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

(21) BR 102017000495-3 A2

(22) Data do Depósito: 10/01/2017

(43) Data da Publicação: 31/07/2018

(54) Título: USO DE ÓLEO DE SYAGRUS CEARENSIS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E COMPOSIÇÃO COSMÉTICA

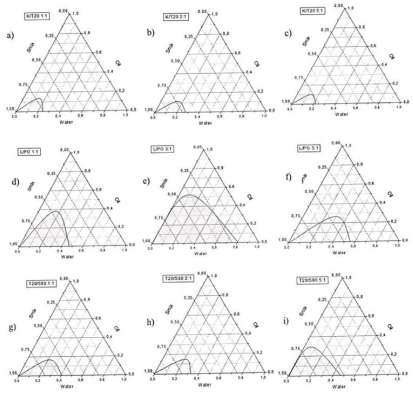
(51) Int. Cl.: A61K 47/44; A61K 9/107; A61K 31/7048; A61P 31/10

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

(72) Inventor(es): LEILA BASTOS LEAL; GIOVANA DAMASCENO SOUSA; JULIANA KISHISHITA; DAVI PEREIRA DE SANTANA; STEPHANYE CAROLYNE CHRISTINO CHAGAS

(85) Data do Início da Fase Nacional: 10/01/2017

(57) Resumo: USO DE ÓLEO DE SYAGRUS CEARENSIS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E COMPOSIÇÃO COSMÉTICA. A presente invenção descreve a utilização do óleo do coco catolé (Syagrus cearensis) como excipiente para a fase oleosa de microemulsões, emulgéis e emulsões. Especificamente, a presente invenção compreende o uso do óleo do coco catolé em composições farmacêuticas e cosméticas. A presente invenção se situa nos campos da farmácia e química.



Relatório Descritivo de Patente de Invenção

USO DE ÓLEO DE *SYAGRUS CEARENSIS,* COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E COMPOSIÇÃO COSMÉTICA

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção descreve a utilização do óleo do coco catolé (*Syagrus cearensis*) como excipiente que pode constituir a fase oleosa de microemulsões, emulgéis e emulsões. A presente invenção se situa nos campos da farmácia e química.

Antecedentes da Invenção

[0002] O catolé (*Syagrus cearensis*) é uma palmeira brasileira da qual é possível extrair um óleo que contem um alto teor de ácidos graxos saturados e insaturados, incluindo ácido oleico, linoleico e palmítico (NOBLICK, 2004).

[0003] Microemulsões (MEs) são sistemas transparentes e termodinamicamente estáveis, que atuam como promotores de permeação, devido ao reduzido tamanho das gotículas formadas, assim como pelo seu alto conteúdo de tensoativos. Além disso, as MEs também podem proporcionar uma modificação na biodisponibilidade e na diminuição da toxicidade dos fármacos, visto que esses sistemas apresentam-se como reservatórios capazes de liberar e direcionar os fármacos para tecidos e células específicas do organismo.

[0004] Muitos excipientes são utilizados como fase oleosa de microemulsões, incluindo miristato de isopropila, ácido oleico, Labrafac®, álcool isopropílico, óleo de oliva, dentre outros. Esses excipientes são, normalmente, industrializados e de alto custo.

[0005] Na busca pelo estado da técnica em literaturas científica e patentária, foram encontrados os seguintes documentos que tratam sobre o tema:

[0006] O documento PI0701215 revela uma formulação base para emulsões cosméticas ou farmacêuticas a base de óleo de Guariroba (*Syagrus*

oleracea Becc.), a qual apresenta por características sensoriais desejáveis boa espalhabilidade, baixa pegajosidade e ainda ação intrínseca anti-envelhecimento. O dito documento revela um óleo proveniente de uma espécie completamente distinta da qual é definida na presente invenção, apresentando uma composição de os ácidos graxos distinta, resultando em óleos com características diferentes.

[0007] O documento BR102013031058 revela uma composição farmacêutica que compreende óleo de *Syagrus coronata* e pelo menos um fármaco, um método de promoção da permeabilidade cutânea de fármacos compreendendo as etapas de: misturar óleo de *Syagrus coronata* com pelo menos um fármaco, e contatar a composição formada com a pele de um indivíduo e, ainda, uma composição cosmecêutica que compreende óleo de *Syagrus coronata* e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. Por fim, BR102013031058 define um método para promoção da hidratação que compreende contatar uma composição dermocosmética contendo óleo de *Syagrus coronata* com a pele de um indivíduo.O dito documento revela um óleo proveniente de uma espécie completamente distinta da qual é definida na presente invenção.

[0008] Assim, do que se depreende da literatura pesquisada, não foram encontrados documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção, de forma que a solução aqui proposta possui novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

Sumário da Invenção

[0009] Para o desenvolvimento de MEs farmacêuticas, seja qual for a via de administração, uma fase oleosa é necessária. Portanto, este é mais um óleo de origem vegetal que pode ser utilizado como excipiente de MEs, especificamente, como fase oleosa.

[0010] Dessa forma, a presente invenção tem por objetivo resolver os problemas constantes no estado da técnica a partir da utilização do óleo do coco catolé (*Syagrus cearensis*) como excipiente de microemulsões.

[0011] Ainda, o conceito inventivo comum a todos os contextos de proteção reivindicados é o uso de óleo de *Syagrus cearensis* como componente de composição farmacêutica.

[0012] Em um primeiro objeto a presente invenção apresenta um uso de óleo de *Syagrus cearensis* como componente de composição farmacêutica.

[0013] Em um segundo objeto, a presente invenção apresenta uma Composição farmacêutica que compreende um ingrediente ativo farmacêutico e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, em que o excipiente farmaceuticamente aceitável compreende óleo de *Syagrus cearensis* e o uso do óleo de *Syagrus cearensis.*

[0014] Em um terceiro objeto, a presente invenção apresenta uma Composição cosmética que compreende um ingrediente ativo cosmético e pelo menos um excipiente cosmeticamente aceitável em que o excipiente cosmeticamente aceitável compreende óleo de *Syagrus cearensis.*

[0015] Estes e outros objetos da invenção serão imediatamente valorizados pelos versados na arte e pelas empresas com interesses no segmento, e serão descritos em detalhes suficientes para sua reprodução na descrição a seguir.

Breve Descrição das Figuras

[0016] Com o intuito de melhor definir e esclarecer o conteúdo do presente pedido de patente, são apresentadas as presente figuras:

[0017] A figura 1 mostra diagramas de fase pseudoternários das regiões de existência de microemulsões utilizando óleo de catolé como fase oleosa e diferentes pares tensoativos. K/T20 (a) 1:1, (b) 2:1, (c) 5:1, L/PO (d) 1:1, (e) 2:1, (f) 5:1 e T20/S80 (g) 1:1, (h) 2:1 e (i) 5:1.

[0018] A figura 2 mostra fotomicrografias obtidas utilizando microscópio de luz polarizada.

Descrição Detalhada da Invenção

[0019] Para a obtenção do óleo de *Syagrus cearensis,* a amêndoa do catolé é retirada do coco e em seguida,prensada. O óleo proveniente da

prensagem é centrifugado, e impurezas e/ou restos das amêndoas ficam depositadas no fundo dos tubos. O óleo então é retirado dos tubos e mantido à temperatura ambiente para utilização.

[0020] Em um primeiro objeto a presente invenção apresenta um uso de óleo de *Syagrus cearensis* como componente de composição farmacêutica.

[0021] Em uma concretização do uso, o componente é um excipiente.

[0022] Em uma concretização do uso, a composição farmacêutica é uma microemulsão

[0023] Em uma concretização do uso, a composição farmacêutica é um emulgel.

[0024] Em uma concretização do uso, a composição farmacêutica é uma emulsão.

[0025] Em um segundo objeto, a presente invenção apresenta uma Composição farmacêutica que compreende um ingrediente ativo farmacêutico e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, em que o excipiente farmaceuticamente aceitável compreende óleo de *Syagrus cearensis* e o uso do óleo de *Syagrus cearensis.*

[0026] Em um terceiro objeto, a presente invenção apresenta uma Composição cosmética que compreende um ingrediente ativo cosmético e pelo menos um excipiente cosmeticamente aceitável em que o excipiente cosmeticamente aceitável compreende óleo de *Syagrus cearensis.*

[0027] Utilizar um óleo vegetal típico da região Nordeste e de fácil extração como excipiente farmacêutico ou cosmético que possa ser utilizado em diversas formas farmacêuticas, incluindo microemulsões, apresenta várias vantagens, dentre elas, sua biocompatibilidade e aproveitamento de recursos naturais com desenvolvimento sustentável e consequente contribuição social.

Exemplos - Concretizações

[0028] Os exemplos aqui mostrados têm o intuito somente de exemplificar uma das inúmeras maneiras de se realizar a invenção, contudo sem limitar, o escopo da mesma.

Obtenção do óleo

[0029] A amêndoa do catolé é retirada do coco e em seguida colocada na prensa hidráulica. O óleo proveniente da prensagem é colocado em tubos Falcons de 15 mL e centrifugado (10 minutos – 3500 RPM), impurezas e/ou restos das amêndoas ficam depositadas no fundo dos tubos. O óleo então é retirado dos tubos e mantido à temperatura ambiente para utilização.

Exemplo I

Desenvolvimento dos Diagramas de Fase pseudoternários

[0030] Os tensoativos foram misturados nas seguintes proporções (p/p): 1:1, 2:1 e 5:1. A esta mistura de tensoativo/cotensoativo, foi adicionada a fase oleosa (óleo de catolé) nas proporções 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2 e 9:1. As titulações foram feitas com água purificada tipo Milli-Q*, utilizando uma pipeta automática ajustada 1000 µL, adicionando lentamente, à temperatura ambiente. Os pares de tensoativos utilizados foram o Labrasol/Plurol (L/PO), Kolliphor EL/Tween20 (K/T20) e Tween 20/Span80 (T20/S80).

[0031] Durante a Titulação, a mistura foi homogeneizada utilizando agitador magnético e as mudanças do aspecto visual foram observadas (SILVA et al., 2009, ZHAO et al., 2011).

Caracterização das microemulsões desenvolvidas

Centrifugação

[0032] As microemulsões foram centrifugadas, durante 30 min a 1200 g ~ 4000 rpm e após a centrifugação observou-se a ocorrência ou não de separação de fases (SILVA,2008).

Determinação do potencial zeta e tamanho das gotículas

[0033] As medidas de potencial zeta e tamanho de gotículas das formulações foram determinadas utilizando ZetaSizer® Nano-ZS90 (Malvern®Instruments). As formulações (0,1 mL) foram dispersas em 10 mL de água destilada.

Microscopia de luz polarizada

[0034] As formulações foram avaliadas através de Microscópio de Luz Polarizada (DM 750P – Leica®) para avaliar a isotropia ou anisotropia dos sistemas (MORAIS, 2006).

Viscosidade

[0035] A viscosidade das microemulsões foi avaliada utilizando o MCR 101 oscillatory rheometer (Anton Paar)

Desenvolvimento dos diagramas de fase pseudoternários

[0036] As diferentes proporções entre os pares de tensoativos, óleo e água, permitiram caracterizar o domínio dos pontos em que se deu a formação de um sistema homogêneo, límpido, translúcido e isotrópico, característico de microemulsões (SAHOO et al., 2014; DAMASCENO et al., 2011; SILVA et al. 2009).

[0037] Dessa forma, após as titulações, foi possível definir as regiões microemulsionadas, como representadas na figura 1

Caracterização das microemulsões desenvolvidas e sistema convencional

[0038] Para os ensaios de caracterização foram utilizadas as microemulsões descritas na Tabela 1, acrescidas de 01,% p/p de Anfotericina B, fármaco utilizado para incorporação nas microemulsões em razão de sua baixa solubilidade e alta toxicidade.

Centrifugação

[0039] O teste de centrifugação produz estresse na amostra simulando um aumento na força de gravidade, aumentando a mobilidade das gotículas e antecipando possíveis instabilidades (BRASIL, 2004). Todas as formulações mantiveram-se estáveis nos ensaios de centrifugação, não apresentando turvação, tão pouco separação de fase, desta forma, a velocidade de centrifugação não provocou alteração nos sistemas.

Determinação do tamanho das gotículas e potencial zeta

[0040] Microemulsões são sistemas termodinamicamente estáveis, com diâmetro de gotícula de, normalmente, na faixa de 10=300 nm (DAMASCENO et al. 2012). A determinação do tamanho das gotículas e de sua distribuição

corresponde a um dos parâmetros mais importantes para se avaliar a estabilidade dos sistemas microemulsionados e a influencia da incorporação de fármacos pouco solúveis que poderiam causar uma instabilidade sobre o sistema.

[0041] Estudos previamente reportados mostram que a incorporação da AnB aumenta o tamanho da gotícula originada inicialmente com a ME sem o fármaco. Isto se deve, provavelmente, as propriedades físico-quimicas intrínsecas da molécula, anfotericidade e anfifilicidade, que levam o fármaco a se localizar dentro da gotícula ou até mesmo em sua região interfacial. Entretanto, este fato não é capaz de alterar a estabilidade do sistema e as propriedades isotrópicas são, portanto, mantidas (SILVA et al., 2013; SILVEIRA et al.,2013). Os resultados apresentados na tabela abaixo, corroboram com as informações acima, onde as microemulsões apresentam tamanho característico de sistema microemulsionado e que a incorporação da AnB aumenta significantemente o tamanho das gotículas sem necessariamente desestabilizar o sistema.

[0042] O potencial zeta tem um papel importante na determinação da estabilidade de sistemas dispersos e nas interações entre as gotículas presentes (KHAN et al., 2013). Sistemas mais estáveis apresentam valores de potencial zeta iguais ou superiores ao módulo de 20 mV, porém esta regra não pode ser aplicada irrestritamente, pois existem algumas formulações com estabilizantes que possuem um potencial zeta menor e nem por isso são estáveis (GUIMARÃES, 2013).

[0043] Geralmente, a agregação entre as gotículas é menor quando há repulsão eletrostática entre elas, o que leva a concluir que altos valores de potencial zeta evitam a agregação das gotículas das microemulsões, aumentando a estabilidade do sistema. Porém, a literatura afirma que a estabilidade de MEs contendo em sua composição tensoativos não-iônicos, como as formulações do presente estudo, não depende unicamente do potencial zeta.

[0044] Os valores apresentados mostram que nenhuma das microemulsões apresentam valores inferiores ao módulo de 20 mV, indicando a estabilidade dos demais sistemas.

Microscopia de luz polarizada

[0045] As microemulsões são isotrópicas e podem ser diferenciadas dos sistemas líquido=cristalinos, que são anisotrópicos (FORMARIZ, et al., 2005). Os materiais isotrópicos têm propriedades ópticas, independente da direção da luz incidente, enquanto que as propriedades ópticas dos materiais anisotrópicos variam com a direção da luz incidente (MORAIS, 2006).

[0046] Para observar os efeitos da birrefringência a isotropia, é necessária uma luz polarizada linear. As microemulsões não apresentaram nenhum desvio ou vibração da luz polarizada e a incorporação de Anfotericina B não alterou o comportamento isotrópico, ou seja, sob o plano de luz polarizado não desvia luz, confirmando a manutenção de sistema microemulsionado.

Tabela 1 – Composição centesimal das microemulsões avaliadas

Quantidade (%)	**ME1**	**ME2**	**ME3**	**ME4**
AnB	0,1	0,1	0,1	0,1
Óleo de Catolé	9,1	9,1	5,6	7,2
Span 80	-	-	-	10,7
Tween 80	-	-	-	-
Labrasol	-	54,5	33,3	-
Pharol	-	27,2	16,7	-
Kolliphor	40,9	-	-	-
Tween 20	40,9	-	-	53,5
Água	9,0	9,1	44,3	28,5

Tabela 2 – Caracterização (média ±D.P.) das formulações antes e após a incorporação do fármaco.

	Tamanho de gota		pH		Potencial zetamV		Viscosidade (Pa.s)	
	Livre	Carregado	Livre	Carregado	Livre	Carregado	Livre	Carregado
ME1	15,16±0,6	31,02±0,9	6,70±0,1	8,13±0,1	-27,7±2,8	-23,4±1,4	0,63±0,1	0,63±0,1
ME2	77,04±1,5	89,86±1,2	7,22±0,1	8,09±0,1	-29,7±1,6	-26,8±0,7	0,16±0,1	0,16±0,1
ME3	54,8±1,5	63,68±1,6	7,06±0,1	8,07±0,1	-31,8±6,2	-24,1±2,3	0,09±0,1	0,09±0,1
ME4	20,67±1,2	34,42±0,4	6,84±0,1	7,89±0,1	-21,1±2,1	-22,7±2,4	0,62±0,1	0,61±0,1

[0047] Foi possível desenvolver diagramas de fase pseudoternários e delinear áreas onde existe a formação de sistema microemulsionados utilizando o óleo de catolé como fase oleosa.

[0048] Os estudos de centrifugação, tamanho de partícula, potencial zeta e microscopia de luz polarizada demonstraram que as formulações escolhidas para o estudo, de fato, se tratavam de microemulsões e, mesmo após a incorporação da Anfotericina B os sistemas se mantiveram estáveis e opticamente translúcidos.

Exemplo II

Obtenção e caracterização de emulgel e emulsão desenvolvidos

[0049] O emulgel (CS1) e a emulsão (CS2) foram preparados de acordo com a técnica clássica de inversão de fase. As fases foram misturadas a 70 ± 5ºC, mantendo a agitação a 1000 rpm durante 30 minutos . A anfotericina B, numa proporção de 0,1 % (p/p) foi incorporada após resfriamento da formulação e sob agitação mecânica constante.

Tabela 3– Composição centesimal das formulações convencionais

Quantidade (%)	**Emulgel (CS1)**	**Emulsão (CS2)**
Anfotericina B	0.1	0.1
Óleo de Catolé	10.0	10.0
Span 80	1.5	1.5
Tween 80	3.5	3.5
Labrasol	–	–
Plurol	–	–
Kolliphor	–	–
Tween 20	–	–
Carbopol	0.4	–
Polawax	–	10.0
BHT	0.1	0.1
Água	84.4	74.8

Tabela 4 – Caracterização (média ±D.P.) das formulações antes e após a incorporação do fármaco.

	Tamanho da Gotícula (nm)		pH		Potencial Zeta (mV)		Viscosidade (Pa.s)	
	Livre	Carregado	Livre	Carregado	Livre	Carregado	Livre	Carregado
CS1	408.63 ± 12.9	420.43 ± 10.1	6.10 ± 0.1	6.30 ± 0.1	-12.9 ± 0.8	-11.8 ± 1.1	15.90 ± 0.5	15.93 ± 0.5
CS2	466.15 ± 15.2	489.22 ± 14.5	6.50 ± 0.1	6.20 ± 0.1	-18.79 ± 0.1	-19.21 ± 0.1	10.29 ± 0.5	10.35 ± 0.4

[0050] As emulsões são dispersões termodinamicamente instáveis, com diâmetros de gotículas superiores a 100 nm. Os emulgéis são emulsões que são misturadas com um agente gelificante e são geralmente utilizadas como sistemas de distribuição para fármacos insolúveis em água (AJAZUDDIN et al., 2013). Os resultados apresentados neste trabalho corroboram as informações anteriores: emulsões e emulgéis apresentaram tamanhos de gotículas característicos, que são aumentados pela incorporação de AnB sem desestabilizar o sistema. O pH das formulações está dentro do limite de tolerabilidade da pele e de estabilidade do fármaco. Tanto o emulgel quanto a emulsão apresentaram viscosidades características de produtos semi-sólidos, desejáveis para aplicação tópica.

[0051] Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outras variantes, abrangidas no escopo das reivindicações anexas.

Reivindicações

1. Uso de óleo de *Syagrus cearensis* **caracterizado** por ser como componente de composição farmacêutica.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1 **caracterizado** pelo componente ser um excipiente.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2 **caracterizado** pela composição farmacêutica ser uma microemulsão.

4. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2 **caracterizado** pela composição farmacêutica ser um emulgel.

5. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2 **caracterizado** pela composição farmacêutica ser uma emulsão.

6. Composição farmacêutica **caracterizada** por compreender:

- um ingrediente ativo farmacêutico; e

- pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável,

em que o excipiente farmaceuticamente aceitável compreende óleo de *Syagrus cearensis*.

7. Composição cosmética **caracterizada** por compreender:

- um ingrediente ativo cosmético; e

- pelo menos um excipiente cosmeticamente aceitável,

em que o excipiente cosmeticamente aceitável compreende óleo de *Syagrus cearensis*.

FIGURAS

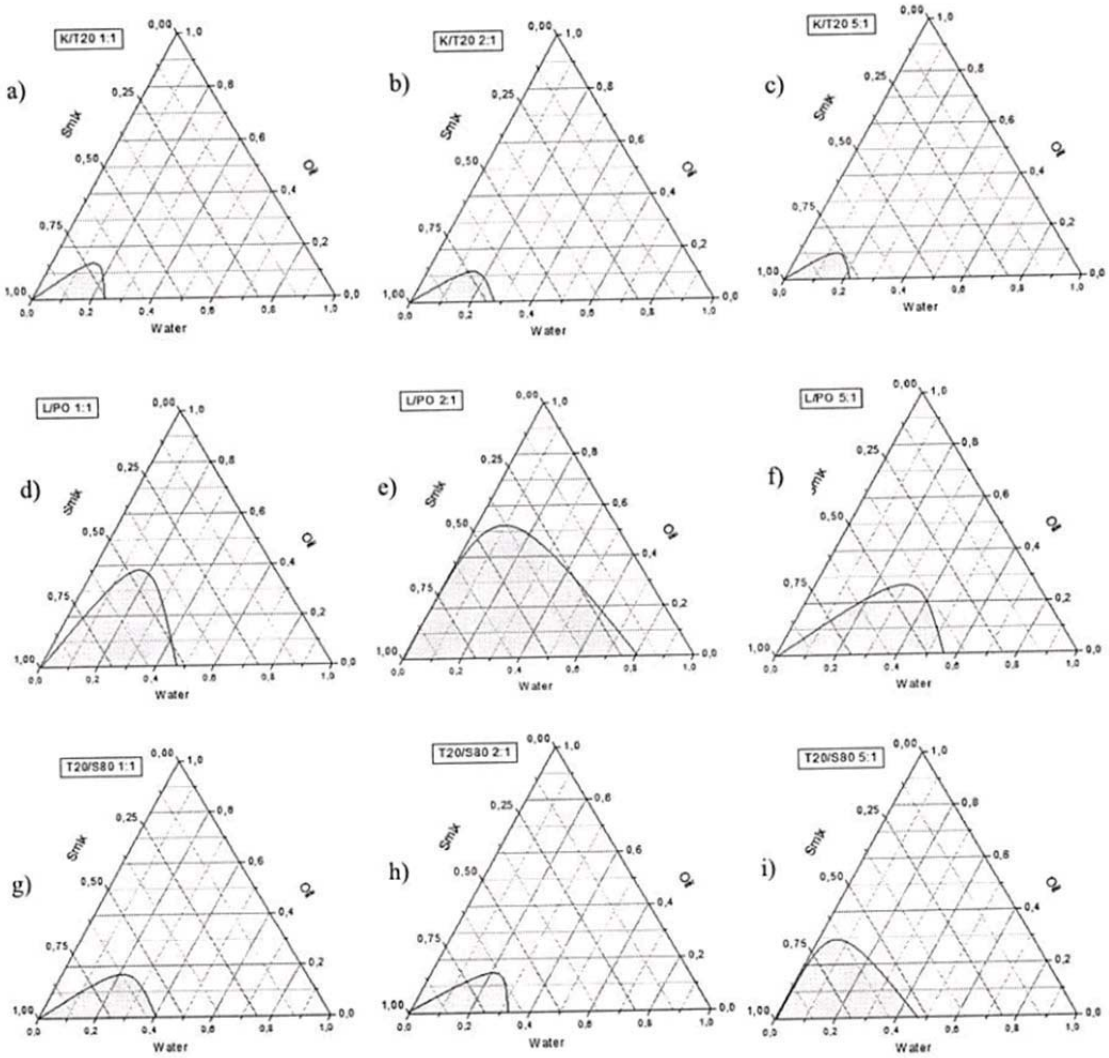


Figura 1

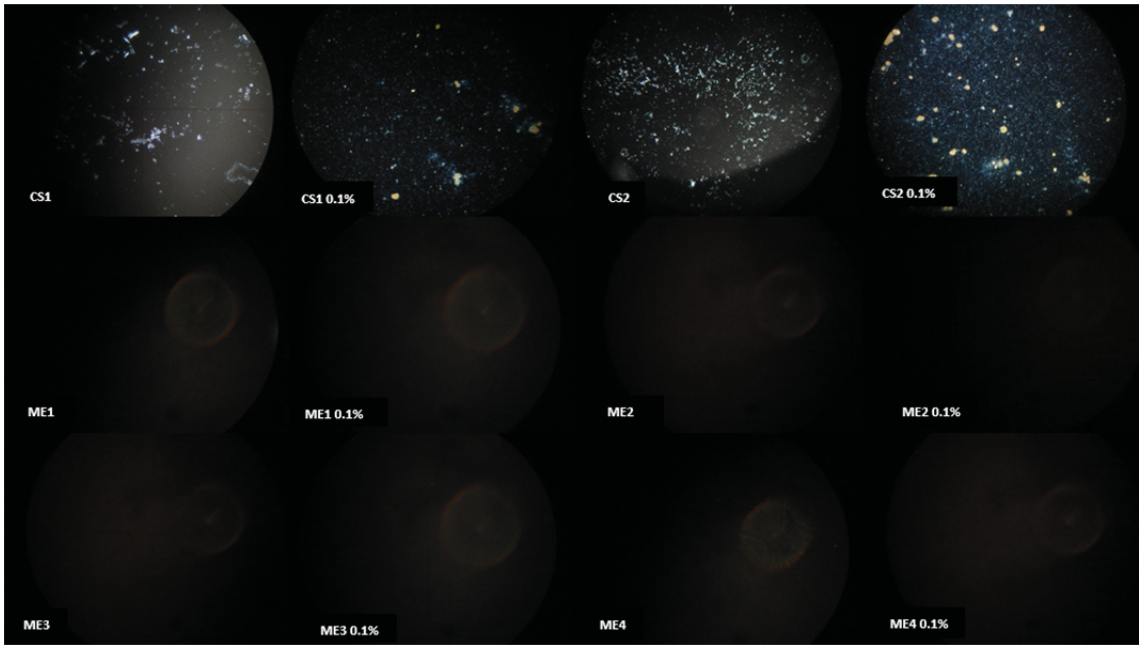


Figura 2

Resumo

USO DE ÓLEO DE *SYAGRUS CEARENSIS,* COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E COMPOSIÇÃO COSMÉTICA

A presente invenção descreve a utilização do óleo do coco catolé (*Syagrus cearensis*) como excipiente para a fase oleosa de microemulsões, emulgéis e emulsões. Especificamente, a presente invenção compreende o uso do óleo do coco catolé em composições farmacêuticas e cosméticas. A presente invenção se situa nos campos da farmácia e química.