



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 481 852** (13) **C2**

(51) МПК
A61K 36/23 (2006.01)
A61K 36/16 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/37 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009101337/15, 06.07.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.07.2004

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
11.07.2003 IT MI2003A001427

Номер и дата приоритета первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2006100308 06.07.2004

(43) Дата публикации заявки: 27.07.2010 Бюл. № 21

(45) Опубликовано: 20.05.2013 Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 692250 A2, 17.01.1996. Кудик Р.В. и др.
Каштан конский. Лекарственные средства. //
Провизор. Архив 2002 год, выпуск №6 //
Перечень данных [онлайн] 2002
[Найдено 2012.06.18.]-найдено из Интернета:
URL:
<http://www.provisor.com.ua/archive/2002/№4/art.28.htm>. Cui Li et all. Влияние эсцината
натрия на апоптоз нейронов у крыс при
фокальной ишемии головного мозга // Farm.
Care and res., 2002, 2, №1, с.34-36.

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364

(72) Автор(ы):

БОМБАРДЕЛЛИ Эцио (IT)

(73) Патентообладатель(и):

ИНДЕНА С.П.А. (IT)

(54) КОМБИНАЦИИ ВАЗОАКТИВНЫХ АГЕНТОВ, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ И КОСМЕТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛЯХ И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ КОМПОЗИЦИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, в частности к композиции и комбинации для лечения панникулопатии и проблем, связанных с венозной недостаточностью нижних конечностей. Композиция для лечения панникулопатии и проблем, связанных с венозной недостаточностью нижних конечностей,

включающая эскулозид; по меньшей мере одно соединение, выбранное из икарина или его дериватов, или содержащих его(их) экстрактов, димерных флавонов *Gingko biloba* в свободной форме или комплексованных с фосфолипидами, аментофлавона; по меньшей мере одно соединение, выбранное из эсцина, эсцина бета-ситостерола, комплексованного с фосфолипидами, серикозида, серикозида,

комплексованного с фосфолипидами или экстракта *Centella asiatica*, в свободной форме или комплексованного с фосфолипидами. Применение комбинации на основе вышеуказанных компонентов для получения композиции для лечения паникулопатии и проблем, связанных с венозной

недостаточностью нижних конечностей. Вышеописанные композиция и комбинация эффективны в редуцировании паникулопатии и проблем, связанных с венозной недостаточностью нижних конечностей. 2 н. и 5 з.п. ф-лы.

R U 2 4 8 1 8 5 2 C 2

R U 2 4 8 1 8 5 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 36/23 (2006.01)
A61K 36/16 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/37 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009101337/15, 06.07.2004**

(24) Effective date for property rights:
06.07.2004

Priority:

(30) Convention priority:
11.07.2003 IT MI2003A001427

Number and date of priority of the initial application,
from which the given application is allocated:
2006100308 06.07.2004

(43) Application published: **27.07.2010 Bull. 21**

(45) Date of publication: **20.05.2013 Bull. 14**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. A.V.Mitsu, reg.№ 364**

(72) Inventor(s):

BOMBARDELLI Ehtsio (IT)

(73) Proprietor(s):

INDENA S.P.A. (IT)

(54) COMBINATIONS OF VASOACTIVE AGENTS, THEIR USE IN PHARMACEUTICAL AND COSMETIC FIELDS AND CONCENTRATION THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceutical industry, particularly to a composition and a combination for treating panniculopathy and problems associated with venous insufficiency of the lower limbs. The composition for treating panniculopathy and problems associated with venous insufficiency of the lower limbs, containing esculoside and at least one compound selected from icarine or its derivatives, or extracts containing it (them), Ginkgo biloba dimer flavones in a free form or complexed with phospholipids, amentoflavone and

at least one compound selected from escin, escin beta sitosterol complexed with phospholipids, sericoside, sericoside complexed with phospholipids, or Centella asiatica extract in a free form or complexed with phospholipids. The use of the combination on the basis of the mentioned ingredients for preparing the composition for treating panniculopathy and problems associated with venous insufficiency of the lower limbs.

EFFECT: above-described composition and combination are effective in reducing panniculopathy and problems associated with venous insufficiency of the lower limbs.

Область техники, к которой относится изобретение

Это изобретение относится к комбинациям вазоактивных субстанций, которые действуют на венозном или артериальном уровне с ингибиторами фосфодиэстеразы, включая фосфодиэстеразу цГМФ V.

Уровень техники изобретения

Виснадин представляет собой кумарин, главным образом обнаруженный в семенах *Ammi visnaga*, растении, традиционно используемом для лечения ангиноидных нарушений. Соединение применялось в фармацевтической отрасли как коронарный дилататор.

Также демонстрировалось, что при местном применении это соединение обладает сильным вазокинетическим действием на прекапиллярные артерии и артериолы и увеличивает кровоток и перфузию ткани (EP 0418806). Снабжение ткани кровью включает лучшее питание и элиминацию отходов метаболизма, с результирующими полезными воздействиями на обработанную область. Виснадин также имеет антифосфодиэстеразную активность.

Эскулозид, кумариновый глюкозид, присутствующий во многих растениях, таких как *Aesculus hippocastanum*, *Fraxinus communis* и т.д., обладает вазокинетическим действием и венотропной активностью и на венозном, и на артериальном уровнях.

Икарин и его дериваты, которые обладают действием на фосфодиэстеразу цГМФ V, пригодны в качестве активаторов микроциркуляции в определенных областях.

Аментофлавоны представляют собой бифлавоны, присутствующие в небольших количествах во многих растениях, таких как *Gingko biloba*, *Brakeringea zanguebarica* и *Taxus sp.*

Сапонины из конского каштана или *Centella asiatica* действуют на венозную и лимфатическую систему, где они оказывают противоотечное действие, которое облегчает дренаж лимфы.

Описание изобретения

Изобретение относится к фармацевтическим, диетическим, косметическим илинутрицевтическим композициям включающим:

- виснадин или эскулозид;

- по крайней мере, одно соединение, выбранное из икарина или его дериватов или содержащих его экстрактов, димерных флавонов *Gingko biloba* в свободной форме или комплексированных с фосфолипидами, и аментофлавона;

- по крайней мере, одно соединение, выбранное из эсцина, эсцина бета-ситостерола, комплектованного с фосфолипидами, серикозида, серикозида, комплексированного с фосфолипидами, или экстракта *Centella asiatica*, в свободной форме или комплексированного с фосфолипидами.

Комбинация вазоактивных субстанций соответствующая изобретению, которая действует одновременно на артериальном и венозном уровне и на дренаж лимфы, уменьшающая застойный отек, который является одним из первых симптомов хронической венозной недостаточности, с патологическими последствиями начиная с целлюлита и заканчивая язвами голени различных этиологий. Предупредительные сигналы циркуляторной недостаточности нижних конечностей включают кожную температуру ниже нормального уровня, чувство тяжести в ногах и акроасфигтические синдромы с периферической болью. Были предприняты различные попытки по лечению этих симптомов, но с небольшим успехом.

В настоящее время неожиданно было обнаружено, что композиции, соответствующие изобретению, содержат соединения с различными механизмами

действия, предотвращающие периферическую сосудистую и тканевую дегенерацию.

Самое распространенное заболевание - это целлюлит или дегенеративная панникулопатия.

5 Перед формированием болезненных фиброзных узелков или жировых отложений вследствие дегенерации адипоцитов, целлюлит вызывается фильтрацией жидкостей и протеина в периваскулярные пространства в результате венозной недостаточности. Вследствие механической компрессии результирующий отек уменьшает свободную циркулирующую артериального кровотока.

10 При этих обстоятельствах адипоциты аккумулируют жиры, увеличиваются и отнимают пространство у других клеток. Для достижения максимального эффекта лечение антицеллюлитными композициями должно начинаться с этого момента. Комбинация, соответствующая изобретению, облегчает условия для лечения на предпатологической стадии, для предотвращения ее прогрессии до периферического
15 повреждения. Даже когда нарушение стало хроническим, те же самые композиции могут также успешно применяться при длительном лечении для элиминации болезненных ощущений и уменьшения нежелательных жировых масс, посредством стимуляции липазы, индуцированной персистенцией циклических нуклеотидов в тканях.

20 Дериваты икарина, которые могут быть использованы, согласно изобретению, как альтернатива икарину, включают 7-гидроксиэтиликарин, 7-этиламиноикарин, 7-аминоэтиликарин, 7-гидроксиэтил-3-О-рамнозиликарин, 7-аминоэтил-3-рамнозиликарин, 8-дигидроикарин и их глюкозиды в положениях 7 и 3, и 7-гидроксиэтил-7-дезглюкоикарин.

25 Композиции, соответствующие изобретению, предпочтительно содержат виснадин. Композиции, соответствующие изобретению, обычно имеют следующие интервалы концентрации по весу:

- виснадин или эскулозид: 0,05-2%;
- 30 - димеры аментофлавона или *Gingko biloba* в свободной форме или комплексованные с фосфолипидами: 0,1-1%;
- икарин или его дериваты или экстракты, содержащие его: 0,1-1%;
- по крайней мере, одно соединение, выбранное из числа эсцина, эсцина бета-ситостерола, комплексованного с фосфолипидами, серикозида, серикозида,
35 комплексованного с фосфолипидами или экстракта *Centella asiatica*, в свободной форме или комплексованного с фосфолипидами: 0,5%-2%.

40 Эти соединения могут быть введены в наиболее распространенные фармацевтические и косметические композиции, такие как масло-в-воде и вода-в-масле, эмульсии, переносимые соответственно наполнителями, сурфатантами и солюбилизаторами.

Кроме того, для обработки больших областей кожи продукты могут быть выработаны в форме крема, молочка и геля.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение в деталях.

45 **Пример 1 - гелевая композиция**

| | |
|---------------------------------|---------|
| Виснадин | 0,25 г |
| 7-гидроксиэтил-7-дезглюкоикарин | 0,35 г |
| Аментофлавоны | 0,25 г |
| 50 Эсцин | 1,00 г |
| Лецитин | 20,00 г |
| Холестерин | 0,50 г |
| Этанол | 8,00 г |
| Бутилгидрокситолуол | 0,01 г |

| | |
|------------------------------|-------------|
| Имидазолинмочевина | 0,30 г |
| Гидроксипропилметилцеллюлоза | 2,00 г |
| Вода | qs до 100 г |

5 **Пример 2 - гелевая композиция**

| | |
|---------------------------------|-------------|
| Эскулозид | 1,00 г |
| Икарин | 0,35 г |
| Аментофлавон | 0,25 г |
| Эсцин | 1,00 г |
| 10 Лецитин | 20,00 г |
| Холестерин | 0,50 г |
| Этанол | 8,00 г |
| Бутилгидрокситолуол | 0,01 г |
| Имидазолинмочевина | 0,30 г |
| 15 Гидроксипропилметилцеллюлоза | 2,00 г |
| Вода | qs до 100 г |

Пример 3 - гелевая композиция

| | |
|---|-------------|
| 20 Виснадин | 0,25 г |
| 7-гидроксиэтил-7-дезглюкоикаритин | 0,35 г |
| Димеры <i>Gingko biloba</i> , комплексованные с фосфолипидами | 0,25 г |
| Эсцин бета-ситостерол, комплексованный с фосфолипидами | 1,00 г |
| Лецитин | 20,00 г |
| 25 Холестерин | 0,50 г |
| Этанол | 8,00 г |
| Бутилгидрокситолуол | 0,01 г |
| Имидазолинмочевина | 0,30 г |
| Гидроксипропилметилцеллюлоза | 2,00 г |
| 30 Вода | qs до 100 г |

Пример 4 - гелевая композиция

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| Эскулозид | 0,25 г |
| 7-гидроксиэтил-7-дезглюкоикаритин | 0,35 г |
| 35 Аментофлавон | 0,25 г |
| Серикозид | 1,00 г |
| Лецитин | 20,00 г |
| Холестерол | 0,50 г |
| Этанол | 8,00 г |
| Бутилгидрокситолуол | 0,01 г |
| 40 Имидазолинмочевина | 0,30 г |
| Гидроксипропилметилцеллюлоза | 2,00 г |
| Вода | qs до 100 г |

Пример 5 - гелевая композиция

| | |
|-----------------------------------|---------|
| 45 Виснадин | 0,3 г |
| Аментофлавон | 0,4 г |
| Экстракт <i>Centella asiatica</i> | 1,0 г |
| Лецитин | 20,00 г |
| 50 Холестерин | 0,50 г |
| Этанол | 8,00 г |
| Бутилгидрокситолуол | 0,01 г |
| Имидазолинмочевина | 0,30 г |
| Гидроксипропилметилцеллюлоза | 2,00 г |

Формула изобретения

- 5 1. Композиция для лечения панникулопатии и проблем, связанных с венозной недостаточностью нижних конечностей, включающая:
- эскулозид;
 - по меньшей мере одно соединение, выбранное из икарина или его дериватов, или
 - 10 содержащих его(их) экстрактов, димерных флавонов *Gingko biloba* в свободной форме или комплексованных с фосфолипидами, аментофлавона;
 - по меньшей мере одно соединение, выбранное из эсцина, эсцина бета-ситостерола, комплексованного с фосфолипидами, серикозида, серикозида, комплексованного с
 - 15 фосфолипидами, или экстракта *Centella asiatica* в свободной форме или комплексованного с фосфолипидами.
2. Композиция по п.1, имеющая следующие интервалы концентрации по весу:
- эскулозид: 0,05-2%;
 - икарин или содержащие его экстракты, димерные флавоны *Gingko biloba* в
 - 20 свободной форме или комплексованные с фосфолипидами, аментофлавон: 0,1-1%;
 - эсцин, эсцин бета-ситостерол, комплексованный с фосфолипидами, серикозид, серикозид, комплексованный с фосфолипидами, или экстракт *Centella asiatica* в
 - свободной форме или комплексованный с фосфолипидами: 0,5-2%.
3. Композиция по п.1, в которой дериваты икарина включают 7-
- 25 гидроксипирикарин, 7-этиламиноикарин, 7-аминоэтилкарин, 7-гидроксипирикарин-3-0-рамнозилкарин, 7-аминоэтил-3-рамнозилкарин, 8-дигидроикарин и его глюкозиды в положениях 7 и 3, и 7-гидроксипирикарин-7-дезглюкоикарин.
4. Композиция по любому из пп.1-3 в форме кремов, геля, лосьонов, молочка.
5. Композиция по п.1, содержащая эскулозид, икарин, аментофлавон, эсцин.
- 30 6. Композиция по п.1, содержащая эскулозид, димерные флавоны *Gingko biloba*, комплексованные с фосфолипидами, эсцина бета-ситостерол, комплексованный с фосфолипидами.
7. Применение комбинации:
- 35 - эскулозида;
 - икарина или содержащих его экстрактов, димерных флавонов *Gingko biloba* в свободной форме или комплексованных с фосфолипидами, аментофлавона;
 - по меньшей мере одного соединения, выбранного из эсцина, эсцина бета-
 - 40 ситостерола, комплексованного с фосфолипидами, серикозида, серикозида, комплексованного с фосфолипидами, или экстракта *Centella asiatica* в свободной форме или комплексованного с фосфолипидами, для получения композиции для
 - лечения панникулопатии и проблем, связанных с венозной недостаточностью нижних конечностей.

45

50