



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

**(21) BR 102018071663-8 A2**



**(22) Data do Depósito: 22/10/2018**

**(43) Data da Publicação Nacional: 05/05/2020**

---

**(54) Título:** GRANULADO EFERVESCENTE À BASE DE LIBIDIBIA FERREA PARA TRATAMENTO ANTIDIABÉTICO

**(51) Int. Cl.:** A61K 9/46; A61K 36/18; A61K 129/00.

**(71) Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO.

**(72) Inventor(es):** ROSALI MARIA FERREIRA DA SILVA; MARIA JOANELLYS DOS SANTOS LIMA; KAROLYNNE RODRIGUES DE MELO; PEDRO JOSÉ ROLIM NETO; IVONE ANTONIA DE SOUZA; MARIA BERNADETE DE SOUSA MAIA; EDUARDO DA SILVA GONÇALVES; RODRIGO SILVA DE OLIVEIRA; FABÍOLA FREITAS FRANÇA GALVÃO DE OLIVEIRA; AMANDA DA SILVA SOUZA.

**(57) Resumo:** A presente patente de invenção refere-se ao granulado efervescente à base de Libidibia ferrea, para o tratamento antidiabético. Esta formulação contém, como excipientes, polivinilpirrolidona (PVP) K-30, ácido cítrico, ácido tartárico, bicarbonato de sódio, sucralose e água destilada. Para obtenção do extrato seco de L. ferrea, foi utilizada a técnica de infusão, seguida por liofilização. O granulado foi manipulado utilizando o processo de granulação por via úmida, apresentando boa solubilidade e estabilidade. Trata-se de uma formulação inovadora, eficiente e de baixo custo, destinada ao tratamento alternativo antidiabético.

## **Granulado efervescente à base de *Libidibia ferrea* para tratamento antidiabético**

01. A presente invenção refere-se ao granulado efervescente, a partir do extrato aquoso das cascas de *Libidibia ferrea* (mart. ex tul.), utilizando o liofilizador para realização do procedimento de secagem, para o uso como alternativa no tratamento de diabetes.

02. Diversos metabólitos secundários foram encontrados em *L. ferrea*, dentre eles, o largo poder terapêutico foi atribuído à presença de saponinas, flavonoides, cumarina, antraderivados (antraquinonas), fenóis, taninos, quinonas, triterpenos, alcalóides, lactonas-sesquiterpenicas.

03. Foi comprovado, por Souza (2009), em um estudo pré-clínico, o efeito anti-hiperglicemiante do extrato aquoso da casca do caule de *Libidibia ferrea*. Vasconcelos (2011) atribuiu essa ação, possivelmente, aos taninos condensados e hidrolisáveis, uma vez que foram os compostos majoritários encontrados. Neste estudo, também foi avaliada a toxicidade aguda, crônica e reprodutiva, onde não foram evidenciados sinais de toxicidade nos ratos tratados pelo extrato, como também, nenhum comprometimento no desenvolvimento da prole.

04. A presente invenção descreve desde a obtenção do extrato padronizado à base de *Libidibia ferrea* até a composição farmacêutica. As cascas de *Libidibia ferrea* foram coletadas no município de Pesqueira, no estado de Pernambuco, no Brasil, onde foram identificadas no Instituto Agrônomo de Pernambuco (IPA). Após a coleta das cascas, as mesmas permaneceram um tempo entre 48-55 horas, à temperatura ambiente, e, em seguida, foram submetidas à estufa de ar circulante, por alguns dias. Posteriormente, foram pulverizadas em moinho de facas, obtendo-se a matéria-prima vegetal de *Libidibia ferrea*.

05. A solução extrativa foi preparada utilizando a matéria-prima vegetal pulverizada, e água destilada como solvente extrator. O procedimento para realização da extração foi infusão com concentração entre 5-15% (p/v). O extrato seco das cascas de *Libidibia ferrea* foi adquirido por processo de secagem, utilizando liofilizador.

06. Os testes de caracterização da matéria-prima vegetal, solução extrativa e extrato seco, foram realizados de acordo com a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição (2010), sendo eles: teor de umidade, determinação de cinzas totais, resíduo seco, densidade relativa e pH.

07. Para obtenção do granulado efervescente, foram utilizados o extrato seco de *Libidibia ferrea*, aglutinante, promotores de efervescência, edulcorante e cossolvente. Foram manipulados lotes contendo massas entre 5-15g de grânulos efervescentes, que contiveram uma concentração de 40-50% do extrato, 1-3% de polivinilpirrolidona (PVP) K-30, 5-8% de ácido cítrico, 10-20% de ácido tartárico, 20-30% de bicarbonato de sódio, 1-3% de sucralose e quantidade suficiente de água destilada. O processo foi realizado utilizando o método de granulação por via úmida. A massa formada foi tamisada. O granulado foi seco em estufa com fluxo de ar circulante, e, em seguida, o tamanho dos grânulos foi calibrado. Por fim, o granulado obtido foi armazenado em recipiente hermeticamente fechado.

08. Os testes de controle de qualidade físico-química dos grânulos efervescentes foram realizados através de cálculo de rendimento, determinação de pH, umidade e densidade, seguindo o que preconiza na Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, e o teste de efervescência, por meio de uma adaptação realizada a partir da metodologia proposta pela Farmacopeia Portuguesa, 8ª edição.

09. Para a investigação da toxicidade aguda, foi utilizado o protocolo experimental de toxicidade aguda de dose única, estabelecido na Guideline 423 (OECD 423; 2001), utilizando a dose 1500 a

2500mg/kg, e parâmetros preconizados por Malone (1977) em camundongos albinos Swiss (*Mus musculus*).

10. O doseamento de taninos foi realizado segundo protocolo desenvolvido por Amorim e colaboradores (2008), utilizando o ácido gálico como padrão conhecido.

11. A caracterização da matéria-prima vegetal obteve sua classificação granulométrica como pó grosso,  $8,15\pm 0,156$  de umidade e  $8,38\pm 0,022$  de cinzas totais. A solução extrativa apresentou densidade de  $1,002\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,  $5,56\pm 0,03$  de pH e  $1,17\pm 0,03$  de resíduo seco. O extrato seco apresentou  $6,62\pm 0,56$  de umidade residual.

12. Para os controles de qualidade realizados na formulação, foram observados, como aspectos macroscópicos e características organolépticas, que os grânulos obtidos apresentaram tamanhos pequenos. Foi possível constatar que não houve alteração de cor, em comparação ao extrato aquoso e pó liofilizado, sendo ela marrom claro, e odor característico, relacionado ao extrato.

13. Após o processo de granulação, em que foram usados 5-15g de insumo ativo mais excipiente, foram obtidos 5-10g de grânulos, correspondendo a, aproximadamente, 60% de rendimento final. A média da verificação do pH dos grânulos, quando dissolvidos em água, foi de 4-14. O valor de densidade obtido foi próximo ao valor de densidade da solução extrativa. Foi observado que, ao adicionar um volume entre 100-250mL de água potável, houve a completa liberação de bolhas de gás e, quando o desprendimento gasoso encerrou, todos os componentes sólidos estavam desagregados e dissolvidos, ou dispersos, num tempo menor que 5 minutos. E que a solução tem aspecto leitoso, sabor adstringente, característico de taninos, comprovados através de estudos realizados.

14. Em relação ao teste de toxicidade aguda, diante de todos os resultados observados e de acordo com a OECD (2001), a concentração

utilizada foi considerada segura (categoria 5), com DL<sub>50</sub> estimada superior a 2000mg/kg. A partir dos resultados encontrados, o presente estudo sugere que o extrato aquoso de *L. ferrea* não é tóxico, por via oral, em camundongos, usando uma dose única aguda, e corroborando, assim, com o uso popular desse tipo de extrato, onde pode ser considerado seguro.

15. A quantidade de taninos doseada no extrato seco foi de 370,14mg/gEAG e, no granulado efervescente, 363,34mg/gEAG, se enquadrando, assim, dentro da variação de 15%, permitida, de teor de marcador ativo no produto acabado.

16. A composição farmacêutica efervescente avaliada se apresentou dentro dos critérios esperados para as formas farmacêuticas, podendo ser utilizada como alternativa no tratamento de diabetes. Nesse contexto, o presente produto possui um elevado potencial para se tornar um fitoterápico a ser disponibilizado à sociedade, promovendo a redução da morbidade relacionada aos pacientes acometidos por diabetes.

## REIVINDICAÇÕES

- 1) Granulado efervescente à base de *Libidibia ferrea* para tratamento antidiabético, **caracterizado por** conter, como insumo farmacêutico ativo, o extrato seco à base de *Libidibia ferrea*.
- 2) Granulado efervescente à base de *Libidibia ferrea* para tratamento antidiabético, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado por** apresentar indicações de sua utilização como alternativa terapêutica, no tratamento de diabetes.
- 3) Granulado efervescente à base de *Libidibia ferrea* para tratamento antidiabético, de acordo com as Reivindicações 1 e 2, **caracterizado por** ser administrado por via oral, após prévia solubilização.
- 4) Granulado efervescente à base de *Libidibia ferrea* para tratamento antidiabético, de acordo com as Reivindicações 1-3, **caracterizado por** aumentar a biodisponibilidade sistêmica, devido à administração da forma solubilizada do granulado, favorecendo sua absorção pelo organismo.
- 5) Granulado efervescente à base de *Libidibia ferrea* para tratamento antidiabético, de acordo com as Reivindicações 1-4, **caracterizado por** utilizar o liofilizador como procedimento de secagem, para extração do solvente.
- 6) Granulado efervescente à base de *Libidibia ferrea* para tratamento antidiabético, de acordo com as Reivindicações 1-5, **caracterizado por** ser acondicionada em sachês com proteção à luz e umidade.
- 7) Granulado efervescente à base de *Libidibia ferrea* para tratamento antidiabético, de acordo com as Reivindicações 1-6, **caracterizado por** obter uma formulação efervescente, independentemente da técnica e/ou processo tecnológico empregado, e acondicionado em qualquer embalagem farmacêutica.

8) Granulado efervescente à base de *Libidibia ferrea* para tratamento antidiabético, de acordo com as Reivindicações 1-7, **caracterizado por** ter a possibilidade de ser administrado a usuários que possuem dificuldades de deglutição.

9) Granulado efervescente à base de *Libidibia ferrea* para tratamento antidiabético, de acordo com as Reivindicações 1-8, **caracterizado por** poder ser adicionado outro(s) extrato(s) vegetal(is), fármacos sintéticos e/ou excipiente(s), adequado(s) ao(s) uso(s) para o tratamento de diabetes.

10) Granulado efervescente à base de *Libidibia ferrea* para tratamento antidiabético, de acordo com as Reivindicações 1-9, **caracterizado por** conter uma formulação contendo extrato obtido a partir de *Libidibia ferrea*, independentemente do método de extração empregado, sendo este, fluido ou seco.

11) Granulado efervescente à base de *Libidibia ferrea* para tratamento antidiabético, de acordo com as Reivindicações 1-10, **caracterizado por** obter formulação farmacêutica de custo reduzido para o tratamento antidiabético.

12) Granulado efervescente à base de *Libidibia ferrea* para tratamento antidiabético, de acordo com as Reivindicações 1-11, **caracterizado por** permitir mascarar sabor desagradável, o que leva à melhor aceitação pelo paciente.

**RESUMO****Granulado efervescente à base de *Libidibia ferrea* para tratamento antidiabético**

A presente patente de invenção refere-se ao granulado efervescente à base de *Libidibia ferrea*, para o tratamento antidiabético. Esta formulação contém, como excipientes, polivinilpirrolidona (PVP) K-30, ácido cítrico, ácido tartárico, bicarbonato de sódio, sucralose e água destilada. Para obtenção do extrato seco de *L. ferrea*, foi utilizada a técnica de infusão, seguida por liofilização. O granulado foi manipulado utilizando o processo de granulação por via úmida, apresentando boa solubilidade e estabilidade. Trata-se de uma formulação inovadora, eficiente e de baixo custo, destinada ao tratamento alternativo antidiabético.