



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

(21) BR 102019020284-0 A2



(22) Data do Depósito: 27/09/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 20/04/2021

(54) **Título:** GEL À BASE DE ÓLEO ESSENCIAL DE FOLHAS DE CROTON SONDERIANUS (MUELL.AGR.) PARA TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS

(51) **Int. Cl.:** A61K 36/47; A61K 127/00; A61K 131/00; A61K 8/04; A61K 9/10; (...).

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

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

(57) **Resumo:** GEL À BASE DE ÓLEO ESSENCIAL DE FOLHAS DE CROTON SONDERIANUS (MUELL.AGR.) PARA TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS, um produto para o tratamento de lesões cutâneas, baseado em dispersão coloidal de extrato vegetal fitoterápico do gênero *Croton sonderianus* (Muell.Agr.), também conhecido como marmeleiro-preto, com indícios de longa data na Medicina Popular de atividade anti-inflamatória e antimicrobiana, tendo sua atividade cicatrizante confirmada em estudo laboratorial com animais de experimentação. O composto em forma de gel apresenta óleo essencial de folhas de *Croton sonderianus* (Muell.Agr.) e, dentre outros compostos, os majoritários, Z-beta-Ocimeno, beta-Gurjuneno, alfa-Humuleno, alfa-Muuroleno Cupareno, Palustrol, Óxido de cariofileno, Isolongifolan-7-alfa-ol, 3-Thujopsanona, 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 ESSENCIAL DE FOLHAS DE *CROTON SONDERIANUS* (MUELL.AGR.) PARA TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS”.

[1] O presente relatório descritivo de patente contempla conhecimentos, informações e dados confidenciais utilizáveis na indústria para concepção da forma farmacêutica de um “GEL À BASE DE ÓLEO ESSENCIAL DE FOLHAS DE *CROTON SONDERIANUS* (MUELL.AGR.) PARA TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS” contendo propriedade antinociceptiva e antimicrobiana.

[2] A presente invenção tem potencial interesse tanto para áreas da saúde, como a 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 auxílio no tratamento de suas doenças. Acredita-se que na 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 derme. Este importante órgão apresenta inúmeras funções como de proteção, excreção, metabolismo e de termorregulação. Em virtude disso, a preservação e integridade da qualidade da pele são de primordial importância para manter 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. Este 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. Tais condições frequentemente exigem o uso de agentes que possam facilitar o processo de cicatrização, como compostos antimicrobianos e anti-inflamatórios, como é o caso do proposto através deste documento de patente.

[6] Considerando a variedade de plantas que influenciam nas etapas do processo inflamatório e de reparo tecidual, com potencial cicatrizante, o gênero *Croton*, cujo nome significa “carrapato”, é um dos maiores da família Euphorbiaceae, com cerca de 1.000 espécies distribuídas entre as Américas e a Ásia, sendo 300 destas mais frequentes no Brasil. Esta família pertence à ordem Euphorbiales e subdivide-se em quatro subfamílias: Phyllanthoideae, Crotonoideae, Porantheroideae e Ricinocarpoideae. Compreende em torno de 300 gêneros e quase 7.500 espécies presentes principalmente em regiões tropicais, sendo que no Brasil, ocorrem 72 gêneros e cerca de 1.100 espécies (PALMEIRA-JUNIOR et al, 2006).

[7] A espécie *Croton sonderianus*, popularmente conhecida como “marmeleiro-preto”, é uma planta encontrada com frequência na região Nordeste, e apresentam-se como o mais abundante dos marmeleiros encontrados na caatinga, possuindo uma ampla utilização por ser facilmente encontrado (SILVEIRA; DOURADO, 2005; MATOS, 1997).

[8] No entanto, apesar de amplamente utilizado na medicina popular contra hemoptise, dor de estômago e diarreia, dentre outros, raros são os estudos envolvendo ações anti-inflamatórias do *C. sonderianus*. Outros efeitos importantes dessa espécie de Croton têm sido relatados, tais como anti-inflamatório, anti-viral, antimicrobiana e inseticida (SILVEIRA; DOURADO, 2005; SILVA et al., 2011).

[9] Na busca pelo estado da técnica em literaturas científica e patentária foram buscados nas bases de dados do INPI, USPTO e ESPACENET, através da modalidade de pesquisa avançada por combinação. Nessa busca foram utilizados os termos Croton sonderianus, e termos semelhantes à “GEL À BASE DE ÓLEO ESSENCIAL DE FOLHAS DE *CROTON SONDERIANUS* (MUELL.AGR.) PARA O TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS” e não foram encontrados resultados semelhantes ao produto proposto neste documento.

[10] O composto adicionado ao gel base apresenta óleo essencial de *Croton sonderianus* (Muell.Agr.) e, dentre outros compostos, os majoritários, Z-beta-Ocimeno, beta-Gurjuneno, alfa-Humuleno, alfa-Muuroleno Cupareno, Palustrol, Óxido de cariofileno, Isolongifolan-7-alfa-ol, 3-Thujopsanona, 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 antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção, de forma que a solução aqui proposta apresenta, conforme relatado, novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

[12] Diante da oportunidade vislumbrada, a presente descrição visa propor um “GEL À BASE DE ÓLEO ESSENCIAL DE SEMENTES DE *CROTON SONDERIANUS* (MUELL.AGR.) PARA TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS”, para uso na saúde humana e animal.

[13] Para preparação do gel, inicialmente foi extraído óleo de 1 Kg de folhas de *Croton sonderianus* (Muell.Agr.) que foram colocadas em um balão de vidro de 5L, juntamente com 2L de água destilada e submetido a hidrodestilação num aparato Cleavenger por 2h. O óleo essencial obtido foi mantido em frasco de vidro ambar sob refrigeração até análise.

[14] A composição química do óleo de *Croton sonderianus* foi determinada por cromatografia gasosa acoplada a um espectrômetro de massas (CG-EM) usando um instrumento Shimadzu QP- 2010 (Quioto, Japão), com impacto de elétrons a 70 eV, coluna DB-5MS polimetilsiloxano (30 m x 0,25 mm x 1,0 µm; J&W Scientific Inc., Folsom, EUA), modo de injeção com divisão de fluxo de 1:100, durante toda a corrida (30,3 min), gás carreador hélio com fluxo de 1,20 mL min⁻¹ (53,5 KPa) e velocidade linear constante de 42 cm/s, temperatura do injetor 230 °C, temperatura da linha de transferência 260 °C. 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.

[15] A identificação dos compostos foi realizada pela análise dos padrões de fragmentação exibidos nos espectros de massas, tendo sido confirmada por comparação dos espectros de massas com aqueles presentes em base de dados (NIST – 147.198 compostos), pela comparação dos seus índices de retenção, obtidos por injeção de padrões contendo uma série homóloga de alcanos C8-C30, com compostos conhecidos e dados da literatura (ADAMS, 2007; NIST, 2014).

[16] A análise quantitativa da composição química do óleo essencial de *Croton sonderianus* foi feita num cromatógrafo a gás acoplado a um detector de ionização (DIC).

[17] Foi realizada num instrumento Varian CP-3380 (Palo Alto, EUA), com detector de ionização em chama (DIC), coluna CP-Sil 8 CB de fase estacionária polimetilsiloxano (30 m x 0,25 mm 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. 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 contribuição de cada composto na mistura foi dada pela área relativa (%) do seu respectivo pico no cromatograma registrado por DIC. A percentagem de cada constituinte foi calculada pela integral da área dos respectivos picos em relação à área total de todos os constituintes da amostra.

[18] Os vários constituintes do óleo do *Croton sonderianus* foram identificados por comparação visual de seus espectros de massa com aqueles da literatura (ADAMS, 2007) e com os padrões existentes na biblioteca Nist08 e por comparação dos índices de retenção com aqueles da literatura (ADAMS, 2007). Solução padrão de n-alcenos (C8-C20) foi injetada sob as mesmas condições cromatográficas da amostra e usadas para obter os índices de retenção.

[19] Para a formulação farmacêutica foi primeiramente, preparado 1 kg de gel base não-iônico, contendo EDTA, Metilparabeno, Propilenoglicol; Água purificada e Hidroxietilcelulose. 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 o óleo de *Croton sonderianus* (Muell.Agr.).

REIVINDICAÇÕES

1 – “GEL À BASE DE ÓLEO ESSENCIAL DE FOLHAS DE *CROTON SONDERIANUS* (MUELL.AGR.) PARA TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS”, um gel com propriedade cicatrizante CARACTERIZADO POR uma dispersão coloidal à base de óleo essencial extraído de sementes do gênero *Croton sonderianus* (Muell.Agr).

RESUMO

GEL À BASE DE ÓLEO ESSENCIAL DE FOLHAS DE *CROTON SONDERIANUS* (MUELL.AGR.) PARA TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS, um produto para o tratamento de lesões cutâneas, baseado em dispersão coloidal de extrato vegetal fitoterápico do gênero *Croton sonderianus* (Muell.Agr.), também conhecido como marmeleiro-preto, com indícios de longa data na Medicina Popular de atividade anti-inflamatória e antimicrobiana, tendo sua atividade cicatrizante confirmada em estudo laboratorial com animais de experimentação. O composto em forma de gel apresenta óleo essencial de folhas de *Croton sonderianus* (Muell.Agr.) e, dentre outros compostos, os majoritários, Z-beta-Ocimeno, beta-Gurjuneno, alfa-Humuleno, alfa-Muuroleno Cupareno, Palustrol, Óxido de cariofileno, Isolongifolan-7-alfa-ol, 3-Thujopsanona, 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.