

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 318**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/185 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2008 E 08829371 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2208498**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende la combinación de diversos agentes venotónicos y vasoprotectores para el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica**

30 Prioridad:

07.09.2007 MX 2007011002

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.06.2014

73 Titular/es:

**PPTM INTERNATIONAL S.À R.L. (100.0%)
2A Nicolas Bove
1253 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**GARCÍA ARMENTA, MARÍA ELENA;
SANTOS MURILLO, JOSEFINA y
ÁLVAREZ OCHOA, VÍCTOR GUILLERMO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 466 318 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende la combinación de diversos agentes venotónicos y vasoprotectores para el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

- 5 La presente invención tiene aplicación en la industria farmacéutica y describe una composición farmacéutica que comprende la combinación sinérgica de tres agentes que manifiestan actividad farmacológica como venotónicos y vasoprotectores, tal como son los principios activos: Diosmina, Hesperidina y Dobesilato de Calcio, además de excipientes farmacéuticamente aceptables; los cuales se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral, misma que esta indicada para el control y tratamiento de la Insuficiencia Venosa Crónica y enfermedades relacionadas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

- 15 La combinación de los principios activos antes mencionados produce un mayor efecto sinérgico cuando son administrados en combinación en una sola unidad de dosificación, a diferencia de cuando éstos se administran de forma independiente, generando beneficios como lo son: la administración de menores concentraciones de los principios activos contenidos en la fórmula, menores dosis administradas, mayor rapidez de acción farmacológica, maximización del efecto terapéutico y menores riesgos de presentar efectos secundarios.

- 20 Existen dos Sistemas Venosos diferenciados en las extremidades inferiores: el Superficial (SVS) y el Profundo (SVP), unidos por las venas perforantes o comunicantes. Las venas del Sistema Superficial tienen unas paredes más finas y están rodeadas por tejidos fácilmente distensibles, se distribuyen en forma de red y presentan una gran variabilidad individual en la localización. El Sistema Profundo, alberga el 90% de la sangre venosa de los miembros inferiores y presenta paredes más gruesas y con menor capacidad de distensión.

- 25 Las venas de los miembros inferiores son las responsables de que la sangre ascienda hasta el corazón, para lo cual disponen de un sistema de válvulas semilunares enfrentadas, que hacen que el flujo sanguíneo vaya en dirección ascendente y centrípeta (de SVS a SVP). Además, para que la sangre se mueva en contra de la gravedad, la contracción de los músculos de la pierna actúa como una bomba exprimiendo las venas a las que rodean.

La Insuficiencia Venosa Crónica (IVC) es un estado en el que el retorno venoso se halla dificultado, especialmente en la bipedestación y en el que la sangre venosa fluye en sentido opuesto a la normalidad (desde el SVP al SVS).

Las várices son venas que presentan dilataciones permanentes y patológicas, con alargamiento y flexuosidades. Aparecen mayormente en los miembros inferiores. Son consideradas la cara visible de la IVC.

- 30 La insuficiencia venosa crónica es la enfermedad vascular mas frecuente, afecta al 20 - 30% de la población adulta y al 50% de los mayores de 50 años. Es 5 veces más frecuente en la mujer.

El factor determinante de la aparición de IVC es la incompetencia de las válvulas venosas, situación a la que se llega bien por destrucción de las mismas (traumatismo, recanalización de un trombo) o por un defecto idiopático en la pared venosa que produce la dilatación excesiva de la vena y la separación de las válvulas.

- 35 El fallo vascular favorece el paso de sangre desde el sistema profundo al superficial, ocasionando un aumento de la presión hidrodinámica en éste, con la posterior aparición de las varices. Esta hipertensión venosa daña la microcirculación y aumenta la presión transmural de los vasos post-capilares, con la consiguiente exudación de líquido, edema y mala oxigenación de los tejidos circundantes.

- 40 Todos estos cambios favorecen la inflamación, la infección, la trombosis y la necrosis tisular, dando lugar a las complicaciones de la enfermedad.

Los principales factores de riesgo asociados a la presencia de varices son: a) Edad, a más edad mayor riesgo; b) Paridad; c) Bipedestación prolongada; d) Obesidad, sólo en mujeres, en hombres no es factor de riesgo.

- 45 La insuficiencia venosa crónica se manifiesta con uno o varios de los siguientes síntomas: pesadez, dolor, prurito, cansancio, calambres musculares e hinchazón en miembros inferiores; que empeoran con el ortoestatismo o calor y mejoran con el decúbito y el frío.

La gravedad de los síntomas no corresponde con el tamaño o extensión de las varices, ni con el volumen de reflujo, y muchos de estos síntomas se hallan presentes en personas sin patología venosa.

Hay además diferencias entre los sexos con respecto a la sintomatología, relacionándose la presencia de varices tronculares en mujeres con prurito, pesadez y dolor, mientras que en hombres sólo se relacionan con el prurito.

En mujeres, los síntomas pueden empeorar con la menstruación, el embarazo y con tratamientos hormonales sustitutivos o anticonceptivos orales.

- 5 Las complicaciones que con más frecuencia se pueden observar son: a) Cutáneas: Pigmentación (dermatitis ocre), Hemorragia; Eccema varicoso, Tromboflebitis superficial; Hipodermatitis, Trombosis venosa profunda; Celulitis, Linfangitis; Úlcera flebostática. b) Vasculares: Hemorragia; Eccema varicoso, Tromboflebitis superficial; Hipodermatitis, Trombosis venosa profunda; Celulitis, Linfangitis.

Desde el punto de vista morfológico, las varices se clasifican en:

- 10 a) Telangiectasias o Arañas vasculares: son dilataciones de pequeñas venas o capilares intradérmicos.
- b) Varices Reticulares: son dilataciones de venas de pequeño calibre, generalmente en cara externa del muslo, pierna, rodilla y en el hueco poplíteo.
- c) Varices Tronculares: son las que afectan a las safenas o sus ramas afluentes.

- 15 En relación a la clínica, existen distintas clasificaciones (Widmer, Porter) pero se expone la clasificación CEAP, recomendada por la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascolar.

- 20 La letra C evalúa los hallazgos clínicos: C0= no hay signos visibles o palpables de lesión venosa, C1= presencia de telangiectasias o venas reticulares, C2= varices, C3= edema, C4= cambios cutáneos relacionados con una patología venosa sin ulceración, C5= cambios cutáneos con úlcera cicatrizada, C6= cambios cutáneos con úlcera activa. Después del número se escribe la letra "A" si el paciente está asintomático y "S" si presenta síntomas. La letra E se refiere a la etiología: Ec= enfermedad congénita, Ep= enfermedad primaria o sin causa conocida, Es= enfermedad secundaria o con causa conocida. La letra A describe los hallazgos anatómicos encontrados con el Eco-Doppler: Venas Superficiales (As)*, Venas Profundas (Ap)* y Venas Perforantes* (* Se añade un número en función de la vena afectada). La letra P hace referencia a la fisiopatología: PR= reflujo, PO= obstrucción, PR,O= ambos.

- 25 Además, ha de usarse una escala que mida la incapacidad causada por la IVC: 0= paciente asintomático, 1= paciente con síntomas que no precisa medidas de compresión, 2= paciente que puede trabajar 8 horas sólo con medidas de compresión, 3= paciente incapaz de trabajar incluso con medidas de compresión.

- 30 Para el tratamiento de la IVC deben tomarse ciertas medidas como: a) Reducción de peso en caso de obesidad; b) Evitar periodos prolongados en bipedestación o sedestación; c) Uso de calzado ancho y cómodo, evitar el empleo de tacones; d) Realizar ejercicios que impliquen la flexión de los tobillos, para activar el bombeo muscular; e) Elevar los pies sobre el nivel del corazón durante 15-30 minutos varias veces al día, para reducir la sintomatología y el edema. Dormir con los pies de la cama elevados unos 15 cm., f) Evitar el calor.

La compresión mejora el retorno venoso y reduce el reflujo, disminuyendo la presión venosa. Mejora la sintomatología y el edema, retardando la evolución de la enfermedad. Está indicada en todos los pacientes que presenten sintomatología de IVC o Varices y que tengan un Índice Tobillo / Brazo > 0.9.

- 35 Las medias de compresión elástica aplican una presión decreciente desde el tobillo hasta la cintura o rodilla. Se clasifican según la presión que aplican sobre los maleolos, en medias de compresión ligera-moderada, compresión normal y compresión fuerte. La indicación de cada clase guarda relación directa con la severidad de la enfermedad a mayor sintomatología o gravedad de las complicaciones, mayor presión se debe aplicar.

- 40 Es fundamental adaptar la talla de media a cada paciente, siguiendo las indicaciones de cada fabricante, para evitar que la media actúe como un torniquete por estar demasiado apretada o que sea ineficaz por no aplicar suficiente presión. Además, el paciente debe ser advertido de que las medias debe ponérselas antes de levantarse de la cama, momento en que las venas de las piernas estarán menos repletas.

La mayoría de los pacientes responderán bien al uso de medias cortas (hasta la rodilla) pero en aquellos que presenten varices sintomáticas en el muslo, está indicado el uso de medias altas.

- 45 La compresión inelástica, se basa en la creación de un envoltorio rígido alrededor de la pierna de forma que proporcione presión durante la fase de contracción muscular, pero no en reposo, lo que permite un mejor vaciado venoso. Es más eficaz que la compresión elástica en los casos de mayor gravedad (úlceras venosas, sintomatología rebelde a otro tratamiento). Este tipo de compresión se puede aplicar por medio de: a) Vendajes: su eficacia

5 depende de la pericia en la colocación; b) "Manga de Unna": es una prenda de algodón que se estira desde el tobillo hasta la rodilla, atándose con lazos por delante, lo que permite ajustar la presión; c) "Circ-Aid": es una serie de tiras de nylon que rodean la pierna y se ajustan mediante velcro; d) Las Bombas de Compresión Neumática: están indicadas para el linfedema, la ulceración venosa o la presencia de edema severo. Deben de usarse asociadas a otro tipo de medidas de compresión.

La terapia farmacológica incluye fármacos venotónicos y vasoprotectores; los cuales mejoran la sintomatología de la IVC.

10 Actualmente, la mayoría de los medicamentos encontrados en el mercado para el tratamiento de la Insuficiencia Venosa Crónica están compuestos por principios activos que se encuentran formulados de forma independiente, los cuales cumplen con una actividad terapéutica tan específica, que en múltiples ocasiones llega a ser limitada respecto a la diversidad de síntomas que presentan los pacientes que cursan con dicha enfermedad.

15 SARABIA N. ET AL: "Calcium dobesilate versus purified flavonoid fraction of diosmin in the treatment of haemorrhoidal crises: a randomized, controlled study with an initial double-blind, double-dummy period", CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH, vol. 62 no. 2001, páginas 425-529, describe un estudio que compara la eficiencia y la tolerancia del dobesilato de calcio y la fracción flavonoide micronizada de diosmina (diosmina al 90% y flavonoides expresados al 10% como hesperidina) en el tratamiento de las crisis de hemorroides. Se trataron 51 pacientes, 25 recibieron 1500 mg por día de dobesilato de calcio por día, y 26 recibieron 3000 mg de fracción de flavonoides de diosmina por día; ambos grupos experimentaron una mejora significativa.

SUMARIO DE LA INVENCION

20 Son diversos los grupos medicamentosos utilizables en esta patología constituyendo un banco de medicamentos que, debidamente indicado, proporciona excelentes resultados en los cuadros de insuficiencia venolinfática y sus complicaciones.

25 Con el objeto de ofrecer una alternativa farmacéutica útil para el control y tratamiento de la Insuficiencia Venosa Crónica que logre reducir la sintomatología y mejorar el retorno venoso, además de disminuir el riesgo de que se presenten complicaciones, es que se llevo a cabo el desarrollo de la presente invención, mediante la cual se describe una composición farmacéutica compuesta por la combinación de diversos agentes venotónicos y vasoprotectores, mismos que actúan de forma sinérgica y se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral, que brinda importantes beneficios como lo son: menores concentraciones de los principios activos contenidos en la fórmula, menores dosis administradas, maximización del efecto terapéutico, mayor rapidez de acción farmacológica, reducción del riesgo de que se presenten complicaciones y disminución del riesgo de manifestar efectos secundarios.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 Los agentes venotónicos o vasoprotectores son un amplio grupo de fármacos que actúan sobre las fibras musculares lisas de la pared venosa, mediante mecanismos calcio-dependientes modulados por una regulación neurohormonal alfa-adrenérgica. El aumento del tono venoso es por estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos o por inhibición de la degradación de la noradrenalina. Su uso no sustituye sino que complementa las medidas de compresión y los cuidados posturales.

40 Los agentes venotónicos reducen la fragilidad y la permeabilidad vascular, además de que pueden mejorar parcialmente la sintomatología, en especial la sensación de cansancio y el edema. Muchos de ellos tienen su origen en el rutósido, un glucósido al que se le atribuyen propiedades vitamínicas, siendo ejemplo de éstos: el cromocarb, la Diosmina, el ácido flavóidico, la hidrosmina y la troxerutina. Otros fármacos desarrollan efectos antihemorrágicos adicionales, como son: la aminaftona y la naftazona. También están catalogados como venotónicos: el Dobesilato cálcico, el extracto de Castaño de indias y su principal componente activo, la escina.

45 El uso de agentes venotónicos en pacientes que padecen de Insuficiencia Venosa Crónica tiene el fin de reducir temporalmente la intensidad de los síntomas manifestados por dicha patología.

Es importante también recordar la existencia de una serie de medidas útiles para disminuir la estasis venosa, como son: la práctica de ejercicio físico moderado (andar, pedalear, nadar) y llevar calzado sin tacón alto, además de las mencionadas medias elásticas.

50 La eficacia de los anticoagulantes en sus diversas indicaciones está aceptada por todos y ya no se discute. Otro tanto ocurre con los fibrinolíticos y antiinflamatorios. Sin embargo, puede ser motivo de discusión las indicaciones de los antiagregantes, diuréticos y diversos preparados tópicos. La técnica esclerosante requiere el empleo de una serie de sustancias que podemos considerarlas como medicamentos. Cada cierto tiempo surgen discusiones sobre

la conveniencia o no de utilizar venotónicos y linfotropos. Los objetivos fisiopatológicos del tratamiento con venolinfotropos son principalmente: aumentar el tono venoso, reducir la permeabilidad capilar y disminuir la fragilidad capilar.

- 5 En particular los efectos sobre tono venoso y la permeabilidad capilar han sido los mas estudiados, constituyendo dos de los ejes de la investigación terapéutica sobre la eficacia de diversos medicamentos. Mas recientemente acordes con los avances en los métodos de exploración y en los conocimientos fisiopatológicos, se han establecido otros tres objetivos: corregir las perturbaciones microcirculatorias; corregir las desviaciones hemorreológicas; mejorar la actividad fibrinolítica parietal.
- 10 La eficacia de los venotónicos y linfotropos y su seguridad han sido puestas de manifiesto en numerosos trabajos doble–ciego frente a placebo y tres años de experiencia clínica en su empleo. Así, podemos considerarlos como útiles para el tratamiento de la insuficiencia venolinfática. Desaconsejar su empleo es un error grave y supone derivar el tratamiento hacia otros fármacos menos adecuados en patología venolinfática, con la consiguiente repercusión negativa en la evolución de estos procesos, lo cual se evidencia en un aumento de las consultas ambulatorias, aumento en los ingresos hospitalarios y mayor ausentismo laboral.
- 15 La patología vascular se ha beneficiado mucho en las últimas décadas a partir de un mayor desarrollo de la investigación farmacológica. Así, han aparecido principios activos que inciden directamente sobre la pared o dinámica de los vasos, fármacos que interrumpen la cascada de la coagulación o modificadores de aspectos sindrómicos linfovenosos, como el edema o la inflamación, han mejorado en sus versiones mas actuales la seguridad y el pronóstico en el manejo de esta patología.
- 20 La medicación oral, muy similar a la que utilizamos hoy, ya figuraba descrita en el papiro de Ebers (1500 a.C). A pesar de los siglos transcurridos, pocos han sido los adelantos sustanciales en este campo. Más del 60% de los medicamentos que utilizamos a diario proceden o tienen su origen en plantas vasculares, algas y hongos. Muchos profesionales de la flebología incluso ignoran la procedencia natural de muchos de los fármacos que utilizan.
- 25 Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la velocidad y la magnitud de la absorción y excreción de un fármaco son mas importantes que la dosis para determinar su acción en el organismo. Se ha progresado notablemente en el desarrollo de sistemas terapéuticos que permiten dirigir los fármacos hacia las células u órganos predeterminados. El objetivo final de todo proceso de desarrollo de principios activos consiste en obtener la información suficiente para hacer un balance del riesgo / beneficio de su uso en una indicación clínica específica en términos de comparación de diferentes alternativas, además de evitar reacciones adversas que provoquen cambios desfavorables, y no intencionales, en la estructura (signos), función (síntomas) o química (datos de laboratorio) en el cuerpo, temporalmente asociado con el uso de un fármaco en seres humanos.
- 30 Dentro de los fármacos venoactivos se encuentran: a) los tónicos venosos, como el *Ruscus aculeatus*, *Aesculus hippocastanum*, *Brusco*, *Esculina*; b) los fármacos que aumentan la resistencia microvascular, como los antocianósidos, el Dobesilato de calcio, la Diosmina, la Hesperidina, el cromo-carbo-dietilamina, la rutina, la troxerrutina y el hidroxí-etil-rutósido; c) los bloqueadores de enzimas lisosomales, como naftasona; d) los fármacos de acción venolinfática, como hidrosmina, Diosmina micronizada y e) los fármacos linfotropos, como los activadores del flujo linfático, entre ellos *Melilotus officinalis*, *Ruscus aculeatus*, Troxerrutina, Hidroxí-etil-rutósidos.
- 35 La fracción flavonoide purificada micronizada esta constituida por Diosmina en un 90% y flavonoides en un 10% expresados como Hesperidina; mismos que pertenecen al grupo de fármacos con acción venolinfática, que protegen la microcirculación del daño secundario y de la presión venosa incrementada por la deambulacion.
- 40 La fracción flavonoide purificada micronizada reduce la interacción entre leucocitos y células endoteliales, inhibiendo la expresión de la molécula de adhesión I endotelial intercelular (ICAM-I) y la molécula de adhesión de la célula vascular (VCAM), así como la expresión de la superficie de algunas moléculas de adhesión a leucocitos (monocitos o neutrófilos CD62 L, CD11B).
- 45 La Diosmina y Hesperidina ejercen una acción en el sistema vascular de retorno. A nivel de las venas disminuyen la distensibilidad venosa y reducen la estasis venosa. A nivel de microcirculación, normalizan la permeabilidad capilar y refuerzan la resistencia capilar.
- 50 Producen un aumento del tono venoso porque prolongan la actividad de la noradrenalina sobre la pared venosa, no solo activan el retorno venoso, sino que también estimulan y mejoran el drenaje linfático, mejoran la microcirculación, protegen la pared venosa contra los mediadores bioquímicos implicados en la reacción inflamatoria y ejercen un efecto inhibitor sobre la síntesis de las prostaglandinas PGE₂, PGF₂ α y Tromboxano B₂, al mismo tiempo actúan sobre las formas reactivas del oxígeno producidas por los polimorfonucleares e inhiben la reacción de degradación del AMP cíclico por acción de la fosfodiesterasa. Aumentan el tono venoso porque actúan en forma directa y potente

sobre la túnica muscular de la pared venosa, mejorando con ello el débito venoso, disminuyendo la distensión y la estasis venosa.

5 El Dobesilato de calcio (2,5 dihidroxi-beneno-sulfonato), diferente de los extractos de plantas, tiene una estructura química precisa y propiedades farmacológicas bien definidas. Actúa sobre el endotelio y la membrana basal de los capilares, bloqueando la hiperpermeabilidad, inhibiendo la agregación plaquetaria e inhibiendo la hiperviscosidad de la sangre y mejorando el drenaje linfático.

El Dobesilato de calcio inhibe las sustancias vasoactivas responsables de la contractura o acortamiento de las células endoteliales; bradicinina, histamina y serotonina, normalizando la permeabilidad capilar.

10 Inhibe las enzimas que degradan los mucopolisacáridos, componentes de la membrana basal, y facilita la reticulación de sustancias colagenoides de la membrana basal por enlaces covalentes Dobesilato de calcio – colágeno, normalizando así la resistencia capilar.

15 El Dobesilato de calcio evita la destrucción de las membranas plaquetarias y su actividad trombogénica; además manifiesta un efecto antiaglutinante eritrocitario que produce una mejoría de la viscosidad sanguínea; incrementa la elasticidad y deformabilidad eritrocitaria, permitiendo una mejor irrigación de los tejidos; reduce el nivel de proteínas plasmáticas de alta densidad, disminuyendo la viscosidad plasmática; incrementa el flujo linfático de retorno con lo cual se obtiene un efecto antiedematoso.

Después de su administración oral, el Dobesilato de calcio es absorbido completamente por el tracto gastrointestinal, alcanzando un pico plasmático de 8 mcg/mL. alrededor de las 6 horas.

20 La vida media plasmática del Dobesilato de calcio es de alrededor de 5 horas, se liga a proteínas plasmáticas en alrededor del 20 al 25%. El 50% de la dosis administrada se elimina por la orina dentro de las primeras 24 horas. El otro 50% se elimina por las heces.

25 Existen en el mercado múltiples productos farmacéuticos que están destinados para el tratamiento de la Insuficiencia Venosa Crónica, en los cuales encontramos diversos principios activos que están formulados de forma independiente; no obstante, en este tipo de patología es de vital importancia evitar las complicaciones severas, así como reducir rápidamente la sintomatología de los pacientes que padecen de IVC; por lo tanto, la actividad de un grupo de fármacos que actúen por diferentes vías es indispensable para conseguir la recuperación completa de los pacientes que cursan con dicha enfermedad.

30 La composición farmacéutica que es motivo de la presente invención esta compuesta por la combinación sinérgica de tres principios activos que actúan como agentes venotónicos y vasoprotectores, como lo son el principio activo: Fracción Flavonoide Purificada Micronizada, equivalente a 90% de Diosmina y 10% de Hesperidina y el principio activo: Dobesilato de calcio, además de excipientes farmacéuticamente aceptables, mismos que están formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral, la cual está indicada para el control y tratamiento de la Insuficiencia Venosa Crónica.

35 Dicha composición farmacéutica ha sido desarrollada tomando en cuenta que los principios activos contenidos en la formulación cuentan con gran eficacia y capacidad para controlar y mejorar los signos y síntomas manifestados por dicha enfermedad en menor tiempo, utilizando menores concentraciones de los mismos, además de lograr la maximización de su efecto terapéutico, el incremento de su acción farmacológica, la prevención de los riesgos de que aparezcan complicaciones severas y la reducción de los riesgos de que se presenten efectos adversos.

40 El primer agente venotónico y vasoprotector utilizado en la composición farmacéutica objeto de la presente invención, como lo es el principio activo: Diosmina, se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 225.0 mg hasta 450.0 mg por unidad de dosis.

El segundo agente venotónico y vasoprotector utilizado en la composición farmacéutica objeto de la presente invención, como lo es el principio activo: Hesperidina, se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 25.0 mg hasta 50.0 mg por unidad de dosis.

45 El tercer agente venotónico y vasoprotector utilizado en la composición farmacéutica objeto de la presente invención, como lo es el principio activo: Dobesilato de calcio, se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 250.0 mg hasta 1.0 g por unidad de dosis.

Para evaluar la efectividad de la composición farmacéutica motivo de la presente invención, así como el efecto sinérgico que resulta al combinar los principios activos: Diosmina, Hesperidina y Dobesilato de calcio en una sola

unidad de dosificación, se realizó un estudio clínico comparativo en el cual se administraron los principios activos antes mencionados por separado, así como la combinación de los mismos.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFECTIVIDAD DE DIOSMINA / HESPERIDINA; DOBESILATO DE CALCIO VS. LA COMBINACION DE LOS TRES AGENTES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA.

5 Realizamos un estudio clínico comparativo, randomizado, en el cual se incluyeron 150 pacientes con Insuficiencia Venosa Crónica.

Todos los pacientes fueron tratados en primer lugar con la terapia convencional, combinando la compresión con el tratamiento farmacológico.

Los pacientes fueron divididos en tres grupos de tratamiento:

- 10
- Pacientes del Grupo 1: recibieron Diosmina 450 mg / Hesperidina 50 mg cada 12 horas, durante dos meses.
 - Pacientes del Grupo 2: recibieron Dobesilato de calcio 500 mg cada 12 horas, durante dos meses.
 - Pacientes del Grupo 3: recibieron la combinación de Diosmina 225 mg / Hesperidina 25 mg / Dobesilato de calcio 250 mg una vez al día, durante dos meses.

15 A los pacientes se les realizó historia clínica completa con examen físico, evaluándose con Eco Doppler y con la clasificación de CEAP, véase Tabla 1.

Tabla 1 Análisis CEAP

La letra C evalúa los hallazgos clínicos.

C0 No hay signos visibles o palpables de lesión venosa.

C1 Presencia de telangiectasias o venas reticulares.

C2 Várices.

C3 Edema.

C4 Cambios cutáneos relacionados con la patología venosa, sin ulceración.

20 C5 Cambios cutáneos con úlcera cicatrizada.

C6 Cambios cutáneos con úlcera activa.

Después del número se escribe la letra "A" si el paciente está asintomático y "S" si presenta síntomas.

La letra E se refiere a la etiología.

Ec Enfermedad congénita.

Ep Enfermedad primaria o sin causa conocida.

Es Enfermedad secundaria o con causa conocida.

25 La letra A describe los hallazgos anatómicos encontrados con el Eco-Doppler.

Venas superficiales (As)*.

Venas profundas (Ap)*.

Venas perforantes*

La letra P hace referencia a la fisiopatología.

PR Reflujo.

PO Obstrucción.

PR,O Ambos.

30 * Se añade un número en función de la vena afectada.

RESULTADOS

No hubo diferencias significativas entre los grupos con relación a edad y sexo.

35 20 pacientes del Grupo 1 y 14 del Grupo 2, reportaron efectos adversos como fueron: dolor de cabeza y sensación de agotamiento; sin embargo, no fue necesario suspender el tratamiento. No se reportaron efectos adversos en el Grupo 3, véase Tabla 2.

Tabla 2 Datos demográficos y sintomatológicos iniciales

	Grupo 1 (n=50)	Grupo 2 (n=50)	Grupo 3 (n=50)
Edad	45 ± 9	46 ± 5	47 ± 7
Sexo F/M	48 / 2	49 / 1	46 / 4
Dolor extremidad	100%	100%	100%
Pesadez	100%	100%	100%
Prurito	80%	83%	88%
Doppler	>9	>9	>9
Calambres	100%	100%	100%

5

Todos los pacientes que se incluyeron en los 3 grupos de tratamiento presentaron alteraciones visibles o palpables de lesión venosa, en la Tabla 3 se muestra como 0.

10

Todos los pacientes que se incluyeron en los 3 grupos tenían presencia de telangiectasias o venas reticulares (C1). Además el 100% de los pacientes mostró varices (C2).

Ningún paciente incluido en los 3 grupos presento edema al momento inicial de la visita (C3).

El 100% de los pacientes mostró cambios cutáneos relacionados con la patología, como: pigmentación y lipodermatosclerosis, sin ulceración (C4).

Ningún paciente tenía cambios cutáneos con úlcera cicatrizada o úlcera activa (C5 y C6).

15

2 pacientes del Grupo 1, así como 4 pacientes del Grupo 2 y 4 pacientes del Grupo 3 presentaron etiología primaria o sin causa conocida (Ep).

El resto de los pacientes de los tres grupos presentaron enfermedad secundaria o con causa conocida, la mayoría fue postraumatismo (Es).

Las venas profundas (Ap) fueron las mayormente afectadas.

20

La fisiopatología demostró que fue por reflujo (PR).

CONCLUSIONES

Los efectos adversos reportados en los Grupos 1 y 2, corresponden a sintomatología debida a la dilatación venosa y a un mejor retorno venoso; sin embargo, no fue necesario suspender el tratamiento.

25

Se puede observar en las Tablas 2 y 4 un cambio importante y significativo de la sintomatología de los pacientes, si bien, en los tres grupos hubo una total mejoría de la sintomatología, es de llamar la atención que en el Grupo 3 la combinación mostró resultados semejantes comparados con los Grupos 1 y 2 utilizando menores concentraciones de los principios activos, sin manifestación de efectos adversos. Utilizar menores concentraciones de los principios activos en forma combinada produce un eficaz efecto sinérgico con menores riesgos de que se presenten efectos adversos.

30

Tabla 3. El análisis CEAP inicial mostró los siguientes datos:

	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
Venas	Ap	Ap	Ap
PR	100%	100%	100%

5

10

C= Hallazgos clínicos. E= Etiología. A= Hallazgos anatómicos. P= Fisiopatología.

Tabla 4. Datos finales de la sintomatología.

	Grupo 1 (n=50)	Grupo 2 (n=50)	Grupo 3 (n=50)
Dolor extremidad	0	0	0
Pesadez	0	0	0
Prurito	0	0	0
Doppler	<9	<9	<9
Calambres	0	0	0

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica indicada para el control y tratamiento de la Insuficiencia Venosa Crónica caracterizada porque está compuesta por la combinación sinérgica de Diosmina, Hesperidina y Dobesilato de Calcio además de excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 2. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la Diosmina se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración de 225.0 mg, Hesperidina en un rango de concentración de 25.0 mg y Dobesilato de Calcio en un rango de concentración de 250.0 mg.
3. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque está formulada en una sola unidad de dosificación.
- 10 4. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque está formulada para ser administrada por vía oral en forma de cápsulas o tabletas.
5. El uso de la composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de un medicamento para el control y tratamiento de la insuficiencia venosa crónica.