



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

(21) BR 102019012891-7 A2



(22) Data do Depósito: 21/06/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 05/01/2021

(54) Título: GEL À BASE DE ÓLEO FIXO DE SEMENTES DE COMBRETUM LEPROSUM PARA TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS

(51) Int. Cl.: A61K 36/185; A61P 17/02.

(71) Depositante(es): IPADE - INSTITUTO PARA O DESENVOLVIMENTO DA EDUCAÇÃO LTDA.

(72) Inventor(es): CLAUDIA ROBERTA DE ANDRADE GUIMARAES; PATRÍCIA HOLANDA DE AZEVEDO ARARIPE; LORENA BEZERRA MARTINS; FRANCISCO EDUARDO ARAGAO CATUNDA JUNIOR; JULIO GUILHERME LUNA DE MORAES; THIAGO PARENTE NEIVA GOMES.

(57) Resumo: GEL À BASE DE ÓLEO FIXO DE SEMENTES DE COMBRETUM LEPROSUM PARA TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS, um produto para o tratamento de lesões cutâneas, baseado em dispersão coloidal de extrato vegetal fitoterápico do gênero Combretum leprosum, também conhecido como mufumbo ou mofumbo, com indícios de longa data na medicina popular de atividade anti-inflamatória e cicatrizante, confirmada em estudo laboratorial por meio de animais de experimentação. O óleo fixo em forma de gel apresenta extrato de Combretum leprosum e, entre outros compostos, o ácido mirístico e láurico, tendo ação dermatológica como dispersão semissólida de forma a se liquefazer após contato com a superfície cutânea, originando uma camada fina, não oclusiva, não oleosa e inodora.

“GEL À BASE DE ÓLEO FIXO DE SEMENTES DE *COMBRETUM LEPROSUM* PARA TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS”

[1] O presente relatório descritivo de patente contempla conhecimentos, informações e dados confidenciais utilizáveis na indústria para a concepção da forma farmacêutica de um “GEL À BASE DE ÓLEO FIXO DE SEMENTES DE *COMBRETUM LEPROSUM* PARA TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS” contendo propriedade cicatrizante.

[2] A presente invenção tem potencial interesse tanto para áreas da saúde, a exemplo de estomatoterapia, medicina e medicina veterinária, quanto para indústrias de artigos médicos e farmacêuticos.

[3] O crescente interesse em medicamentos fitoterápicos nas sociedades desenvolvidas e em desenvolvimento tem sido atribuído à vantagem econômica, à acessibilidade e à suposta segurança que oferecem quando comparados aos medicamentos convencionais. Estima-se que, em países da África e na Índia, até 90% e 70%, respectivamente, da população dependem da medicina popular para o auxílio no tratamento de suas doenças. Acredita-se que a China represente cerca de 40% de todos os cuidados com saúde, e 90% dos hospitais chineses tenham unidades internas relacionadas à medicina popular, mais especificadamente com terapias tradicionais milenares dessa cultura (OMS, 2005).

[4] Nesse contexto, a pele humana representa o maior órgão do corpo e a primeira linha de defesa contra agentes externos; sem ela, a sobrevivência seria impossível. A pele é composta por duas camadas sobrepostas sobre o tecido subcutâneo: a epiderme e a derme. Esse importante órgão apresenta inúmeras funções, como de proteção, excreção, metabolismo e de termorregulação. Em virtude disso, a preservação e a integridade da qualidade da pele são de primordial importância para manter-se um corpo saudável (XU *et al.*, 2011).

[5] Por ser um órgão externo, a pele está sujeita a lesões, e, nesse contexto, feridas são definidas como uma solução de continuidade da pele, ocasionadas por danos físicos, químicos, biológicos e/ou traumáticos. Esse processo, apesar de ser fisiológico e, geralmente, não necessitar de auxílio externo, causa desconforto e pode levar a complicações. Vários fatores podem interferir nesse processo; entre eles, a idade do paciente, a nutrição, o local de acometimento e as comorbidades associadas que podem levar a atraso da regeneração tecidual. Essas condições, frequentemente, exigem o uso de agentes que possam facilitar o processo de cicatrização, como é o caso do proposto por meio desse documento de patente.

[6] Considerando a variedade de plantas com potencial cicatrizante, a *Combretaceae* é uma família de árvores, arbustos, videiras e manguezais que consiste em, aproximadamente, 17 gêneros e 525 espécies. O *Combretum leprosum*, também da família *Combretaceae*, é uma espécie geralmente encontrada no Nordeste brasileiro, onde é comumente conhecido como mofumbo, mufumbo, cipoaba e pente-de-macaco, tendo sido evidenciado que o seu extrato alcoólico apresenta atividade antibacteriana (EVARISTO *et al.*, 2014).

[7] Essa espécie é usada, também, na medicina popular do Brasil para prevenir lesões cutâneas, além de tratar ferimentos. Há evidências adicionais de que o *Combretum leprosum* apresenta atividade anti-inflamatória e efeitos antinociceptivos.

[8] Ainda são desconhecidos todos os componentes presentes no extrato de *Combretum leprosum* que fomentam atividade cicatrizante. Várias plantas da família *Combretaceae*, como as citadas neste relatório descritivo, são estudadas quanto a seu potencial cicatrizante; entre esses estudos, extratos de flores de *Combretum leprosum* reduziram os níveis de interleucina-6 em ratos, fomentando ação anti-inflamatória (HORINOUCHE *et al.* 2017; HORINOUCHE *et al.*, 2013).

[9] Em busca pelo estado da técnica em literaturas científica e patentária, foi encontrado apenas um documento que trata sobre o “*Combretum*”. Refere-se à patente BR1020130211451A2, a qual revela invenção que trata do desenvolvimento de processos de extração, purificação e caracterização do triterpeno de nome 3 (3-6p-1613- trihidroxilup-20(29)-eno, isolado a partir do extrato etanólico de folhas de 10 *Combretum leprosum*, planta nativa do bioma caatinga e de sua utilização como agente antimicrobiano contra formas planetônicas e biofilmes de *Streptococcus mutans* e *S. mitis*. Todavia, o documento descreve um processo de extração de *Combretum* para ação antimicrobiana e não com potencial cicatrizante.

[10] O óleo fixo, em forma de gel, apresenta extrato de *Combretum leprosum* e, entre outros compostos, os ácidos mirístico e láurico, tendo ação dermatológica como dispersão semissólida de forma a se liquefazer após contato com a superfície cutânea, originando uma camada fina, não oclusiva, não oleosa e inodora.

[11] Apesar de todos os estudos analisados na literatura nacional e internacional pesquisada, não foram encontrados documentos que antecipassem ou sugerissem os ensinamentos da presente invenção, de forma que a solução aqui proposta apresenta, conforme relatado, novidade e atividade inventiva perante o estado da técnica.

[12] Diante da oportunidade vislumbrada, a presente descrição visa propor um “GEL À BASE DE ÓLEO FIXO DE SEMENTES DE *COMBRETUM LEPROSUM* PARA TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS”, para uso na saúde humana e animal.

[13] Para preparação do gel, inicialmente, as sementes de *C. leprosum* trituradas foram colocadas em um cartucho de papel celulose e extraídas com hexano (Sigma Aldrich), usando um aparato de extração por Soxhlet. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o óleo acondicionado a baixas temperaturas.

[14] O óleo fixo foi convertido em ésteres metílicos pelo método de transesterificação com hidróxido de sódio 2M em metanol. Os ésteres metílicos dos ácidos graxos são extraídos com hexano e, então, submetidos a análises cromatográficas.

[15] A análise por cromatografia gasosa – espectrometria de massas foi realizada em um instrumento Shimadzu QP - 2010 (Quioto, Japão), com impacto de elétrons a 70 e V, coluna DB-5MS polimetilsiloxano (30m x 0,25mm x 1,0 µm); (J&W Scientific Inc., Folsom, EUA), modo de injeção com divisão de fluxo de 1:100, durante toda a corrida (30,3min), gás carreador hélio com fluxo de 1,20 ml min⁻¹ (53,5 KPa) e velocidade linear constante de 42 cm s⁻¹, temperatura do injetor 230 °C, temperatura da linha de transferência 260 °C.

[16] A programação do forno cromatográfico foi: temperatura inicial de 70 °C com rampa de aquecimento de 4 °C min⁻¹ até 180 °C por 27,5 min, seguida por rampa de aquecimento de 25 °C min⁻¹ até 250 °C, ao término da corrida. A identificação dos compostos é realizada pela análise dos padrões de fragmentação exibidos nos espectros de massas, tendo sido confirmada por comparação de seus espectros de massas com aqueles presentes em base de dados (NIST – 147.198 compostos), bem como pela comparação de seus índices de retenção, obtidos por injeção de uma mistura de padrões contendo uma série homóloga de alcanos C7-C22, com os de compostos conhecidos e dados da literatura (ADAMS, 2013).

[17] A análise por cromatografia gasosa – Detector de Ionização em Chama (DIC) é realizada em um instrumento Varian CP-3380 (Palo Alto, EUA), com coluna CP-Sil 8 CB de fase estacionária polimetilsiloxano (30m x 0,25mm x 0,25 µm; Varian Inc., Palo Alto, EUA), modo de injeção com divisão de fluxo de 1:50, durante toda a corrida (30,3 min), gás carreador hidrogênio com fluxo constante de 1,5 ml min⁻¹, temperatura do injetor 230 °C, temperatura do detector 260 °C.

[18] A programação do forno cromatográfico foi: temperatura inicial de 70 °C com rampa de aquecimento de 4 °C min⁻¹ até 180 °C por 27,5min, seguida por rampa de aquecimento de 25 °C min⁻¹ até 250 °C, ao término da corrida. A contribuição de cada composto na mistura foi dada pela área relativa (%) de seu respectivo pico no cromatograma registrado por DIC.

[19] Para a formulação farmacêutica, foi, primeiramente, preparado 1 kg de gel base não iônico, contendo EDTA, 8-10%; metilparabeno, 0,20%; propilenoglicol, 2-5%; água purificada, 100ml; hidroxietilcelulose, 10-20%. Esses compostos foram aquecidos até a sua total solubilização e, logo em seguida, a hidroxietilcelulose é acrescida até atingir consistência em gel. Após essa etapa, é incorporado ao gel base, 1-10% do óleo de *C. leprosum*.

REIVINDICAÇÕES

1 – “GEL À BASE DE ÓLEO FIXO DE SEMENTES DE *COMBRETUM LEPROSUM* PARA TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS”, um gel com propriedade cicatrizante caracterizado por uma dispersão coloidal à base de óleo fixo extraído de sementes do gênero *Combretum leprosum*.

RESUMO

GEL À BASE DE ÓLEO FIXO DE SEMENTES DE *COMBRETUM LEPROSUM* PARA TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS, um produto para o tratamento de lesões cutâneas, baseado em dispersão coloidal de extrato vegetal fitoterápico do gênero *Combretum leprosum*, também conhecido como mufumbo ou mofumbo, com indícios de longa data na medicina popular de atividade anti-inflamatória e cicatrizante, confirmada em estudo laboratorial por meio de animais de experimentação. O óleo fixo em forma de gel apresenta extrato de *Combretum leprosum* e, entre outros compostos, o ácido mirístico e láurico, tendo ação dermatológica como dispersão semissólida de forma a se liquefazer após contato com a superfície cutânea, originando uma camada fina, não oclusiva, não oleosa e inodora.