULTADOS

Não houve diferenças significativas entre os grupos com relação à idade e sexo.

20 pacientes do Grupo 1 e 14 do Grupo 2 reportaram efeitos adversos como: dor de cabeça e sensação de depleção; 5 contudo, não foi necessário suspender o tratamento. Não foram reportados efeitos adversos no Grupo 3, veja Tabela 2.

Tabela 2. Dados demográficos e sintomatológicos iniciais

	Grupo 1 (n=50)	Grupo 2 (n=50)	Grupo 3 (n=50)
Idade	45+_9	46+_5	47+_7
Sexo F/M	48 / 2	49 / 1	46 / 4
Dor	100%	100%	100%
extremidade	100%	100%	100%
Peso	80%	83%	88%
Coceira	>9	>9	>9
Doppler	100%	100%	100%
Cãibras			

Todos os pacientes que se incluíram nos 3 grupos de 10 tratamento apresentaram alterações visíveis ou palpáveis de lesão venosa, na Tabela 3 é mostrado como 0.

Todos os pacientes que se incluíram nos 3 grupos tinham presença de telangiectasias ou veias reticulares (C1). Além disso, 100% dos pacientes mostraram varizes (C2).

15 Nenhum paciente incluído nos 3 estudos apresentou edema no momento inicial da visita (C3).

100% dos pacientes apresentou trocas cutâneas relacionadas com a patologia, como: pigmentação e lipodermatosclerose, sem ulceração (C4).

20 Nenhum paciente teve trocas cutâneas com úlcera

cicatrizada ou úlcera ativa (C5 e C6).

2 pacientes do Grupo 1, assim como 4 pacientes do Grupo 2 e 4 pacientes do Grupo 3 apresentaram etiologia primária ou sem causa conhecida (Ep).

5 O resto dos pacientes dos três grupos apresentou enfermidade secundária ou com causa conhecida. A maioria foi pós-traumatismo (Es).

As veias profundas (Ap) foram as mais afetadas.

A fisiopatologia demonstrou que foi por refluxo (PR).

10 CONCLUSÕES

Os efeitos adversos reportados nos Grupos 1 e 2 correspondem à sintomatologia devida à dilatação venosa e a um maior retorno venoso; contudo, não foi necessário suspender o tratamento.

15 Pode-se observar nas Tabelas 2 e 4 uma troca importante e significativa da sintomatologia dos pacientes, apesar de, nos três grupos houve uma total melhora da sintomatologia, chamando a atenção que no Grupo 3 a combinação mostrou resultados semelhantes com os Grupos 1 e 2 utilizando menores
20 concentrações dos princípios ativos, sem manifestação de efeitos adversos. Utilizar menores concentrações dos princípios ativos em forma combinada produz um maior efeito sinérgico com menores riscos de que se apresentem efeitos adversos.

25 Tabela 3. A análise CEAP inicial mostrou os seguintes dados:

	Grupo 1 (n=50)	Grupo 2 (n=50)	Grupo 3 (n=50)
C0	0	0	0
C1s	100%	100%	100%

C2s	100%	100%	100%
C3	0	0	0
C4s	100%	100%	100%
C5	0	0	0
C6	0	0	0
Ec	0	0	0
Ep	2	4	4
Es	48	46	46
Veias	Ap	Ap	Ap
PR	100%	100%	100%

C=Resultados clínicos. E=Etiologia. A=Resultados anatômicos. P=Fisiopatologia

Tabela 4. Dados finais da sintomatologia

	Grupo 1 (n=50)	Grupo 2 (n=50)	Grupo 3 (n=50)
Dor nas extremidades	0	0	0
Peso	0	0	0
Coceira	0	0	0
Doppler	<9	<9	<9
Cãibras	0	0	0

NOVIDADE DA INVENÇÃO

- 5 Havendo descrito a presente invenção, considera-se como novidade e, portanto, reclama-se como propriedade o conteúdo nas seguintes.

REINVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica adequada para controle e tratamento de Insuficiência Venosa Crônica **caracterizada** pelo fato de que compreende uma combinação sinérgica de Diosmina, Hesperidina e Dobesilato de Cálcio, além de excipientes farmacêuticamente aceitáveis, em que Diosmina encontra-se presente na formulação em uma concentração de 225,0 mg, Hesperidina em uma concentração de 25,0 mg e Dobesilato de Cálcio em uma concentração de 250,0 mg, e em que a referida a composição é formulada em uma só unidade de dosagem.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que é formulada para ser administrada por via oral em forma de cápsulas ou comprimidos.