



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

(11) BR 102016025108-7 B1



(22) Data do Depósito: 26/10/2016

(45) Data de Concessão: 15/06/2021

(54) Título: COMPLEXOS DE INCLUSÃO DA OLEORESINA DE COPAÍBA (GÊNERO COPAIFERA) COM CICLODEXTRINAS E SUA APLICAÇÃO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS

(51) Int.Cl.: A61K 36/48; A61K 47/40; A61P 29/00.

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE; UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS; UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO.

(72) Inventor(es): ÁDLEY ANTONINI NEVES DE LIMA; MATHEUS DE FREITAS FERNANDES PEDROSA; ARNÓBIO ANTÔNIO DA SILVA JUNIOR; JONAS GABRIEL DE OLIVEIRA PINHEIRO; EMANUELLA DE ARAGÃO TAVARES; SOFIA SANTOS DA SILVA; JULIANA FELIX DA SILVA; VALDIR FLORÊNCIO DA VEIGA JUNIOR; LUIZ ALBERTO LIRA SOARES.

(57) Resumo: Complexos de inclusão da oleoresina de copaíba (gênero Copaifera) com ciclodextrinas e sua aplicação no tratamento de doenças inflamatórias. A presente invenção refere-se à obtenção de complexos de inclusão da oleoresina de copaíba com ciclodextrinas para promover o aumento da solubilidade e da estabilidade da oleoresina, além de mascarar o sabor e o cheiro desta. A complexação em ciclodextrinas viabiliza a aplicação da oleoresina de copaíba em diversas formas farmacêuticas, inclusive composições farmacêuticas sólidas. A oleoresina de copaíba apresenta atividade anti-inflamatória, podendo, assim, o complexo de inclusão da oleoresina com ciclodextrina ser utilizado para o tratamento de qualquer processo inflamatório, causado por diversos fatores, tais como injúria tecidual, doenças infecciosas e autoimunes, aterosclerose, entre outros. Compreende também a obtenção de composições farmacêuticas contendo os complexos de inclusão da oleoresina do gênero Copaifera, suas frações e seus compostos isolados com ciclodextrinas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para “Complexos de inclusão da oleoresina de copaíba (gênero *Copaifera*) com ciclodextrinas e sua aplicação no tratamento de doenças inflamatórias”.

[001] A presente invenção refere-se à obtenção de complexos de inclusão da oleoresina de copaíba com ciclodextrinas para promover o aumento da solubilidade e da estabilidade da oleoresina, além de mascarar o sabor e o cheiro desta. A complexação em ciclodextrinas viabiliza a aplicação da oleoresina de copaíba em diversas formas farmacêuticas, inclusive composições farmacêuticas sólidas. A oleoresina de copaíba apresenta atividade anti-inflamatória, podendo, assim, o complexo de inclusão da oleoresina com ciclodextrina ser utilizado para o tratamento de vários processos inflamatórios, causados por diversos fatores, como injúria tecidual, doenças infecciosas e autoimunes, aterosclerose, entre outros.

[002] A oleoresina de copaíba, conhecida popularmente por óleo de copaíba, é retirada do tronco das árvores por um processo extrativo simples, podendo ser obtido de diversas espécies vegetais do gênero *Copaifera*, tais como *Copaifera officinalis* L., *Copaifera guianensis* Desf., *Copaifera reticulata* Ducke, *Copaifera multijuga* Hayne, *Copaifera confertiflora* Bth, *Copaifera langsdorffii* Desf., *Copaifera coriacea* Mart., *Copaifera cearensis* Huber ex Ducke, entre outras. Algumas destas espécies são encontradas facilmente nas Regiões Amazônica e Centro-Oeste do Brasil.

[003] O óleo de copaíba é utilizado popularmente no Brasil com diversas finalidades terapêuticas, como: anti-inflamatório, antigonorreico, antisséptico, antiasmático, no tratamento da psoríase, pneumonia, dermatite, eczema, entre outras doenças. Algumas atividades já foram estudadas e comprovadas, com destaque para a atividade anti-inflamatória.

[004] Os óleos, na utilização terapêutica, apresentam dois problemas principais: a solubilidade em água, no caso da utilização por via oral, que implica na sua menor biodisponibilidade; e a estabilidade, já que normalmente

alguns óleos apresentam alta taxa de volatilização. Além desses fatores principais, existem outros, dos quais se destacam o sabor e o odor dos óleos, que, em alguns casos, dificultam o uso oral.

[005] Dentre alguns artifícios utilizados para resolver esses problemas, um que tem ganhado destaque é o uso de complexos de inclusão com ciclodextrinas. As ciclodextrinas aumentam a solubilidade, a estabilidade e ainda mascaram o odor e o sabor dos óleos.

[006] As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos, compostas por unidades D-glicopiranosídicas unidas por ligações α -1,4 glicosídicas. Tridimensionalmente, apresentam uma estrutura em forma troncocônica, tendo sua cavidade com característica hidrofóbica e sua superfície com característica hidrofílica. Com a incorporação do óleo na cavidade da ciclodextrina, a porção exterior da ciclodextrina interage com o meio aquoso, fazendo, assim, o óleo solubilizar em meio aquoso.

[007] Para que ocorra a inclusão molecular na cavidade da ciclodextrina, existem diversas metodologias de complexação. No caso de complexação de óleos, existem alguns métodos mais comuns para esta finalidade, como malaxagem e *slurry* (suspensão de partículas sólidas em um líquido). O método de malaxagem na complexação de óleos consiste em uma mistura binária do óleo e a ciclodextrina, com adição de uma pequena quantidade de água (ou água com co-solvente) até a formação de uma pasta. Por este motivo, também é conhecido como método de pasta e, após a formação da pasta, esta é submetida à secagem, seja por estufa, seja por dessecador. O método de *slurry* na complexação de óleos consiste em uma mistura binária do óleo e a ciclodextrina, com adição de uma quantidade maior de água, formando uma suspensão, que fica sob agitação por um período entre 12 h e 60 h, com ou sem emprego de aquecimento, seguido de secagem por estufa ou dessecador. O material resultante desses processos é um pó cristalino ou amorfo (dependendo da ciclodextrina utilizada), com cor variável (dependendo do óleo que foi utilizado) e sem o odor característico do óleo.

[008] As principais formas de combate a inflamações são os anti-inflamatórios não-esteroidais e esteroidais. Para inflamações agudas, essas duas opções terapêuticas não apresentam tantos problemas, pois o uso é por um curto período de tempo. Porém, quando se trata de doenças inflamatórias crônicas, há a necessidade de novas opções com menos reações adversas, neste caso apresentadas pelos anti-inflamatórios citados.

[009] Em relação ao estado da técnica, quanto à complexação do óleo de copaíba na cavidade de ciclodextrinas e ao uso de complexos de inclusão de óleo de copaíba com ciclodextrinas em formulações com atividade anti-inflamatória, para tratamento de inflamação aguda e doenças inflamatórias crônicas, não há estudo publicado demonstrando o grande potencial desse complexo de inclusão para o tratamento da inflamação. Nos bancos de dados de patentes, o mesmo também é verdadeiro.

[010] Existem algumas patentes relacionadas ao gênero *Copaifera* e também com o óleo de copaíba para aplicações de tratamento de doenças.

[011] A patente PI0401631-9 A refere-se ao processo de obtenção e utilização de extratos, frações e substâncias isoladas de espécies de *Copaifera* no tratamento da litíase urinária em seres humanos e em animais. A mesma apresenta um produto diferente do da presente invenção por tratar-se de um processo tecnológico diferente, neste caso, a obtenção de micropartículas matriciais a partir da *copaifera*.

[012] A patente BR102013005468-2 A2 refere-se à composição farmacêutica de nanopartículas de prata em óleo de copaíba para preparação de medicamento cicatrizante e/ou bactericida. A invenção se distingue da presente proposta, pois se trata de uma dispersão de nanopartículas de prata no óleo, para obtenção de uma composição a ser apresentada na forma do próprio óleo com a dispersão, ou a ser incluída em formulações para aplicação de uso tópico.

[013] A patente PI8605738 refere-se à composição da pomada de copaíba. Em relação à patente citada, a mesma difere da presente invenção por apresentar uma veiculação diferente, sendo aquela em forma de pomada, e, a da presente

invenção, pode ser aplicada em diversas formas farmacêuticas.

[014] A patente PI1000802-0 A2 refere-se ao processo de obtenção de micropartículas matriciais de *C. langsdorffii* (partes aéreas) e isolamento dos princípios ativos. As micropartículas e os compostos assim obtidos apresentam atividades antilitiásica (cálculo renal), analgésica, antiespasmódica, anti-inflamatória, diurética e antisséptica, bem como suas formulações, produtos e usos. A mesma apresenta preparo com base nas partes aéreas das árvores, sendo diferente da presente invenção, que utiliza a oleoresina da árvore.

[015] A patente PI0600453-9 A refere-se à fração volátil da oleoresina da copaíba, processo de obtenção da mesma, fração volátil microencapsulada, processo de encapsulação da fração volátil e seus usos terapêuticos. A mesma apresenta a utilização somente de uma parte da oleoresina, que é a fração volátil, além de apresentar um tipo de sistema de liberação diferente do sistema da presente invenção.

[016] A patente PI1004276-8 A2 refere-se à composição farmacêutica à base de óleo de copaíba padronizado (*Copaifera ssp.*) para tratamento de afecções ginecológicas. Esta patente apresenta um produto farmacêutico utilizando o óleo de copaíba, apresentando um produto final e uma aplicação diferentes da presente proposta.

[017] A patente BR102013030303-8 A2 refere-se a uma nanoemulsão aquosa compreendendo agentes farmacológicos apolares em meio aquoso, mais especificamente agentes farmacológicos provenientes da oleoresina de copaíba (*Copaifera spp.*). A patente referida apresenta um sistema de liberação diferente da invenção aqui requerida, pois não envolve ciclodextrinas como adjuvantes tecnológicos.

[018] A patente PI1103015-1 A2 refere-se ao medicamento colírio fitoterápico de copaíba. A invenção apresenta um produto farmacêutico de aplicação estritamente ocular, além de se tratar de um medicamento, ao passo que a presente invenção apresenta um sistema de liberação que pode ser utilizado em diversas formas farmacêuticas.

[019] A patente BR102012022291-4 A2 refere-se ao processo de fabricação de produto para tratamento da psoríase e produto para tratamento da psoríase, onde o óleo de copaíba é utilizado na formulação. A patente em questão apresenta um produto com a presença de óleo de copaíba no qual se tem a aplicação restrita à uma doença, apresentando um processo de produção e uma aplicação diferente da presente invenção.

[020] A patente MU8203234-3 U refere-se ao tratamento de hemorroidas com óleo vegetal extraído de plantas da espécie das copaíferas (copaíba). A mesma apresenta a aplicação direta do óleo de copaíba junto com o óleo de andiroba para o tratamento de uma doença específica, sendo tanto o produto quanto a aplicação diferentes da presente invenção.

[021] A patente PI0404266-2 A refere-se ao método de fabricação de um gel de óleo de copaíba (*C. multijuga*) com atividade antibacteriana para controle de placa ou biofilme dental. A patente referida apresenta um produto farmacêutico específico aplicado especialmente na odontologia, diferente da presente invenção, que apresenta um sistema de liberação que pode ser aplicado em diversas formas farmacêuticas, tendo em vista o tratamento de doenças inflamatórias.

[022] O objeto da presente invenção refere-se à obtenção de complexos de inclusão da oleoresina de copaíba com ciclodextrinas, com aplicação principalmente como anti-inflamatório para uso humano ou veterinário, apresentando como características maior solubilidade e estabilidade que a oleoresina na sua forma isolada, além de mascarar o sabor e o odor da oleoresina de copaíba.

[023] Com relação à forma de obtenção dos complexos de inclusão da oleoresina de copaíba com ciclodextrina por malaxagem, estão compreendidas as seguintes etapas:

- a) Pesar a oleoresina do gênero *Copaifera* e a ciclodextrina na razão molar de 1:1, 1:2, 2:2 ou 2:1, considerando a massa molar da oleoresina como a do composto majoritário;
- b) Adicionar o material pesado no item “a” em um gral;

- c) Homogeneizar o material adicionado ao gral no item “b” com pistilo;
- d) Adicionar água purificada na mistura contida no gral do item “c” em quantidade suficiente para formar uma pasta;
- e) Colocar o gral com o material em forma de pasta do item “d” em uma estufa de secagem (em uma temperatura compreendida entre 25°C e 100°C) até a secagem completa;
- f) Acondicionar, em local adequado, o pó resultante do processo realizado no item “e”.

[024] Com relação à forma de obtenção dos complexos de inclusão da oleoresina de copaíba com ciclodextrina por *slurry*, estão compreendidas as seguintes etapas:

- a) Pesar a oleoresina do gênero *Copaifera* e a ciclodextrina na razão molar de 1:1, 1:2, 2:2 ou 2:1, considerando a massa molar da oleoresina como a do composto majoritário;
- b) Adicionar o material pesado no item “a” em um gral;
- c) Homogeneizar o material adicionado ao gral no item “b” com pistilo;
- d) Transferir todo o material do item “c” para um béquer;
- e) Adicionar água purificada na mistura contida no béquer (d) na proporção 1:4, 2:4, 3:4 ou 4:4 (volume de água purificada/peso da mistura);
- f) Deixar a amostra do item “e” sob agitação entre 10 rotações e 1000 rotações por minuto por um período de 1 hora a 60 horas;
- g) Colocar o béquer com o material em forma de suspensão do item “f” em uma estufa de secagem (em uma temperatura entre 25°C e 100 °C) até a secagem completa;
- h) Acondicionar, em local adequado, o pó resultante do processo realizado no item “g”.

[025] Os complexos de inclusão podem ser obtidos por outros métodos além da malaxagem e do *slurry*, como rotaevaporação, coprecipitação, coevaporação, *freeze-drying*, *spray-drying*, liofilização e usando fluido supercrítico.

[026] Os complexos obtidos são, então, caracterizados por algumas análises, como Difração de Raio-X de Pó. Na análise por Difração de Raio-X de Pó, é

possível observar se houve alteração no perfil cristalino das ciclodextrinas, sendo esta alteração um forte indicativo da interação química entre a ciclodextrina e a oleoresina de copaíba.

[027] Com relação aos testes de atividade anti-inflamatória dos complexos de inclusão da oleoresina de copaíba com ciclodextrinas, tem-se:

- a) O ensaio de triagem de doses entre 10 mg/kg e 500 mg/kg da oleoresina de copaíba *in vivo* para determinação da dose efetiva;
- b) O ensaio do efeito da oleoresina complexada em ciclodextrinas em comparativo com sua forma isolada e com fármaco padrão em protocolos de inibição *in vivo*, com doses equivalentes da oleoresina nas formas isolada e complexada, com tratamento compreendendo entre 1 minuto e 100 minutos antes ou após a administração do inflamógeno.

[028] Estudos recentes têm demonstrado que a oleoresina de copaíba e suas frações são capazes de diminuir a inflamação em diferentes protocolos de ensaio *in vivo*. Estudos fitoquímicos demonstraram a presença de sesquiterpenos e diterpenos como β -cariofileno, α -humuleno, α -bergamoteno, metil-copalato, entre outros.

[029] A Figura 1 apresenta o perfil cristalino da β -ciclodextrina (item A), β -ciclodextrina passada pelo processo de obtenção de complexos de inclusão *slurry* sem a presença da oleoresina (item B), complexos de inclusão da oleoresina com β -ciclodextrina obtidos por *slurry* (item C), hidroxipropil- β -ciclodextrina (item D), hidroxipropil- β -ciclodextrina passada pelo processo de obtenção de complexos de inclusão *slurry* sem a presença da oleoresina (item E), complexos de inclusão da oleoresina com hidroxipropil- β -ciclodextrina obtidos por *slurry* (item F).

[030] A Figura 2 apresenta o resultado de um experimento demonstrando a atividade antiedematogênica *in vivo* em camundongos, utilizando a oleoresina na dose de 100 mg/kg, seus complexos de inclusão com duas ciclodextrinas, β -ciclodextrina e Hidroxipropil- β -ciclodextrina, em comparativo com o fármaco anti-inflamatório padrão dexametasona na dose de 2 mg/kg.

REIVINDICAÇÕES

1. **Complexos de inclusão da oleoresina de copaíba (gênero *Copaifera*) com ciclodextrinas**, caracterizados por serem obtidos pelo processo que compreende, preferencialmente, as etapas a seguir, mas não se restringindo a estas, para malaxagem:

1ª etapa - pesar a oleoresina do gênero *Copaifera* e a ciclodextrina na razão molar de 1:1, 1:2, 2:2 ou 2:1, considerando a massa molar da oleoresina como a do composto majoritário;

2ª etapa - adicionar o material pesado na 1ª etapa em um gral;

3ª etapa - homogeneizar o material adicionado ao gral na 2ª etapa com pistilo;

4ª etapa - adicionar água purificada na mistura contida no gral da 3ª etapa em quantidade suficiente para formar uma pasta;

5ª etapa - colocar o gral com o material em forma de pasta da 4ª etapa em uma estufa de secagem (em uma temperatura compreendida entre 25°C e 100°C) até a secagem completa;

6ª etapa - acondicionar, em local adequado, o pó resultante do processo realizado na 5ª etapa.

2. **Complexos de inclusão da oleoresina de copaíba (gênero *Copaifera*) com ciclodextrinas**, caracterizados por serem obtidos pelo processo que compreende, preferencialmente, as etapas a seguir, mas não se restringindo a estas, para *slurry*:

1ª etapa - pesar a oleoresina do gênero *Copaifera* e a ciclodextrina na razão molar de 1:1, 1:2, 2:2 ou 2:1, considerando a massa molar da oleoresina como a do composto majoritário;

2ª etapa - adicionar o material pesado na 1ª etapa em um gral;

3ª etapa - homogeneizar o material adicionado ao gral na 2ª etapa com pistilo;

4ª etapa - transferir todo o material da 3ª etapa para um bquer;

5ª etapa - adicionar água purificada na mistura contida no béquer (4ª etapa) na proporção 1:4, 2:4, 3:4 ou 4:4 (volume de água purificada/peso da mistura);

6ª etapa - deixar a amostra da 5ª etapa sob agitação entre 10 rotações e 1000 rotações por minuto por um período de 1 hora a 60 horas;

7ª etapa - colocar o béquer com o material em forma de suspensão da 6ª etapa em uma estufa de secagem (em uma temperatura entre 25°C e 100 °C) até a secagem completa;

8ª etapa - acondicionar, em local adequado, o pó resultante do processo realizado na 7ª etapa.

- 3. Complexos de inclusão da oleoresina de copaíba (gênero *Copaifera*) com ciclodextrinas e sua aplicação no tratamento de doenças inflamatórias**, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizados por viabilizar o uso da oleoresina em formulações farmacêuticas com atividade anti-inflamatória para uso humano e veterinário.