

Bioflavonoids - A new oligomeric derivative of rutin in the treatment of facial telangiectases

P. Manuzzi¹, M.D., A. Tosti¹, M.D., V. Andrisano², M.D., G. Scapini², M.D., V. Tumiatti², M.D.

¹Department of Dermatology - University of Bologna, Via Massarenti 1 - 40138 Bologna (Italy)

²Department of Pharmaceutical Sciences - University of Bologna, Via Belmeloro 9, Bologna (Italy)

Received: July 1, 1987

Key words: Telangiectases; bioflavonoids; oligomeric derivative of rutin; RU 350 AG.

Synopsis

Five patients, suffering from bilateral telangiectatic lesions, were treated, with the aim of making a comparison between pure rutin and a new oligomeric derivative of rutin (RU-350-AG), in which the derivatization increases solubility and works as a carrier in the process of absorption of the active principle. The results show that only RU-350-AG is active in the treatment of facial telangiectases.

Introduction

The natural bioflavonoid Rutin is widely used for various therapeutic purposes, and is administered by both oral and parenteral routes. Moreover, its use is common in many dermatologic and cosmetic formulations.

The majority of bioflavonoids are characterized by a very low solubility in water; furthermore, their absorption and metabolism by the liver have been questioned (1). Rutin displays this hydrophobic character and is degraded by liver metabolism (2). Nevertheless, it has been recently proposed as a potential antithrombotic agent because of its inhibitory activity of the aggregation and adhesion of blood platelets (3).

When topically administered, the effica-

Riassunto

Cinque pazienti che soffrivano di lesioni teleangiectatiche bilaterali, sono stati trattati confrontando l'attività della Rutina pura con quella del suo derivato oligomero RU-350-AG, nel quale la derivatizzazione sintetica aumenta la solubilità del principio attivo ed agisce come «carrier», favorendo l'assorbimento cutaneo. I risultati dimostrano che solo il derivato RU-350-AG è efficace nella terapia delle teleangiectasie facciali.

Introduzione

Il bioflavonoide naturale Rutina è ampiamente utilizzato per vari scopi terapeutici, sia per somministrazione orale che parenterale. Tuttavia, anche il suo uso topico è molto diffuso per le sue proprietà capillaro-protettrici e, in tal senso, rappresenta un frequente componente di formulazioni dermatologiche e cosmetiche. La maggior parte dei bioflavonoidi è però caratterizzata da una molto scarsa solubilità in acqua; inoltre il loro assorbimento e la loro accertata metabolizzazione per via epatica destano ancora incertezze per quanto riguarda la reale efficacia (1). Anche la Rutina mostra spiccato carattere idrofobico e viene degradata a livello epatico (2); d'altra parte, è stata recentemente proposta come agente anti-

cy of Rutin is very uncertain, because of its adverse partition profiles; in fact, its molecular scale and hydrophobic character reduce its capacity of breaching the horny layer and, thus, reaching the epidermal and dermal tissues in concentrations adequate for obtaining a therapeutic response. In this respect, an improvement of Rutin partition profiles, by means of planned chemical derivatizations, can be of considerable importance both for the systemic and topical administration of the drug.

The binding of drugs to polymeric or oligomeric matrices by means of covalent bonds cleavable in the body fluids, is a widely recognized way of modulating both absorption through the various physiological barriers and duration of activity (e.g. (4)). Poly-(ethyleneoxide)s (PEG) and poly-(propyleneoxide)s (PPG) are known to be practically non-toxic oligomeric matrices, and have proved to be very efficient carriers for many drugs across the various physiological barriers (5). On the other hand, the various partition profiles of a drug chemically bound with PEG's or PPG's, can seriously affect skin permeability.

As a first stage of a wider programme aimed at studying the useful derivatizations of natural flavonoids and bioflavonoids of therapeutical interest, we have prepared derivatives of rutin with PEG's and PPG's of different molecular weights, by means of bicarboxylic acid bridges between the hydroxylic groups of the rutinose moiety and the terminal hydroxylic groups of the oligomeric polyethers. The synthetic and analytic work is now in progress, but the percentage of the active principle in the derivatives is easily detectable by means of spectrophotometric analysis.

A cream (oil/water) containing, as the active principle, 4% of one of these derivatives, labelled RU-350-AG, was used for

trombotico inibente l'aggregazione e l'adesione piastrinica (3).

A causa del suo sfavorevole profilo di partizione, l'efficacia topica della Rutina è molto discussa: le sue dimensioni molecolari ed il suo carattere idrofobico, rendono difficile l'attraversamento dello strato corneo e, pertanto, la possibilità di raggiungere i tessuti epidermico e dermico in concentrazione sufficiente per l'ottenimento di risultati terapeutici. Sotto questo profilo, un miglioramento delle sue caratteristiche di partizione mediante opportune modificazioni strutturali può essere di notevole importanza sia per il trattamento topico che sistemico.

Una strada oggi molto studiata al fine di modulare l'assorbimento attraverso le varie barriere fisiologiche e di prolungare il tempo di emivita del principio attivo, consiste nel legare chimicamente la molecola a matrici oligometriche o polimeriche mediante legami covalenti facilmente biodegradabili (v. per es.: (4)). A tale riguardo, i poliossietilenglicoli (PEG) ed i poliossipropilenglicoli (PPG) sono ben conosciuti come matrici oligometriche non tossiche, molto efficienti quali «carriers» di varie classi di farmaci per l'attraversamento di diverse barriere biologiche (5). D'altra parte, i diversi profili di partizione di un farmaco chimicamente legato a PEG o PPG possono profondamente influenzare anche la penetrabilità cutanea.

Quale primo approccio di un vasto programma su derivatizzazioni di pratico impiego di flavonoidi e bioflavonoidi naturali di interesse terapeutico, abbiamo preparato alcuni derivati della Rutina con PEG e PPG di vario peso molecolare legando gli ossidrili del rutinosio con quelli terminali dei citati polieteri a terminale ossidrile, mediante legame bisestereo a ponte, fornito da opportuno acido bicarbossico.

Il lavoro sintetico ed analitico sui vari

the «in vivo» dermatological treatment of facial telangiectases. The oil/water cream chosen for the experiment is a very common one, used for both dermatological and cosmetic purposes; as a matter of fact, rutin is not soluble in water nor in any dermatological and cosmetic excipients, while RU-350-AG is completely soluble in the vehicle.

The purpose of this work is to verify the advantages — for both dermatological and cosmetic purposes — which can be obtained, in topical applications, by improving the Rutin partition profile by means of a specifically designed derivatization.

Patients and methods

The five patients (four females and one male, aged between thirty-four and sixty) showed telangiectatic bilateral facial lesions mostly localized on the cheeks. Lesions' number and severity were lower in the male and higher in the two women aged 45 and 60 (Fig. 1), while the other two patients showed mean values.

Two patients (the man 34 years-old and the woman 45 years-old) started the treatment by applying the cream with 4% natural rutin on the right cheek and the cream with 4% RU-350-AG on the left cheek, twice daily for one month (morning and evening). At a later stage, all the five patients regularly applied the cream with 4% RU-350-AG twice daily for one month on both cheeks. The patients were examined every ten days.

Results

In the first part of the experiment, the man aged thirty-four and the woman aged forty-five showed no positive results on the right cheek, which was treated with natural rutin. However, a clear im-

possibili prototipi corrispondenti alla funzionalizzazione descritta è ancora in corso, ma — in ogni caso — la percentuale di principio attivo presente nei singoli derivati è facilmente determinabile mediante esame spettro-fotometrica.

Per il trattamento dermatologico «in vivo» delle teleangiectasie facciali, è stata utilizzata una crema (olio/acqua) contenente uno di questi derivati, denominato RU-350-AG, in concentrazione corrispondente al 4% di principio attivo.

Il veicolo scelto quale disperdente e/o eluente è una emulsione molto comune O/A, usata sia in campo cosmetico che dermatologico; in ogni caso, la Rutina non è solubile né in acqua, né nei comuni eccipienti dermatologici o cosmetici, mentre la RU-350-AG risulta perfettamente solubilizzata nel sistema scelto.

Lo scopo di questo lavoro è di verificare i vantaggi ottenibili, a livello topico, con il miglioramento del profilo di partizione della Rutina mediante derivatizzazione opportunamente progettata, con riferimento sia al campo dermatologico che cosmetico.

Pazienti e metodi

Cinque pazienti (4 donne ed 1 uomo) di età compresa tra i 34 ed i 60 anni, presentavano lesioni teleangiectasiche bilaterali sulla faccia, prevalentemente localizzate sulle guance. Il numero e la gravità delle lesioni erano minori nell'uomo e più accentuate in due donne, di età rispettivamente di 45 (Fig. 1) e 60 anni; nelle altre due pazienti, invece, la gravità delle lesioni era di medio grado.

Due pazienti, l'uomo di 34 anni e la donna di 45, cominciarono il trattamento applicando la crema di Rutina naturale pura al 4% sulla guancia destra e la crema con RU-350-AG, in quantità corrispondente al 4% di principio attivo, su quella si-



Fig. 1: The 45-year-old woman before the treatment. **Fig. 1:** Donna di 45 anni prima della terapia.



Fig. 2: The 45-year-old woman after the treatment. A positive result is observed only on the left cheek, where the RU-350-AG cream was applied.

Fig. 2: La stessa donna, dopo la terapia. Il risultato positivo è visibile solo sulla guancia sinistra, dove ha applicato la crema con RU-350-AG.

provement of the telangiectatic lesions was observed on the left cheeks, where the cream with RU-350-AG had been applied (Fig. 2). The efficacy of RU-350-AG was confirmed in the following month, when the two patients applied the cream containing RU-350-AG on the right cheek as well. At the end of the treatment with RU-350-AG, all the patients showed a net reduction of the lesions. A total clearing of the inflammatory condition was observed in the male subject, who was also the youngest and least seriously affected volunteer among the subjects under testing.

Discussion

The comparison of the results obtained «in vivo» using pure rutin or rutin chemically bound to selected carriers — which are *per se* easily absorbed through the horny layer of the skin, and are able to improve the hydrophylic character of the active principle — shows that the RU-350-AG derivative brings practical advantages in the dermatological treatment of teleangectases.

In our opinion, the discrepancies observed between the «in vitro» and the «in vivo» pharmacological tests, and the questioned therapeutical efficacy of many bioflavonoid may be ascribed to the poor bioavailability of these drugs, that are in most cases characterized by adverse partition profiles and hydrophobicity.

On the other hand, if chemical derivatizations with PEG's or PPG's can improve skin penetration, it seems likely that this may also be true for other physiological barriers related to the systemic administration of rutin and of other bioflavonoids. In any case, the results obtained encourage further research.

Acknowledgment: This work has been supported by the Italian Ministry of Public Education.

nistra, due volte al giorno (mattina e sera). In uno studio successivo, tutti i cinque pazienti applicarono regolarmente la crema a base di RU-350-AG due volte al giorno per un mese su entrambe le guance. I pazienti furono controllati ogni 10 giorni.

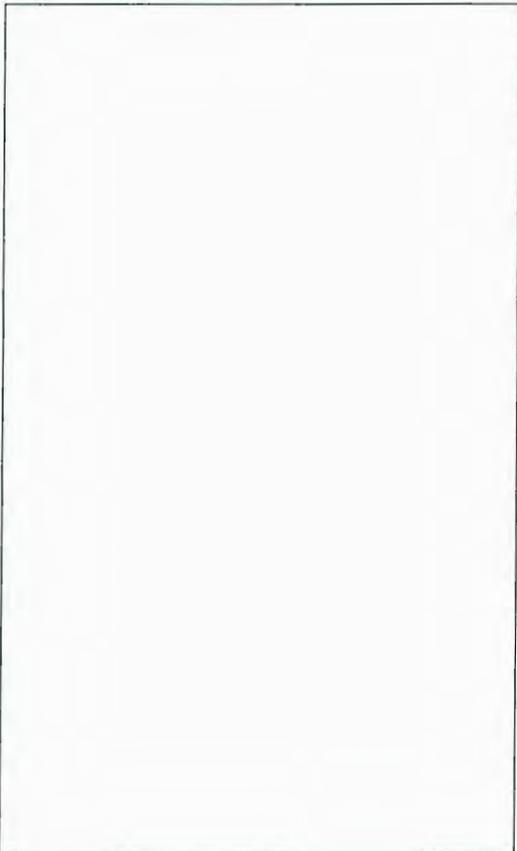
Risultati

Nella prima fase dell'esperimento, l'uomo di 34 anni e la donna di 45 non mostrarono alcun risultato positivo sulla guancia destra, cioè quella trattata con la Rutina naturale; invece un evidente miglioramento delle lesioni teleangiectasiche si vide sulla guancia sinistra, dove era stata applicata la crema a base di RU-350-AG (Fig. 2).

L'efficacia del derivato sintetico della Rutina è stata confermata nel mese successivo, quando i due pazienti hanno applicato la crema a base di RU-350-AG anche sulla guancia destra. Alla fine del trattamento con RU-350-AG, tutti i pazienti hanno mostrato una marcata riduzione delle lesioni. L'uomo, che era il volontario più giovane fra quelli sottoposti al trattamento e che presentava le lesioni meno gravi, ha ottenuto una quasi completa remissione dello stato infiammatorio.

Discussione

Il confronto dei risultati ottenuti «in vivo» usando da un lato la Rutina pura e dall'altro quella chimicamente legata a «carriers», dimostra che la Rutina derivatizzata porta effettivi vantaggi pratici, nel trattamento dermatologico delle teleangiectasie; infatti i «carriers», già di per sé facilmente assorbibili dallo strato corneo cutaneo, sono anche capaci di migliorare il carattere idrofilo del principio attivo.



È nostra opinione che il disaccordo osservato tra i tests farmacologici «in vitro» ed «in vivo» e la controversa efficacia terapeutica attribuita a molti bioflavonoidi, possano essere spiegati dalla modesta biodisponibilità di queste sostanze, quasi sempre caratterizzate da inadeguati profili di partizione, oltre che da marcata idrofobicità.

D'altra parte, se una derivatizzazione chimica mediante PEG o PPG può favorire la penetrazione cutanea, si può pensare che ciò sia riscontrabile anche per altre barriere fisiologiche, in caso di somministrazione sistemica della Rutina e di altri bioflavonoidi. Comunque i risultati ottenuti incoraggiano ulteriori ricerche.

Ringraziamenti: Questo lavoro è patrocinato dal Ministro della Pubblica Istruzione italiano.



REFERENCES:

1. Farkas L., Gabor M., Kállay (1975) «Topics in flavonoid chemistry and biochemistry», 257-268 and references therein. In Farkas L. et al. «Topics in flavonoid chemistry and biochemistry» *Elsevier Scientific Publishing Company*, New York.
2. Takács O., Benkő S., Varga L., Antrál A., Gabor M. (1972) «Metabolism of flavonoids. Liver perfusion assay», *Angiologica*, 9, 175.
3. Farkas L., Gabor M., Kállay F., Wagner H. (1982) «Flavonoids and bioflavonoids», 421-425 and references therein. In Farkas L. et al. «Flavonoids and bioflavonoids» *Elsevier Scientific Publishing Company*, New York.
4. Ghedini N., Ferruti P., Andrisano V., Cesaroni M.R., Scapini G. (1983) «Oligomeric derivatives of 3,7-dihydroxy-5-cholan-24-oic acid (Ursodeoxycholic Acid)». *Synth. Commun.*, 13, 701 and references therein.
5. Ghedini N., Zecchi V., Tartarini A., Scapini G., Andrisano V., Ferruti P. (1986) «Synthesis and partition profiles of nicotinic acid derivatives with oligomeric carriers», *J. Controlled Release* 3, 185.