



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

(21) BR 102019016087-0 A2



(22) Data do Depósito: 02/08/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 09/02/2021

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA VEICULAÇÃO DE ATIVOS VEGETAIS, PREFERENCIALMENTE COMPOSTOS FENÓLICOS, ISOLADOS OU ASSOCIADOS COM ATIVOS NÃO VEGETAIS CONVENCIONAIS, RESPECTIVO PROCESSO DE OBTENÇÃO E USOS

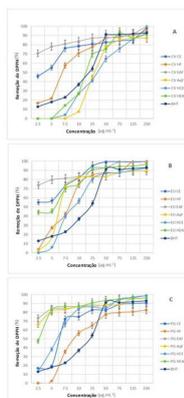
(51) **Int. Cl.:** A61K 36/54; A61K 36/61; A61K 36/185; A61K 127/00; A61K 8/06; (...).

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

(72) **Inventor(es):** LUIZ ALBERTO LIRA SOARES; LILIANE BEZERRA DE LIMA; MAGDA RHAYANNY ASSUNÇÃO FERREIRA; JABSON HERBER PROFIRO DE OLIVEIRA.

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA VEICULAÇÃO DE ATIVOS VEGETAIS, PREFERENCIALMENTE COMPOSTOS FENÓLICOS, ISOLADOS OU ASSOCIADOS COM ATIVOS NÃO VEGETAIS CONVENCIONAIS, RESPECTIVO PROCESSO DE OBTENÇÃO E USOS A presente invenção consiste no produto, processo e uso de sistemas dispersos contendo frações ricas em compostos fenólicos obtidos de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum*, para veiculação de ativos na forma de emulsões livres de surfactantes, minimizando possíveis efeitos adversos causados por tensoativos não iônicos. Demonstra ter incremento do teor de flavonoides das folhas das espécies vegetais supracitadas, após processo de enriquecimento do extrato bruto, comprovado após doseamento UV-Visível e análises cromatográficas. Há potencialização da atividade antioxidante das frações enriquecidas em relação aos seus respectivos extratos brutos, considerando a remoção dos radicais livres DPPH[•] e ABTS^{•+}. Pronunciada atividade antimicrobiana *in vitro* frente a microrganismos multidroga-resistentes é alcançada, sobretudo após a associação das frações enriquecidas a antimicrobianos convencionais, evidenciada em experimentos de atividade modulatória e ensaios Checkerboard. Extratos brutos veiculados em sistemas dispersos demonstram considerável estabilidade preliminar e acelerada, especialmente os sistemas do tipo Pickering. A incorporação das frações demonstra relevante estabilidade preliminar e permite continuação da investigação dos ativos associados a fármacos sintéticos, bem como a análise da preservação das atividades biológicas.(...).

Figura 17



COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA VEICULAÇÃO DE ATIVOS VEGETAIS, PREFERENCIALMENTE COMPOSTOS FENÓLICOS, ISOLADOS OU ASSOCIADOS COM ATIVOS NÃO VEGETAIS CONVENCIONAIS, RESPECTIVO PROCESSO DE OBTENÇÃO E USOS

→ Campo da invenção

[01] A presente invenção consiste em uma composição de sistemas dispersos contendo, preferencialmente, frações ricas em compostos fenólicos de *Cinnamomum verum* J. Presl. (Lauraceae), *Eugenia uniflora* Linn (Myrtaceae) e *Punica granatum* Linn (Lythraceae), para utilização como monoterapia ou terapia associada à ativos não vegetais (preferencialmente da classe dos antimicrobianos), no tratamento de distúrbios cutâneos e/ou subcutâneos e/ou de tecidos moles (preferencialmente infecções bacterianas e/ou fúngicas).

[02] A composição consiste na veiculação de ativos vegetais e/ou não vegetais, preferencialmente na forma de emulsões livres de surfactantes e preferencialmente estabilizadas por partículas coloidais, visando minimizar possíveis efeitos adversos causados por tensoativos comumente utilizados na indústria farmacêutica.

→ Antecedentes da invenção

[03] O custo econômico da resistência antimicrobiana é imenso, sendo o principal prejuízo das infecções por microrganismos multidroga-resistentes a recorrência e a elevada razão mortalidade/morbidade. A Organização para a Cooperação Econômica e Desenvolvimento (OCDE) divulgou em relatório recente (*Stemming the superbug tide*, 7 de novembro de 2018) onde são estimadas 2,4 milhões de mortes na América do Norte, Europa e Austrália devido a estas infecções nos próximos 30 anos. Ademais, o manejo de infecções por multidroga-resistentes tem

custo médio anual de 3,5 bilhões de dólares. Estes patógenos representam, portanto, um importante desafio para a ciência, pois o desenvolvimento de antimicrobianos efetivos demanda longo tempo pesquisa-usuário e, por vezes, elevado custo.

[04] De acordo com o relatório da Organização Mundial da Saúde para novos agentes antimicrobianos (World Health Organization, 2017 disponível em https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/antibacterial_agents_clinical_development/en/) os antibióticos atualmente disponíveis são considerados modificações de fármacos existentes e soluções temporárias no combate à ameaça da resistência antimicrobiana. Considerando os 51 novos candidatos a antibióticos citados, apenas oito foram classificados como tratamentos inovadores capazes de agregar valor ao atual arsenal terapêutico (Shrivastava; Shrivastava; Ramasamy, 2018, *J Med Soc*, 32 (1), 76-76). Portanto, esse déficit antimicrobiano resulta diretamente nos altos custos de internação, morbidade e mortalidade para infecções por microrganismos multirresistentes (Theuretzbacher, 2013, *J Global Anti Resistance*, 1(2), 63-69; Winter et al., 2013, *Am J Infect Control* 41(9), 846-848; Fuentefria, et al., 2018, *L Appl Microbiol*, 66(1), 2-13).

[05] Considerando a perspectiva de obtenção de novas moléculas farmacologicamente ativas, os produtos naturais diferenciam-se dos compostos sintéticos sob diversidade estrutural, a qual é superior àquela derivada dos processos de síntese (Koh et al., 2013, *Sensors (Basel)* 13, 6217-6228), e isso proporciona possibilidades de desenvolvimento de novos agentes com propriedades terapêuticas diversificadas. A formação de metabólitos secundários é o resultado de milhões de anos de interação planta-patógeno, sendo estimadas mais de 100.000 moléculas envolvidas no sistema fisiológico de defesa vegetal (Zaynab et al., 2018, *Microbial Pathogenesis*, 124 pp: 198-202). Neste sentido, produtos do metabolismo secundário vegetal estão correlacionados a diversas atividades biológicas.

[06] Compostos fenólicos são metabólitos secundários descritos como ativos antimicrobianos não-tóxicos, de baixo custo e de eficácia significativa frente a *Staphylococcus aureus* (Shimamura et al., 2017, *Biosci, Biotech and Bioch*, (81) 12, 2346-2352), *Enterococcus* spp. (Wojnicz et al. 2017, *Int J Food Sci Nut* (67) 8, 1005-1016), *Candida* spp. (Martins et al., 2015, *Ind Crops and Products* (74) 648-670; Soto-Cabrera et al., 2016, *Nat Prod Research* (30) 16, 1885-1889) e Gram-negativos (Seukep, et al., 2016, *BMC Complement Altern Med* 2016 (7) 16-193) com fenótipos resistentes, microrganismos estes frequentemente associados a infecções tópicas e/ou sistêmicas de nível hospitalar e ambulatorial.

[07] Incompatibilidades físico-químicas, baixa biodisponibilidade e sabor desagradável dos compostos fenólicos limitam seus potenciais usos para a saúde (Marín Fernández et al., 2015, *BioMed Res Int.*, vol 2015, Article ID 905215; Chen et al., 2019, *Trends Food Sci Tech*, vol 85, p. 149-162), a despeito de algumas de outras atividades biológicas relevantes, tais como retardo do envelhecimento, atividade antitumoral, anti-inflamatória, cicatrizante e de prevenção de doenças neurodegenerativas (Lu; Kelly; Miao, 2016 *Trends Food Sci Technol* (47) 1-9).

[08] Polifenóis também são muito instáveis em soluções neutras e alcalinas, caracterizando perda de teores ativos nas fases digestivas salivares e intestinal, fenômeno este principalmente devido à epimerização e à auto-oxidação (Puligundla et al., 2017, *J Func Foods* (34) 139-151). Ademais, possuem reduzida lipofilia e significativa degradação durante o metabolismo de primeira passagem. Flavonois, por exemplo, são metabolizados em suas agliconas e extensivamente degradados pela microbiota colônica, gerando compostos fenólicos mais simples (menos ativos) derivados do metabolismo dos anéis A e B, após a quebra do flavonoide no anel C, como descrito na Figura 1 para a rutina (Marín et al., 2015, *BioMed Research Intern*, Article ID 905215, 18 pág).

Encapsulamento, incorporação em nanocarreadores ou emprego em sistemas dispersos, representam algumas alternativas promotoras de estabilidade e biodisponibilidade para estes compostos, bem como podem permitir a liberação controlada (Lu; Kelly; Miao, 2016 *Trends Food Sci Technol* (47) 1-9).

[09] Considerando aplicação frente a microrganismos multidroga-resistentes, espécies vegetais produtoras de compostos fenólicos têm despertado interesse, dentre elas *Cinnamomum verum* J. Presl. (Lauraceae), *Eugenia uniflora* Linn (Myrtaceae) e *Punica granatum* Linn (Lythraceae). *Cinnamomum verum* J. Presl. (sin *Cinnamomum zeylanicum* Blume) é conhecida mundialmente como “cinnamon” e no Brasil como “canela” ou “canela-verdadeira”. Trata-se de uma árvore perenifólia pertencente à família Lauraceae, nativa do Sri Lanka e amplamente utilizada pela indústria alimentícia como aromatizante e flavorizante (Abeyasinghe et al., 2009, *Res J Agric Biol Sci*, 5(6): 1079-1088; Freitas et al., 2017, *App Ecol Environ Research*, 15(1), 511-524).

[10] Rica em compostos fenólicos como rutina, quercetina, kaempferol, isoramnentina e catequina (Al-Numair et al., 2007, *Food Sci Agri Res Center, King Saud University*, 154, 5-21), a canela em seus mais diversos farmacógenos apresenta comprovadas atividades propriedades antitumoral (Chen et al., 2016, *Curr Cancer Drug Targets*, 16(9), 796-806), inibidora de aromatase, inseticida, antihelmíntica, espermatogênica, analgésica, osteoclastogênica, antimutagênica (Balijepalli et al., 2017, *Int J Pharm Pharm Sci*, 9(2), 1-11), antioxidante (Assefa; Keum; Saini, 2018, *Food Measure* 12: 1548) e antimicrobiana (Alhadi et al., 2018, *J Med Plants Research*, 12(16), 186-193).

[11] No que diz respeito ao potencial terapêutico de *C. verum*, atualmente existem 64 ensaios clínicos registrados, incluindo 37 estudos concluídos, 15 estudos recrutados e 2 estudos finalizados (*Clinical Trials Gov. database*, <https://clinicaltrials.gov/> acesso em 07/06/2019). A

maioria desses ensaios clínicos concluídos está focada nos efeitos hipoglicemiantes, cardioprotetores e hipocolesterolêmicos. Os ensaios em andamento compreendem principalmente estudo de biodisponibilidade, ação anti-inflamatória, tratamento de síndrome metabólica e efeito antiestrogênico. Em referência à avaliação do potencial antimicrobiano, apenas um estudo clínico de Fase III iniciado em 2017 pelo pesquisador Nadhel Ahmed Mukred Mohamed (Universidade do Cairo, Egito) compara os efeitos antimicrobianos de extratos aquosos de canela a 20% e gengibre a 20% em comparação ao gluconato de clorexidina 0,2% para o tratamento de infecções orais causadas por *Streptococcus mutans*.

[12] No que tange ao desenvolvimento de sistemas de liberação contendo ativos de *C. verum*, Ranasinghe e colaboradores (2017, *BMC Compl Altern Medicine*, (17) 550) demonstraram a veiculação do extrato aquoso da casca do caule em cápsulas, em ensaio clínico de Fase I, com trinta adultos em período de 3 meses, aumentando gradualmente as doses mensais (85 mg no primeiro mês, 250 mg no segundo mês e 500 mg no terceiro mês). Neste trabalho, apenas a redução da pressão arterial sistêmica foi significativa após administração oral, não havendo resultados significativos para a redução da glicose e colesterol, proposta majoritária para os ensaios clínicos supracitados, ratificando a problemática da biodisponibilidade oral dos compostos fenólicos de *C. verum*.

[13] Considerando levantamento de patentes internacionais na plataforma DWPI (*Derwent World Patents Index*, acesso de 01 a 31 de maio de 2019) envolvendo *C. verum* e seu sinônimo *C. zeylanicum*, foram encontradas 28 patentes. Dentre elas, as patentes IN201401953-I1, WO2008059310-A1, WO2009001362-A2 e a WO2014104884-A1 envolvem a produção de formas sólidas, soluções e sistemas dispersos para administração oral contendo extrato das partes aéreas da canela em

composições herbais com finalidade antioxidante, hipocolesterolemiantes e para o tratamento de diabetes.

[14] Utilizando *C. verum* para finalidade antimicrobiana, as patentes WO2018185676-A1 e CN105343724-A desenvolvem, respectivamente, sistema disperso contendo azeite de oliva ozonizado e óleos essenciais de canela e sprays, supositórios, comprimidos efervescentes e pomadas contendo composição herbal com extrato da casca do caule para o tratamento tópico de vulvovaginites. A invenção WO2019040035-A2 desenvolve lipossomas para a veiculação tópica/transdérmica de saponinas (dentre estas, derivadas da canela) para finalidade antimicrobiana; a KR1901974-B1 desenvolve um sistema disperso composto por pó de cerâmica, extrato de rosa e extrato fermentado de *C. verum*, para uso tópico antimicrobiano. As patentes WO2018087766-A1, CN105395393-A e IN201741039068-A desenvolvem sistemas dispersos contendo uma composição herbal incluindo extrato bruto da casca de *C. verum* para o tratamento tópico da acne; e a CN107375111-A desenvolve microagulhas solúveis contendo éster de óleo de xisto, sulfonato de sódio e uma composição fitoterápica que inclui extrato bruto da casca de *C. verum* também para o tratamento tópico da acne.

[15] Com ação imunomodulatória, as patentes IN201621039902-A e IN201200607-I4 desenvolvem uma forma sólida e sistemas dispersos contendo composição herbal com extrato das partes aéreas de *C. verum* para via enteral, tópica ou inalatória visando o tratamento da asma e desordens brônquicas alérgicas, respectivamente. A patente US2005175718-A1 desenvolve formas sólidas, soluções e/ou suspensões contendo compostos derivados (não especificados) de canela, picão preto e acerola como ativos, para utilização antialérgica enteral, parenteral ou tópica e a invenção WO2018083614-A1 desenvolve uma pastilha contendo

composição herbal com extrato das partes aéreas da canela para o aumento da imunidade.

[16] Em referência à utilização de *C. verum* como único composto de origem natural na formulação descrito na plataforma DWPI, a patente WO2008121412-A1 desenvolve cápsulas ou comprimidos contendo proantocianidinas isoladas da canela para o tratamento da doença de Alzheimer (via oral). Apenas a patente WO2011068815-A1 aproxima-se da presente invenção, desenvolvendo formas sólidas, soluções, suspensões, sistemas dispersos e/ou implantes contendo compostos fenólicos derivados de *C. verum* para o tratamento de infecções/inflamações da mucosa oral. Entretanto, a referida invenção utiliza íons de estanho e zinco como princípios ativos associados à composição.

[17] Em levantamento na plataforma INPI (Instituto Nacional da Propriedade Intelectual, <http://www.inpi.gov.br/>) realizado no período de 01 a 31 de maio de 2019, para o desenvolvimento de sistemas de liberação contendo ativos de *C. verum* foram encontrados seis documentos. A invenção PI 0305315-6 desenvolve spray, aerossol, pomada ou solução para via tópica, em composição fitoterápica de ação acaricida. A composição apresenta trans-cinamaldeído, álcool cinâmico, aldeído salicílico, isotiocianato alílico e isotiocianato de butila obtidos de *Cinnamomun* sp. como princípios ativos. A patente PI02032120A2 apresenta um spray higienizador bucal, em composição fitoterápica contendo *C. verum*, como ação anti-tabagismo.

[18] A invenção BR1120160172442A2 desenvolve xaropes, comprimidos e/ou cápsulas contendo extratos ou capsaicinoides isolados de *Cinnamomum* spp em composição fitoterápica de uso enteral, para redução do peso corporal. A invenção BR1120160021827A2 desenvolve sistemas dispersos contendo transferossomas, em uma composição fitoterápica contendo ativos de *Cinnamomum* spp para aplicação tópica. Esta invenção visa substituir o déficit de produção de vitaminas e/ ou

tratamento de dermatite seborreica. A patente PI10030310A2 reivindica um xarope de uso adulto ou infantil, contendo uma composição herbal associada ao extrato da casca de *Cinnamomum* spp, para uso oral no tratamento de asma brônquica, redução de tosse, chiado, cansaço e catarro.

[19] Dentre as invenções brasileiras para *C. verum*, apenas a PI0318652-0 A encontra-se em estágio pré-clínico de desenvolvimento. A patente desenvolve uma composição fitoterápica compreendendo folhas e cascas de *Cinnamomum* sp. na forma de xarope, comprimidos, cápsulas e pós para tratamento enteral de distúrbios funcionais gastrointestinais, como síndrome do intestino irritável e diarreia. Como uma das principais reivindicações, traz o alívio imediato da azia, ação digestiva, colerética, relaxante dos nervos e aumento da imunidade em modelo murino.

[20] *Eugenia uniflora* Linn, planta nativa do Brasil, dicotiledônea e pertencente à família Myrtaceae, é conhecida popularmente como “pitangueira”. Seu fruto é internacionalmente conhecido como “pitanga”, “cereja brasileira”, “ibitanga”, pitangatuba”, “ginja”, “nangapiry”, “cereja cayena”, “cereja do Suriname”, “cerejeira kanak”, “cerejeira de Maré” e “boobo” (Schmeda-Hirschmann et al., 1987, *J Ethnopharm* 21 (2), 183-186). Folhas e frutos de *E. uniflora* sob a forma de infusões têm sido amplamente utilizados na medicina popular brasileira como excitantes, febrífugos, antidesintéricos, anti-hipertensivos e anti-reumáticos (Kade, et al., 2008, *Exp Toxicol Pathol*, 60(4-5), 365-371).

[21] Extratos alcoólicos de *E. uniflora* tem sido descritos ainda no tratamento de bronquite, tosse, febre, ansiedade e verminose, sendo o extrato hidroalcoólico das folhas da pitangueira redutor de níveis de enzima xantina oxidase, implicada em doenças reumáticas, além de apresentar efeitos vasodilatadores, antioxidantes, antidiarréicos, hipoglicemiantes e redutor de triglicerídeos (Santos et al., 2015, *Food*

Bioprod Processing, 94, 365-374). São descritas ainda na literatura suas atividades anti-inflamatória inibidora da COX-2, analgésica, antidiabética (Sobeh, et al., 2019, *J Ethnopharmacol*, 111939), antimicrobiana (Bobadilla et al., 2018 *J Microbiol Biotechnol Food Sci*, 8(2), hipotensora e diurética (De Souza et al. 2018 *Mundo da Saúde*, 42(2), 269-275), muitas dessas atividades atribuídas à presença de vários flavonoides, sobretudo derivados da miricetina e quercetina (Sobeh, et al., 2019, *J Ethnopharmacol*, 111939).

[22] Considerando o desenvolvimento de sistemas de liberação contendo ativos de *E. uniflora*, dois estudos clínicos de Fase I foram encontrados, embasados no potencial antimicrobiano desta espécie. Jovito e colaboradores (2009) (*Brazilian Research Ped Dent Integ Clin*, 9(1)) investigaram a atividade de *E. uniflora* em 40 voluntários de ambos os sexos, com idades entre 21 e 24 anos, que fizeram o uso de um dentífrico contendo (a cada 10 mL: extrato hidroalcoólico do fruto maduro a 3%, conservantes (parabenos) 0,02 g; e base de dentífrico qsp) ou um dentífrico comercial Colgate Total 12® (controle) pelo menos três vezes ao dia, durante 22 dias consecutivos. Após o término do tratamento, foram medidos os índices de acúmulo de biofilme, doença gengival e contagem de *Streptococcus mutans* salivar, antes do uso, 15 dias de uso e em 22 dias de uso dos produtos. Observou-se redução estatisticamente significativa entre os tempos antes e depois de 22 dias de uso em ambos os grupos tratados para os índices de acúmulo de biofilme, doença gengival e unidades formadoras de colônias de *S. mutans*, possuindo, o dentífrico a base de *E. uniflora* eficácia semelhante ao dentífrico comercial.

[23] No segundo estudo clínico relatado para *E. uniflora*, o trabalho de Oliveira e colaboradores (*Cienc Odontol Bras* 2009 abr./jun.; 12 (2): 29-34) avaliou a eficácia da descontaminação de escovas de dentes pelo óleo essencial das folhas de *Eugenia uniflora*. Este ensaio clínico cruzado

duplo cego, teve uma amostra de 28 universitários entre 19 e 25 anos de idade, de ambos os gêneros e que não utilizavam antibióticos ou antissépticos. Os participantes usaram três sprays durante uma semana: spray teste (óleo essencial das folhas de *E. uniflora* a 2%, água destilada e Tween-80), spray controle positivo (clorexidina a 2%) e spray controle negativo (água destilada e Tween-80). Após o período estabelecido, realizou-se contagem para *S. mutans* nas escovas, observando-se diferenças significativas entre todos os grupos, concluindo-se que o spray contendo óleo essencial de *E. uniflora* foi eficaz na descontaminação das escovas dentárias.

[24] Um estudo clínico de Fase II foi continuado por Jovito e colaboradores (2016, *Braz. Dent. J.* vol. 27 no. 4 Ribeirão Preto July/Aug), após a confirmação da atividade antibacteriana *in vitro* do dentifrício contendo extrato hidroalcoólico do fruto maduro de *E. uniflora* para *S. mutans* (supracitado). Este ensaio foi então registrado na plataforma *Clinical Trials Gov.* em 2016 (<https://clinicaltrials.gov/> acesso em 07/06/2019) e representa o único estudo clínico registrado mundialmente para *E. uniflora*. O estudo foi iniciado em 2008 e concluído em 2010, tendo como responsável o pesquisador Irlan de Almeida Freires, da Universidade Federal da Paraíba (Brasil). O ensaio foi randomizado, controlado, duplo-cego e investigou a eficácia clínica em curto prazo do dentifrício contendo extrato hidroalcoólico de frutos maduros de *E. uniflora*, utilizado três vezes ao dia, durante sete dias consecutivos, na prevenção da gengivite em 50 crianças de 10 e 12 anos, de ambos os sexos, que apresentavam sinais clínicos de gengivite. O grupo de intervenção foi composto por 25 indivíduos que utilizaram o dentifrício e o grupo controle foi composto por 25 indivíduos que utilizaram o dentifrício controle (flúor, 1500 ppm e triclosan, 0,3%). O diagnóstico de gengivite (desfecho primário) foi avaliado e comprovado pelo Índice de

Sangramento Gengival e o acúmulo de biofilme (desfecho secundário) foi avaliado e comprovado pelo Índice Simplificado de Higiene Oral.

[25] Considerando levantamento de patentes internacionais na plataforma DWPI (*Derwent World Patents Index*, acesso de 01 a 31/05/2019) envolvendo sistemas de liberação para ativos de *E. uniflora*, foram encontradas duas patentes. Aprimeira, patente WO2009057126-A1, apresenta formas sólidas, sistemas dispersos e/ou suspensões contendo extratos de raízes, folhas, sementes, frutos ou a planta inteira do gênero *Eugenia* spp. (em concentrações variando entre 10-80%) e *Cinnamomum* spp. (em concentrações variando entre 10-80%, opcionalmente) juntamente com excipientes farmacologicamente aceitáveis para o tratamento de diabetes e doenças relacionadas. Entretanto, envolve composição herbal e espécies vegetais não especificadas, bem como reivindica a via de administração enteral.

[26] A segunda e única patente próxima a presente invenção (DE102011102824-A1) está envolvida na produção de soluções, suspensões, sistemas dispersos, formas sólidas, aerossóis, emplastros e/ou cataplasmas contendo extratos de folhas, folhas ou frutos de *E. uniflora*, para inibição tópica da tirosinase, contendo um ou mais filtros UV, para profilaxia, tratamento e/ou controle de distúrbios de pigmentação da pele. A referida patente aproxima-se da presente invenção, entretanto, não se limita aos sistemas dispersos e inclui filtros UV como ingredientes ativos, além dos extrativos de *E. uniflora*.

[27] Em levantamento na plataforma INPI (Instituto Nacional da Propriedade Intelectual, <http://www.inpi.gov.br/>) realizado no período de 01 a 31 de maio de 2019, para o desenvolvimento de sistemas de liberação contendo ativos de *E. uniflora* foram encontrados 02 documentos relacionados. A invenção BR1020130233412A2 não especificou o sistema de liberação em desenvolvimento, bem como a possível via de administração, mas reivindica o efeito analgésico de

sesquiterpenos oxigenados e não-oxigenados (incluindo curzereno) de *E. uniflora*. Em relação a ensaios pré-clínicos, apenas a patente BR10 2016 0156041A2 traz uma composição herbal a base de óleos essenciais de *Eugenia* sp em forma sólida e/ou líquida para uso entérico, tópico e/ou parenteral para o tratamento da dor mediada pelo receptor P2X7, em modelo murino de edema de pata. Na plataforma INPI, nenhuma invenção foi relatada para ensaios clínicos envolvendo ativos de *E. uniflora*.

[28] *Punica granatum* é uma espécie vegetal popularmente conhecida no Brasil como “romãzeira”. Pertencente à família Punicaceae é um arbusto dicotiledôneo de folhas caducifólias nativo das regiões Mediterrâneas e Sudoeste Asiático, o qual é cultivado em todo o mundo e produz um fruto conhecido como “promenegrate”. Esta espécie tem sido utilizada medicina popular há séculos no Oriente Médio, Índia e China como anti-helmíntico e adstringente. Estudos relatam o uso popular do fruto, também conhecido como “romã” como anti-inflamatório, antirreumático e no tratamento de dores de garganta. O pericarpo da romã é utilizado ainda no tratamento da diarreia, metrorragia e metrostaxia. (Arun; Singh, 2012, IJPSR, 3(5), 1240).

[29] Punicalaginas fenólicas, punicalina e punicafolina; ácido gálico e outros ácidos graxos; catequina, quercetina, rutina e outros flavonóis; flavonas, flavononas; antocianidinas, flavonas glicosiladas (incluindo luteolina) e apigenina são alguns dos compostos fenólicos encontrados nas folhas e frutos, diretamente relacionados às atividades diurética, antimutagênica, proteção contra hepatotoxicidade, hipotensora, hipocolesterolemiantes, antiviral - incluindo HIV e HSV-1 e HSV-2, antifúngica e antimicrobiana - incluindo multidroga-resistentes (Naz et al., 2007, *J Food Sci*, 72(9), M341-M345; Rahmani; Alsahli; Almatroodi, 2017, *Pharmacog J*, 9(5); Singh, et al., 2018 *Food Chemistry*, 261, 75-86; Fellah et al. 2018, *J Food Sci Technol*, 55(9), 3606-3615).

[30] Considerando o desafio de veiculação farmacotécnica da punicalagina, polifenol majoritário em *P. granatum*, o qual não é absorvido integralmente por via oral e converte-se em ácido elágico (metabólito menos ativo), o desenvolvimento de sistemas de liberação protetivos/controlados tornou-se fundamental. Amal e colaboradores (2015, *J Mater Sci: Mater Med*, (26) 181) desenvolveram uma membrana de quitosana-colágeno-amido para a veiculação do extrato aquoso do pericarpo da romã, com proposta antimicrobiana e cicatrizante. Para tanto, este sistema foi testado frente a *P. aeruginosa* e em modelo de ferida em porcos-da-Índia, demonstrando propriedade antipseudomonal e de redução da superfície da ferida.

[31] Nanopartículas de PLGA-PEG (ácido poli(d,l-láctico-co-glicólico)-polietilenoglicol (Reliene et al., 2015, *I J Nanomed*, (10) 475), de sulfato de polietilenimina-dextran (Tiyaboonchai et al. 2015, *Pharm Devel Techn* 20(4) 426-432), de ouro (Kaviya, Prasad, 2015, *Anal Methods* 7(1) 168-174; Gubitosa et al., 2018, *J Colloid Interf Sci*, 521 50-61) e de prata (Padinjarathil et al. 2018, *IJBM* (118) 1174-1182) têm sido testadas como carreadores de ativos de *P. granatum*, apresentando fotoestabilidade comprovada em testes de irradiação e preservação de atividades biológicas dos ativos da romã, tais como cicatrizante, antimicrobiana e antitumoral.

[32] Sob a perspectiva de desenvolvimento de sistemas dispersos, Arabzadeh e colaboradores (2018 *RJP*, 5(4), 15-23) desenvolveram um dentifrício contendo extrato aquoso liofilizado dos frutos de *P. granatum*, solução etanólica de *P. atlantica* e óleo essencial de *S. aromaticum*, com proposta anti-halitose. O composto herbal apresentou propriedades físico-químicas e organolépticas favoráveis, bem como testes microbiológicos aceitáveis. No preparo de um hidrogel a base de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), extrato da casca dos frutos da romã (ECFR) e sulfato de zinco, Houston e colaboradores (2017, *Eur J Pharm*

Sci 96 99-106) demonstraram preservação da atividade antiviral e antiinflamatória da formulação (HSV-1 em células humanas e modelo porcino *ex vivo* para COX-2, respectivamente).

[33] Formulações dispersas contendo 5% de ECFR em polietilenoglicol (400 e 4000), do tipo organogel de lecitina plurônica, pomada e creme foram desenvolvidas por Mo e colaboradores (2015, *Pakistan J Pharm Sci* 28(1) 29-36), sendo a pomada considerada satisfatória na manutenção das propriedades físico-químicas do ECFR (teste de liberação *in vitro* com células de Franz e estudo de retenção em pele abdominal de ratos Wistar). Em estudo prévio, o mesmo autor (Mo et al, 2013, *J Ethnopharm* 148(3) 901-908) testou a incorporação do ECFR nas concentrações de 5%, 2.5% e 1% (m/m) em sistemas dispersos contendo PEG 4000 para uso tópico, onde a concentração de 5% apresentou estabilidade satisfatória, bem como manutenção das atividades analgésica (teste de formalina) e anti-inflamatória em modelos murinos agudo (edema de orelha induzido por óleo de cróton e edema de pata induzido por carragenina) e crônico (poliartrite induzida por adjuvante completo de Freund). Portanto, estabeleceu a concentração de 5% de ECFR para o estudo supracitado.

[34] No que tange a artigos científicos envolvendo testes clínicos, Vasconcelos e colaboradores (2003, *Mycoses* 46(5-6) 192-196) desenvolveram um gel contendo carbopol 940, trietanolamina e 540 mg de extrato liofilizado do pericarpo da romã e testaram em 60 sujeitos (19 a 62 anos) com candidíase associada à estomatite protética, em estudo duplo-cego por 15 dias. Os resultados mostraram resposta satisfatória e regular para atividade antifúngica tópica.

[35] Medeiros-Nóbrega e colaboradores (2015, *Brazilian Research Ped Dent Integ Clin*, 15(1) 301-308) apresentaram colutório a base de extrato de *P. granatum* (6.25%), em perspectiva de higiene oral. O estudo foi randomizado, duplo-cego e prospectivo, envolvendo estudantes de

escolas públicas por um período de 14 dias. O índice de placa e o índice de sangramento foram medidos nos dias 0, 7 e 14, visando avaliar o controle do biofilme e a inflamação gengival. O colutório não foi eficaz na redução do biofilme dentário e da inflamação gengival, entretanto, mostrou efeito inibitório na contagem de colônias de estreptococos orais.

[36] Prakash e colaboradores (2017, *J Clin Diag Res* 11(11) ZC12-ZC17) realizaram estudo clínico duplo-cego, randomizado, controlado, em único centro para testar a eficácia de um gel de carboximetil celulose contendo extrato de romã a 10% em PEG no tratamento de gengivite, por 2 semanas. Os índices gengival, de placa e de sangramento foram acompanhados por até 60 dias pós-tratamento. Efeito inibitório sobre interleucinas IL-1 β e IL-8 (pró-inflamatórias) foram observados.

[37] Em relação ao potencial de *P. granatum* para a indústria farmacêutica, existem atualmente 98 estudos clínicos registrados, incluindo 68 estudos concluídos, 4 estudos recrutados e 2 estudos finalizados (*Clinical Trials Gov. database*, <https://clinicaltrials.gov/> acesso em 08/06/2019). Os ensaios clínicos concluídos concentraram-se no tratamento de gengivites, infecções bacterianas, fotoenvelhecimento, além de efeito cardioprotetor, antitumoral e hipoglicemiante. Os ensaios recrutados compreendem o uso do fruto no tratamento de distúrbios inflamatórios cutâneos e subcutâneos, deficiência auditiva e efeito hiperglicemiante pós-prandial.

[38] No que tange à atividade antimicrobiana, *P. granatum* tem sido bastante explorada no segmento Odontológico. Quatro estudos clínicos investigam o efeito de colutórios a base de extrato de romã, única forma farmacêutica registrada na plataforma, com propostas antibacterianas (pesquisadora Randa Abdel Rahman, Universidade do Cairo, Egito), anti-sangramento gengival (pesquisadora Heba Mohamed Fouad, Universidade do Cairo, Egito), antibiofilme (Pesquisadora Danúbia Roberta de Medeiros Nóbrega, Universidade Estadual da Paraíba, Brasil)

e anti-inflamatória (pesquisador Mesbah Shams; Universidade de Ciências Médicas de Shiraz, Irã).

[39] O acesso à plataforma internacional DWPI (Derwent World Patents Index, acesso de 01 a 31/05/2019) permitiu análise de invenções destinadas à veiculação de ativos de *P. granatum*, resultando em 35 patentes. Dentre estas, para proposta anti-inflamatória a CN108904436-A desenvolve um creme composto por um extrato vegetal (o qual pode ser de romã) e fermentado de *Lactobacillus* para uso tópico; a WO2016038404-A1 produz pó, gel e/ou pomada para uso tópico e a CN101797325-A desenvolve comprimidos, cápsulas, pílulas, soluções orais ou grânulos compreendendo composição herbal a base de extrato de casca de romã, para inflamações ginecológicas. A patente WO2006022502-A1 destina-se a formulações contendo ácido quebulágico, punicalagina, corilagina ou pedunculagina isoladas da romã para ação imunomodulatória parenteral ou enteral.

[40] Em proposta analgésica, a WO2018002144-A1 desenvolve composição herbal contendo extrato de romã na forma livre, complexada com fosfolipídios, em extratos lipofílicos ou em isobutilamidas de ácidos graxos poli-insaturados isolados, veiculados em cápsulas de gelatina ou emulsões para uso entérico ou tópico, incluindo prevenção e/ou tratamento de dor periférica. A WO2007117352-A2 desenvolve emulsão óleo-em-água compreendendo fenoxietanol, ácido hidroxicarboxílico, um emulsificante não iônico e um agente ativo (podendo ser extrato de *P. granatum*) para o tratamento tópico de inflamações em imunossuprimidos, incluindo alívio da dor.

[41] Para ação hipoglicemiante, a patente IN201841004297-A desenvolve nanolipossomas contendo extrato em pó de romã, lecitina de soja e colesterol para uso tópico ou entérico e a patente WO2017167168-A1 produz comprimido, cápsula ou gel contendo ácidos tânicos de *P. granatum* para o tratamento enteral, incluindo também hiperlipidemia.

A US2010239553-A1 desenvolve formas sólidas e sistemas dispersos para o tratamento da diabetes associada ao câncer, utilizando ácidos elágicos derivados de *P. granatum*. A WO2018002888-A1 desenvolve também forma sólida, solução, suspensão, sistema disperso (enterais) ou emulsões estéreis (parenterais) compreendendo sal de elagato de colina e ácido elágico derivado de *P. granatum* para o tratamento de câncer, doenças metabólicas e neurodegenerativas.

[42] No que diz respeito à atividade antimicrobiana, a patente US2019000909-A1 que desenvolve solução aquosa compreendendo polifenóis da casca de *P. granatum* e peróxido de hidrogênio, para uso tópico/transdérmico antimicrobiano e da patente WO2008068533-A2, cuja forma sólida, sistema disperso, solução ou suspensão compreende um sal de cobre e/ou um sal de cobalto e/ou um sal de níquel; e um extrato de planta (podendo ser casca de romã) no tratamento enteral ou parenteral, para melhora ou prevenção de infecções antimicrobianas. A invenção US2018103648-A1 produz goma de mascar, enxaguante bucal ou pó contendo extrato de raiz de *A. lappa* associado ao extrato da casca de *P. granatum* para o tratamento antibacteriano tópico em faringites e/ou amigdalites.

[43] Também voltada para o tratamento de infecções orais, a patente US2009087501-A1 produz um dentifrício e/ou colutório contendo dois ativos botânicos, dentre eles a associação de *C. verum* e *P. granatum*. A patente EP3103465-A1 desenvolve comprimidos de liberação retardada a base de polifenóis das sementes, para tratamento tópico/enteral de infecções bacterianas ou virais (HSV-1). A patente WO2012154740-A1 desenvolve esmalte contendo um iodóforo, dimetilsulfóxido e uma composição herbal contendo extrato de romã para o tratamento de infecções ungueais. Relevante potencial demonstra a invenção WO2015126930-A2, que desenvolve aerossol ou vacina para o combate de infecções por *Mycobacterium tuberculosis*, compreendendo

um inibidor de urease e um agente antimicobacteriano, onde o inibidor de urease pode ser um ácido triterpenoide pentacíclico isolado do extrato das cascas da romã.

[44] As patentes IN201503687-I3 e WO2011068812-A1 aproximam-se da presente invenção, desenvolvendo formas sólidas e/ou sistemas dispersos compreendendo uma combinação herbal com extrato de casca de romã, alúmen vermelho; e, opcionalmente, carreador ou excipiente, para o tratamento tópico de leucorreia; e formas sólidas, soluções, suspensões, sistemas dispersos e/ou implantes contendo compostos fenólicos derivados da romã para o tratamento de infecções/inflamações da mucosa oral. Entretanto, as referidas invenções utilizam composições herbais e outros princípios ativos associados, bem como não utilizam os farmacógenos reivindicados (folhas).

[45] Em levantamento na plataforma INPI (Instituto Nacional da Propriedade Intelectual, <http://www.inpi.gov.br/>) realizado no período de 01 a 31 de maio de 2019, para o desenvolvimento de sistemas de liberação contendo ativos de *E. uniflora* foram encontrados nove documentos relacionados. A patente BR1120180771287A2 reivindica extrato de *P. granatum* complexado com fosfolipídeos na prevenção e /ou tratamento da dor inflamatória osteoarticular e lesão da cartilagem; a patente BR1120170264226A2 reivindica composição fitoterápica contendo ativos de *P. granatum* para uso tópico para no tratamento do vírus do herpes ou síndrome de Behçet e a patente BR1020150043287A2 reivindica cápsulas gelatinosas, xaropes, solução contendo extrato hidroalcoólico liofilizado de folhas de *P. granatum* para o tratamento da inflamação aguda, e prevenção de complicações da inflamação crônica.

[46] No que tange ao uso antimicrobiano de sistemas contendo *P. granatum*, a invenção brasileira BR1020170212203A2 desenvolve um dentifrício a base de subprodutos de *P. granatum* objetivando atividade antibiofilme e antimicrobiana para higiene de dispositivos protéticos. A

invenção BR1120170264170A2 reivindica uma composição fitoterápica a base de *P. granatum* para o tratamento e prevenção de distúrbios da boca, garganta e do trato respiratório; a invenção PI04037227A apresenta uma solução antisséptica bucal com ação antimicrobiana, anti-séptica, adstringente e cicatrizante utilizando pericarpo de frutos de *P. granatum*. Mas próxima da presente invenção compreende a patente BR1020120180375A2, a qual desenvolve gel e/ou comprimido contendo frações/compostos isolados de *P. granatum* para uso bucal no tratamento da candidíase associada a estomatite protética, demonstrando efeito sinérgico *in vitro* contra *C. albicans* associado ao fluconazol. Entretanto, apresenta sólidos como forma farmacêutica, e não sistemas emulsionados.

[47] Considerando ensaios pré-clínicos brasileiros para *P. granatum*, dois estudos foram encontrados. A patente BR1020150240520A2 desenvolve uma biomembrana para liberação prolongada contendo extrato aquoso de *P. granatum* rico em punicalagina A, punicalagina B, ácido elágico e ácido gálico para aceleração da cicatrização de feridas tópicas em modelo murino. Por fim, a invenção BR1020150050380A2 reivindica uma forma sólida ou líquida para uso tópico, reivindicando atividade pré-clínica antitumoral e indutora de apoptose em ratos, após administração de decocção dos frutos de *P. granatum*. Na plataforma INPI, nenhuma invenção foi relatada para ensaios clínicos envolvendo ativos de *P. granatum*.

→ Breve descrição da invenção

[48] A presente invenção demonstra incremento do teor de flavonoides após o processo de enriquecimento dos ativos vegetais, comprovado após doseamento UV-Visível e análises cromatográficas preparativas e de alta eficiência. Nesse sentido, há aumento da atividade

antioxidante das frações em relação aos respectivos extratos brutos, na remoção dos radicais livres DPPH[•] e ABTS^{•+}. Ademais, pronunciada atividade antimicrobiana *in vitro* frente a microrganismos multidroga-resistentes é alcançada, sobretudo após a associação das frações enriquecidas a antimicrobianos convencionais, evidenciada em experimentos de atividade modulatória e ensaios *Checkerboard*. Extratos brutos veiculados em sistemas dispersos (com e livre de tensoativos) demonstram considerável estabilidade preliminar e acelerada, especialmente os sistemas do tipo *Pickering*. A incorporação das frações em sistemas dispersos contendo tensoativos demonstra relevante estabilidade preliminar, possibilitando a continuação da investigação dos ativos associados a fármacos sintéticos, bem como a análise da preservação das atividades biológicas dos sistemas dispersos.

→ **Breve descrição das figuras**

[49] A **Figura 1** Degradação colônica da rutina (*Marín Fernández et al.*, 2015, *BioMed Res Int.*, vol 2015, Article ID 905215).

[50] A **Figura 2** apresenta o Rendimento e teor de compostos fenólicos para extratos brutos e frações obtidos das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum*, expresso em % (m/m) de composto padrão. Os teores de flavonoides totais obtidos por doseamento espectrofotométrico em Ultravioleta/Visível foram expressos em rutina ou quercetina. Por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, os teores obtidos foram expressos em catequina; rutina; ácido elágico; ácido gálico, miricitrina e ácido clorogênico, o que comprova incremento de compostos fenólicos após o enriquecimento dos extratos brutos em frações acetato de etila. Os resultados foram expressos como média ± desvio padrão. TFT: teor de flavonoides totais; Uv/ Vis: Ultravioleta/Visível; CV: *C. verum*; EU: *E. uniflora*; PG: *P. granatum*;

CLAE: Cromatografia líquida de alta eficiência; DD: diluição direta; HA: hidrólise ácida; R: Rutina; Q: Quercetina; EB: extrato bruto; FH: fração hexânica; FAE: fração de acetato de etila; FAq: fração aquosa; DP: desvio padrão. ^a Expresso como Catequina; ^b Expresso como Rutina; ^c Expresso como Ácido Elágico ^d Expresso como Ácido Gálico; ^e Expresso como Miricitrina; ^f Expresso como Ácido Clorogênico. ND: não detectado.

[51] A **Figura 3** mostra a Capacidade Antioxidante Equivalente ao Trolox dos extratos brutos e frações obtidos das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum* para o teste de remoção do radical ABTS^{•+}; o que comprova a potencialização da atividade antioxidante após o processo de enriquecimento das frações, com atividade superior ao antioxidante hidrossolúvel análogo à Vitamina E, Trolox (ácido (6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxílico). Os resultados foram expressos em média ± desvio padrão. CV: *C. verum*; EU: *E. uniflora*; PG: *P. granatum*; R: Rutina; Q: Quercetina; EB: Extrato Bruto; FH: Fração Hexânica; FAE: Fração Acetato de Etila; FAq: Fração Aquosa.

[52] A **Figura 4** apresenta a Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) para extratos brutos e frações obtidos das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum* e para fármacos sintéticos frente a bactérias Gram-positivas multidroga-resistentes; que comprova a redução da CIM e da CBM para as frações enriquecidas, em relação aos extratos brutos. ^A MSSA: meticilina-sensível *S. aureus*; ^B multidroga-resistente; ^C produtor de β-lactamase de espectro estendido (ESBL); ^D produtor de carapenemase (KPC); ATCC: *American Type Culture Collection*; EB: extrato bruto; FH: fração hexânica; FAE: Fração acetato de etila; FAq: Fração aquosa; AMC: amoxicilina-clavulonato; AMI: amicacina; AMP: ampicilina; AZI: azitromicina; AZT: aztreonam; CAZ: ceftazidima; CEF: cefalotina; CFO: cefoxitina; CIP: ciprofloxacina; CLI: clindamicina; CRO: ceftriaxona; CTX: cefotaxima; CST: colistina; CXM: cefuroxima; ERI: eritromicina; ERT:

ertapenem; FEP: cefepime; GEN: gentamicina; IMI: imipenem; LEV: levofloxacin; NIT: nitrofurantoína; OXA: oxacilina; PEN: penicilina; PTZ: piperacilina tazobactam; SXT: sulfamethoxazol-trimetoprima; TET: tetraciclina; ND: não determinado; * sem inibição; - não testado.

[53] A **Figura 5** mostra a Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) para extratos brutos e frações obtidos das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum* e para fármacos sintéticos frente a bactérias Gram-negativas multidroga-resistentes; que comprova a redução da CIM e da CBM para as frações enriquecidas. ^A MSSA: meticilina-sensível *S. aureus*; ^B multidroga-resistente; ^C produtor de β -lactamase de espectro estendido (ESBL); ^D produtor de carpapenemase (KPC); ATCC: *American Type Culture Collection*; EB: extrato bruto; FH: fração hexânica; FAE: Fração acetato de etila; FAq: Fração aquosa; AMC: amoxicilina-clavulonato; AMI: amicacina; AMP: ampicilina; AZI: azitromicina; AZT: aztreonam; CAZ: ceftazidima; CEF: cefalotina; CFO: cefoxitina; CIP: ciprofloxacina; CLI: clindamicina; CRO: ceftriaxona; CTX: cefotaxima; CST: colistina; CXM: cefuroxima; ERI: eritromicina; ERT: ertapenem; FEP: cefepime; GEN: gentamicina; IMI: imipenem; LEV: levofloxacin; NIT: nitrofurantoína; OXA: oxacilina; PEN: penicilina; PTZ: piperacilina tazobactam; SXT: sulfamethoxazol-trimetoprima; TET: tetraciclina; ND: não determinado; * sem inibição; - não testado.

[54] A **Figura 6** apresenta a Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) de antibióticos convencionais frente a cepas multirresistentes, na ausência e presença das frações enriquecidas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum* em concentrações sub-inibitórias (1/8 da CIM), o que comprova o potencial efeito modulador da resistência antimicrobiana aos fármacos; em interpretação sinérgica. CIM: concentração inibitória mínima; FAE: fração de acetato de etila; AMP: ampicilina; AZI: azitromicina; CIP:

ciprofloxacina; GEN: gentamicina; CV: *C. verum*; EU: *E. uniflora*; PG: *P. granatum*; * sem inibição; - não calculado.

[55] A **Figura 7** mostra o Teste *Checkerboard* de associação das frações enriquecidas obtidas das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum* com agentes antimicrobianos, contra cepas multirresistentes suscetíveis, em concentrações subinibitórias; o que comprova potencialização das atividades antimicrobianas sinérgicas, quando associadas as frações aos ativos convencionais. ATB: antibiótico; FAE: fração de acetato de etila; CIM: concentração inibitória mínima; FICI: índice de concentração inibitória mínima fracionada; AMP: ampicilina; AZI: azitromicina; CIP: ciprofloxacina; GEN: gentamicina; CV: *C. verum*; EU: *E. uniflora*; PG: *P. granatum*.

[56] A **Figura 8** apresenta a eficiência de incorporação dos sistemas dispersos estabilizados por surfactantes contendo extratos brutos e frações enriquecidas das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum*, o que comprova a estabilidade das formulações após 24h de preparo, nos parâmetros avaliados. CV: *C. verum*; EU: *E. uniflora*; PG: *P. granatum*; EB: Extrato Bruto; FAE: Fração Acetato de Etila; A = Aerosil®

[57] A **Figura 9** apresenta estabilidade preliminar de sistemas dispersos estabilizados por surfactantes e por partículas coloidais (álcool polivinílico e hidroxipropilmetilcelulose), contendo extratos brutos das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum*, o que comprova a estabilidade das formulações após 24h de preparo, nos parâmetros avaliados. CV: *C. verum*; EU: *E. uniflora*; PG: *P. granatum*; T20S80: Sistema Tween 20®/Span 80®; PE = *Pickering emulsion*; HPMC: hidroxipropilmetilcelulose; PVA: álcool polivinílico; UT: Ultraturrax; US: Ultrassom; AC: 5% de incorporação; AA = 15% de incorporação; He: Heterogêneo; Ho: Homogêneo; V = verde; M= marrom; B = branco; A = Amarelo; S = separação de fases.

[58] A **Figura 10** apresenta o estudo de ciclo gelo-degelo dos sistemas dispersos estabilizados por surfactantes e por partículas coloidais (álcool polivinílico e hidroxipropilmetilcelulose), contendo extratos brutos das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum*, o que comprova a estabilidade superior das formulações coloidais obtidas por sonda ultrassônica, nos parâmetros avaliados (7 dias). CV: *C. verum*; EU: *E. uniflora*; PG: *P. granatum*; T20S80: Sistema Tween 20®/Span 80®; PE = *Pickering emulsion*; HPMC: hidroxipropilmetilcelulose; PVA: álcool polivinílico ; UT: Ultraturrax; US: Ultrassom; AC: 5% de incorporação; AA = 15% de incorporação; US: Ultrassom; He: Heterogêneo; Ho: Homogêneo; V = verde; M= marrom; B = branco; A = Amarelo; S = separação de fases, *precipitação.

[59] A **Figura 11** apresenta a avaliação macroscópica dos sistemas dispersos estabilizados por surfactantes e por partículas coloidais (álcool polivinílico e hidroxipropilmetilcelulose), contendo extratos brutos das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum* durante 90 dias, em temperatura ambiente, o que comprova melhor desempenho das formulações coloidais com álcool polivinílico e obtidas por sonda ultrassônica. CV: *C. verum*; EU: *E. uniflora*; PG: *P. granatum*; T20S80: Sistema Tween 20®/Span 80®; PE = *Pickering emulsion*; HPMC: hidroxipropilmetilcelulose; PVA: álcool polivinílico ; UT: Ultraturrax; US: Ultrassom; AC: 5% de incorporação; AA = 15% de incorporação; He: Heterogêneo; Ho: Homogêneo; V = verde; M= marrom; B = branco; A = Amarelo; S = separação de fases, *precipitação.

[60] A **Figura 12** apresenta a viscosidade dos sistemas dispersos estabilizados por surfactantes e por partículas coloidais (álcool polivinílico e hidroxipropilmetilcelulose), contendo extratos brutos das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum* no dia 1, 30 e 90, em temperatura de 25 °C, o que comprova variabilidade aceitável para estudo de estabilidade acelerada das formulações. CV: *C.*

verum; EU: *E. uniflora*; PG: *P. granatum*; T20S80: Sistema Tween 20®/Span 80®; PE = *Pickering emulsion*; HPMC: hidroxipropilmetilcelulose; PVA: álcool polivinílico ; UT: Ultraturrax; US: Ultrassom; AC: 5% de incorporação; AA = 15% de incorporação; He: Heterogêneo; Ho: Homogêneo; V = verde; M= marrom; B = branco; A = Amarelo; S = separação de fases.

[61] A **Figura 13** apresenta a avaliação macroscópica dos sistemas dispersos estabilizados por surfactantes e por partículas coloidais (álcool polivinílico e hidroxipropilmetilcelulose), contendo extratos brutos das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum* durante 90 dias, em temperatura de 40 °C, o que comprova variabilidade aceitável para estudo de estabilidade acelerada das formulações. CV: *C. verum*; EU: *E. uniflora*; PG: *P. granatum* ; T20S80: Sistema Tween 20®/Span 80®; PE = *Pickering emulsion*; HPMC: hidroxipropilmetilcelulose; PVA: álcool polivinílico ; UT: Ultraturrax; US: Ultrassom; AC: 5% de incorporação; AA = 15% de incorporação; He: Heterogêneo; Ho: Homogêneo; V = verde; M= marrom; B = branco; A = Amarelo; S = separação de fases; *precipitação; #floculação.

[62] A **Figura 14** apresenta a avaliação macroscópica dos sistemas dispersos estabilizados por surfactantes e por partículas coloidais (álcool polivinílico e hidroxipropilmetilcelulose), contendo extratos brutos das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum* durante 90 dias, em temperatura de 2 a 8 °C, o que comprova variabilidade aceitável para estudo de estabilidade acelerada das formulações. CV: *C. verum*; EU: *E. uniflora*; PG: *P. granatum*; T20S80: Sistema Tween 20®/Span 80®; PE = *Pickering emulsion*; HPMC: hidroxipropilmetilcelulose; PVA: álcool polivinílico ; UT: Ultraturrax; US: Ultrassom; AC: 5% de incorporação; AA = 15% de incorporação; He: Heterogêneo; Ho: Homogêneo; V = verde; M= marrom; B = branco; A = Amarelo; S = separação de fases; *precipitação; #floculação.

[63] A **Figura 15** mostra os perfis de Cromatografia em Camada Delgada de Alta Eficiência para extratos brutos e frações das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum*, respectivamente, em ultravioleta 366 nm. Extrato bruto (CE); fração aquosa (AqF); fração hexânica (HF) e fração acetato de etila (FAE) de folhas de *C. verum*, *E. uniflora* e *P. granatum*, respectivamente; que comprova a presença de polifenóis nas espécies, sobretudo a presença de compostos-padrão, como miricitrina, ácido gálico, ácido elágico e derivados cinâmicos nas espécies, bem como demonstra a eficiência do processo de enriquecimento destes compostos nas frações acetato de etila.

[64] A **Figura 16** apresenta os perfis cromatográficos em Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, para extratos brutos e frações obtidos das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum*; que comprova a presença de ácido gálico, ácido elágico e miricitrina em *E. uniflora*; quercetina e rutina em *C. verum*; e ácido elágico, quercetina e rutina em *P. granatum*, bem como demonstra a eficiência do processo de enriquecimento destes compostos nas frações acetato de etila.

[65] A **Figura 17** descreve o percentual de remoção do radical DPPH[•] pelos extratos brutos e frações obtidos das folhas de *Cinnamomum verum* (A), *Eugenia uniflora* (B) e *Punica granatum* (C). CV: *C. verum*; EU: *E. uniflora*; PG: *P. granatum*; CE: extrato bruto; HF: fração hexânica; EAF: fração de acetato de etila; AqF: fração aquosa; HCE: extrato bruto hidrolisado; HEAF: fração de acetato de etila hidrolisada e BHT: hidroxitolueno butilado; o que comprova a potencialização da atividade antioxidante após o processo de enriquecimento das frações, com atividade superior ao antioxidante lipossolúvel BHT.

[66] A **Figura 18** apresenta o Índice de cremagem dos sistemas dispersos estabilizados por surfactantes e por partículas coloidais (álcool

polivinílico e hidroxipropilmetilcelulose), contendo extratos brutos das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum* durante 90 dias, em temperatura ambiente, o que comprova melhor desempenho das formulações coloidais obtidas com álcool polivinílico e por sonda ultrassônica. CV: *C. verum*; EU: *E. uniflora*; PG: *P. granatum*; T20S80: Sistema Tween 20®/Span 80®; PE = *Pickering emulsion*; HPMC: hidroxipropilmetilcelulose; PVA: álcool polivinílico; UT: Ultraturrax; US: Ultrassom; AC: 5% de incorporação; AA = 15% de incorporação.

[67] A **Figura 19** apresenta a avaliação microscópica dos sistemas dispersos preparados em homogeneizador ultrassônico estabilizados por surfactantes e por partículas coloidais (álcool polivinílico e hidroxipropilmetilcelulose), contendo extratos brutos das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum* no dia 1 (A) e no dia 90 (B), em temperatura ambiente, o que comprova estabilidade com baixa variabilidade no tamanho das gotículas das formulações coloidais com álcool polivinílico obtidas por sonda ultrassônica. CV: *C. verum*; EU: *E. uniflora*; PG: *P. granatum*; T20S80: Sistema Tween 20®/Span 80®; PE = *Pickering emulsion*; HPMC: hidroxipropilmetilcelulose; PVA: álcool polivinílico; UT: Ultraturrax; US: Ultrassom; AC: 5% de incorporação; AA = 15% de incorporação.

[68] A **Figura 20** apresenta o tamanho de gotícula dos sistemas dispersos estabilizados por surfactantes e por partículas coloidais (álcool polivinílico e hidroxipropilmetilcelulose), contendo extratos brutos das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum* durante 90 dias, em temperatura ambiente, o que comprova desempenho superior das formulações coloidais obtidas por sonda ultrassônica e álcool polivinílico. CV: *C. verum*; EU: *E. uniflora*; PG: *P. granatum*; T20S80: Sistema Tween 20®/Span 80®; PE = *Pickering emulsion*; HPMC: hidroxipropilmetilcelulose; PVA: álcool polivinílico; UT: Ultraturrax; US: Ultrassom; AC: 5% de incorporação; AA = 15% de incorporação.

[69] A **Figura 21** apresenta o potencial zeta dos sistemas dispersos estabilizados por surfactantes e por partículas coloidais (álcool polivinílico e hidroxipropilmetilcelulose), contendo extratos brutos das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum* durante 90 dias, em temperatura ambiente, o que comprova variabilidade aceitável para estudo de estabilidade acelerada das formulações. CV: *C. verum*; EU: *E. uniflora*; PG: *P. granatum*; T20S80: Sistema Tween 20®/Span 80®; PE = *Pickering emulsion*; HPMC: hidroxipropilmetilcelulose; PVA: álcool polivinílico; UT: Ultraturrax; US: Ultrassom; AC: 5% de incorporação; AA = 15% de incorporação.

[70] A **Figura 22** mostra a análise de pH dos sistemas dispersos estabilizados por surfactantes e por partículas coloidais (álcool polivinílico e hidroxipropilmetilcelulose), contendo extratos brutos das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum* durante 90 dias, em temperatura ambiente, o que comprova variabilidade aceitável para estudo de estabilidade acelerada das formulações. CV: *C. verum*; EU: *E. uniflora*; PG: *P. granatum*; T20S80: Sistema Tween 20®/Span 80®; PE = *Pickering emulsion*; HPMC: hidroxipropilmetilcelulose; PVA: álcool polivinílico; UT: Ultraturrax; US: Ultrassom; AC: 5% de incorporação; AA = 15% de incorporação.

[71] A **Figura 23** descreve o Índice de cremagem dos sistemas dispersos estabilizados por surfactantes e por partículas coloidais (álcool polivinílico e hidroxipropilmetilcelulose), contendo extratos brutos das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum* durante 90 dias, em temperatura de 40 °C. CV: *C. verum*; EU: *E. uniflora*; PG: *P. granatum*; T20S80: Sistema Tween 20®/Span 80®; PE = *Pickering emulsion*; HPMC: hidroxipropilmetilcelulose; PVA: álcool polivinílico ; UT: Ultraturrax; US: Ultrassom; AC: 5% de incorporação; AA = 15% de incorporação.

[72] A Figura 24 descreve o Índice de cremagem dos sistemas dispersos estabilizados por surfactantes e por partículas coloidais (álcool polivinílico e hidroxipropilmetilcelulose), contendo extratos brutos das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum* durante 90 dias, em temperatura de 2 a 8 °C, o que comprova variabilidade aceitável para estudo de estabilidade acelerada das formulações. CV: *C. verum*; EU: *E. uniflora*; PG: *P. granatum*; T20S80: Sistema Tween 20®/Span 80®; PE = *Pickering emulsion*; HPMC: hidroxipropilmetilcelulose; PVA: álcool polivinílico; UT: Ultraturrax; US: Ultrassom; AC: 5% de incorporação; AA = 15% de incorporação.

→ **Descrição detalhada da invenção**

[73] A presente invenção consiste no produto, processo e uso de sistemas dispersos contendo frações ricas em compostos fenólicos obtidos das folhas de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum*, para veiculação na forma de emulsões livres de surfactantes, minimizando possíveis efeitos adversos causados por tensoativos não iônicos comumente utilizados pela indústria farmacêutica, sendo isto uma vantagem.

[74] Extratos brutos devem obtidos por turbo-extração da matéria prima seca e estabilizada, utilizando como líquido extrator sistema acetona e água (7:3) na proporção droga:solvente de (1:10), seguida de processo de remoção do solvente orgânico e secagem da solução extrativa obtida (ex: liofilização ou secagem por aspersão). As frações hexânica, aquosa e acetato de etila foram obtidas por particionamento do extrato bruto reconstituído em água, utilizando hexano (1:1) até completa clarificação do componente hexânico; separação de fases; remoção do solvente orgânico e secagem das frações obtidas; ressuspensão da fração aquosa seca obtida em água, particionamento em acetato de etila (1:1)

até completa clarificação do componente acetato de etila, remoção do solvente orgânico utilizado e secagem das frações obtidas (acetato de etila e aquosa residual).

[75] Os teores de flavonoides totais nos extratos brutos e frações devem ser obtidos por método espectrofotométrico em região ultravioleta-visível; após procedimento de diluição direta e hidrólise ácida. Para a diluição direta, concentrações de 2 mg/mL em solução hidroetanólica foram preparadas. Para a hidrólise ácida, amostras de 50 mg foram extraídas por método exaustivo do tipo refluxo, utilizando metenamina, solvente extrator acetona e agente hidrolisante ácido clorídrico, obtendo-se ao final da hidrólise concentrações de 2 mg/mL. Para reação, cloreto de alumínio foi utilizado como agente complexador para todas as amostras (após diluição direta e hidrólise ácida), sendo realizada varredura em comprimentos de onda variando entre 200 e 500 nm, utilizando rutina e quercetina como padrões. O teor de flavonoides foi calculado e expresso em g% do padrão utilizado. Os doseamentos revelaram incremento dos teores de compostos fenólicos nas frações acetato de etila, comparando-se os extratos brutos de origem.

[76] A análise fitoquímica deve ser realizada por cromatografia de camada delgada de alta eficiência em equipamento semi-automatizado, utilizando os extratos brutos e frações obtidas (incluindo extratos brutos hidrolisados e frações acetato de etila hidrolisadas); em placas de sílica-gel de 0,25 mm e sistema de eluição composto por acetato de etila: metanol: água (50:6,75:5), com padrões para compostos fenólicos ácido elágico, ácido gálico, apigenina, diosmetina, hiperosídeo, kaempferol, miricitrina, punicalagina, rutina, quercetina, vitexina e isorhamnetina; sistema revelador NEU e PEG e registro de imagens em equipamento fotodocumentador a luz visível e ultravioleta, com comprimento de onda de 254 e 366 nm. As imagens dos cromatogramas revelaram a presença de compostos fenólicos nos extratos brutos, além de enriquecimento de

flavonoides nas frações acetato de etila, sobretudo em *E. uniflora* e *P. granatum*.

[77] A caracterização fitoquímica dos extratos brutos e frações obtidas deve ser realizada por cromatografia líquida de alta eficiência de fase reversa, utilizando técnica hifenizada em cromatógrafo equipado com detector de arranjo diodo, utilizando como fase estacionária coluna cromatográfica de octadesilsilano tipo C18 e protegida por pré-coluna do mesmo material; fase móvel composta por água ultra-purificada e metanol acidificados com ácido trifluoroacético; volume de injeção de 20 µL; fluxo de injeção entre 0,1-1 mL/min, utilizando amostras previamente filtradas a 0,45 µm de porosidade e eluição do tipo gradiente, com tempo de análise médio de 30 min; com padrões para compostos fenólicos catequina; rutina; ácido elágico; ácido gálico, miricitrina e ácido clorogênico, com grau de pureza acima de 95%; e comprimento de ondas para detecção variando de 210 a 350 nm. Nos cromatogramas de alta eficiência foram evidentes a presença de ácido gálico, ácido elágico e miricitrina em *E. uniflora*; quercetina e rutina em *C. verum* e ácido elágico, quercetina e rutina em *P. granatum*. Em análise de marcadores, Ácido Elágico e Ácido Gálico; foram detectados para *E. uniflora*, indicando a presença de taninos hidrolisáveis; catequina para *C. verum*, indicando presença de taninos condensados; Rutina em *C. verum* e *P. granatum*, e Miricitrina para *E. uniflora*, como representante de flavonoides e Ácido Clorogênico para *E. uniflora*, como representante de derivados cinâmicos. Neste sentido, fica evidenciada a eficiência do processo de enriquecimento destes compostos nas frações acetato de etila das espécies vegetais utilizadas.

[78] Para verificação do potencial antioxidante dos extratos brutos e frações obtidas, foram realizados ensaios para remoção dos radicais livres DPPH[•] (2,2-difenil-1-picrilhidrazila) e ABTS^{•+} (ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolona-6-sulfônico). Para análise do radical DPPH[•],

concentrações de amostras variando 2,5 e 250 µg/mL e controle positivo para atividade antioxidante de natureza lipofílica (hidroxitolueno butilado - BHT) foram utilizados. O potencial antioxidante para o DPPH foi estimado por análise espectrofotométrica em comprimento de onda 517 nm. Para análise da capacidade redutora do ABTS, foi utilizado persulfato de potássio como agente oxidante para preparação do radical $ABTS^{\bullet+}$, concentrações de amostras variando entre 100 e 1000 µg/mL e controle positivo de natureza hidrofílica (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromo-2-carboxílico - Trolox). O potencial antioxidante para o $ABTS^{\bullet+}$ foi estimado por análise espectrofotométrica em comprimento de onda de 734 nm. Através deste estudo foi demonstrado que os compostos fenólicos estão diretamente ligados à atividade de transferência de elétrons, conforme demonstrado nos testes para remoção dos radicais DPPH $^{\bullet}$ e $ABTS^{\bullet+}$. O incremento de atividade antioxidante das frações enriquecidas foi correlacionado às análises fitoquímicas supracitadas.

[79] As concentrações inibitórias mínima/bactericidas mínima foram determinadas para vinte e duas bactérias, onde foram selecionadas cinco linhagens suscetíveis aos extratos brutos e/ou frações e simultaneamente resistentes aos antibióticos testados. Desse modo, ampicilina, azitromicina, ciprofloxacina e gentamicina foram associadas às frações acetato de etila (FAE), contra bactérias multirresistentes em ensaios de sinergismo do tipo modulatório e *Checkerboard*. Os cocos Gram-positivos foram mais suscetíveis às frações acetato de etila individualmente, e houve ampliação de atividade das FAE nos ensaios combinados, estendendo-se para bacilos Gram-negativos. Pronunciado efeito sinérgico foi obtido nas associações FAE/ciprofloxacina e FAE/gentamicina contra *K. pneumoniae* KPC e *P. aeruginosa* resistente à colistina. Os resultados indicaram possibilidade de múltiplos alvos em uma única solução terapêutica, do tipo antioxidante e antimicrobiana, bem como potenciais sinergias em combinações antimicrobianas.

[80] Estas propriedades conferem a invenção a possibilidade e a vantagem de aplicação da mesma para o carregamento de compostos fenólicos para o tratamento de diversas doenças tais como: infecções bacterianas locais e/ou sistêmicas (incluindo por bactérias multidroga-resistentes), infecções por micobactérias locais e/ou sistêmicas (ex: *Mycobacterium tuberculosis*), infecções fúngicas locais e/ou sistêmicas e/ou outras doenças fúngicas provocadas pela ação preferencialmente de *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton spp.*), infecções virais (ex: herpes simples, varicela zoster e vírus da imunodeficiência humana), infecções causadas por parasitas unicelulares e pluricelulares, dermatites (ex: dermatite seborreica), doenças inflamatórias locais ou sistêmicas (incluindo otite, inflamação pélvica, meningite, conjuntivite, rinite, sinusite, faringite, tonsilite, cistite, mastite, estomatite, gastrite, colite, celulite, vulvovaginites e doenças ginecológicas relacionadas), psoríase, lúpus, foliculite, pitiríase, prevenção ou tratamento de queda de cabelo, canície, doenças periodontais, prevenção e tratamento de gengivite, prevenção e tratamento de cárie, cólicas, espasmos gastrintestinais, glaucoma, miastenia gravis, insuficiência renal, leucorreia, otorragia, hemorroidas, sangramentos diversos (ex: epistaxe, metrorragia e metrostaxis), menorragia, tratamento de doenças renais e doenças do pâncreas, eritema, rugas, melanoma, diarreia, lúpus, queiloide, cefaleia, doença de Behcet, obesidade, verrugas, psoríase, vitiligo, doença de Lung, doenças do fígado, tratamentos imunológicos (ex: alergias), úlceras, neoplasias, tratamento de Alzheimer e/ou doenças neurodegenerativas, analgesia periférica e central.

[81] Nesse sentido, a veiculação dos extratos brutos e FAE em sistemas dispersos foi testada em uma formulação base, do tipo emulsão. A faixa de concentração foi definida através de diagramas pseudoternários. Os diagramas foram construídos utilizando o método de diluição de água e a dispersão foi realizada com ultraturrax. Os

componentes utilizados foram sistemas contendo tensoativos Monolaurato de Sorbitano Etoxilado /Tween 20® e Monooleato de Sorbitano/Span 80®. Myritrol® 312 foi empregado como fase oleosa e a fase aquosa foi constituída por água ultrapurificada.

[82] A estabilidade dos sistemas obtidos foi avaliada macroscopicamente, sendo, classificados de acordo com os seus aspectos físico-químicos em: microemulsão, emulsão, creme, ou separação de fases. As regiões correspondentes à formação de emulsão foram selecionadas e a proporção de cada componente na formulação foi determinada. A formulação eleita foi empregada como referência para o estudo de avaliação da eficiência de incorporação dos extratos brutos e FAE de *C. verum*, *E. uniflora* e *P. granatum*. As amostras vegetais secas por aspersão (utilizando 5%, 10% ou 15% de sílica hidrofílica (Aerosil 130®) como adjuvante) foram testadas em sistemas estabilizados por tensoativos, em taxa de 5%, 10% e 15% de incorporação, em dispersão realizada por ultraturrax. Após 24 horas da preparação, os sistemas foram avaliados quanto às características macroscópicas, pH, tamanho de gotícula, potencial Zeta e estabilidade após centrifugação a 1300, 2000 e 2700 rpm.

[83] O teor de incorporação dos extratos/FAE e o teor de Aerosil 130® empregado para cada formulação foram eleitos a partir dos sistemas que apresentaram menores tamanhos de gotículas (d50) e estabilidade frente à centrifugação. Estabelecido estes teores, sistemas estabilizados por tensoativos foram avaliados frente à diferentes condições de preparo, em experimentos otimizados via planejamento fatorial, nos quais foram avaliados diferentes tempos e potências pelos diferentes meios de homogeneização: ultraturrax e sonda ultrassônica. Após 24 horas de fabricação os sistemas foram avaliados quanto às características macroscópicas, pH, tamanho de gotícula, potencial Zeta e estabilidade após centrifugação a 1300, 2000 e 2700 rpm.

[84] Os estudos preliminares anteriores conduziram a eleição do tempo e método de preparo que proporcionassem maior estabilidade das formulações obtidas. Desse modo, formulações contendo extratos brutos de *C. verum*, *E. uniflora* e *P. granatum* foram testadas para diferentes agentes estabilizadores: 1 - sistemas contendo tensoativos Monolaurato de Sorbitano Etoxilado /Tween 20® e Monooleato de Sorbitano/Span 80®; 2 - Sistemas estabilizados por derivados do acetato de vinila (Álcool polivinílico/PVA®); e, 3 - Sistemas estabilizados por derivados de celulose (hidroxipropilmetilcelulose/HPMC 2208 USP®).

[85] Para preparação da emulsão contendo tensoativos, a fase hidrofílica foi constituída pela solução aquosa do extrato (5%, p/v) adicionado de Tween® 20; enquanto que a fase oleosa foi composta por composta por Myritrol® 312 e Span® 80. Para as formulações contendo polímeros, uma dispersão de HPMC ou PVA em água foi preparada sob agitação a 80 °C até obtenção de uma solução translúcida. A fase aquosa foi composta pela dispersão adicionada do extrato; enquanto a fase oleosa foi constituída de Myritrol® 312. Ambas as fases foram aquecidas até 40 °C e em seguida a fase oleosa foi vertida na fase aquosa. Cada mistura foi homogeneizada em ultraturrax/sonda ultrassônica em tempos e potências determinados nos estudos preliminares.

[86] Em estudo de estabilidade intrínseca, após fabricação, as emulsões contendo os extratos brutos contendo os diferentes agentes estabilizadores obtidas foram armazenadas verticalmente em tubos sob temperatura ambiente (25 ± 2 °C), e avaliadas quanto a presença de fenômenos de instabilidade (cremagem, coalescência ou separação de fases) após 1, 2, 4, 6 e 24 h de preparação. Após 24h, foram avaliadas para resistência à centrifugação, aspectos macroscópicos, aspectos microscópicos, pH, índice de cremagem e/ou separação de fases, análise do tamanho de gotículas (d10, d50 e d90) por difratometria a laser

acoplado a unidade de dispersão em meio líquido, viscosidade capilar e Potencial Zeta.

[87] Para análise de estabilidade em ciclo gelo/degelo, alíquotas de cada emulsão foram transferidas para tubos e esses foram armazenados verticalmente em ciclos repetidos de temperatura: - 20 °C/16h:25 °C/8h. A avaliação macroscópica das amostras foi realizada durante 7 ciclos.

[88] Para análise de Estabilidade Acelerada, amostras de cada emulsão foram colocadas em tubos hermeticamente fechados e armazenados em posição horizontal sob diferentes condições: temperatura ambiente (25 ± 2 °C), baixa temperatura (4 ± 2 °C) e alta temperatura (40 ± 2 °C). Os aspectos macroscópicos (cor, odor e aparência) e índice de cremagem das amostras foram avaliados após 1, 7, 15, 30, 45, 60 e 90 dias de exposição de armazenamento. Durante o período de armazenamento as amostras em temperatura ambiente foram também caracterizadas quanto aos aspectos microscópicos, pH, índice de cremagem e/ou separação de fases, análise do tamanho de gotículas (d50) por difratometria a laser acoplado a unidade de dispersão em meio líquido, viscosidade capilar e Potencial Zeta.

[89] Os estudos de estabilidade preliminar e acelerada de sistemas emulsionados contendo extratos brutos de *C. verum*, *E. uniflora* e *P. granatum* (com e livre de tensoativos) demonstram considerável estabilidade preliminar e acelerada, especialmente os sistemas do tipo *Pickering* e que utilizaram PVA como agente estabilizador e método de preparo ultrassônico. A incorporação das FAE em sistemas dispersos contendo tensoativos demonstra relevante estabilidade preliminar, possibilitando a continuação da investigação para testes de estabilidade intrínseca e acelerada, bem como estudos de associação com fármacos convencionais, preferencialmente antimicrobianos e/ou antioxidantes, tendo em vista os resultados obtidos nos testes *in vitro*.

[90] Estas propriedades conferem a invenção a possibilidade e a vantagem de ser utilizada em diferentes formas farmacêuticas, tais como: comprimidos, comprimidos mucoadesivos, comprimidos orodispersíveis, cápsulas, cápsulas gelatinosas, supositórios, enemas, drágeas, óvulos, pílulas, pós, inalantes, grânulos, sachês, xaropes, pastilhas, gomas de mascar, tinturas, colutórios, soluções, soluções bifásicas, soluções trifásicas, soluções micelares, soluções bucais, duchas vaginais, suspensões, suspensões lipossomais, nanolipossomos, nanopartículas, dispersões coloidais ou coloides, microemulsões e/ou nanoemulsões do tipo óleo-em-água, água-em-óleo e/ou múltiplas, sprays, aerossóis, espumas, mousses, óleos, ceras, pastas, unguentos, pomadas, pomada em orabase, loções, cremes, géis, hidrogéis, compressas, filmes, películas, emplastros, cataplasmas, adesivos dérmicos, adesivos transdérmicos, sabonetes, lavagens líquidas de limpeza e barras sólidas, xampus e/ou condicionadores de cabelo, cremes de barbear, máscaras faciais e/ou máscaras de pele, fixadores de cabelo, maquiagem (tais como pós, pós compactos, loções, bases, bastões, lápis, ceras), lenços secos, lenços umedecidos, preparações para desinfecção de superfícies, hidróxido duplo lamelares, pellets, ciclodextrinas, complexos de inclusão, complexação com polímeros, biopolímeros (ex: PLGA), copolímeros, polissacarídeos (ex: quitosana), argilominerais (tais como: montmorilonita, sepiolita, haloisita, caulinita, laponita, hectorita, bentonita, beidelita, saponita), estruturas unilamelares ou multilamelares, formas biodegradáveis, formas farmacêuticas estéreis e/ou outras formas farmacêuticas aceitáveis.

[91] Estas propriedades conferem a invenção a possibilidade tanto para uso humano quanto uso animal; por diferentes vias de administração, tais como: aplicação tópica, enteral, parenteral; incluindo cutânea, dérmica, intradérmica, transdérmica, subcutânea, intramuscular, intravenosa, oral, bucal, vaginal, nasal, inalatória,

pulmonar, gastrointestinal, sublingual, retal, otológica, oftálmica, ungueal, gônada sexual masculina, em lesões de etiologias diversas e administração em cavidades corpóreas.

REIVINDICAÇÕES

1) Composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, **caracterizada por** consistir um sistema disperso, preferencialmente emulsão do tipo óleo-em-água, constituído preferencialmente por frações ricas em compostos fenólicos ou extratos brutos, preferencialmente obtidos a partir de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum*, para composição isolada ou associada a ativos não vegetais.

2) Processo para obtenção de composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado por** ser constituído por, pelo menos, as seguintes etapas:

- a) Produção do extrato bruto;
- b) Enriquecimento de frações;
- c) Análise fitoquímica preliminar dos extratos brutos e frações;
- d) Caracterização fitoquímica dos extratos brutos e frações;
- e) Quantificação de flavonoides por espectrofotometria UV/Vis após diluição direta;
- f) Quantificação de flavonoides por espectrofotometria UV/Vis após hidrólise ácida;
- g) Análise de atividade antioxidante *in vitro* dos extratos brutos e frações;
- h) Análise de atividade antimicrobiana *in vitro* dos extratos brutos e frações obtidas;
- i) Produção e caracterização dos sistemas dispersos (incluindo formulação base);

- j) Análise de eficiência de incorporação dos extratos brutos e/ou frações enriquecidas e/ou ativos não vegetais;
- k) Análise do perfil de estabilidade;
- l) Avaliação de atividade biológica das formulações.

3) Processo para obtenção da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1 e 2, caracterizado pela produção do extrato bruto ser constituída por turbo-extração (turbólise) da matéria-prima vegetal previamente tratada (ex: folhas, cascas, frutos, flores, sementes, caule, ramos, raízes, partes aéreas ou qualquer componente vegetal isoladamente ou combinado), preferencialmente na proporção droga:solvente de 1:10 (m/v); utilizando como líquido extrator solventes orgânicos puros ou em composição aquosa, preferencialmente sistema acetona:água, preferencialmente em proporção 7:3 (v/v); com processo de remoção do solvente orgânico, preferencialmente por rotaevaporação; seguido de processo de secagem da solução extrativa obtida, preferencialmente por liofilização e/ou secagem por aspensão.

4) Processo para obtenção da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 2 e 3, caracterizado pelo enriquecimento de frações ser constituído de particionamento líquido-líquido do extrato bruto seco reconstituído em água; utilizando solventes orgânicos, preferencialmente hexano em proporção 1:1 (v/v) até completa clarificação do componente hexânico; separação das frações hexânica e aquosa; remoção do solvente orgânico nas frações obtidas, preferencialmente por rotaevaporação; secagem das frações obtidas, preferencialmente por liofilização ou secagem por aspensão; ressuspensão da fração aquosa seca obtida em água, partição líquido-líquido da fração aquosa ressuspendida com

proporção 1:1 (v/v) até completa clarificação do componente acetato de etila; remoção do solvente orgânico, preferencialmente por rotaevaporação e secagem das frações obtidas (acetato de etila e aquosa residual), preferencialmente por liofilização ou secagem por aspersão.

5) Processo para obtenção da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 2, 3 e 4, **caracterizado pela** análise fitoquímica preliminar dos extratos brutos e frações obtidas, a ser realizada por métodos cromatográficos, preferencialmente por cromatografia de camada delgada de alta eficiência em equipamento semi-automatizado; em placas de sílica-gel, preferencialmente de 0,25 mm e sistema de eluição preferencialmente acetato de etila: metanol: água (50:6,75:5), utilizando padrões para compostos fenólicos, preferencialmente ácido elágico, ácido gálico, apigenina, diosmetina, hiperosídeo, kaempferol, miricitrina, punicalagina, rutina, quercetina, vitexina e isorhamnetina; com sistema revelador preferencialmente NEU e PEG; com captura e registro de imagens preferencialmente em equipamento fotodocumentador a luz visível e ultravioleta, a comprimento de onda entre 200 e 400 nm, preferencialmente de 254 e 366 nm.

6) Processo para obtenção da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 2, 3, 4 e 5, **caracterizado pela** caracterização fitoquímica dos extratos brutos e frações obtidas, a ser realizada por métodos cromatográficos, preferencialmente cromatografia líquida de alta eficiência, preferencialmente de fase reversa, utilizando técnica hifenizada, preferencialmente em cromatógrafo equipado com detector de arranjo diodo, utilizando como fase estacionária coluna cromatográfica preferencialmente de octadecilsilano tipo C18 e

protegida preferencialmente por pré-coluna do mesmo material; fase móvel preferencialmente composta por água ultra-purificada e metanol acidificados com ácido trifluoroacético; volume de injeção entre 1 e 50 µL, preferencialmente 20 µL; fluxo de injeção entre 0,1 e 5 mL/min, preferencialmente entre 0,1-1 mL/min, utilizando amostras previamente filtradas, preferencialmente em filtros de 0,45 µm de porosidade e eluição preferencialmente do tipo gradiente, com tempo de análise variando de 0,1 a 60 min, preferencialmente 30 min; com padrões para compostos fenólicos, preferencialmente ácido gálico, ácido elágico, ácido cafeico, miricitrina, rutina, quercetina, catequina e punicalagina; com grau de pureza acima de 90%, preferencialmente acima de 95%; com comprimento de ondas de detecção variando entre 200 a 400 nm, preferencialmente de 210 a 350 nm.

7) Processo para obtenção da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 e 6, **caracterizado pela** quantificação de flavonoides dos extratos brutos e frações obtidas por espectrofotometria após diluição direta, com concentrações de amostras variando entre 0,1 a 5 mg/mL, preferencialmente entre 1 a 2 mg/mL em solventes orgânicos ou solução orgânico-aquosa, preferencialmente hidroetanólica a 50% (v/v); utilizando agente complexador, preferencialmente cloreto de alumínio de alumínio metanólico a 5% (p/v); em análise espectrofotométrica em região ultravioleta-visível, com comprimentos de onda entre 200 e 500 nm, preferencialmente entre 300 e 450 nm e padrões polifenólicos, preferencialmente rutina e quercetina; com teor de flavonoides expresso em g% do polifenol utilizado como padrão.

8) Processo para obtenção da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as

Reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, **caracterizado pela** quantificação de flavonoides por espectrofotometria após hidrólise ácida, a ser analisada preferencialmente por espectrofotometria em ultravioleta-visível; com quantidade de amostra a ser hidrolisada variando entre 0,1 a 1000 mg, preferencialmente entre 50 e 500 mg; ser extraída por método exaustivo, preferencialmente por refluxo, utilizando solvente extrator orgânico, preferencialmente acetona; agente catalisador solução aquosa de metenamina (0,5% p/v) e agente hidrolisante ácido forte, preferencialmente ácido clorídrico; obtendo-se ao final da hidrólise concentrações de amostras variando entre 0,1 a 5 mg/mL, preferencialmente entre 1 a 2 mg/mL; utilizando agente complexador, preferencialmente cloreto de alumínio metanólico a 5% (p/v); comprimentos de onda entre 200 e 500 nm, preferencialmente entre 300 e 450 nm e padrões polifenólicos, preferencialmente rutina e quercetina; com teor de flavonoides expresso em g% do polifenol utilizado como padrão.

9) Processo para obtenção da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8, **caracterizado pela** análise de atividade antioxidante *in vitro* dos extratos brutos e frações, preferencialmente para remoção de radicais livres DPPH[•] (2,2-difenil-1-picrilhidrazil) e ABTS^{•+}; utilizando na análise de DPPH[•] concentrações de amostras variando entre 1 a 1000 µg/mL, preferencialmente entre 2,5 e 250 µg/mL; controle positivo para atividade antioxidante de natureza lipofílica, preferencialmente hidroxitolueno butilado (BHT) e potencial antioxidante estimado por análise espectrofotométrica em comprimento de onda variando de 500 a 520 nm, preferencialmente a 517 nm; para análise da capacidade redutora do radical ABTS^{•+}, utilizar agente oxidante para preparação do radical ABTS^{•+}, preferencialmente

persulfato de potássio; concentrações de amostras variando entre 1 a 2000 µg/mL, preferencialmente entre 100 e 1000 µg/mL; controle positivo para atividade antioxidante de natureza hidrofílica, preferencialmente trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromo-2-carboxílico) e potencial antioxidante estimado por análise espectrofotométrica em comprimento de onda variando de 700 a 750 nm, preferencialmente a 734 nm; e podendo incluir metodologias de avaliação de atividade antioxidante do tipo co-oxidação do β-caroteno/ácido linoleico; ensaio fluorimétrico (Sequestro do peróxido de hidrogênio (H₂O₂), Sequestro do radical peroxil - Método ORAC, Sequestro de radical superóxido - xantina oxidase, Sequestro do radical hidroxil - método 2: deoxirribose, Sequestro do ácido hipocloroso e/ou técnicas eletroquímicas).

10) Processo para obtenção da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9, **caracterizado pela** análise de atividade antimicrobiana *in vitro* dos extratos brutos e frações obtidas e fármacos convencionais, consistindo na detecção preferencialmente dos microrganismos de interesse clínico, preferencialmente hospitalares; relacionados a infecções cutâneas e/ou subcutâneas e/ou de tecidos moles e/ou sistêmicas de pacientes imunocompetentes e/ou imunocomprometidos; preferencialmente microrganismos multidroga-resistentes; preferencialmente com identificação bioquímica e fenótipo de resistência descritos e cedidos pelos fornecedores; microrganismos estes preferencialmente dos gêneros *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Gardnerella*, *Candida* e leveduras relacionadas e/ou fungos filamentosos e/ou microrganismos relacionados

a doenças sexualmente transmissíveis e/ou microrganismos anaeróbios estritos e/ou microbactérias; utilizando métodos que possibilitem determinação de concentração inibitória mínima, concentração bactericida mínima e/ou fungicida mínima, preferencialmente por técnica de microdiluição em caldo; métodos para avaliação da interferência dos extratos brutos e/ou frações enriquecidas na resistência aos fármacos convencionais; preferencialmente metodologias aplicadas e validadas para teste de atividade modulatória antimicrobiana de produtos naturais; e métodos que avaliem o potencial sinérgico dos extratos brutos e/ou frações enriquecidas associados a fármacos convencionais, preferencialmente utilizando associações consideradas previamente sinérgicas e utilizando metodologias de avaliação de sinergismo que permitam obtenção de Índice de Concentração Inibitória Fracionada; bem como outros métodos de avaliação de atividade antimicrobiana, preferencialmente prevenção e/ou erradicação de biofilmes (incluindo testes anti-*quorum sensing*), curva de morte microbiana, testes para produção de fatores de virulência, testes genéticos e/ou testes para atividade antimicrobiana locais ou sistêmicos.

11) Processo para obtenção da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10, **caracterizado pela** produção dos sistemas dispersos (incluindo formulação base) constituída de: sistemas estabilizados por tensoativos não iônicos, preferencialmente ésteres de sorbitano e/ou ésteres de sorbitano etoxilados; sistemas estabilizados por derivados de acetato de vinila, preferencialmente álcool polivinílico; e sistemas estabilizados por derivados de celulose, preferencialmente hidroxipropilmetilcelulose; com fase oleosa composta por triglicerídeos, preferencialmente triglicerídeos de cadeia média; fase aquosa constituída de água ultrapurificada; ingrediente ativo extratos

brutos e/ou frações enriquecidas e/ou ativos não vegetais; e instrumento de dispersão de alto desempenho, preferencialmente dispersor do tipo ultraturrax e/ou homogeneizador ultrassônico e/ou homogeneizadores de alta pressão; tendo a faixa de concentração dos componentes do sistema definida através de diagramas pseudoternários, preferencialmente em proporções que variem de 1:9 a 9:1.

12) Processo para obtenção da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 e 11, **caracterizado pela** análise de eficiência de incorporação dos extratos brutos e/ou frações enriquecidas e/ou ativos não vegetais preferencialmente em forma de pós, preferencialmente secos por aspersão, preferencialmente utilizando sílica hidrofílica como adjuvante para secagem, em concentrações variando de 1 a 99%; selecionando-se sistemas dispersos obtidos em regiões de emulsão, preferencialmente emulsões; testando-se percentual de incorporação entre 1 e 99%; utilizando instrumento de dispersão de alto desempenho, preferencialmente dispersor do tipo ultraturrax e/ou homogeneizador ultrassônico e/ou homogeneizadores de alta pressão; e tempo de preparação entre 1 e 60 min; preferencialmente entre 5 e 15 min.

13) Processo para obtenção da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 e 12, **caracterizado pela** análise do perfil de estabilidade compreendendo estudos de pré-formulação, preferencialmente de estabilidade preliminar e acelerada; envolvendo parâmetros de análise macroscópica, análise microscópica, tamanho de gotícula; pH, potencial zeta, estabilidade frente à centrifugação, ciclo gelo-degelo, viscosidade, resposta térmica

preferencialmente 25 °C, 40 °C e 2-8 °C; bem como metodologias para determinação de condutividade elétrica, comportamento reológico, vida útil da formulação e estudo para fase de comercialização.

14) Processo para obtenção da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e 13, **caracterizado pela** etapa de avaliação do teor de ativos incorporados nas formulações obtidas, a ser realizada por métodos cromatográficos, preferencialmente por cromatografia de camada delgada de alta eficiência em equipamento semi-automatizado; em placas de sílica-gel, preferencialmente de 0,25 mm e sistema de eluição preferencialmente acetato de etila: metanol: água (50:6,75:5), utilizando padrões para compostos fenólicos, preferencialmente ácido elágico, ácido gálico, apigenina, diosmetina, hiperosídeo, kaempferol, miricitrina, punicalagina, rutina, quercetina, vitexina e isorhamnetina; com sistema revelador preferencialmente NEU e PEG; com captura e registro de imagens preferencialmente em equipamento fotodocumentador a luz visível e ultravioleta, a comprimento de onda entre 200 e 400 nm, preferencialmente de 254 e 366 nm.

15) Processo para obtenção da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 e 14, **caracterizado pela** etapa de avaliação do teor de ativos incorporados nas formulações obtidas, a ser realizada por métodos cromatográficos, preferencialmente cromatografia líquida de alta eficiência, preferencialmente de fase reversa, utilizando técnica hifenizada, preferencialmente em cromatógrafo equipado com detector de arranjo diodo, utilizando como fase estacionária coluna cromatográfica preferencialmente de

octadecilsilano tipo C18 e protegida preferencialmente por pré-coluna do mesmo material; fase móvel preferencialmente composta por água ultra-purificada e metanol acidificados com ácido trifluoroacético; volume de injeção entre 1 e 50 µL, preferencialmente 20 µL; fluxo de injeção entre 0,1 e 5 mL/min, preferencialmente entre 0,1-1 mL/min, utilizando amostras previamente filtradas, preferencialmente em filtros de 0,45 µm de porosidade e eluição preferencialmente do tipo gradiente, com tempo de análise variando de 0,1 a 60 min, preferencialmente 30 min; com padrões para compostos fenólicos, preferencialmente ácido gálico, ácido elágico, ácido cafeico, miricitrina, rutina, quercetina, catequina e punicalagina; com grau de pureza acima de 90%, preferencialmente acima de 95%; com comprimento de ondas de detecção variando entre 200 a 400 nm, preferencialmente de 210 a 350 nm.

16) Processo para obtenção da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 e 15, **caracterizado pela** quantificação de flavonoides nas formulações obtidas por espectrofotometria após diluição direta, com concentrações de amostras variando entre 0,1 a 5 mg/mL, preferencialmente entre 1 a 2 mg/mL em solventes orgânicos ou solução orgânico-aquosa, preferencialmente hidroetanólica a 50% (v/v); utilizando agente complexador, preferencialmente cloreto de alumínio de alumínio metanólico a 5% (p/v); em análise espectrofotométrica em região ultravioleta-visível, com comprimentos de onda entre 200 e 500 nm, preferencialmente entre 300 e 450 nm e padrões polifenólicos, preferencialmente rutina e quercetina; com teor de flavonoides expresso em g% do polifenol utilizado como padrão.

17) Processo para obtenção da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16, **caracterizado pela** quantificação de flavonoides nas formulações obtidas por espectrofotometria após hidrólise ácida, a ser analisada preferencialmente por espectrofotometria em ultravioleta-visível; com quantidade de amostra a ser hidrolisada variando entre 0,1 a 1000 mg, preferencialmente entre 50 e 500 mg; ser extraída por método exaustivo, preferencialmente por refluxo, utilizando solvente extrator orgânico, preferencialmente acetona; agente catalisador solução aquosa de metenamina (0,5% p/v) e agente hidrolisante ácido forte, preferencialmente ácido clorídrico; obtendo-se ao final da hidrólise concentrações de amostras variando entre 0,1 a 5 mg/mL, preferencialmente entre 1 a 2 mg/mL; utilizando agente complexador, preferencialmente cloreto de alumínio metanólico a 5% (p/v); comprimentos de onda entre 200 e 500 nm, preferencialmente entre 300 e 450 nm e padrões polifenólicos, preferencialmente rutina e quercetina; com teor de flavonoides expresso em g% do polifenol utilizado como padrão.

18) Processo para obtenção da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 e 17, **caracterizado pela** análise de atividade antioxidante *in vitro* das formulações obtidas, preferencialmente para remoção de radicais livres DPPH[•] (2,2-difenil-1-picrilhidrazil) e ABTS^{•+}; utilizando na análise de DPPH[•] concentrações de amostras variando entre 1 a 1000 µg/mL, preferencialmente entre 2,5 e 250 µg/mL; controle positivo para atividade antioxidante de natureza lipofílica, preferencialmente

hidroxitolueno butilado (BHT) e potencial antioxidante estimado por análise espectrofotométrica em comprimento de onda variando de 500 a 520 nm, preferencialmente a 517 nm; para análise da capacidade redutora do radical ABTS^{•+}, utilizar agente oxidante para preparação do radical ABTS^{•+}, preferencialmente persulfato de potássio; concentrações de amostras variando entre 1 a 2000 µg/mL, preferencialmente entre 100 e 1000 µg/mL; controle positivo para atividade antioxidante de natureza hidrofílica, preferencialmente trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromo-2-carboxílico) e potencial antioxidante estimado por análise espectrofotométrica em comprimento de onda variando de 700 a 750 nm, preferencialmente a 734 nm; e podendo incluir metodologias de avaliação de atividade antioxidante do tipo co-oxidação do β-caroteno/ácido linoleico; ensaio fluorimétrico (Sequestro do peróxido de hidrogênio (H₂O₂), Sequestro do radical peroxil - Método ORAC, Sequestro de radical superóxido - xantina oxidase, Sequestro do radical hidroxil - método 2: deoxirribose, Sequestro do ácido hipocloroso e/ou técnicas eletroquímicas).

19) Processo para obtenção da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 e 18, **caracterizado pela** análise de atividade antimicrobiana *in vitro* nas formulações obtidas e fármacos convencionais, consistindo na detecção preferencialmente dos microrganismos de interesse clínico, preferencialmente hospitalares; relacionados a infecções cutâneas e/ou subcutâneas e/ou de tecidos moles e/ou sistêmicas de pacientes imunocompetentes e/ou imunocomprometidos; preferencialmente microrganismos multidroga-resistentes; preferencialmente com identificação bioquímica e fenótipo de resistência descritos e cedidos pelos fornecedores; microrganismos estes preferencialmente dos gêneros

Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus, Bacillus, Escherichia, Enterobacter, Serratia, Klebsiella, Pseudomonas, Acinetobacter, Citrobacter, Proteus, Morganella, Providencia, Salmonella, Shigella, Gardnerella, Candida e leveduras relacionadas e/ou fungos filamentosos e/ou microrganismos relacionados a doenças sexualmente transmissíveis e/ou microrganismos anaeróbios estritos e/ou micobactérias; utilizando métodos que possibilitem determinação de concentração inibitória mínima, concentração bactericida mínima e/ou fungicida mínima, preferencialmente por técnica de microdiluição em caldo; métodos para avaliação da interferência dos extratos brutos e/ou frações enriquecidas na resistência aos fármacos convencionais; preferencialmente metodologias aplicadas e validadas para teste de atividade modulatória antimicrobiana de produtos naturais; e métodos que avaliem o potencial sinérgico dos extratos brutos e/ou frações enriquecidas associados a fármacos convencionais, preferencialmente utilizando associações consideradas previamente sinérgicas e utilizando metodologias de avaliação de sinergismo que permitam obtenção de Índice de Concentração Inibitória Fracionada; bem como outros métodos de avaliação de atividade antimicrobiana, preferencialmente prevenção e/ou erradicação de biofilmes (incluindo testes anti-*quorum sensing*), curva de morte microbiana, testes para produção de fatores de virulência, testes genéticos e/ou testes para atividade antimicrobiana locais ou sistêmicos.

20) Composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada por** ser apresentado em formas farmacêuticas tais como: comprimidos, comprimidos mucoadesivos, comprimidos orodispersíveis, cápsulas, cápsulas gelatinosas, supositórios, enemas, drágeas, óvulos, pílulas, pós, inalantes, grânulos, sachês, xaropes, pastilhas, gomas de

mascar, tinturas, colutórios, soluções, soluções bifásicas, soluções trifásicas, soluções micelares, duchas vaginais, suspensões, suspensões lipossomais, nanolipossomos, nanopartículas, dispersões coloidais ou coloides, microemulsões e/ou nanoemulsões do tipo óleo-em-água, água-em-óleo e/ou múltiplas, sprays, aerossóis, espumas, mousses, óleos, ceras, pastas, unguentos, pomadas, pomada em orabase, loções, cremes, géis, hidrogéis, compressas, filmes, películas, emplastos, cataplasmas, adesivos dérmicos, adesivos transdérmicos, sabonetes, lavagens líquidas de limpeza e barras sólidas, xampus e/ou condicionadores de cabelo, cremes de barbear, máscaras faciais e/ou máscaras de pele, fixadores de cabelo, maquiagem (tais como pós, pós compactos, loções, bases, bastões, lápis, ceras), lenços secos, lenços umedecidos, preparações para desinfecção de superfícies, hidróxido duplo lamelares, pellets, ciclodextrinas, complexos de inclusão, complexação com polímeros, biopolímeros (preferencialmente, PLGA), copolímeros, polissacarídeos (preferencialmente quitosana), argilominerais (preferencialmente montmorilonita, sepiolita, haloisita, caulinita, laponita, hectorita, bentonita, beidelita, saponita), estruturas unilamelares ou multilamelares, formas biodegradáveis, formas farmacêuticas estéreis e/ou outras formas farmacêuticas aceitáveis.

21) Composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada por** ser constituída de compostos fenólicos do tipo fenóis simples, quinonas, benzoquinonas, antraquinonas, ácidos fenólicos, acetofenonas e ácidos fenilacéticos, fenilpropanoides: ácidos cinâmicos e compostos análogos, fenilpropenos, cumarinas, isocumarinas e cromonas, naftoquinonas, xantonas, estilbenos, antocianinas, chalconas, auronas, flavonoides e isoflavonoides, lignanas, neoglignanas, biflavonoides, melaninas vegetais, ligninas, taninos hidrolisáveis, taninos

condensados, florotaninos e flobataninos, obtidos isoladamente ou juntos após o processo de enriquecimento.

22) Composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada pelos** ativos não vegetais convencionais serem preferencialmente antibacterianos e/ou antifúngicos e/ou antiinflamatórios e/ou analgésicos e/ou fotoprotetores e/ou enzimas e/ou vitaminas e/ou peptídeos e/ou antibióticos.

23) Composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada por** utilizar íons de ouro, prata, bismuto, magnésio, manganês, platina, cobre, níquel, ferro, alumínio, molibdênio, cálcio, zinco, cádmio, crômio, vanádio, paládio, nióbio, grafeno ou íons metálicos, juntos ou isoladamente em quaisquer proporções, sendo os íons citados, preferencialmente, estanho e zinco como ativos associados à composição.

24) Composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada pela** associação com gomas (preferencialmente, goma do cajueiro e/ou goma karaya e/ou goma arábica e/ou goma do chichá e/ou goma xantana e/ou goma do cajueiro e/ou goma de mandioca/tapioca).

25) Composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada pela** associação com carboximetilcelulose e/ou adsorventes (preferencialmente, carvão ativado) e/ou carboxietilcelulose como excipientes.

26) Composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada por** poder ser associada a agentes fotoprotetores para inibir as radiações UVA e UVB, despigmentantes (quinonas, preferencialmente co-enzima q10, hidroquinona, vitamina C, extrato de uva-ursi e ácido kójico) e bioestimuladores de colágeno (incluindo ácido hialurônico, ácido poli-L-láctico e a hidroxiapatita de cálcio), isoladamente ou juntos.

27) Composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada por** ser constituída de ativos vegetais e não vegetais poderem ser incorporados em nanopartículas, com eficiência de encapsulação entre 50% e 99%.

28) Composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 5, 6, 7, 8, 14, 15, 16 e 17, **caracterizada por** possuir como resultado de quantificação de flavonoides (preferencialmente obtidos de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum*), preferencialmente entre 0,5 a 50% para extratos brutos, preferencialmente de 0,5 a 20% para frações hexânicas, preferencialmente de 0,5 a 20% para frações aquosa residual e entre 5 a 99% para frações acetato de etila.

29) Composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 9 e 18, **caracterizada por** possuir como resultado de atividade antioxidante *in vitro* de extratos brutos/frações (preferencialmente obtidos de C

Cinnamomum verum, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum*) para remoção do radical DPPH• acima de 10% em concentração de 2,5 µg/mL para extratos brutos e acima de 70% na mesma concentração para frações enriquecidas; e para remoção do radical ABTS•+ , expressos em Capacidade Antioxidante Equivalentes Trolox (CAET) acima de 50 µM ET/g para extratos brutos e acima de 70 µM ET/g na mesma concentração para frações enriquecidas.

30) Composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 10 e 19, **caracterizada por** possuir como resultado de teste Concentração Bactericida/Fungicida Mínima até quatro vezes maior do que o valor de Concentração Inibitória Mínima, preferencialmente com valor de Concentração Inibitória Mínima não superior a 500 µg/mL; associações extratos brutos/frações e/ou fármacos convencionais com resultado sinérgico em testes para atividade modulatória e valor de Índice de Concentração Inibitória Fracionada menor ou igual a 0,5.

31) Composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1 e 13, **caracterizada por** consistir em sistemas dispersos com tamanho de gotículas na faixa de emulsões, preferencialmente de 1 a 10 µm, com teor de incorporação na faixa de 0,5 a 99% de ativos; apresentando resultados de estabilidade preliminar e acelerada aceitáveis e compatíveis com seus parâmetros iniciais de análise macroscópica, microscópica, tamanho de gotícula, pH, potencial zeta, estabilidade frente à centrifugação, ciclo gelo-degelo, viscosidade e resposta térmica a 25 °C, 40 °C e 2-8 °C.

32) Composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com

ativos não vegetais convencionais, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada por** utilizar uma taxa eficaz para manter a liberação de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente ativo.

33) Uso da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado por** ter atividade antibacteriana, bactericida, antifúngica, fungicida, antimicobacteriana, micobactericida, antiséptica, antiviral, virucida, acaricida, antiparasitária, vermífuga, adstringente, cicatricial, antioxidante, fotoprotetora, anti-acne, rejuvenescedora, hipopigmentadora, antitártaro, anti-cárie, anti sangramento gengival, anti-halitose, anti-agregante plaquetária, protetora vascular, antialérgica, antirreumática, anti-inflamatória, antieritema, antipruriginosa, antimialgia, antifibromialgia, diurética, carminativa, hipotensora, hipoglicemiante, hipocolesterolemiante, imunomodulatória, antitumoral, anti-estrogênica, pró-testosterona, espermatogênica, antidepressiva, antipsicótica, calmante, anti-demência, neuroprotetora e/ou de complemento alimentar.

34) Uso da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1 e 33, **caracterizado pelo** tratamento de micoses profundas/sistêmicas, tais como: Coccidioidomicose, Criptococose, Histoplasmose e Paracoccidioidomicose.

35) Uso da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 33 e 34, **caracterizado por** possuir aplicação tópica, enteral, parenteral; incluindo cutânea, dérmica, intradérmica, transdérmica, subcutânea, intramuscular, intravenosa, oral, bucal,

vaginal, nasal, ungueal, inalatória, pulmonar, gastrointestinal, sublingual, retal, oftálmica, otológica, gônada sexual masculina, "couro cabeludo" (tecido de revestimento do crânio), em lesões de etiologias diversas e administração em cavidades corpóreas, isoladamente ou juntos.

36) Uso da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 33, 34 e 35, **caracterizado por** tratamento de doenças como infecções bacterianas locais e/ou sistêmicas (incluindo por bactérias multidroga-resistentes), infecções por micobactérias locais e/ou sistêmicas (incluindo *Mycobacterium tuberculosis*), infecções fúngicas locais e/ou sistêmicas e/ou outras doenças fúngicas provocadas pela ação preferencialmente de *Trichophyton spp*, *Microsporum spp*, *Epidermophyton spp*), infecções virais (incluindo herpes simples, varicela zoster e vírus da imunodeficiência humana), infecções causadas por parasitas unicelulares e pluricelulares, dermatites (preferencialmente, dermatite seborreica), doenças inflamatórias locais ou sistêmicas (incluindo otite, inflamação pélvica, meningite, conjuntivite, rinite, sinusite, faringite, tonsilite, cistite, mastite, estomatite, gastrite, colite, celulite, vulvovaginites e doenças ginecológicas relacionadas), psoríase, lúpus, foliculite, pitiríase, prevenção ou tratamento de queda de cabelo, canície, doenças periodontais, prevenção e tratamento de gengivite, prevenção e tratamento de cárie, cólicas, espasmos gastrintestinais, Glaucoma, Miastenia gravis, insuficiência renal, leucorreia, otorragia, hemorroidas, sangramentos diversos (incluindo melena, epistaxe, metrorragia e metrostaxis), menorragia, tratamento de doenças renais e doenças do pâncreas, eritema, rugas, melanoma, diarreia, lúpus, quelóide, cefaleia, doença de Behcet, obesidade, verrugas, psoríase, vitiligo, doença de Lung, doenças do fígado, tratamentos imunológicos

(incluindo alergias), úlceras, neoplasias (preferencialmente, câncer de próstata), tratamento de Alzheimer e/ou doenças neurodegenerativas, analgesia periférica e central, isoladamente ou juntos.

37) Uso da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 22, 33 e 36, **caracterizado pelo** fato das inflamações, serem do tipo: adesiva, alérgica, atrófica ou esclerosante, catarral, crupal, eritematosa, estênica, fibrinosa, granulomatosa, hiperplásica ou hipertrófica, intersticial, necrótica, inflamação parenquimatosa, proliferativa, purulenta ou supurativa, reativa, reumática, serosa, térmica, tóxica, traumática, ou ainda, síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

38) Uso da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 33, 34, 35, 36 e 37, **caracterizado por** possuir aplicações farmacológicas, fitoterápicas, nutracêuticas, cosméticas e/ou cosmecêuticas.

39) Uso da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 33, 34, 35, 36, 37 e 38, **caracterizado por** ser utilizado parcialmente ou integralmente como cosmético ou cosmecêutico, creme dental, enxaguante bucal, cosmético a ser aplicado em pele ou cabelo (tais como, cosméticos do tipo shampoo e condicionador, pomadas, géis, óleos e cremes), maquiagem, esmaltes e demais produtos ungueais, sprays micelares, tônicos (faciais, corporais e capilares), desodorantes, hidratantes, esfoliantes, sabonetes, máscaras, demaquilantes, creme depilatório, isoladamente ou juntos.

40) Uso da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 38 e 39, **caracterizado pelo** hidratante destinar-se ao corpo, lábios, face, braços e pernas e utilizar outros compostos orgânicos.

41) Uso da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo as Reivindicações 1, 38 e 39, **caracterizada pelo** protetor solar ser para o corpo, lábios, face, braços e pernas e utilizar outros compostos orgânicos.

42) Uso da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 38 e 39, **caracterizado pelo** creme dental possuir flúor e/ou compostos flavorizantes.

43) Uso da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com as Reivindicações 1, 38 e 39, **caracterizado pelo** creme dental possuir atividade antitártaro, antiplacas bacterianas, anti-halitose.

44) Uso da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado por** em qualquer proporção ou combinado com outros produtos naturais ou sintéticos, ser aplicável em composições como estabilizantes e/ou excipientes farmacêuticos.

45) Uso da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com a Reivindicação 1,

caracterizado por ser aplicável em composições para tratamento quimioterápico.

46) Uso da composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado por** ser indicado para uso humano e/ou animal.

Figura 1

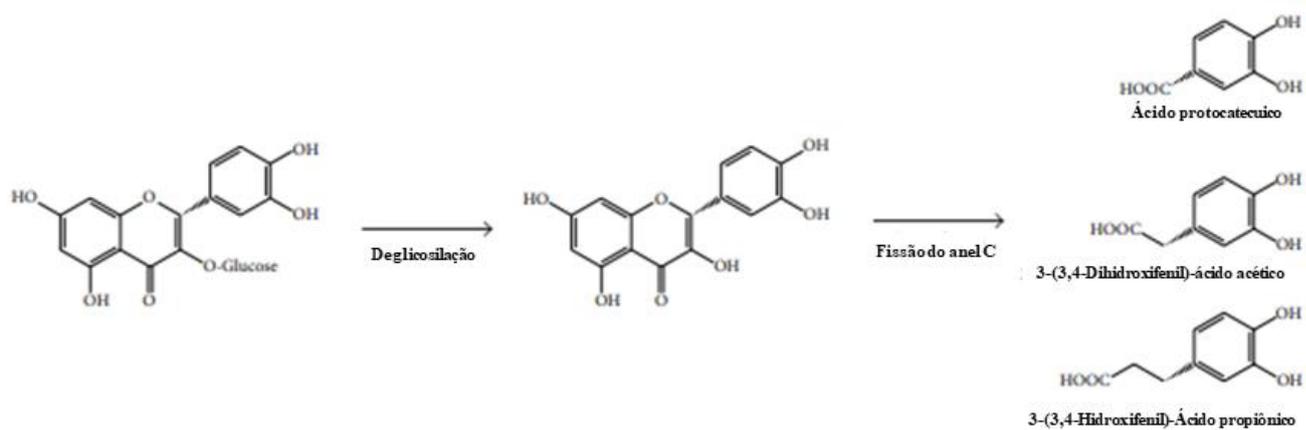


Figura 2

Amostras	%Rendimento (g/g)	TFT (UV-Vis) - %m/m			Taninos Hidrolisáveis	Marcadores (CLAE) - %m/m			
		DD		HA		Taninos Condensados	Flavonoides	Derivados Cinâmicos	
		Q	R	Q					
<i>C, verum</i>	EB	15,14 ± 1,25	2,66 ± 0,005	6,14 ± 0,005	3,04 ± 0,001	-	1,11 ± 0,005 ^a	1,29 ± 0,003 ^b	-
	FAE	4,13 ± 0,32	4,82 ± 0,001	11,13 ± 0,01	8,94 ± 0,02	-	3,53 ± 0,001 ^a	3,53 ± 0,02 ^b	-
	FH	18,47 ± 0,40	4,66 ± 0,01	10,76 ± 0,01	6,88 ± 0,02	-	1,13 ± 0,01 ^a	0,63 ± 0,001 ^b	-
	FAq	85,73 ± 0,25	1,30 ± 0,001	3,02 ± 0,01	1,15 ± 0,01	-	ND	1,05 ± 0,002 ^b	-
<i>E, uniflora</i>	EB	21,80 ± 1,52	4,71 ± 0,004	10,88 ± 0,004	3,021 ± 0,02	0,26 ± 0,002 ^c /0,80 ± 0,01 ^d	-	0,88 ± 0,001 ^e	3,57 ± 0,002 ^f
	FAE	13,83 ± 0,07	12,13 ± 0,01	28,00 ± 0,005	11,93 ± 0,007	0,63 ± 0,02 ^c /1,59 ± 0,01 ^d	-	4,58 ± 0,02 ^e	3,82 ± 0,01 ^f
	FH	24,45 ± 0,08	5,11 ± 0,03	11,81 ± 0,01	4,78 ± 0,02	0,27 ± 0,001 ^c /0,19 ± 0,02 ^d	-	1,12 ± 0,001 ^e	3,52 ± 0,004 ^f
	FAq	80,59 ± 0,51	2,63 ± 0,01	6,07 ± 0,004	1,77 ± 0,01	0,12 ± 0,002 ^c /ND	-	0,24 ± 0,003 ^e	3,54 ± 0,016 ^f
<i>P, granatum</i>	EB	31,15 ± 0,29	4,48 ± 0,02	10,36 ± 0,006	4,50 ± 0,009	0,83 ± 0,001 ^c	-	2,79 ± 0,001 ^b	-
	FAE	33,21 ± 0,25	7,62 ± 0,03	17,60 ± 0,003	9,36 ± 0,01	0,40 ± 0,005 ^c	-	5,02 ± 0,05 ^b	-
	FH	0,76 ± 0,33	4,47 ± 0,02	10,33 ± 0,02	3,71 ± 0,01	0,60 ± 0,013 ^c	-	2,04 ± 0,002 ^b	-
	FAq	59,72 ± 0,11,	3,66 ± 0,01	8,46 ± 0,008	4,44 ± 0,01	0,64 ± 0,002 ^c	-	0,95 ± 0,01 ^b	-

Figura 3

Amostras	Capacidade Antioxidante Equivalente ao Trolox ($\mu\text{M TE/g extrato}$)			
	EB	FH	FAE	FAq
CV	55,59 \pm 0,001	52,96 \pm 0,005	73,24 \pm 0,002	25,43 \pm 0,002
EU	76,74 \pm 0,003	65,05 \pm 0,001	78,45 \pm 0,001	64,06 \pm 0,004
PG	68,62 \pm 0,001	67,00 \pm 0,004	68,99 \pm 0,003	27,52 \pm 0,003

Figura 4

Cepas	Origem	Concentração Inibitória Mínima/Concentração Bactericida Mínima (µg/mL)												AMP	AZI	CIP	GEN	Resistência
		<i>C. verum</i>				<i>E. uniflora</i>				<i>P. granatum</i>								
		EB	FH	FAE	FAq	EB	FH	FAE	FAq	EB	FH	FAE	FAq					
<i>B. megaterium</i> UFPEDA462	ND	* / ND	* / ND	* / ND	* / ND	1000 / >1000	* / ND	500 / 1000	1000 / >1000	1000 / >1000	1000 / >1000	125 / 500	1000 / >1000	128 / 256	32 / 64	64 / 128	16 / 32	AMP; ERI; CIP; GEN; TET; CAZ; OXA; CXM, CTX
<i>E. faecalis</i> UFPEDA620	Hemocultura	500 / 1000	1000 / >1000	125 / 250	250 / 1000	125 / 250	250 / 500	15,62 / 31,25	125 / 250	125 / 500	125 / 500	7,81 / 31,25	31,25 / 64,5	256 / 512	128 / 256	256 / 512	128 / 256	AMP; CAZ; CIP; CTX; CXM; TET
<i>S. agalactiae</i> MHR059VS	Secreção vaginal	* / ND	* / ND	31,25 / 62,5	* / ND	125 / 250	250 / 500	7,81 / 15,62	62,5 / 125	15,62 / 31,25	62,5 / 250	7,81 / 15,62	125 / 250	0,12 / 0,24	0,12 / 0,24	0,12 / 0,24	0,12 / 0,24	Nenhum ATB
<i>S. aureus</i> UFPEDA02 ^A	ATCC 25293	250 / 500	250 / 1000	125 / 250	250 / 500	125 / 250	250 / 500	62,5 / 125	125 / 250	125 / 250	250 / 500	62,5 / 125	125 / 250	3,12 / 6,24	0,39 / 0,78	3,12 / 6,24	0,39 / 0,78	Cepa controle
<i>S. epidermidis</i> MHR073HC ^B	Hemocultura	* / ND	* / ND	250 / 1000	* / ND	500 / 1000	1000 / >1000	7,81 / 15,62	250 / 500	125 / 250	500 / 1000	7,81 / 15,62	250 / 500	512 / 1024	128 / 256	128 / 256	64 / 128	AMP; AZI; CLIN; ERI; PEN; PTZ
<i>S. pyogenes</i> UFPEDA	ATCC 16642	250 / 500	250 / 500	250 / 500	250 / 500	250 / 500	250 / 500	125 / 250	250 / 500	125 / 250	250 / 500	125 / 250	250 / 500	3,12 / 6,24	3,12 / 6,24	3,12 / 6,24	3,12 / 6,24	Cepa controle
<i>S. saprophyticus</i> UFPEDA833	Urocultura	1000 / >1000	* / ND	500 / 1000	1000 / >1000	500 / 1000	1000 / >1000	125 / 250	500 / 1000	500 / 1000	1000 / >1000	500 / 1000	1000 / >1000	32 / 64	0,39 / 0,78	16 / 32	16 / 32	AMP; TET

Figura 5

Cepas	Origem	Concentração Inibitória Mínima/Concentração Bactericida Mínima (µg/mL)												AMP	AZI	CIP	GEN	Resistência
		<i>C. verum</i>				<i>E. uniflora</i>				<i>P. granatum</i>								
		CE	HF	FAE	FAq	CE	HF	FAE	FAq	CE	HF	FAE	FAq					
<i>E. aerogenes</i> MHR062UC	Urocultura	1000 / >1000	* / ND	500 / 1000	1000 / >1000	62,5 / 125	250 / 500	62,5 / 125	125 / 250	250 / 500	1000 / >1000	125 / 250	500 / 1000	64 / 128	-	32 / 64	16 / 32	AMC; AMP; CEF; CIP; LEV; NIT; SXT
<i>E. coli</i> MHR001UC	Urocultura	* / ND	* / ND	500 / 1000	* / ND	1000 / >1000	* / ND	125 / 250	1000 / >1000	125 / 250	250 / 500	125 / 250	250 / 500	32 / 64	-	32 / 64	16 / 32	AMP; CEF; CIP; LEV; SXT
<i>E. coli</i> MHR044UC _c	Urocultura	* / ND	* / ND	500 / 1000	1000 / >1000	250 / 500	500 / 1000	125 / 250	500 / 1000	250 / 500	500 / 1000	125 / 250	250 / 500	> 1024 / ND	-	256 / 128	128 / 64	AMC; AMP; CAZ; CEF; CIP; FEP; LEV; SXT
<i>E. coli</i> UFPEA224	ATCC 25922	1000 / 1000	* / ND	500 / 1000	500 / 1000	125 / 250	500 / 1000	15,62 / 31,25	62,5 / 125	125 / 250	500 / 1000	15,62 / 31,25	62,5 / 125	0,39 / 0,78	-	0,39 / 0,78	0,39 / 0,78	Cepa controle
<i>K. pneumoniae</i> MHR180PC	Ponta de cateter	* / ND	* / ND	* / ND	* / ND	1000 / >1000	* / ND	500 / 1000	* / ND	1000 / >1000	500 / 1000	250 / 500	* / ND	1024 / >1024	-	512 / 256	512 / 256	AMC; AMP; CAZ; CEF; CFO; CIP; CRO; CST; CXM; ERT; FEP; GEN; IMI; LEV; NIT; PTZ; SXT
<i>K. pneumoniae</i> MHR098UC _d	Urocultura	* / ND	* / ND	1000 / >1000	* / ND	1000 / >1000	1000 / >1000	125 / 250	250 / 500	500 / 1000	1000 / >1000	125 / 250	1000 / >1000	512 / 256	-	256 / 512	256 / 512	AMC; AMP; CAZ; CEF; CFO; CIP; CRO; CXM; ERT; GEN; LEV; NIT; PTZ; SXT
<i>K. pneumoniae</i> MHR180UC _d	Urocultura	* / ND	* / ND	1000 / >1000	* / ND	1000 / >1000	* / ND	250 / 500	* / ND	500 / 1000	1000 / >1000	250 / 500	1000 / >1000	1024 / >1024	-	512 / 256	512 / 256	AMC; AMP; CAZ; CEF; CFO; CIP; CRO; CST; CXM; ERT; FEP; GEN; IMI; LEV; NIT; PTZ; SXT

Página 6 de 25
(Figura 5 - continuação)

<i>K, pneumoniae</i> UFPEDA396	ND	* / ND	* / ND	* / ND	* / ND	1000 / >1000	* / ND	500 / 1000	* / ND	1000 / >1000	500 / 1000	250 / 500	* / ND	128 / 256	-	32 / 64	32 / 64	AMP; CAZ CEF; CIP; CTX; CXM, TET
<i>P, aeruginosa</i> MHR173SN	Secreção nasal	1000 / >1000	1000 / >1000	500 / 1000	500 / 1000	500 / 1000	1000 / >1000	250 / 500	250 / 500	500 / 1000	500 / 1000	250 / 500	500 / 1000	-	-	0,39 / 0,78	0,39 / 0,78	Nenhum
<i>P, aeruginosa</i> MHR169TA _B	Aspirado traqueal	* / ND	* / ND	1000 / >1000	* / ND	500 / 1000	* / ND	500 / 1000	1000 / >1000	1000 / >1000	1000 / >1000	500 / 1000	* / ND	-	-	>1024 / ND	>1024 / ND	AMI; AZT; CAZ; CIP; FEP; GEN; LEV; PTZ
<i>P, aeruginosa</i> MHR001UC _B	Urocultura	* / ND	* / ND	500 / 1000	500 / 1000	500 / 1000	500 / 1000	250 / 500	250 / 500	500 / 1000	500 / 1000	250 / 500	1000 / >1000	-	-	512 / 256	512 / 256	AMI; AZT; FEP; CAZ; CIP; LEV; PTZ
<i>P, aeruginosa</i> UFPEDA416	ATCC 27853	1000 / >1000	1000 / >1000	500 / 1000	500 / 1000	500 / 1000	1000 / >1000	250 / 500	250 / 500	500 / 1000	500 / 1000	250 / 500	500 / 1000	-	-	0,39 / 0,78	0,39 / 0,78	Cepa controle
<i>S, enteritidis</i> UFPEDA414	Úlcera	* / ND	* / ND	1000 / >1000	* / ND	1000 / >1000	* / ND	500 / 1000	* / ND	1000 / >1000	* / ND	500 / 1000	* / ND	64 / 128	-	64 / 128	64 / 128	AMP; CAZ, CEF; CIP; CTX; CXM
<i>S, marcescens</i> MHR172TA	Aspirado traqueal	500 / 1000	250 / 500	125 / 250	250 / 500	31,25 / 62,5	62,5 / 125	15,62 / 31,25	31,25 / 62,5	125 / 250	125 / 250	15,62 / 31,25	31,25 / 62,5	128 / 256	-	64 / 128	64 / 128	AMC; AMI; AMP; CAZ; CEF; CFO; CIP; CRO; CXM; FEP; LEV; NIT; PTZ; SXT
<i>S, marcescens</i> UFPEDA352	ND	250 / 500	125 / 250	62,5 / 125	125 / 250	31,25 / 62,5	31,25 / 62,5	7,81	15,62 / 31,25	62,5 / 125	125 / 250	7,81	31,25 / 62,5	32 / 64	-	16 / 32	16 / 32	AMP; CIP; CEF; CTX; CXM; ERI; GEN

Figura 6

Cepas	CIM individual ($\mu\text{g/mL}$)	CIM Combinada ($\mu\text{g/mL}$)			% CIM Reduzido			Interpretação
		CV	EU	PG	CV	EU	PG	
<i>S. epidermidis</i>	AMP 512	250	125	125	51,2	75,6	75,6	sinergismo
MHR073HC	AZI 128	*	*	*	-	-	-	antagonismo
<i>E. coli</i>	CIP 256	250	250	250	0	0	0	Inerte
MHR044UC	GEN 128	*	*	*	-	-	-	antagonismo
<i>K. pneumoniae</i>	CIP 256	62,5	62,5	125	75,6	75,6	51,2	sinergismo
MHR098UC	GEN 256	250	250	250	0	0	0	inerte
<i>P. aeruginosa</i>	CIP >1024	62,5	31,2	31,2	100	>100	>100	sinergismo
MHR169TA	GEN >1024	500	500	500	51,2	51,2	51,2	sinergismo
<i>S. enteritidis</i>	AMP 64	*	*	*	-	-	-	antagonismo
UFPEDA414	GEN 64	62,5	31,2	31,2	2,3	51,3	51,3	sinergismo

Figura 7

Cepas	ATB CIM ($\mu\text{g/mL}$)		FAE CIM ($\mu\text{g/mL}$)			CIM Combinada ($\mu\text{g/mL}$) ATB/FAE			FICI Individual ATB/ FAE			FICI (ATB + FAE)		
			CV	EU	PG	CV	EU	PG	CV	EU	PG	CV	EU	PG
<i>S. epidermidis</i> MHR073HC K.	AMP	512	250	7,81	7,81	0,98/31,25	0,98/ 0,98	1,95/0,98	0,002/0,125	0,002/0,125	0,004/0,125	0,127	0,127	0,129
<i>pneumoniae</i> MHR098UC	CIP	256	1000	125	125	31,25/31,25	15,62/7,81	15,62/7,81	0,122/0,031	0,061/0,063	0,061/0,063	0,153	0,124	0,124
<i>P. aeruginosa</i> MHR169TA	CIP	>1024	1000	500	500	31,25/7,81	15,62/7,81	15,62/7,81	0,031/0,008	0,015/0,016	0,015/0,016	0,039	0,031	0,031
	GEN	>1024	1000	500	500	125/31,25	31,25/15,62	62,5/31,25	0,122/0,031	0,031/0,031	0,061/0,062	0,153	0,062	0,123
<i>S. enteritidis</i> UFPEDA414	GEN	64	1000	500	500	31,25/62,5	15,62/31,25	15,62/31,25	0,488/0,063	0,244/0,063	0,244/0,063	0,551	0,307	0,307

Figura 8

Emulsão	Tamanho de gotícula (μm)	Potencial Zeta (mV)	pH	Estabilidade (Força g máx)
CV EB 15% A – 5%	22,90 \pm 0,04	- 29,3 \pm 0,95	4,87 \pm 0,02	1597,44
EU EB 15% A – 5%	13,22 \pm 0,02	- 42,6 \pm 1,70	4,35 \pm 0,01	1597,44
PG EB 15% A – 15%	15,21 \pm 0,02	- 39,7 \pm 1,80	4,69 \pm 0,02	1597,44
CV FAE 15% A – 5%	13,03 \pm 0,02	- 34,6 \pm 0,75	5,67 \pm 0,01	1597,44
EU FAE 15% A – 5%	12,83 \pm 0,01	- 43,20 \pm 0,90	4,08 \pm 0,01	1597,44
PG FAE 15% A – 15%	12,44 \pm 0,04	- 31,10 \pm 0,90	4,40 \pm 0,02	1597,44

Figura 9

Estabilizante	Emulsão	Índice de Cremagem (a 2700 rpm)	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)	Potencial Zeta (mV)	Viscosidade (cSt)	Índice de Cremagem	Macroscopia
T20S80	CV 15AC UT	S	0,48 ± 0,16	16,21 ± 1,96	41,83 ± 0,51	-29,3 ± 0,95	1,42 ± 0,03	15%	He, B
	EU 15AC UT	20%	2,47 ± 0,08	8,25 ± 0,10	16,56 ± 0,21	-42,6 ± 1,70	1,55 ± 0,09	20%	He, V
	PG 15AA UT	20%	2,63 ± 0,15	8,13 ± 0,21	16,32 ± 0,10	-39,7 ± 1,80	1,56 ± 0,06	20%	He, M
	CV 15AC US	0%	0,09 ± 0,02	0,23 ± 0,01	0,96 ± 0,01	-16,9 ± 0,41	1,90 ± 0,14	0%	Ho, B
	EU 15AC US	0%	0,08 ± 0,04	0,22 ± 0,01	0,88 ± 0,03	-26,9 ± 0,30	1,70 ± 0,16	0%	Ho, A
	PG 15AA US	0%	0,08 ± 0,08	0,20 ± 0,01	0,87 ± 0,02	-35,3 ± 0,46	1,91 ± 0,02	0%	Ho, A
PE - HPMC 5%	CV 15AC UT	20%	3,62 ± 0,17	21,57 ± 0,51	43,53 ± 0,22	-16,6 ± 0,28	1,56 ± 0,17	15%	He, B
	EU 15AC UT	20%	4,70 ± 0,10	13,86 ± 0,21	30,91 ± 0,10	-27,3 ± 3,36	1,78 ± 0,08	20%	He, V*
	PG 15AA UT	30%	4,26 ± 0,17	12,99 ± 0,12	36,10 ± 0,20	-27,1 ± 0,86	1,83 ± 0,07	15%	He, M*
	CV 15AC US	0%	0,21 ± 0,08	1,20 ± 0,29	3,04 ± 0,10	-11,9 ± 0,29	2,00 ± 0,07	0%	Ho, B
	EU 15AC US	0%	0,15 ± 0,01	1,03 ± 0,02	2,70 ± 0,02	-30,4 ± 0,49	2,07 ± 0,26	0%	Ho, A
	PG 15AA US	0%	0,19 ± 0,10	1,59 ± 0,01	4,61 ± 0,04	-27,2 ± 0,49	2,13 ± 0,17	0%	Ho, A*
PE - PVA 5 %	CV 15AC UT	20%	4,55 ± 0,51	12,66 ± 0,38	37,54 ± 1,96	-25,8 ± 0,36	1,70 ± 0,08	15%	He, B
	EU 15AC UT	15%	2,70 ± 0,21	7,69 ± 0,19	23,48 ± 0,21	-40,0 ± 0,79	2,01 ± 0,13	15%	He, V
	PG 15AA UT	30%	2,71 ± 0,22	7,46 ± 0,51	17,98 ± 0,76	-34,6 ± 0,33	2,04 ± 0,02	15%	He, M
	CV 15AC US	0%	0,14 ± 0,02	0,46 ± 0,04	1,19 ± 0,02	-26,2 ± 0,61	2,09 ± 0,06	0%	Ho, B
	EU 15AC US	0%	0,16 ± 0,02	0,51 ± 0,01	1,26 ± 0,02	-34,0 ± 0,42	2,17 ± 0,16	0%	Ho, A
	PG 15AA US	0%	0,35 ± 0,15	4,60 ± 0,37	18,94 ± 0,10	-33,6 ± 0,22	2,29 ± 0,02	0%	Ho, A

Figura 10

Estabilizante	Emulsão	Cremagem (7 dias)	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7
T20S80	CV 15AC UT	S	S	S	S	S	S	S	S
	EU 15AC UT	S	He, V	S	S	S	S	S	S
	PG 15AA UT	0%	He, M	S	S	S	S	S	S
	CV 15AC US	0%	Ho, B						
	EU 15AC US	0%	Ho, A	Ho, A*	Ho, A*				
	PG 15AA US	0%	Ho, A	Ho, A	Ho, A*				
PE - HPMC 5%	CV 15AC UT	17,1%	He, B	He, B	He, B	He, B*	He, B*	He, B*	He, B*
	EU 15AC UT	S	He, V	S	S	S	S	S	S
	PG 15AA UT	S	He, M	S	S	S	S	S	S
	CV 15AC US	14,3%	Ho, B	Ho, B	Ho, B*				
	EU 15AC US	0%	Ho, A	He, A	Ho, A*				
	PG 15AA US	S	Ho, M	Ho, M	Ho, M*	He, V*	He, V*	He, V*	S
PE - PVA 5 %	CV 15AC UT	0%	Ho, B						
	EU 15AC UT	0%	Ho, V						
	PG 15AA UT	0%	Ho, M	Ho, M	Ho, M	He, M	He, M	He, M*	He, M*
	CV 15AC US	0%	Ho, B						
	EU 15AC US	0%	Ho, A						
	PG 15AA US	0%	Ho, M						

Figura 11

Estabilizante	Emulsão	Dia 1	Dia 7	Dia 15	Dia 30	Dia 45	Dia 60	Dia 90
T20S80	CV 15AC UT	He,B	He,B	He,B	S	S	S	S
	EU 15AC UT	He, V	He, V*	He, V*	He, V*	He, V*	He, V*	He, V*
	PG 15AA UT	He, M	He, M*	He, M*	He, M*	He, M*	He, M*	S
	CV 15AC US	Ho,B	Ho,B	Ho,B	Ho,B	Ho,B	Ho,B	Ho,B
	EU 15AC US	Ho, A	Ho, A	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*
	PG 15AA US	Ho, A	Ho, A	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*
PE - HPMC 5%	CV 15AC UT	He, B	He, B	He, B	He, B*	He, B*	He, B*	He, B*
	EU 15AC UT	He, V*	He, V*	He, V*	He, V*	He, V*	He, V*	He, V*
	PG 15AA UT	He, M*	He, M*	He, M*	S	S	S	S
	CV 15AC US	Ho,B	Ho,B	Ho,B*	Ho,B*	Ho,B*	Ho,B*	Ho,B*
	EU 15AC US	Ho, A	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*
	PG 15AA US	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*
PE - PVA 5 %	CV 15AC UT	He, B	He, B	He, B	He, B	He, B	He, B	He, B
	EU 15AC UT	He, V	He, V	He, V	He, V	He, V	He, V	He, V
	PG 15AA UT	He, M	He, M*	He, M*	He, M*	He, M*	He, M*	He, M*
	CV 15AC US	Ho,B	Ho,B	Ho,B	Ho,B	Ho,B	Ho,B	Ho,B
	EU 15AC US	Ho, A	Ho, A	Ho, A	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*
	PG 15AA US	Ho, A	Ho, A	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*

Figura 12

Estabilizante	Emulsão	Dia 1	Dia 30	Dia 90
T20S80	CV 15AC UT	1,42 ± 0,03	1,42 ± 0,19	1,42 ± 0,09
	EU 15AC UT	1,55 ± 0,09	1,55 ± 0,17	1,55 ± 0,06
	PG 15AA UT	1,56 ± 0,06	1,56 ± 0,17	1,55 ± 0,03
	CV 15AC US	1,90 ± 0,14	1,91 ± 0,28	1,90 ± 0,14
	EU 15AC US	1,70 ± 0,16	1,70 ± 0,08	1,70 ± 0,08
	PG 15AA US	1,91 ± 0,02	1,91 ± 0,07	1,91 ± 0,05
PE - HPMC 5%	CV 15AC UT	1,56 ± 0,17	1,56 ± 0,09	1,56 ± 0,06
	EU 15AC UT	1,78 ± 0,08	1,78 ± 0,15	1,77 ± 0,03
	PG 15AA UT	1,83 ± 0,07	1,83 ± 0,15	1,83 ± 0,02
	CV 15AC US	2,00 ± 0,07	2,00 ± 0,13	2,00 ± 0,04
	EU 15AC US	2,07 ± 0,26	2,06 ± 0,52	2,06 ± 0,06
	PG 15AA US	2,13 ± 0,17	2,13 ± 0,13	2,13 ± 0,02
PE - PVA 5 %	CV 15AC UT	1,70 ± 0,08	1,70 ± 0,08	1,70 ± 0,05
	EU 15AC UT	2,01 ± 0,13	2,01 ± 0,07	2,01 ± 0,02
	PG 15AA UT	2,04 ± 0,02	2,04 ± 0,20	2,03 ± 0,11
	CV 15AC US	2,09 ± 0,06	2,09 ± 0,13	2,09 ± 0,02
	EU 15AC US	2,17 ± 0,16	2,17 ± 0,18	2,17 ± 0,18
	PG 15AA US	2,29 ± 0,02	2,29 ± 0,12	2,29 ± 0,04

Figura 13

Estabilizante	Emulsão	Dia 1	Dia 7	Dia 15	Dia 30	Dia 45	Dia 60	Dia 90
T20S80	CV 15AC UT	S	S	S	S	S	S	S
	EU 15AC UT	He, V	He, V*	He, V*	S	S	S	S
	PG 15AA UT	He, M	He, M*	He, M*	He, M*	He, M*	S	S
	CV 15AC US	Ho,B	Ho,B	Ho,B	Ho,B#	S	S	S
	EU 15AC US	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*
	PG 15AA US	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	He, A*	He, A*	He, A*
PE - HPMC 5%	CV 15AC UT	He, B	He, B	He, B	He,B*	He,B*	He,B*	He,B*
	EU 15AC UT	He, V*	He, V*	He, V*	S	S	S	S
	PG 15AA UT	He, M*	He, M*	He, M*	S	S	S	S
	CV 15AC US	Ho,B	Ho,B	Ho,B*	Ho,B*	Ho,B*	Ho,B*	Ho,B*
	EU 15AC US	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*
	PG 15AA US	Ho, A*	Ho, A*	He, A*	S	S	S	S
PE - PVA 5 %	CV 15AC UT	He, B	He, B	He, B	He,B#	He,B#	He,B#	He,B#
	EU 15AC UT	He, V	He, V	He, V	He,B#	He,B#	He,B#	He,B#
	PG 15AA UT	He, M	He, M*	He, M*	He, M*#	He, M*#	He, M*#	S
	CV 15AC US	Ho,B	Ho,B	Ho,B	He,B#	He,B#	He,B#	He,B#
	EU 15AC US	Ho, A	Ho, A	Ho, A	Ho, A*	He, A*#	He, A*#	He, A*#
	PG 15AA US	Ho, A	Ho, A	Ho, A*	Ho, A*#	He, A*#	He, A*#	S

Figura 14

Estabilizante	Emulsão	Dia 1	Dia 7	Dia 15	Dia 30	Dia 45	Dia 60	Dia 90
T20S80	CV 15AC UT	He,B	He,B*	He,B*	S	S	S	S
	EU 15AC UT	He, V	He, V*					
	PG 15AA UT	He, M	He, M*					
	CV 15AC US	Ho,B						
	EU 15AC US	Ho, A	Ho, A	Ho, A	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*
	PG 15AA US	Ho, A	Ho, A	Ho, A*				
PE - HPMC 5%	CV 15AC UT	He, B	He, B	He,B*	He,B*	He,B*	He,B*	He,B*
	EU 15AC UT	He, V*						
	PG 15AA UT	He, M*						
	CV 15AC US	Ho,B	Ho,B	Ho,B*	Ho,B*	Ho,B*	Ho,B*	Ho,B*
	EU 15AC US	Ho, A	Ho, A	Ho, A	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*
	PG 15AA US	Ho, A	Ho, A*					
PE - PVA 5 %	CV 15AC UT	He, B						
	EU 15AC UT	He, V						
	PG 15AA UT	He, M	He, M*					
	CV 15AC US	Ho,B						
	EU 15AC US	Ho, A	Ho, A	Ho, A	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*	Ho, A*
	PG 15AA US	Ho, A	Ho, A	Ho, A*				

Figura 15

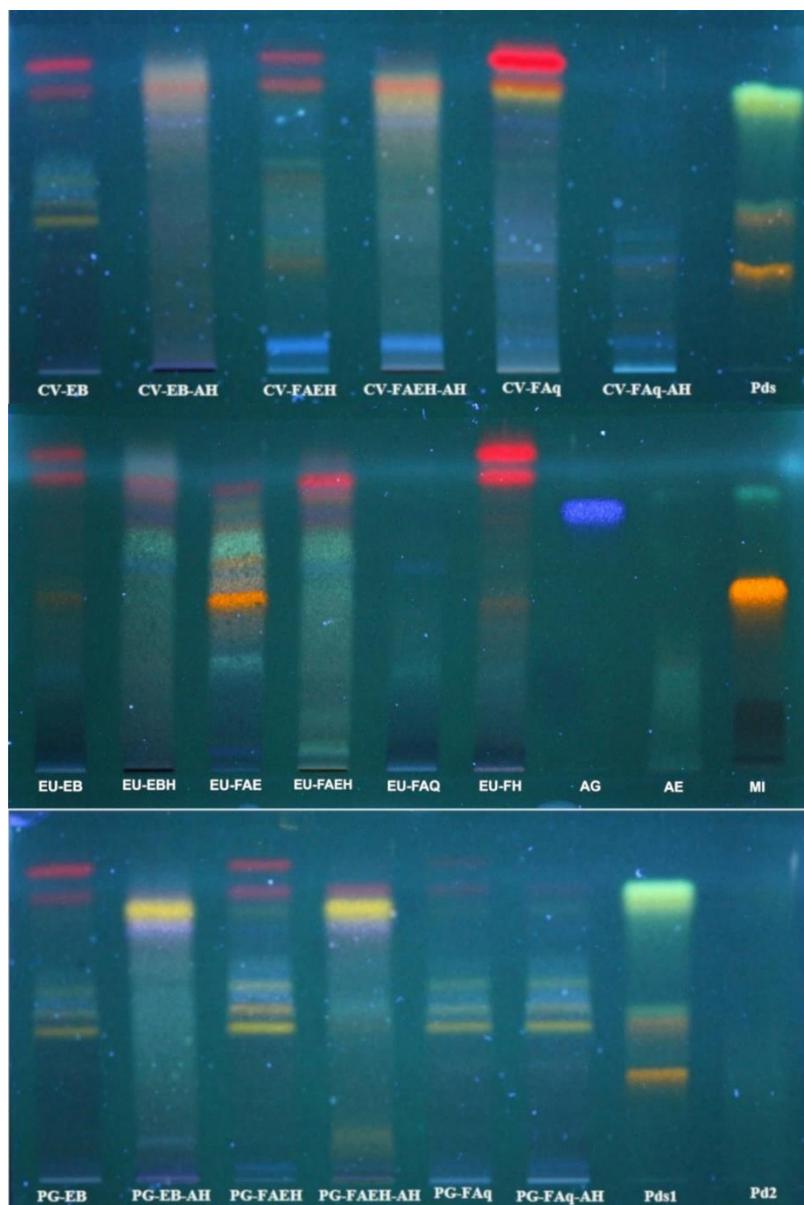


Figura 16

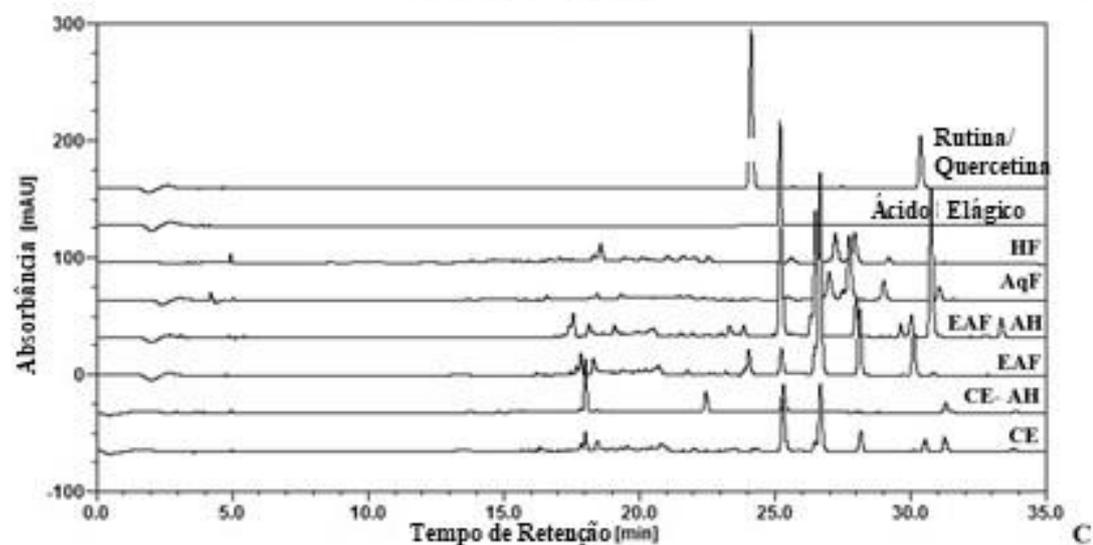
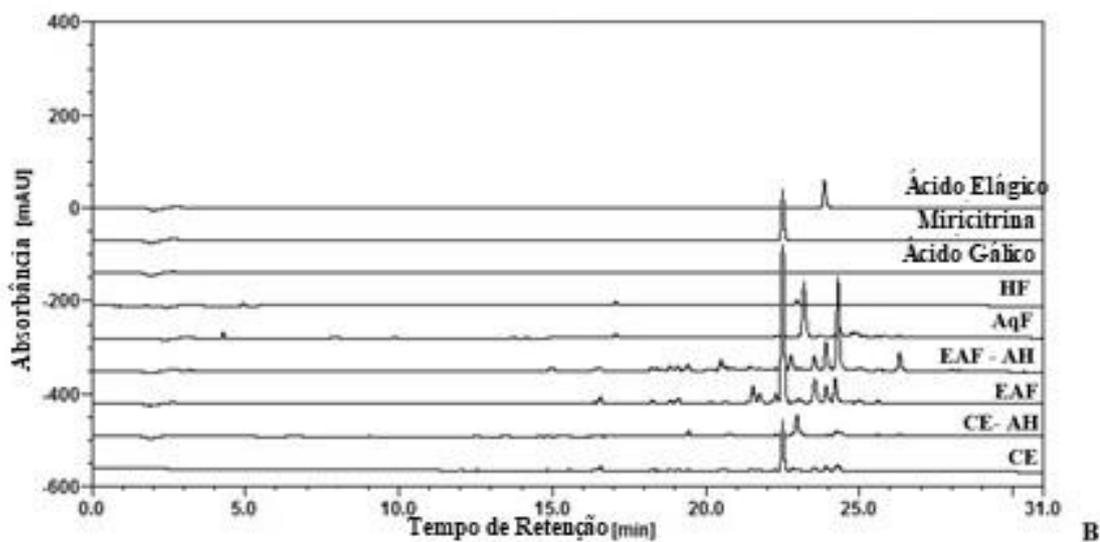
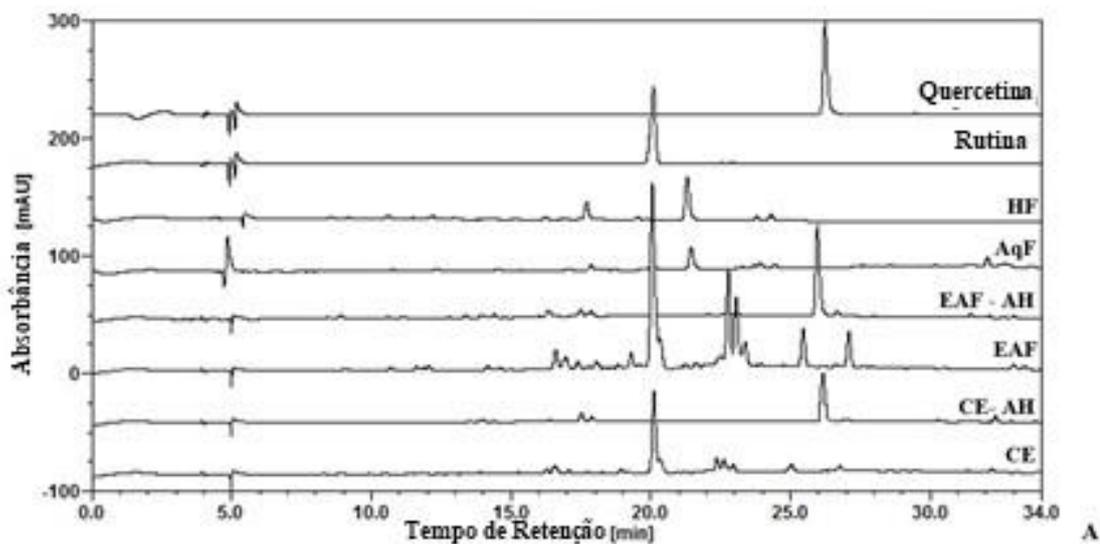


Figura 17

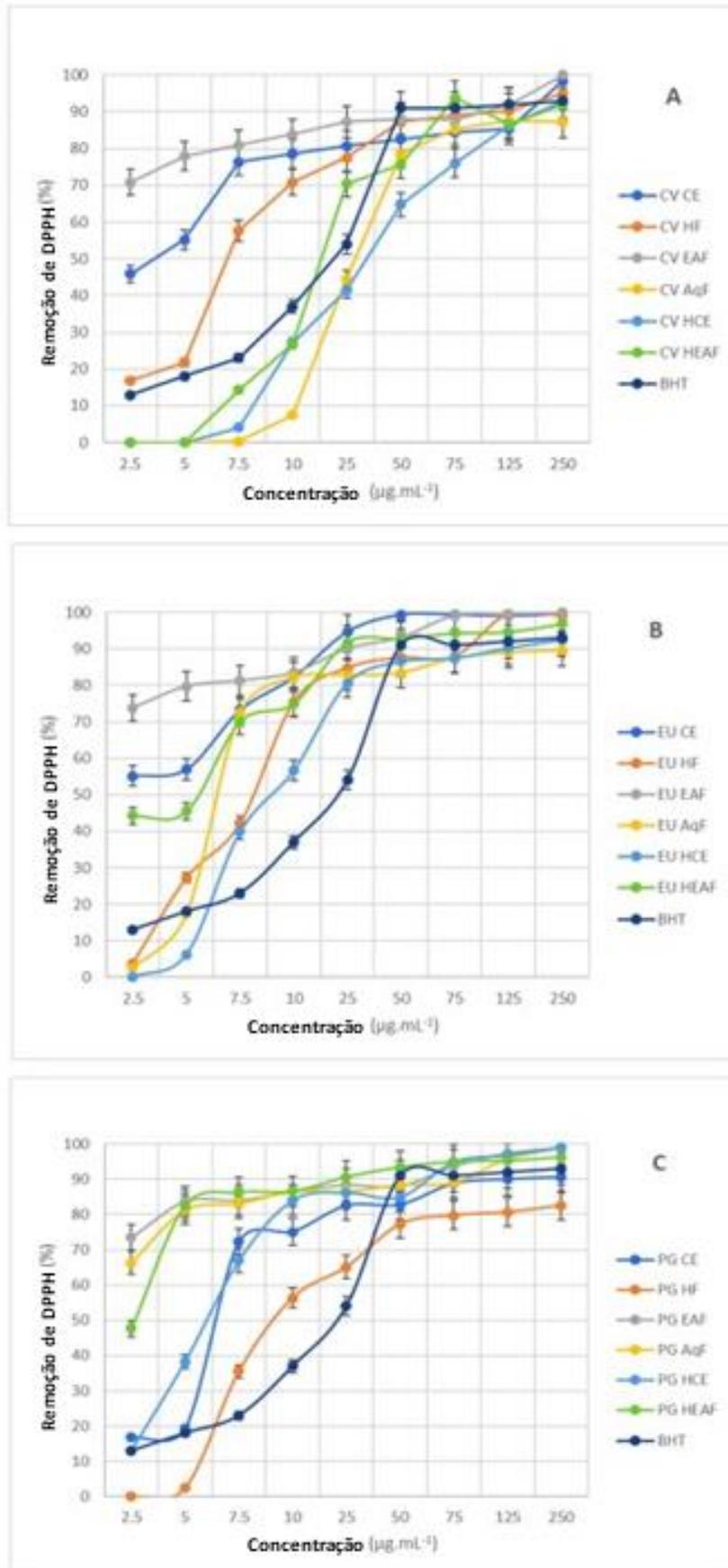


Figura 18

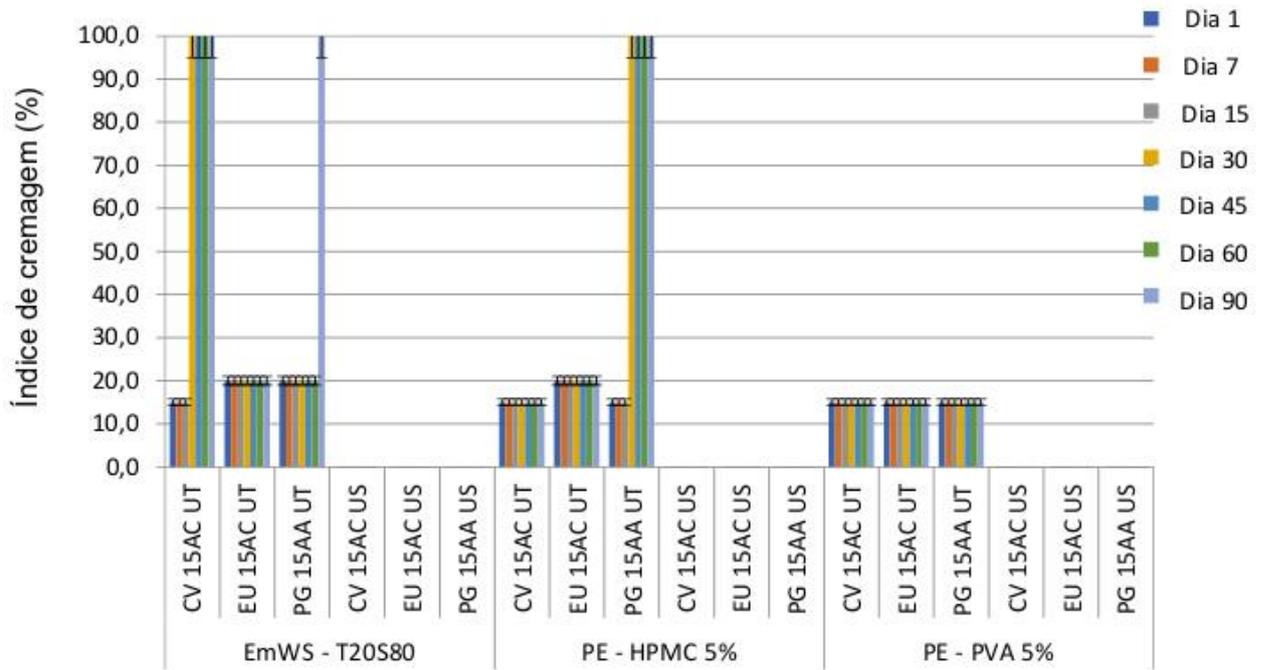


Figura 19

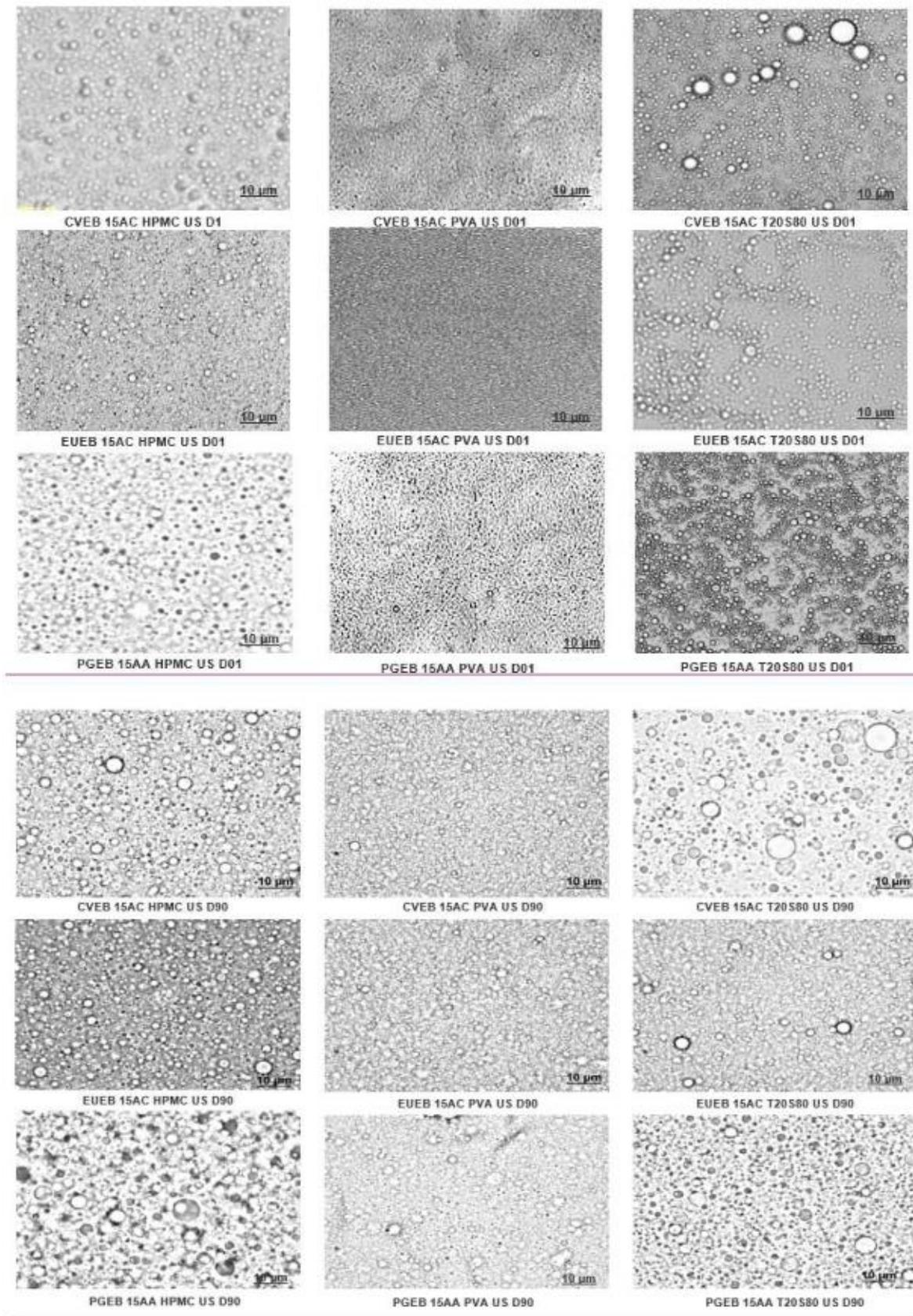


Figura 20

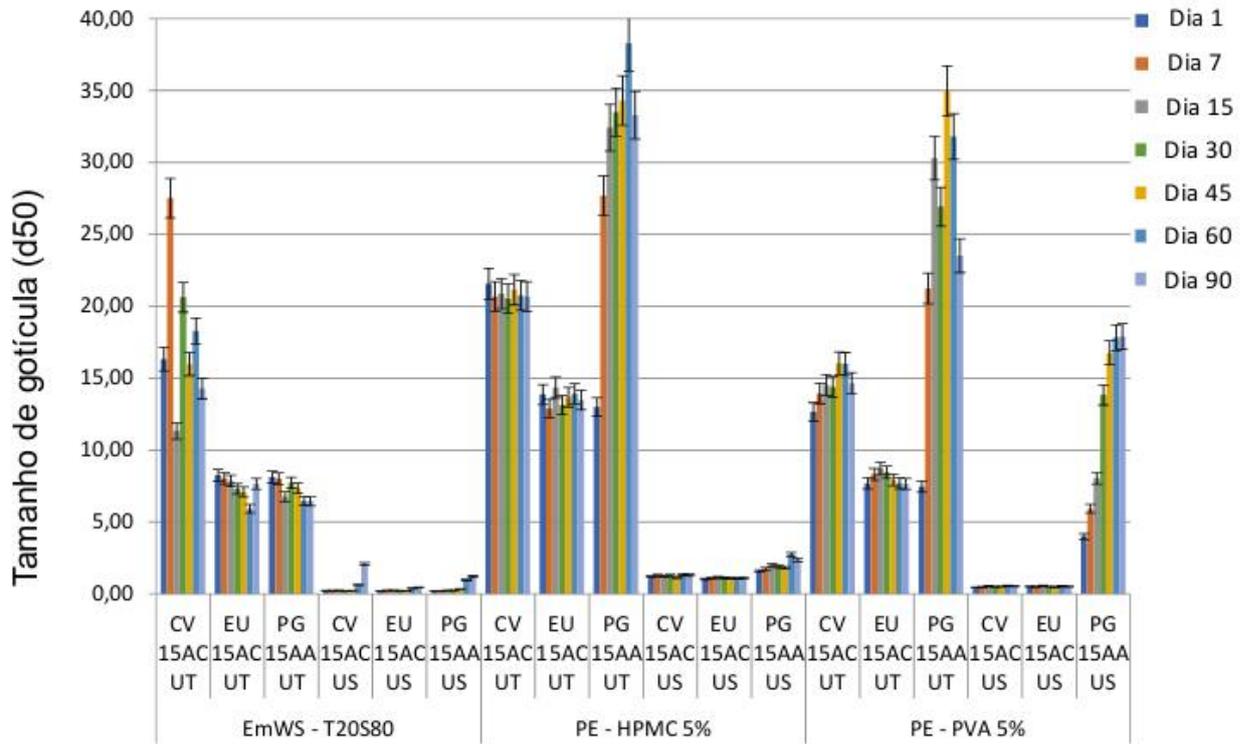


Figura 21

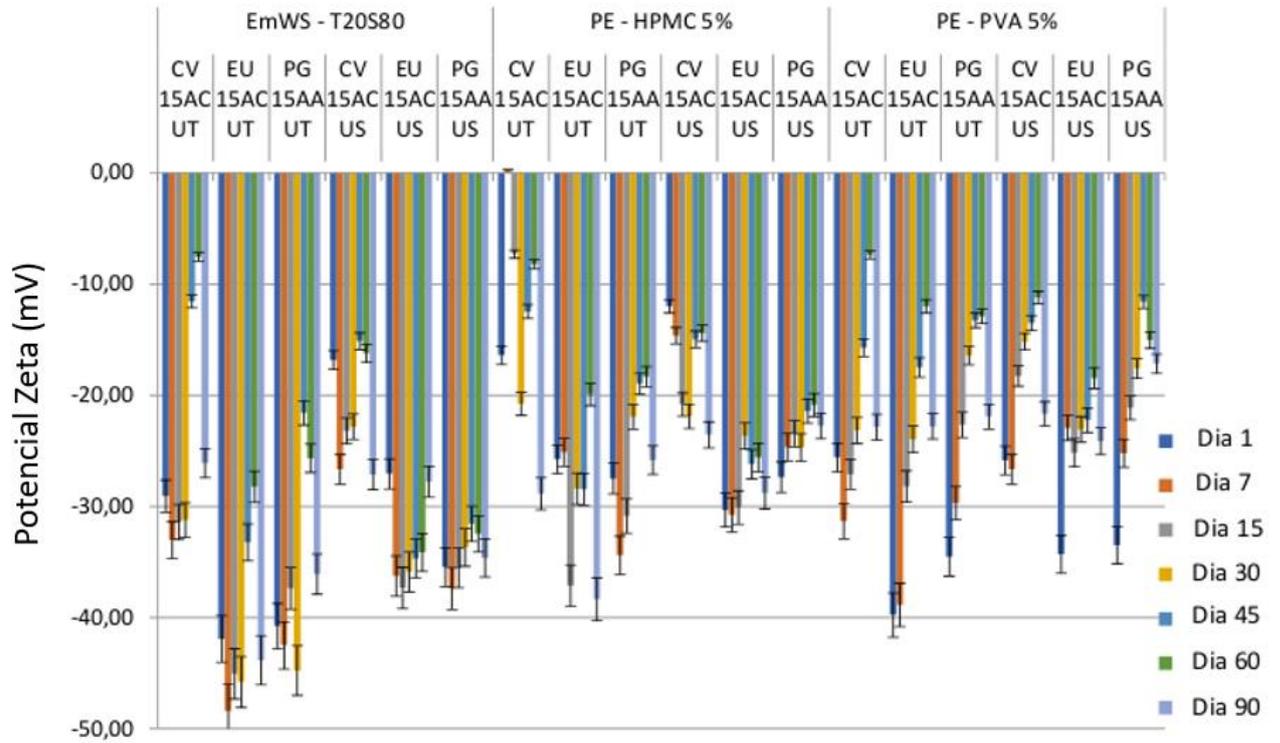


Figura 22

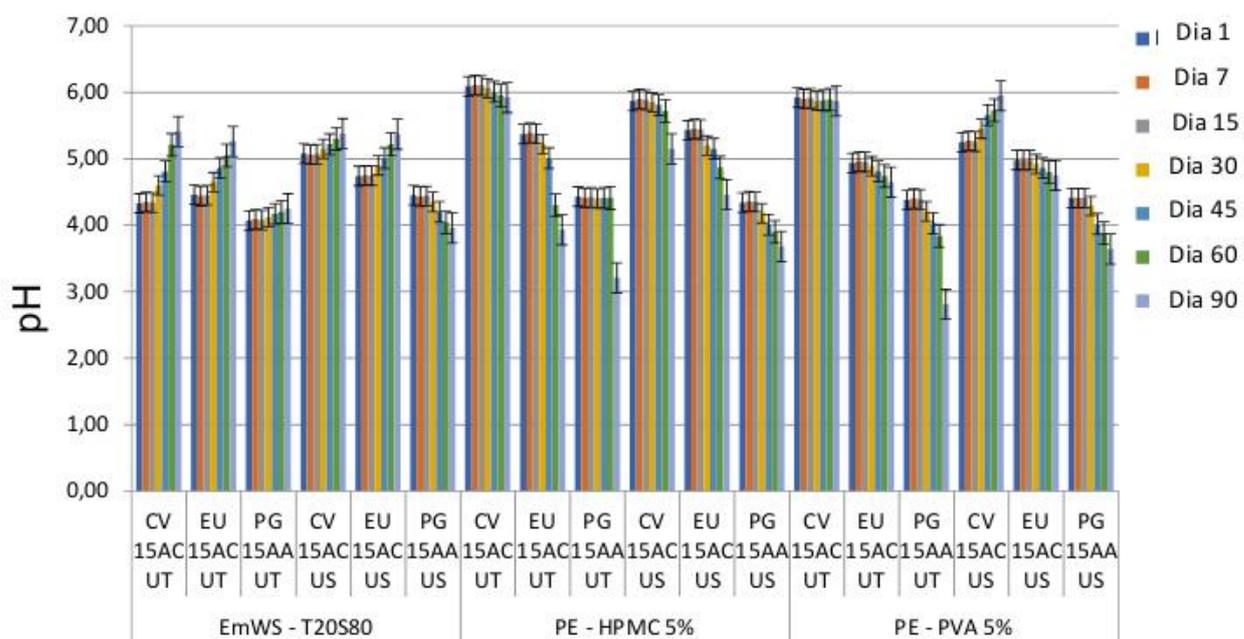


Figura 23

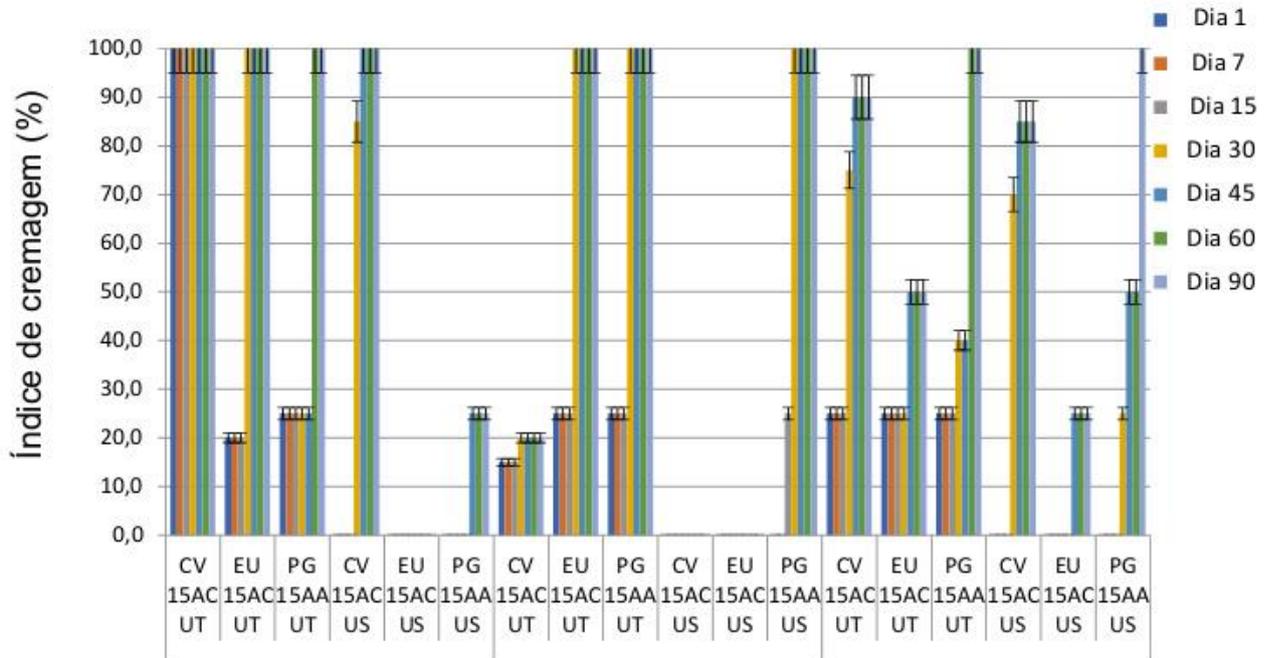
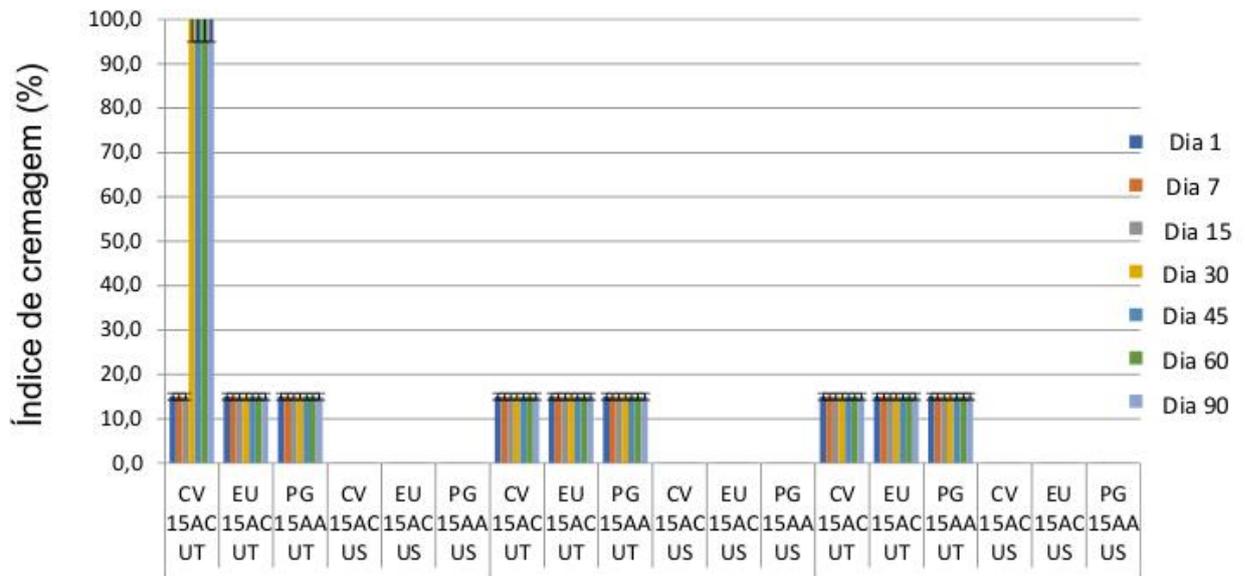


Figura 24



RESUMO

Composição farmacêutica para veiculação de ativos vegetais, preferencialmente compostos fenólicos, isolados ou associados com ativos não vegetais convencionais, respectivo processo de obtenção e usos

A presente invenção consiste no produto, processo e uso de sistemas dispersos contendo frações ricas em compostos fenólicos obtidos de *Cinnamomum verum*, *Eugenia uniflora* e *Punica granatum*, para veiculação de ativos na forma de emulsões livres de surfactantes, minimizando possíveis efeitos adversos causados por tensoativos não iônicos. Demonstra ter incremento do teor de flavonoides das folhas das espécies vegetais supracitadas, após processo de enriquecimento do extrato bruto, comprovado após doseamento UV-Visível e análises cromatográficas. Há potencialização da atividade antioxidante das frações enriquecidas em relação aos seus respectivos extratos brutos, considerando a remoção dos radicais livres DPPH• e ABTS^{•+}. Pronunciada atividade antimicrobiana *in vitro* frente a microrganismos multidroga-resistentes é alcançada, sobretudo após a associação das frações enriquecidas a antimicrobianos convencionais, evidenciada em experimentos de atividade modulatória e ensaios *Checkerboard*. Extratos brutos veiculados em sistemas dispersos demonstram considerável estabilidade preliminar e acelerada, especialmente os sistemas do tipo *Pickering*. A incorporação das frações demonstra relevante estabilidade preliminar e permite continuação da investigação dos ativos associados a fármacos sintéticos, bem como a análise da preservação das atividades biológicas.