



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102014003945-7 A2

(22) Data do Depósito: 20/02/2014

(43) Data da Publicação: 20/10/2015

(RPI 2337)



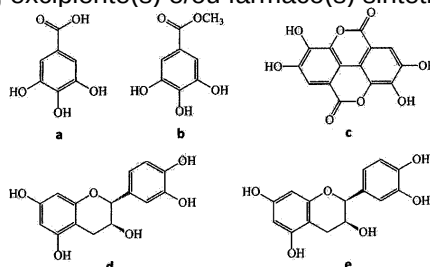
(54) **Título:** FITOMEDICAMENTO ANTI-INFLAMATÓRIO, ANTIDIABÉTICO E ANTI-HIPERTENSIVO PRODUZIDO A PARTIR DO EXTRATO DO JUCÁ

(51) **Int. Cl.:** A61K 36/48; A61K 129/00; A61P 29/00; A61P 3/10; A61P 9/12

(73) **Titular(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA

(72) **Inventor(es):** ALMIR GONÇALVES WANDERLEY, TADEU JOSÉ DA SILVA PEIXOTO SOBRINHO, CARLOS FERNANDO BRASILEIRO DE VASCONCELOS, LEONARDO WAGNER MAIA DA COSTA, FÁBIO SANTOS DE SOUZA

(57) **Resumo:** FITOMEDICAMENTO ANTI-INFLAMATÓRIO, ANTIDIABÉTICO E ANTI-HIPERTENSIVO PRODUZIDO A PARTIR DO EXTRATO DO JUCÁ. A presente invenção trata da obtenção de extrato hidroetanólico padronizado por decocção com arraste dos constituintes químicos da casca do jucá (*Caesalpinia ferrea* Mart., Fabaceae) seguido de secagem por atomização, na preparação de formulações farmacêuticas sólidas (cápsulas, comprimidos, drágeas e similares), semissólidas (cremes, géis, pastas, pomadas e similares), nanoparticuladas e líquidas (elixires, emulsões, extratos, injetáveis, soluções, suspensões, tinturas, xaropes e similares), com atividade terapêutica, especificamente aplicada ao tratamento de inflamações, diabetes e hipertensão arterial. A invenção se refere também ao uso do extrato hidroetanólico de *Caesalpinia ferrea* e das substâncias isoladas em associação com outro(s) extrato(s) vegetal (is), excipiente(s) e/ou fármaco(s) sintético(s).



“FITOMEDICAMENTO ANTI-INFLAMATÓRIO, ANTIDIABÉTICO E ANTI-HIPERTENSIVO PRODUZIDO A PARTIR DO EXTRATO DO JUCÁ”.

1 A presente invenção trata da obtenção de extrato hidroetanólico padronizado por decocção com arraste dos constituintes químicos da casca do jucá (*Caesalpinia ferrea* Mart., Fabaceae) seguido de secagem por atomização, na preparação de formulações farmacêuticas sólidas (cápsulas, comprimidos, drágeas e similares), semissólidas (cremes, géis, pastas, pomadas e similares), nanoparticuladas e líquidas (elixires, emulsões, extratos, injetáveis, soluções, suspensões, tinturas, xaropes e similares), com atividade terapêutica, especificamente aplicada ao tratamento de inflamações, diabetes e hipertensão arterial. A invenção se refere também ao uso do extrato hidroetanólico de *Caesalpinia ferrea* e das substâncias isoladas em associação com outro(s) extrato(s) vegetal(is), excipiente(s) e/ou fármaco(s) sintético(s).

2 O mercado mundial de fitoterápicos vem crescendo expressivamente nos países industrializados, alcançando somas avaliadas em US\$ 20 bilhões/ano (Calixto, 2003) e isto se deve, principalmente, à elevada porcentagem de drogas a base de plantas medicinais e indiretamente aos medicamentos sintéticos que envolvem complexas moléculas relacionadas a substâncias bioativas de origem vegetal (Cechinel Filho e Yunes, 1998).

3 Pertencente à família Fabaceae, *Caesalpinia ferrea* Mart. (Sinonímia botânica *Libidibia ferrea* [Mart. ex Tull] L.P. Queiroz) é uma árvore de grande porte nativa do Brasil e conhecida popularmente como jucá ou pau-ferro que pode atingir até 30 metros de altura. Estudos etnobotânicos mostraram que esta espécie é extensivamente usada como forrageira, madeireira, na construção civil e na medicina tradicional.

4 De acordo com o levantamento etnomedicinal realizado por Agra et al. (2008), suas cascas são usadas contra anemia, diarreia e disenteria. Outro estudo apontou que todas as partes da planta são usadas na medicina popular contra aflições da garganta, bronquite, anemia, inchaço, dores nas costas, lesões, labirintite, problemas renais, inflamações em geral, estresse e fadiga (Albuquerque et al., 2007). O

levantamento de espécies usadas por uma comunidade rural do Agreste pernambucano, mostrou que o jucá é amplamente usada para tratar a diabetes (Araújo et al., 2008). Menezes et al. (2007) informam que seu extrato aquoso possui efeito hipotensor associado a taquicardia. Vasconcelos et al. (2011) verificaram que o extrato da casca do jucá reduziu significativamente os níveis séricos de glicose e melhorou o estado metabólico dos animais, indicado que este extrato tem propriedades hipoglicemiantes possivelmente pela regulação da absorção de glicose no fígado e nos músculos por meio da ativação da proteína cinase B (PKB), restaurando o balanço energético intracelular confirmado pela inibição da ativação da proteína cinase ativada por AMP (AMPK).

5 A investigação fitoquímica do extrato hidroalcoólico das cascas e folhas do jucá revelou a presença de saponinas, esteróides, cumarinas, flavonóides, taninos e outros compostos fenólicos simples (Gonzalez et al., 2004). Os taninos compõem a principal classe de compostos isolados desta planta.

6 Na figura 1 podem ser observadas as estruturas químicas dos componentes isolados e bioativos das cascas do jucá, como o ácido gálico (Fig.1a), galato de metila (Fig.1b), ácido elágico (Fig.1c), catequina (Fig.1d) e epicatequina (Fig.1e) (Souza et al., 2006, Vasconcelos et al., 2011). Um estudo com o ácido elágico, mostrou que este possui atividade inibitória da aldose-redutase, uma enzima envolvida nas complicações da diabetes (Ueda et al., 2001).

7 Giazzi et al. (1991) mostraram que os extratos aquosos da casca do jucá promovem a inibição parcial de larvas de ancilostomídeos, enquanto que os extratos hidroalcoólicos apresentam inibição total. Neste trabalho também foram avaliados os parâmetros farmacognósticos, assim como, suas fases e partes: vegetativa (folha e casca), floração (folha, casca e flor) e frutificação (folha, casca e fruto). O ácido gálico e o galato de metila isolados dos frutos de *Caesalpinia ferrea* reduziu significativamente o número de papilomas induzido por 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) em camundongos, demonstrando atividade anticancerígena (Nakamura et al., 2002).

8 O extrato dos frutos do jucá (300 mg/kg, v.o.) apresentou atividade antiinflamatória, antiulcerogênica e analgésica periférica (Bacchi e Sertié, 1991).

Menezes et al. (2007) mostraram in vitro que o extrato da casca de *Caesalpinia ferrea* produz vasodilatação na artéria mesentérica provavelmente mediada por abertura de canais de potássio sensíveis a ATP (K_{ATP} channel) de rato e hipotensão associada com taquicardia.

9 Embora seja amplamente distribuída e utilizada na medicina popular do Brasil, não há a padronização do extrato para produção de fitoterápicos a base de *Caesalpinia ferrea*, quer seja pela indústria farmacêutica ou farmácias de manipulação. Também não há monografia na Farmacopeia Brasileira utilizando o extrato de *Caesalpinia ferrea* ou seus compostos bioativos.

10 Pela ausência de padronização da técnica de obtenção do extrato, os produtos comerciais nem sempre apresentam homogeneidade fitoquímica, variando amplamente quanto à presença e percentual dos seus constituintes químicos com atividade terapêutica. Desta forma, tem-se por objetivo a padronização de um método em conformidade com as boas técnicas farmacotécnicas que vise à obtenção do extrato das cascas do jucá (*Caesalpinia ferrea*) de forma a garantir uma homogeneidade química do produto, bem como preservar constituintes químicos potencialmente terapêuticos e obter moléculas bioativas. Além disso, essa padronização é fundamental para a regulamentação da produção de um fitoterápico em conformidade com as normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

11 Deste modo, na Figura 2 é mostrado um fluxograma que detalha a metodologia de obtenção do extrato padronizado por decocção exaustiva com arraste dos constituintes químicos por solvente hidroetanólico, bem como dos componentes bioativos das cascas do jucá, para sua incorporação em formulações fitoterápica sólidas, semi-sólidas e líquidas em até 50% aplicadas ao tratamento de inflamações, diabetes e hipertensão arterial. As amostras vegetais são estabilizadas em estufa com circulação de ar e temperatura de 40 ± 2 °C, sendo pulverizadas em moinho de facas e padronizadas em tamises, obtendo-se granulometria de 18 Mesh. A matéria-prima (cascas) de *Caesalpinia ferrea* é extraída por decocção (7,5:100, p/v) com solução hidroetanólica (50%, v/v) como o solvente de extração durante 15 min. O processo de secagem para obtenção do extrato padronizado (teor de sólidos solúveis de $0,60 \pm 0,02$ g%) é realizado

por aspersão, com uso do adjuvante tecnológico dióxido de silício coloidal a 10% e os seguintes parâmetros: temperatura de entrada de 170 °C, temperatura de saída de 100 °C, pressão de ar comprimido de 2 bar, diâmetro do rotor de 0,5 mm e fluxo de energia de 9,0 mL/min. O extrato seco apresenta rendimento de $97,0 \pm 2,0\%$, o qual pode ser incorporado em até 50% em formulações sólidas, semissólidas e líquidas.

12 O emprego do adjuvante tecnológico dióxido de silício coloidal a 10% à extratos vegetais, como o extrato da casca do jucá (*Caesalpinia ferrea*), proporciona melhores características tecnológicas quando comparados a extratos com hidrolisado de gelatina ou a mistura dos dois em diferentes proporções (Souza et al., 2008).

13 Os estudos fitoquímicos e farmacológicos mencionados justificam a eficácia da utilização do extrato e componentes bioativos da casca de *Caesalpinia ferrea*, sendo esse produto natural inédito, compondo mais um grande aliado no tratamento de processos inflamatório, diabetes e hipertensão arterial, além de excelente fonte de antioxidantes naturais.

REFERÊNCIAS

AGRA, M.F.; SILVA, K.N.; BASÍLIO, I.J.L.D.; FREITAS, P.F.; BARBOSA-FILHO, J.M. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 18(3): 472-508, 2008.

ALBUQUERQUE, U.P.; MEDEIROS, P.M.; ALMEIDA, A.L.S.; MONTEIRO, J.M.; LINS NETO, E.M.F.; MELO, J.G.; SANTOS, J.P. Medicinal plants of the Caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: a quantitative approach. **Journal of Ethnopharmacology**, 114: 325-354, 2007.

ARAÚJO, T.A.S.; ALENCAR, N.L.; AMORIM, E.L.C.; ALBUQUERQUE, U.P. A new approach to study medicinal plants with tannins and flavonoids contents from the local knowledge. **Journal of Ethnopharmacology**, 120: 72-80, 2008.

BACCHI, E.M.; SERTIÉ, J.A.A. Identificação cromatográfica e ação farmacológica de extratos de *Styrax camporum* Pohl e *Caesalpinia ferrea* Martius. **Revista da Faculdade de Farmácia e Bioquímica**, 27(2):137-144, 1991.

CALIXTO, J B. Biodiversidade como fonte de medicamentos. **Ciência e Cultura**, 55(3): 37-39, 2003.

CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R. A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Química Nova**, 21(1): 99-105, 1998.

GIAZZI, J.F.; BUAINAIN, A.; POZETTI, G.L.; HARAGUCHI, I.; YOSHIDA, L. Determinação da atividade inibitória do desenvolvimento larvar de ancilostomídeos por extratos de plantas tidas como medicamentosas no município de Araraquara. **Revista de Ciências Farmacêuticas**, 13: 91-97, 1991.

GONZALEZ, F.G.; BARROS, S.B.M.; BACHI, E.M. Atividade antioxidante e perfil fitoquímico de *Caesalpinia ferrea* Mart. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, 40: 79, 2004.

MENEZES, I.A.C.; MOREIRA, I.J.A.; CARVALHO, A.A.; ANTONIOLLI A.R.; SANTOS, M.R.V. Cardiovascular effects of the aqueous extract from *Caesalpinia ferrea*: Involvement of ATP-sensitive potassium channels. **Vascular Pharmacology**, 47: 41-47, 2007.

NAKAMURA, E.S.; FUMIYA, K.; MUNEHISA, A.; TERUO, M.; JUNKO, T.; MASATO, O.; HARUKUNI, T.; HOYOKU, N.; FLORIANO, P. JR. Cancer chemopreventive effects of a Brazilian folk medicine, Juca, on in vivo two-stage skin carcinogenesis. **Journal of Ethnopharmacology**, 81: 135-137, 2002.

SOUZA, A.B.; SOUZA, L.M.S.; CARVALHO, J.C.T.; MAISTRO, E.L. No clastogenic activity of *Caesalpinia ferrea* Mart. (Leguminosae) extract on bone marrow cells of Wistar rats. **Genetics and Molecular Biology**, 29: 380-383, 2006.

SOUZA, C.R.F.; SCHIAVETTO, I.A.; THOMAZINI, F.C.F.; OLIVEIRA, W.P. Processing of *Rosmarinus officinalis* Linné extract on spray and spouted bed dryers. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, 25: 59-69, 2008.

UEDA, H.; TACHIBANA, Y.; MORIYASU, M.; KAWANISHI, K.; ALVES, S.M. Aldose reductase inhibitors from the fruits of *Caesalpinia ferrea* Mart. **Phytomedicine**, 8: 377-381, 2001.

VASCONCELOS, C.F.B.; MARANHÃO, H.M.L.; BATISTA, T.M.; CARNEIRO, E.M.; FERREIRA, F.; COSTA, J.; SOARES, L.A.L.; SÁ, M.D.C.; SOUZA, T.P.; WANDERLEY, A.G. Hypoglycaemic activity and molecular mechanisms of *Caesalpinia ferrea* Martius bark extract on streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats. **Journal of Ethnopharmacology**, 137: 1533-1541, 2011.

REIVINDICAÇÕES

1. “FITOMEDICAMENTO ANTI-INFLAMATÓRIO, ANTIDIABÉTICO E ANTI-HIPERTENSIVO PRODUZIDO A PARTIR DO EXTRATO DO JUCÁ” derivado do extrato hidroetanólico padronizado a partir das cascas de *Caesalpinia ferrea* Mart. (Fabaceae) e caracterizado pela técnica de secagem por aspersão, voltado ao tratamento de inflamação, diabetes e hipertensão arterial sistêmica.

2. “FITOMEDICAMENTO ANTI-INFLAMATÓRIO, ANTIDIABÉTICO E ANTI-HIPERTENSIVO PRODUZIDO A PARTIR DO EXTRATO DO JUCÁ” processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela seu uso na composição de formulações farmacêuticas sólidas (cápsulas, comprimidos, drágeas e similares), semissólidas (cremes, géis, pastas, pomadas e similares), nanoparticuladas e líquidas (elixires, emulsões, extratos, injetáveis, soluções, suspensões, tinturas, xaropes e similares), todas contendo concentrações de até 50% do extrato hidroetanólico padronizado ou princípios ativos, adequado(s) ao(s) uso(s) para as indicações citadas.

3. “FITOMEDICAMENTO ANTI-INFLAMATÓRIO, ANTIDIABÉTICO E ANTI-HIPERTENSIVO PRODUZIDO A PARTIR DO EXTRATO DO JUCÁ” processo de acordo com a reivindicação 1 e 2, caracterizado pela seu uso na composição de formulações em associação com outro(s) extrato(s) vegetal(is) e/ou excipiente(s), todas contendo concentrações de até 50% do extrato hidroetanólico padronizado ou princípios ativos, adequado(s) ao(s) uso(s) para as indicações citadas.

4. “FITOMEDICAMENTO ANTI-INFLAMATÓRIO, ANTIDIABÉTICO E ANTI-HIPERTENSIVO PRODUZIDO A PARTIR DO EXTRATO DO JUCÁ” processo de acordo com a reivindicação 1, 2 e 3, caracterizado pela seu uso na composição de formulações em associação a fármaco(s) sintético(s) e/ou excipiente(s), todas contendo concentrações de até 50% do

extrato hidroetanólico padronizado ou princípios ativos, adequado(s) ao(s) uso(s) para as indicações citadas.

Fig. 1

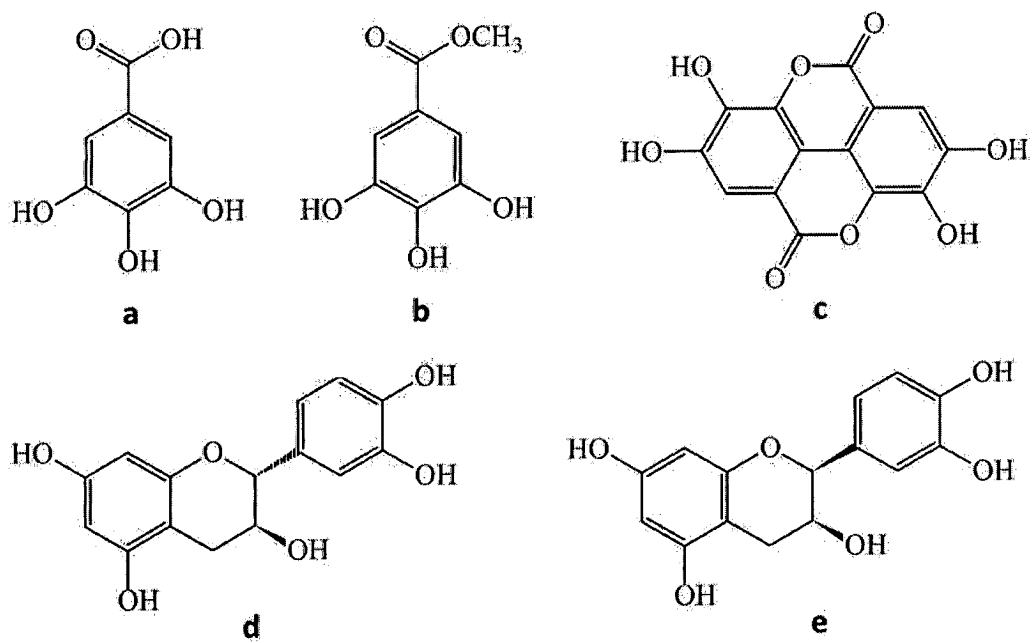
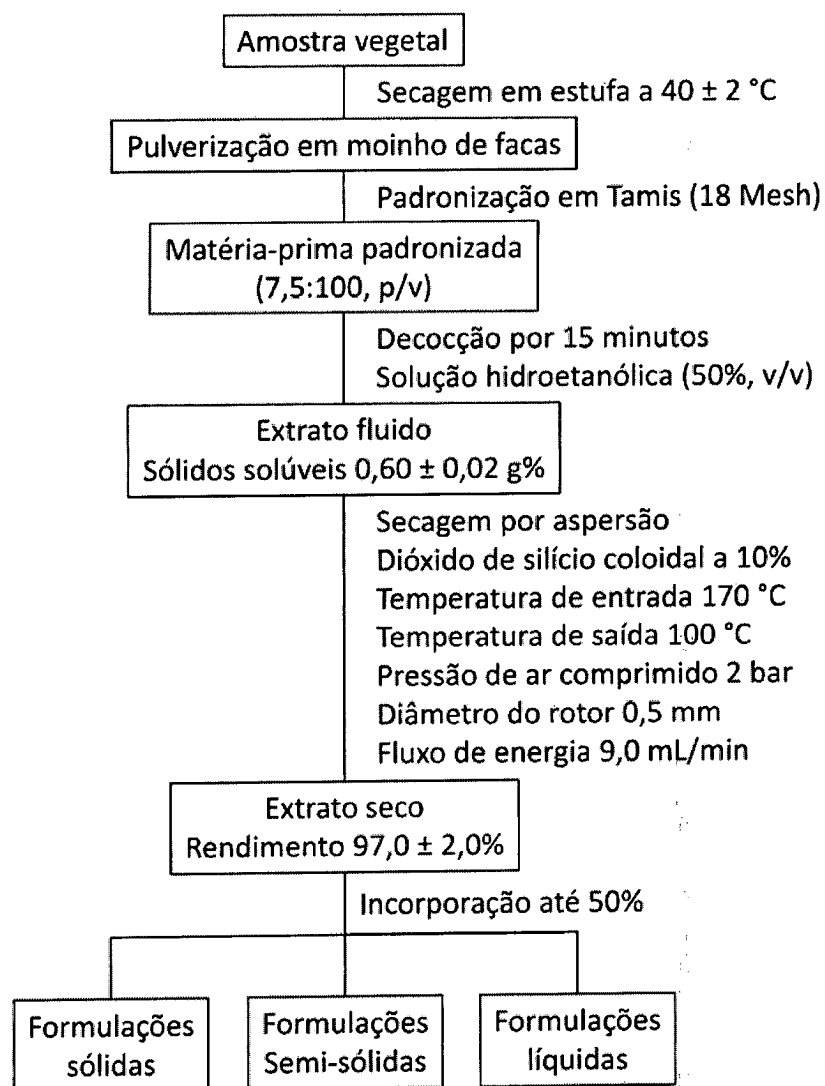


Fig. 2



RESUMO

PATENTE DE INVENÇÃO: “FITOMEDICAMENTO ANTI-INFLAMATÓRIO, ANTIDIABÉTICO E ANTI-HIPERTENSIVO PRODUZIDO A PARTIR DO EXTRATO DO JUCÁ”.

A presente invenção trata da obtenção de extrato hidroetanólico padronizado por decocção com arraste dos constituintes químicos da casca do jucá (*Caesalpinia ferrea* Mart., Fabaceae) seguido de secagem por atomização, na preparação de formulações farmacêuticas sólidas (cápsulas, comprimidos, drágeas e similares), semissólidas (cremes, géis, pastas, pomadas e similares), nanoparticuladas e líquidas (elixires, emulsões, extratos, injetáveis, soluções, suspensões, tinturas, xaropes e similares), com atividade terapêutica, especificamente aplicada ao tratamento de inflamações, diabetes e hipertensão arterial. A invenção se refere também ao uso do extrato hidroetanólico de *Caesalpinia ferrea* e das substâncias isoladas em associação com outro(s) extrato(s) vegetal(is), excipiente(s) e/ou fármaco(s) sintético(s).