



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102023005299-1 A2

(22) Data do Depósito: 22/03/2023

(43) Data da Publicação Nacional:
01/10/2024

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDA DE ATIVOS VEGETAIS, PREFERENCIALMENTE ALFA HUMULENO E/OU BETA CARIOFILENO, OBTIDOS DA CORDIA VERBENACEA, RESPECTIVO PROCESSO DE OBTENÇÃO E USOS

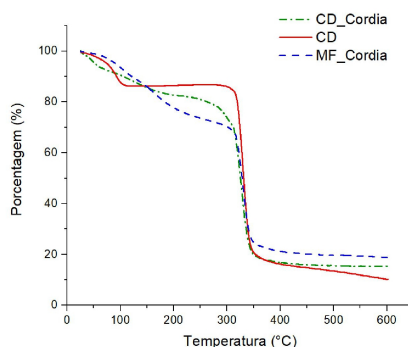
(51) Int. Cl.: A61K 47/40; A61K 31/015; A61K 36/30; A61K 47/36; A61P 29/00; (...).

(52) CPC: A61K 47/40; A61K 31/015; A61K 36/30; A61K 47/36; A61P 29/00; (...).

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

(72) Inventor(es): IGOR EDUARDO SILVA ARRUDA; JOSÉ LAMARTINE SOARES SOBRINHO; JABSON HERBER PROFIRO DE OLIVEIRA; MÔNICA FELTS DE LA ROCA SOARES.

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDA DE ATIVOS VEGETAIS, PREFERENCIALMENTE ALFA HUMULENO E/OU BETA CARIOFILENO, OBTIDOS DA Cordia verbenacea, RESPECTIVO PROCESSO DE OBTENÇÃO E USOS. A presente invenção descreve um produto, processo de obtenção e uso de uma composição farmacêutica. A composição farmacêutica consiste em um sistema contendo um ou mais ativos vegetais preferencialmente alfa humuleno e/ou beta cariofileno, obtidos da planta Cordia verbenácea, mais um carreador, podendo este ser: dendrímeros, lipossomas, microemulsões, nanoemulsões, preferencialmente ciclodextrinas. A referida composição promove a formação de um complexo de inclusão ciclodextrina-óleo, favorecendo a estabilidade do óleo e ativo, incluindo estabilidade térmica. O processo de obtenção por malaxagem envolve homogeneização da ciclodextrina com uma proporção de água e óleo essencial, não envolvendo a utilização de solvente orgânico (processo sustentável). Seu uso confere um amplo ganho em formulações de uso tópico.



**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDA DE ATIVOS
VEGETAIS, PREFERENCIALMENTE ALFA HUMULENO E/OU
BETA CARIOFILENO, OBTIDOS DA *Cordia verbenacea*,
RESPECTIVO PROCESSO DE OBTENÇÃO E USOS**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente patente de invenção é pertencente ao campo das Ciências Farmacêuticas/Química.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] A descoberta de novos produtos farmacêuticos a base de produtos naturais têm sido um campo de grande interesse tanto de pesquisa como da indústria. Com os avanços nas técnicas de purificação e isolamento, os produtos naturais passaram a ser mais atraentes e sua utilização em desenvolvimento de produtos farmacêuticos foi ampliada (AMIRKIA; HEINRICH, 2015). Um exemplo, disso foi a criação do primeiro fitoterápico brasileiro, o Acheflan®, que utiliza o óleo essencial da *Cordia verbenácea* DC para o combate da dor (QUEIROZ, 2009).

[003] A *C. verbenácea* DC é uma planta nativa da Mata Atlântica, pertencente à família Boraginaceae e apresenta 3 sinônimos (*Varronia curissavica* Jacq., *Cordia curassavica* (Jacq.) Roem. & Schult. and *Cordia monosperma* Jacq). São arbustos, encontrados em vegetação rasteiras e em árvores, nativos da mata atlântica brasileira e sua ocorrência é confirmada em várias regiões do país, principalmente na região costeira (RODRIGUES ANDRADE et al., 2022; RODRIGUES et al., 2012). Este arbusto é popularmente conhecido no Brasil como “erva baleeira”; “maria milagrosa”; “maria

rezadeira”; “catinga de barão”; “salicilina” em diferentes regiões do país. Devido suas propriedades medicinais, esta planta é utilizada como anti-inflamatório, analgésico, antiulcero e antirreumático (DE CARVALHO JR. et al., 2004; OZA; KULKARNI, 2017; ROGERIO et al., 2009).

[004] As propriedades conhecidas da *C. verbenácea* são utilizadas a décadas pelo conhecimento tradicional. Existem relatos da utilização das folhas da planta por parte dos índios para conter a dor local (GILBERT; FAVORETO, 2012). Em decorrência desse conhecimento, pesquisas científicas foram realizadas para investigar quais as moléculas responsáveis pela atividade farmacológica. Em 1970, surge o primeiro estudo a realizar a investigação química do óleo da *C. verbenácea* (SEIGLER et al., 1970) e entre os anos de 1988 a 1989 os primeiros estudo *in vivo* investigaram a atividade anti-inflamatória do óleo essencial da *C. verbenácea*, toxicidade e a atividade tópica (BASILE et al., 1989; SERTIE et al., 1988).

[005] Em 2005, o primeiro estudo clínico com o extrato padronizado da *C. verbenácea* foi realizado para avaliar a eficácia e segurança em pacientes portadores de tendinite e dor miofascial. O extrato padronizado foi incorporado em uma base farmacêutica do tipo creme e no total 459 pacientes participaram do estudo. Neste estudo, foi demonstrado a eficácia do extrato padronizado em creme para aplicação tópica em comparação com o gel de diclofenaco a 1% tópico. O creme com o extrato padronizado a 0,5% de *C. verbenácea* mostrou ser superior ao fármaco de referência utilizado, demonstrando assim a importância da utilização dessa planta como arsenal terapêutico para o combate de dores musculares (REFSIO et al., 2005).

[006] Um outro estudo clínico realizado em 2006, demonstrou a eficácia e segurança no tratamento de contusões, entorses, traumas e lesões musculares agudas (ocorridas até um dia antes do início do tratamento) com o óleo da *C. verbenácea*. Para essas condições, um tratamento de 8 em 8 horas durante 10 dias foi realizado para observar as respostas farmacológica do óleo essencial em comparação com o fármaco diclofenaco, ambos de aplicação tópica. Este estudo demonstrou, que o óleo essencial da *C. verbenácea* evidenciou melhor eficácia, estatisticamente, quando comparado com o diclofenaco. No entanto, ambos medicamentos não tiveram diferença estatística na questão da tolerabilidade (BRANDÃO et al., 2006).

[007] Em decorrência dos efeitos farmacológico e dos benefícios este trabalho se esforçou em contribuir na melhora das propriedades do óleo essencial por meio do incremento de estabilidade térmica. É popularmente conhecido, que os óleos essenciais apresentem excelentes propriedades farmacológicas (medicinais), no entanto por serem constituídos na sua grande maioria de monoterpenos e sesquiterpenos (moléculas pequenas) apresentam baixo ponto de ebulição e alta pressão de vapor, ou seja, são substância voláteis (LUO et al., 2022). Dificultando suas aplicações, por perda de eficácia (devido a evaporação), e utilização em formulações farmacêuticas. Dentro desse contexto, se aplica o foco desta aplicação tecnológica por meio da obtenção de complexo de inclusão com ciclodextrina para o incremento de estabilidade térmica.

A literatura sobre invenções envolvendo a *Cordia verbenacea*

[006] Pesquisadores descreveram uma formulação farmacêutica composta por uma mistura de extratos e óleos essenciais de duas plantas (*Pterodon pubescens* Benth. e *C. verbenácea* DC.) que possuem atividade para o combate da dor e inflamações. A invenção (Nº WO 2016/187682 A1) foi composta por dois extratos padronizados nas concentrações de 2,5% dos óleos no Gel de Carbopol. Além do gel, BASTING e colaboradores demonstram a obtenção de nanoemulsão com os extratos e óleos essenciais das plantas (BASTING et al., 2016).

[007] Na invenção (Nº WO 2017/149392 A1) descreve uma composição para administração oral de um agente modulador dos receptores canabinóides do tipo 2 (CB2) para o tratamento de transtornos mentais. O autor descreve um sistema de carreamento de fármacos autoemulsionante com beta-cariofileno (BCP) que é agonista (ativa) dos receptores CB2 para o controle de transtornos mentais. O BCP pode ser encontrados em diferentes plantas (*Copaíba* (*Copaifera langsdorffii*), *Andiroba* (*Carapa guianensis*), *Aloysia gratíssima*, *Hyptis marruboides*, semente de uva, semente do girassol, cravo (*Eugenia caryophyllata*), Pimenta Preta (*Piper nigrum*), erva doce (*Hypericum perforatum*), babaçu (*Attalea speciosa* ou *Orbignya sp.*), óleo de coco (*Cocos Nucifera* L.), Melão de são Caetano (*Momordica*), *Hylocereus undatus*, *Zingiber officinale*, *Limnanthes alba*, *Cannabis sativa*, *Thymus vulgaris*, *Punica granatum*, *Schinus terebinthifolia*, *Thymbra spicata*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Cinnamomum verum*, *Ocimum basilicum*, *Riganum vulgare*, *Rosmarinus officinalis*, *Stevia rebaudiana*), a exemplo da *C. verbenácea* DC, nesta planta são encontrados o alfa humuleno e beta cariofileno que possuem estrutura química semelhantes, é sugerido que sua combinação possui uma melhora

na atividade terapêutica. No entanto, na invenção não é demonstrado se esta combinação possui efeito clínico, uma vez que, nos exemplos relatados não é demonstrado essa aplicação (ANAVI-GOFFER, 2017).

[008] Pesquisadores foram capazes de desenvolver uma emulsão com a associação de quatro diferentes óleos essenciais para melhora da integridade e hidratação da pele de idosos. Os óleos essenciais utilizados na invenção (N° BR 102015020286-5 B1) foram: óleo de copaíba, óleo da semente de uva, óleo essencial da erva baleeira (*C. verbenácea*) e óleo da semente do girassol. A combinação destes quatro óleos demonstrou capacidade de hidratação e melhora da integridade da pele. Por conta disso, seis formulações foram produzidas mudando a % de cada óleo e a presença dos óleos em cada formulação, sendo assim indicada para necessidades específicas. Nas reivindicações, foram reivindicadas apenas a formulação da emulsão e as seis formulações com a utilização da *C. verbenácea* entre 0,1% a 4% (FUFFREDINI et al., 2015).

[009] A invenção (N° WO 2016/109779 A1) de Lopes e colaboradores (2014) descreve a obtenção de conjugados com o ativo vegetal (Jasmonato) que possui atividade anticâncer e pode agir diretamente e seletivamente na mitocôndria de células cancerígenas. Na invenção foi demonstrado que os conjugados de jasmonato, formados por micro ou nanocarreadores, possuem maior seletiva potência e biodisponibilidade quando comparado com as moléculas originais. Nos exemplos da patente, o autor demonstra 3 métodos para obtenção dos conjugados com o carreador (ciclodextrina). No entanto, a ênfase das reivindicações da invenção

foi o método e a aplicação das substâncias ativas. Não é reivindicado o uso da ciclodextrina ou outros carreadores farmacêuticos (LOPES, 2014).

[010] Na invenção (Nº WO 2015/000064 A1) de Evans e colaboradores (2014) descreveram em sua invenção uma composição farmacêutica formada pelo ativo beta-cariofileno e seus análogos, derivados e eugenol para o combate da dor e da inflamação. A composição da patente é formada por uma mistura de eugenol e beta-cariofileno. Sendo os óleos essências do cravo (*Eugenia caryophyllata*); óleo de copaíba e Pimenta Preta como fontes de beta-cariofileno e o óleo de broto do cravo como fonte de eugenol. Nos exemplos descritos na patente são utilizados o óleo do cravo, copaíba, pimenta preta (para se obter uma concentração de 0,03mg/ml de beta-cariofileno) para chegar a concentração terapêutica. Após isso, o autor traz diferentes exemplos de combate a dor em joelhos e articulações. No entanto, o autor não demonstrar estudo clínicos, ou cita trabalhos que realizaram testes, as informações são apenas apresentadas e não comprovadas com teste (EVANS, 2014).

[011] Inventores demonstraram o processo de produção de micélios fúngicos comestível a base de plantas medicinais. O micélio do fungo cresce na folhagem e em parte vegetais das plantas medicinais. Podendo assim, secretar enzimas, antioxidantes, vitaminas e sais minerais e o material apresentar características nutracêuticas. Sendo assim possível utilizar para produção de cápsulas; comprimidos; farinhas e nutracêuticos e demais produtos listados na patente. O foco da invenção (Nº BR 102012026432-3 A2) está no processo de obtenção dos micélios e extração. A primeira

etapa do método, de determinar a escolha de uma planta para que o micélio possa se desenvolver. Uma das plantas que está presente na lista descrita é a *C. verbenácea* a qual pode ser utilizada para esse fim. Porém, esta invenção não descreve a utilização da *C. verbenácea* para o combate de dores mas para a finalidade nutracêutica (ALMEIDA et al., 2012).

[012] Na invenção (Nº EP 1 809 268 B1), pesquisadores utilizaram os compostos cariofilenos para o tratamento de processos inflamatórios tópicos e o combate da dor. Os compostos alfa-humuleno e beta-cariofileno, são os compostos ativos que apresentam a atividade anti-inflamatória. No entanto, nas reivindicações apenas foi reivindicado a utilização do alfa-humuleno para o combate da dor. Na invenção também são demonstrados alguns exemplos *in vivo*, em ratos para a análise da atividade anti-inflamatória. Os estudos anti-inflamatórios foram realizados para confirmar a atividade analgésica e anti-inflamatória do óleo na forma farmacêutica de pomada (PIANOWSKI; CALIXTO; BRANDÃO, 2004).

[013] Inventores descreveram a invenção (Nº PI 0300600-0 B1) do processo de isolamento cromatográfico do alfa-humuleno do óleo essencial da *C. verbenácea*. Neste trabalho, são descritos o passo a passo para a separação do alfa humuleno do óleo essencial. A técnica utilizada foi o HPLC (High performance Liquid Chromatography) em uma coluna preparativa do tipo WatersBondapak C18 de sílica esférica e não porosa. Além, do desenvolvimento do método e técnica de separação do ativo, preparações farmacêuticas foram propostas pela patente como: formas farmacêuticas sólidas para uso oral; formas farmacêuticas

líquidas para uso oral e formas farmacêuticas de uso tópico. Sendo o método, composição e forma farmacêutica reivindicado o uso (PIANOWSKI; CALIXTO; BRANDÃO, 2003).

[014] A invenção (Nº BR 122014000828-7 B1) de PIANOWSKI e colaboradores (2002) demonstra o processo de obtenção de extratos metanólicos da *C. verbenácea*. No documento, é descrito o processo para obtenção eficiente (máxima) dos ativos farmacológicos da planta. No trabalho, são demonstrados dois exemplos: (1) Da a extração dos ativos e (2) dos ativos obtidos da extração. O processo de extração de forma resumida consiste em uma percolação com adaptações para um melhor rendimento de obtenção do extrato. Além disso, o sistema adaptado e desenvolvido possui filtros de policarbonatos com o a função de clarificar e concentrar o extrato hidroalcoólico. Por fim, o óleo essencial obtido, embora em menor quantidade do que se fosse utilizado um processo de extração, contém o princípio ativo da *C. verbenácea* concentrado que possui atividade anti-inflamatória e antinociceptivas (PIANOWSKI; CALIXTO; BRANDÃO, 2002a).

[015] No mesmo ano PIANOWSKI e colaboradores (2002) descreveram uma invenção (Nº PI 0203067-5 B1) que consistia na descrição do processo de obtenção do óleo essencial da *C. verbenácea* pela técnica de arraste a vapor e as possíveis apresentações farmacêuticas que podem ser obtidas com o óleo essencial. Na patente são demonstrados 2 exemplos que descrevem o princípio da técnica e do processo patentado. No exemplo 01 é demonstrado o processo de arraste de vapor de folhas da *C. verbenácea*, onde em um recipiente de inox acoplado a um condensador de serpentina em escala industrial. No segundo

exemplo 2, as amostras do óleo foram analisadas por cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas (CG-EM) para identificação dos constituintes voláteis presente no óleo e através dessa análise foi possível conhecer os ativos voláteis presente no óleo (PIANOWSKI; CALIXTO; BRANDÃO, 2002b).

[016] SERTIÉ e colaboradores 1990, descreveram em sua invenção (Nº PI 8805094 A) o processo de obtenção de um composto denominado “artermetina”, que pode ser utilizada como agente anti-inflamatório. A invenção se concentrou na obtenção de extratos que tivesse a atividade anti-inflamatória, sendo assim um dos objetivos a criação e preparação das formulações farmacêuticas para auxiliar no combate a processos inflamatórios. Na patente, também é descrito o processo de extração do ativo da *C. verbenácea* (artemetina) com água e solvente orgânico (metanol ou etanol) e a purificação do extrato por cromatografia em coluna (SERTIÉ, 1990).

REFERÊNCIAS

- [017] ALMEIDA, D. J.; ALMEIDA, B. V.; ALMEIDA, A. P. J.; SANTA, H. S. D.; ALVAREZ, D. C.; FREITAS, G. B. L. Processo para produção de cápsulas nutracêuticas, comprimidos e farinha miceliada de micélios de fungos comestíveis e medicinais a partir de substratos com plantas medicinais, BR 102012026432-3 A2, 2012.
- [018] ANAVI-GOFFER, SHARON. self-emulsifying compositions of cb2 receptor modulators, WO 2017/149392 A1, 2017.
- [019] BASILE, A. C.; SERTIE, J. A. A.; OSHIRO, T.; CALY, K. D. V.; PANIZZA, S. Topical anti-inflammatory activity and toxicity of *Cordia verbenacea*. *Fitoterapia*, [S. l.], v. 60, n. 3, p. 260–266, 1989. ISSN: 0367326X.

- [020] BASTING, Rosanna Tarkany et al. composição e formulação a base de extratos/Óleos essenciais de pterodon pubescens benth. e cordia verbenacea dc, e usos, WO 2016/187682 A1, 2016 a.
- [021] BRANDÃO, D. C.; BRANDÃO, G. D. C.; DE MIRANDA, J. B.; DE FARIA, P. A.; JESUS-GARCIA, R. A phase III, double-blind, randomized, comparative study to evaluate the *Cordia verbenacea* and diethylammonium diclofenac efficacy and tolerability, in patients suffering from contusions, sprains, traumas and muscular injuries with beginning in less than 24 hours. *Revista Brasileira de Medicina*, [S. l.], v. 63, n. 8, p. 408–415, 2006. ISSN: 00347264.
- [022] DE CARVALHO JR., P. M.; RODRIGUES, R. F. O.; SAWAYA, A. C. H. F.; MARQUES, M. O. M.; SHIMIZU, M. T. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Cordia verbenacea* D.C. *Journal of Ethnopharmacology*, [S. l.], v. 95, n. 2–3, p. 297–301, 2004. ISSN: 03788741. DOI: 10.1016/j.jep.2004.07.028.
- [023] EVANS, Donna. COMPOSITION FOR TREATING PAIN AND/OR INFLAMMATION COMPRISING EUGENOL AND BETA-CARYOPHYLLENE, WO 2015/000064 A1, 2014.
- [024] FUFFREDINI, I. B.; FORTES, T. M. L.; OLIVEIRA, L. C.; PECORARI, V. G. A. EMULSÃO FORMULADA A PARTIR DA ASSOCIAÇÃO DE QUATRO ÓLEOS VEGETAIS VISANDO MELHORAR INTEGRIDADE E HIDRATAÇÃO DA PELE DE IDOSOS, BR 102015020286-5 B1, 2015.
- [025] GILBERT, Benjamin; FAVORETO, Rita. *Cordia verbenacea* DC Boraginaceae. *Revista Fitos*, [S. l.], v. 7, n. 01, p. 17–25, 2012. ISSN: 2446-4775, 1808-9569. DOI: 10.32712/2446-4775.2012.133.
- [026] LOPES, J. E. F. P. Jasmonate derivatives and compositions thereof, WO 2016/109779 A1, 2014.
- [027] LUO, X.; ZENG, L.; LI, Q.; WANG, Z.; KONG, F.; BI, Y. β -cyclodextrin inclusion complex containing essential oil from wampee

[Clausena lansium (Lour.) Skeels] fruit pericarp: Synthesis, characterization, and evaluation of antioxidant activity. *Journal of Molecular Structure*, [S. l.], v. 1266, 2022. DOI: 10.1016/j.molstruc.2022.133525.

[028] OZA, M. J.; KULKARNI, Y. A. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of the medicinal species of the genus *Cordia* (Boraginaceae). *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, [S. l.], v. 69, n. 7, p. 755–789, 2017. ISSN: 00223573. DOI: 10.1111/jphp.12715.

[029] PIANOWSKI, L. F.; CALIXTO, J. B.; BRANDÃO, D. C. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE UM EXTRATO METANÓLICO FARMACEUTICAMENTE ATIVO DE *CORDIA CURASSAVICA*, BR 122014000828-7 B1, 2002 a.

[030] PIANOWSKI, L. F.; CALIXTO, J. B.; BRANDÃO, D. C. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE ÓLEO ESSENCIAL A PARTIR DA *CORDIA CURASSAVICA*, PI 0203067-5 B1, 2002 b.

[031] PIANOWSKI, L. F.; CALIXTO, J. B.; BRANDÃO, D. C. PROCESSOS DE ISOLAMENTO CROMATOGRÁFICO DE ALFA-HUMULENO DO ÓLEO ESSENCIAL DA *CORDIA CURASSAVICA* E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PI 0300600-0 B1, 2003.

[032] PIANOWSKI, L. F.; CALIXTO, J. B.; BRANDÃO, D. C. Alpha-humulene for use in the prophylaxis or treatment of inflammatory pain or oedema, EP 1 809 268 B1, 2004.

[033] REFSIO, C.; BRANDÃO, D. D. C.; BRANDÃO, G. D. C.; KORUKIAN, M.; GARCIA, R. J.; BONFIGLIOLI, R.; DE SOUZA NERY, C. A.; GAMBA, R. Clinical assessment of efficacy and safety from *Cordia verbenacea* standartized extract in tendinitis and chronical miofacial pain patients. *Revista Brasileira de Medicina*, [S. l.], v. 62, n. 1–2, p. 40–46, 2005. ISSN: 00347264.

- [034] RODRIGUES ANDRADE, Kellen Cruvinel; NASCIMENTO MARTINS, Diegue Henrique; BARROS, Diogo de Amorim; DE SOUZA, Paula Monteiro; SILVEIRA, Damaris; FONSECA-BAZZO, Yris Maria; MAGALHAES, Perola de Oliveira. Essential oils of Cordia species, compounds and applications: a systematic review. BOLETIN LATINOAMERICANO Y DEL CARIBE DE PLANTAS MEDICINALES Y AROMATICASAV GENERAL SAN MARTIN 305-25 VALLE GRANDE, LAMPA, SANTIAGO, CHILE MS-EDITIONS, 2022. (2) ISSN: 0717-7917. DOI: 10.37360/blacpma.22.21.2.10.
- [035] RODRIGUES, F. F. G.; OLIVEIRA, L. G. S.; RODRIGUES, F. F. G.; SARAIVA, M. E.; ALMEIDA, S. C. X.; CABRAL, M. E. S.; CAMPOS, A. R.; COSTA, J. G. M. Chemical composition, antibacterial and antifungal activities of essential oil from Cordia verbenacea DC leaves. Pharmacognosy Research, [S. l.], v. 4, n. 3, p. 161–165, 2012. ISSN: 09748490. DOI: 10.4103/0974-8490.99080.
- [036] ROGERIO, Alexandre P.; ANDRADE, Edinéia L.; LEITE, Daniela F. P.; FIGUEIREDO, Cláudia P.; CALIXTO, João B. Preventive and therapeutic anti-inflammatory properties of the sesquiterpene α -humulene in experimental airways allergic inflammation. British Journal of Pharmacology, [S. l.], v. 158, n. 4, p. 1074–1087, 2009. ISSN: 1476-5381. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00177.x.
- [037] SEIGLER, D. S.; MIKOLAJCZAK, K. L.; SMITH JR., C. R.; WOLFF, I. A.; BATES, R. B. Structure and reactions of a cyanogenetic lipid from Cordia verbenacea DC. seed oil. Chemistry and Physics of Lipids, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 147–161, 1970. ISSN: 00093084. DOI: 10.1016/0009-3084(70)90045-9.
- [038] SERTIÉ, J. A. A. Processo para obtenção de 5-hidroxi-3,6,7,3',4' -Pentemetoxi-flavona, produto obtido e utilização do mesmo, PI 8805094 A, 1990.

[039] SERTIE, J. A. A.; BASILE, A. C.; PANIZZA, S.; MATIDA, A. K.; ZELNIK, R. Pharmacological assay of *Cordia verbenacea*; Part 1. Anti-inflammatory activity and toxicity of the crude extracts of the leaves. *Planta Medica*, [S. l.], v. 54, n. 1, p. 7–10, 1988. ISSN: 00320943. DOI: 10.1055/s-2006-962318.

BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[040] A invenção aborda o processo, produto e uso da produção de complexos de inclusão com beta-ciclodextrina para carregamento de óleo essencial de *Cordia verbenacea*. As principais vantagens do referido processo e invenção são a manutenção da qualidade do óleo essencial, diminuição de sua volatilidade, aumento da estabilidade e promoção do aumento na solubilidade em água.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[041] A figura 1 apresenta a análise de termogravimétrica, com o decaimento em porcentagem de massa em relação ao aumento da temperatura para: (1) a ciclodextrina; (2) o complexo de inclusão ciclodextrina e óleo essencial; e (3) a mistura física entre ciclodextrina e óleo essencial.

[042] A figura 2 apresenta a análise termogravimétrica da ciclodextrina e a primeira derivada do termograma.

[043] A figura 3 apresenta o percentual do teor de água na: (1) a ciclodextrina; (2) o complexo de inclusão ciclodextrina e óleo essencial; e (3) a mistura física entre ciclodextrina e óleo essencial.

[044] A figura 4 apresenta a análise térmica da ciclodextrina, termogravimétrica (TG) e Derivada da termogravimétrica (DTG).

[045] A figura 5 apresenta a análise térmica: (i) termogravimétrica (TG) e (ii) derivada da termogravimétrica (DTG),

realizadas com os complexos de inclusão formados por ciclodextrina e óleo essencial da *C. verbenácea* pelo método de mistura física.

[046] A figura 6 apresenta a análise térmica: (i) termogravimétrica (TG) e (ii) derivada da termogravimétrica (DTG), realizadas com os complexos de inclusão formados por ciclodextrina e óleo essencial da *C. verbenácea* pelo método de malaxagem.

[047] A figura 7 apresenta a análise térmica: (i) termogravimétrica (TG) e derivada da termogravimétrica (DTG), realizadas com os complexos de inclusão formados por ciclodextrina e óleo essencial da *C. verbenácea* pelo método de coprecipitação.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[048] O preparo do complexo de inclusão para os métodos de coprecipitação e malaxagem consiste em:

[049] **I Coprecipitação:** Primeiramente, uma solução de 100mg/ml de ciclodextrina deve ser preparada e aquecida até total solubilização. Após o preparo da solução, deve ser colocada no agitador magnético e adicionado o óleo essencial na proporção (80:20 CD/OE) na solução e após 12 horas de agitação as amostras devem ser filtradas, lavadas com etanol para retirar o óleo presente na superfície da ciclodextrina e armazenadas no dessecador.

[050] **II Malaxagem:** uma massa de 80mg de ciclodextrina deve ser homogeneizada com água na proporção (1:0.3 mg/ml) no grau e pistilo. Em seguida, 20mg do óleo essencial deve ser adicionado aos poucos sobre agitação manual. Por fim, o complexo formado deve ser armazenado em um dessecador.

[051] Em ambos os métodos pode-se empregar diferentes óleos essenciais de: Copaíba (*Copaifera langsdorffii* Desf.); Erva-da-graça (*Aloysia gratissima*); Hortelã do campo (*Hyptis marruboides*);

semente de uva; semente do girassol; cravo (*Eugenia caryophyllata*); Pimenta Preta (*Piper nigrum*), entre outros.

[052] As principais vantagens do referido processo e invenção são a manutenção da qualidade do óleo essencial, diminuição de sua volatilidade, aumento da estabilidade e promoção do aumento na solubilidade em água.

Descrição dos resultados

[053] Na figura 1 apresenta a análise de termogravimetria, onde ocorre o decaimento em porcentagem de massa em relação ao aumento da temperatura. No gráfico, são observadas 3 amostras que foram analisadas. A linha que representa apenas a análise termogravimétrica da ciclodextrina (vermelha), do complexo de inclusão ciclodextrina e óleo essencial (verde) e da mistura física entre ciclodextrina e óleo essencial (azul). Analisando o gráfico é possível observar que tanto para a mistura física (linha azul) como para o complexo de inclusão (linha verde) houve um ganho de estabilidade (**vantagem**), pois, menor quantidade em porcentagem de massa foi perdida se comparada com a ciclodextrina (linha vermelha). No entanto, por conta da não formação do complexo de inclusão é possível observar uma maior degradação, maior perda de massa da mistura física em relação ao complexo de inclusão em temperatura superior de 100 graus célsius.

[054] A ciclodextrina apresenta 2 eventos térmicos. O primeiro que ocorre entre 53 e 109°C e o segundo entre 302° C e 350°C. O primeiro evento é relatado pela literatura com evaporação da água presente na ciclodextrina e a o segundo evento correspondendo ao processo de fusão e carbonização. Na figura 2, são demonstrados os gráficos da termogravimetria da ciclodextrina e da primeira derivada do termograma, com o objetivo de facilitar a observação dos eventos térmicos ocorridos no processo. Além disso, também foi

efetuada a análise da derivada do TG. O resultado da derivada termogravimetria (DTG) demonstra os eventos térmicos que ocorrem com o aumento da temperatura para cada sistema (complexo de inclusão, mistura física e ciclodextrina). Os resultados do TG e do DTG da ciclodextrina servem de base para analisar e diferenciar o complexo de inclusão e da mistura física.

[055] Para evidenciar o teor de água presente no sistema e na ciclodextrina foram obtidos pelo método de Karl Fisher. Na figura 3 são apresentados os resultados obtidos em % de teor de água presente em cada complexo de inclusão formado, ciclodextrina, mistura física e óleo essencial.

[056] A figura 4 demonstra as curvas da análise termogravimétrica (TG) e derivada da termogravimetria (DTG). O gráfico de TG demonstra o decaimento em porcentagem de massa ao momento que a temperatura aumenta. Pode ser observado no gráfico, que aproximadamente 13.37% de massa de ciclodextrina foram perdidas quando a temperatura chegou aos 100°C. No entanto, observando o intervalo entre 101°C até 290°C não ocorre alteração significativa de perda de massa. Mas entre o intervalo de 290°C e 390°C praticamente 72% de massa de ciclodextrina é perdida. Observando a análise termogravimétrica, a ciclodextrina apresenta 2 eventos térmicos que iniciasse aproximadamente entre 60° C - 100° C e o segundo entre 290°C e 390°C sendo assim comprovado pelo gráfico DTG da ciclodextrina.

[057] A figura 5 demonstra as curvas da análise termogravimétrica (TG) e derivada da termogravimetria (DTG). O gráfico de TG demonstra o decaimento em porcentagem de massa em relação ao aumento da temperatura. Como pode ser observado no gráfico, aproximadamente 14% de massa da mistura física entre ciclodextrina e óleo essencial foram perdidas quando a temperatura

chegou aos 100°C. No entanto, observando o intervalo entre 101°C até 290°C Aproximadamente metade (7%) da massa que foi perdida na primeira etapa foi perdida neste intervalo. Por fim, entre 290°C e 390°C praticamente 71% de massa de ciclodextrina foi perdida. Observando a análise termogravimétrica, o complexo de inclusão obtido pelo método de mistura física apresentou dois eventos térmicos, como podemos observar no gráfico de DTG para o método de obtenção mistura física.

[058] A figura 6 demonstra as curvas da análise termogravimétrica (TG) e derivada da termogravimetria (DTG). O gráfico do TG demonstra o decaimento em porcentagem de massa em relação ao aumento da temperatura. Como pode ser observado no gráfico, aproximadamente 8.42% de massa do complexo de inclusão obtido por malaxagem foi perdida quando a temperatura chegou aos 100°C. No entanto, observando o intervalo entre 101°C até 290°C apenas 5.5% de massa do complexo de inclusão foi perdida nesse intervalo. Por fim, o ultimo intervalo entre 290°C e 390°C praticamente 74% de massa do complexo foi perdida. Como é possível observar na análise termogravimétrica, o complexo de inclusão obtido pelo método de malaxagem apresentou dois eventos térmicos, como pode ser observado no gráfico de DTG para o método de obtenção malaxagem.

[059] A figura 7 demonstra as curvas da análise termogravimétrica (TG) e derivada da termogravimetria (DTG). O gráfico do TG demonstra o decaimento em porcentagem de massa em relação ao aumento da temperatura. Como pode ser observado no gráfico, aproximadamente 9.61% de massa do complexo de inclusão obtido por coprecipitação foi perdida, quando a temperatura chegou aos 100°C. No entanto, observando o intervalo entre 101°C até 290°C apenas 4.71% de massa do complexo de

inclusão foi perdida nesse intervalo. Por fim, o ultimo intervalo entre 290°C e 390°C praticamente 73.5% de massa do complexo foi perdida. Como foi possível observar na análise termogravimétrica, os complexos de inclusão obtidos pelo método de cooprecipitação apresentaram dois eventos térmicos, como podemos observar no gráfico de DTG para o método de obtenção de cooprecipitação.

REIVINDICAÇÕES

1 Composição farmacêutica constituída de ativos vegetais, preferencialmente alfa humuleno e/ou beta cariofileno, obtidos da *Cordia verbanacea* e/ou outros vegetais, mais excipientes em qualquer proporção, **caracterizada por** ser transportada/carreada por: dendrímeros ou lipossomas ou microemulsões ou nanoemulsões sendo preferencialmente ciclodextrinas.

2 Composição farmacêutica constituída de ativos vegetais, preferencialmente alfa humuleno e/ou beta cariofileno, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** ser obtida por qualquer método incluindo mistura física, precipitação e malaxagem (“*paste complexation*”), preferencialmente malaxagem.

3 Composição farmacêutica constituída de ativos vegetais, preferencialmente alfa humuleno e/ou beta cariofileno, de acordo com a reivindicação 1 e 2, obtidos da planta *Cordia verbenacea*, **caracterizada pelo** rendimento do método de complexação do óleo essencial com a ciclodextrina ser na faixa entre 40% a 99%.

4 Composição farmacêutica constituída de ativos vegetais, preferencialmente alfa humuleno e/ou beta cariofileno, de acordo com a reivindicação 1, 2 e 3, **caracterizada pelas** diferentes proporções de ciclodextrina, preferencialmente a concentração de 80/20 (mg/mg).

5 Composição farmacêutica constituída de ativos vegetais, preferencialmente alfa humuleno e/ou beta cariofileno, de acordo com a reivindicação 1, 2, 3 e 4, **caracterizada pelo** sistema conferir

estabilidade ao ativo, tais como estabilidade térmica, redução da volatilidade do óleo essencial.

6 Composição farmacêutica constituída de ativos vegetais, preferencialmente alfa humuleno e/ou beta cariofileno, de acordo com a reivindicação 1, 2, 3, 4 e 5, **caracterizada pelo** sistema conferir o aumento de permeação do óleo contendo o ativo em quaisquer camadas da pele.

7 Composição farmacêutica constituída de ativos vegetais, preferencialmente alfa humuleno e/ou beta cariofileno, de acordo com a reivindicação 1, 2, 3, 4, 5 e 6, **caracterizada por** poder ser preparada a partir da mistura de óleos essenciais (obtidos a partir de qualquer parte da planta): tais como o óleo essencial de: Copaíba (*Copaifera langsdorffii*), Andiroba (*Carapa guianensis*), *Aloysia gratissima*, *Hyptis marruboides*, semente de uva, semente do girassol, cravo (*Eugenia caryophyllata*), Pimenta Preta (*Piper nigrum*), erva doce (*Hypericum perforatum*), babaçu (*Attalea speciosa* ou *Orbignya sp.*), óleo de coco (*Cocos Nucifera L.*), Melão de são Caetano (*Momordica*), *Hylocereus undatus*, *Zingiber officinale*, *Limnanthes alba*, *Cannabis sativa*, *Thymus vulgaris*, *Punica granatum*, *Schinus terebinthifolia*, *Thymbra spicata*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Cinnamomum verum*, *Ocimum basilicum*, *Riganum vulgare*, *Rosmarinus officinalis*, *Stevia rebaudiana* e óleos essenciais de plantas da espécie *Mentha*, *Thymus*, *Sterculia* e *Moringa* e outras plantas contendo quaisquer compostos fenólicos, em qualquer proporção e em qualquer grau de pureza.

8 Composição farmacêutica constituída de ativos vegetais, preferencialmente alfa humuleno e/ou beta cariofileno, de acordo

com a reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, **caracterizada por** poder ser constituída de polímeros e/ou biopolímeros (tais como: amido; poli(ácido láctico)[PLA], polihidroxibutirato [PHB]; polihidroxibutirato-co-polihidroxihexanoato [PHBHx]; goma xantana, goma do chichá, goma arábica, goma de mandioca/macaxeira/tapioca, goma moringa e goma do cajueiro) em qualquer proporção e em qualquer grau de pureza, afim de proporcionar uma liberação controlada do ativo.

9 Composição farmacêutica constituída de ativos vegetais, preferencialmente alfa humuleno e/ou beta cariofileno, de acordo com a reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8, **caracterizada por** utilizar uma taxa eficaz para manter a liberação de uma quantidade terapeuticamente eficaz do(s) agente(s) ativo(s).

10 Composição farmacêutica constituída de ativos vegetais, preferencialmente alfa humuleno e/ou beta cariofileno, de acordo com a reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9, **caracterizada por** ser incorporada em micropartículas ou nanopartículas, preferencialmente com eficiência de encapsulação entre 20% e 99%.

11 Composição farmacêutica constituída de ativos vegetais, preferencialmente alfa humuleno e/ou beta cariofileno, de acordo com a reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10, **caracterizada por** possuir atividade antioxidante e/ou antiinflamatória e/ou analgésica e/ou antibacteriana e/ou antifúngica e/ou fotoprotetora e/ou antineoplásica e/ou nutracêutica e/ou antiartrítica e/ou tônica e/ou antiulcerogênica.

12 Composição farmacêutica constituída de ativos vegetais, preferencialmente alfa humuleno e/ou beta cariofileno, de acordo

com a reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 e 11, **caracterizada por** ser administrada em diferentes formulações e nos diferentes tipos de curativos, tais como os confeccionados utilizando alginato, hidrocolóide, carvão ativado, hidrogel, antissépticos, preferencialmente *patches*.

13 Composição farmacêutica constituída de ativos vegetais, preferencialmente alfa humuleno e/ou beta cariofileno, de acordo com a reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 e 12, **caracterizada pelo** fato da formulação do tipo *patch* possuir indicação para aplicação tópica, incluindo aplicação cutânea, dérmica, transdérmica, subcutânea, intradérmica, intramuscular e oral.

14 Composição farmacêutica constituída de ativos vegetais, preferencialmente alfa humuleno e/ou beta cariofileno, de acordo com a reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e 13, **caracterizada por** ser aplicada no tratamento de afecções musculoesqueléticas agudas ou crônicas, associadas à dor tais como luxações, edemas, artrites e traumas.

15 Composição farmacêutica constituída de ativos vegetais, preferencialmente alfa humuleno e/ou beta cariofileno, de acordo com a reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 e 14 **caracterizada por** possuir indicação para o tratamento de feridas (tais como: feridas agudas, crônicas, superficiais, profundas, simples e complexas), incluindo as provocadas por picada de cobra.

16 Composição farmacêutica constituída de ativos vegetais, preferencialmente alfa humuleno e/ou beta cariofileno, de acordo

com a reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 e 15, **caracterizada por** ser indicada para o tratamento das seguintes doenças: leishmanioses, hanseníase, dermatites, eczema, escabiose, micoses, neoplasias, doenças virais, outras doenças fúngicas e doenças causadas por bactérias.

17 PROCESSO DE OBTENÇÃO da composição farmacêutica constituída de ativos vegetais, referente às reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16, **caracterizado pelas** seguintes etapas para os três métodos:

- a) **Precipitação:** (I) obtenção de uma solução de CD a 100mg/ml, aquecida entre 40°C – 80°C (preferencialmente 55°C) para solubilização completa; (II) Em temperatura ambiente e em agitação magnética deve ser adicionado o óleo essencial (OE) da *Cordia verbanacea* na proporção (80:20 CD/OE) na solução de CD; (III) Após 6 - 15 horas (preferencialmente 12 horas) de agitação as amostras devem ser filtradas, lavadas com etanol e colocadas em dessecador até sua massa permanecer constante
- b) **Malaxagem:** homogeneização de CD com água na proporção (1:0.3 P/V) no grau e pistilo. Em seguida, 250 mg de OE (80:20 P/P) adicionado sob agitação manual. Por fim, o complexo formado deve ser conduzido para um dessecador até a sua massa permanecer constante e o material seco deve ser guardado em recipiente hermético
- c) **Mistura física:** preparação na proporção (80:20 CD/OE) em agitação manual no grau e pistilo para a homogeneização e guardado em recipiente hermético

18 PROCESSO DE OBTENÇÃO da composição farmacêutica constituída de ativos vegetais, preferencialmente alfa humuleno e/ou beta cariofileno, conforme a reivindicação 17, **caracterizado pela** natureza sustentável consistir na ausência de solventes orgânicos.

19 USO da composição farmacêutica constituída de ativos vegetais, preferencialmente alfa humuleno e/ou beta cariofileno, de acordo com a reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16, **caracterizado por** ser indicado para uso humano e/ou animal.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1

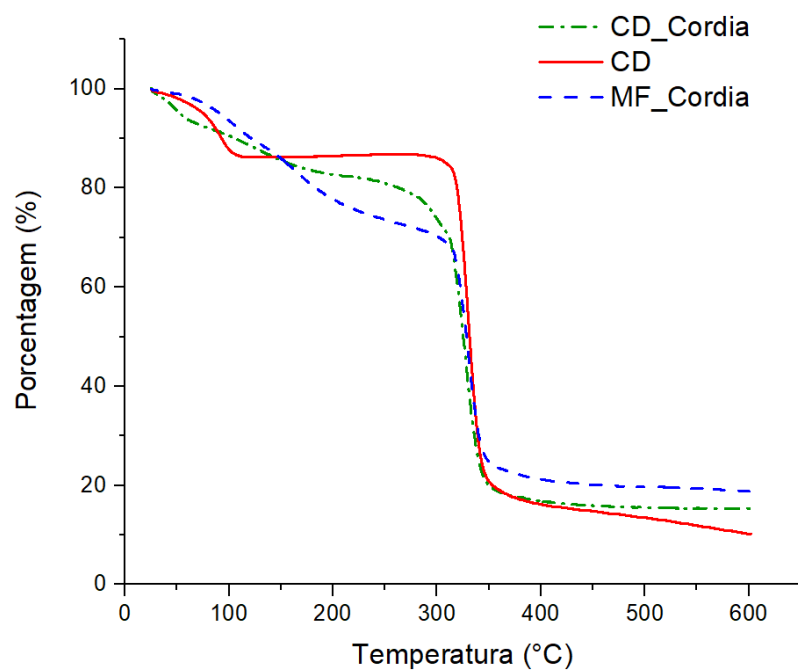


Figura 2

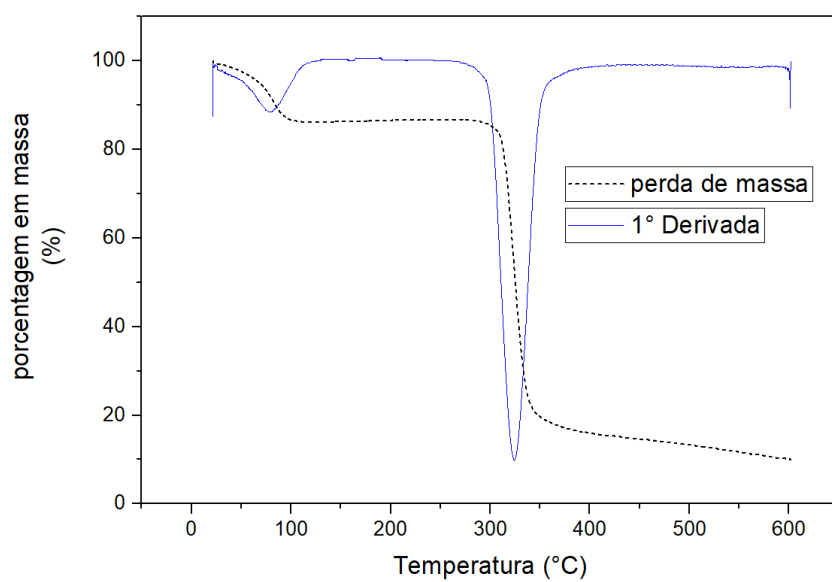


Figura 3

	% água	Desvio Padrão
Ciclodextrina	13.43	±1.07
Mistura Física	14.50	±2.22
Malaxagem	14.88	±2.62
Precipitação	16.31	±2.63
óleo essencial	0.85	±0.63

Figura 4

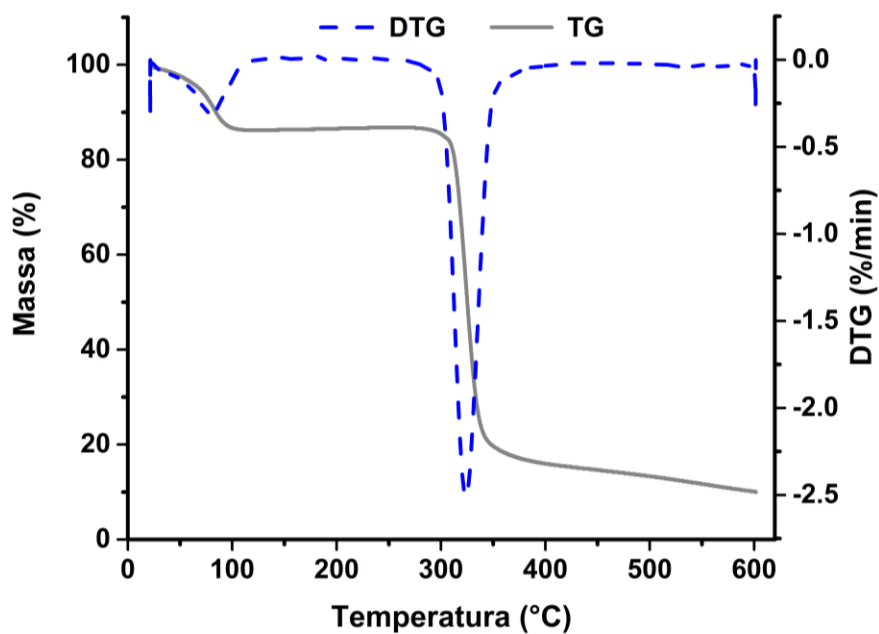


Figura 5

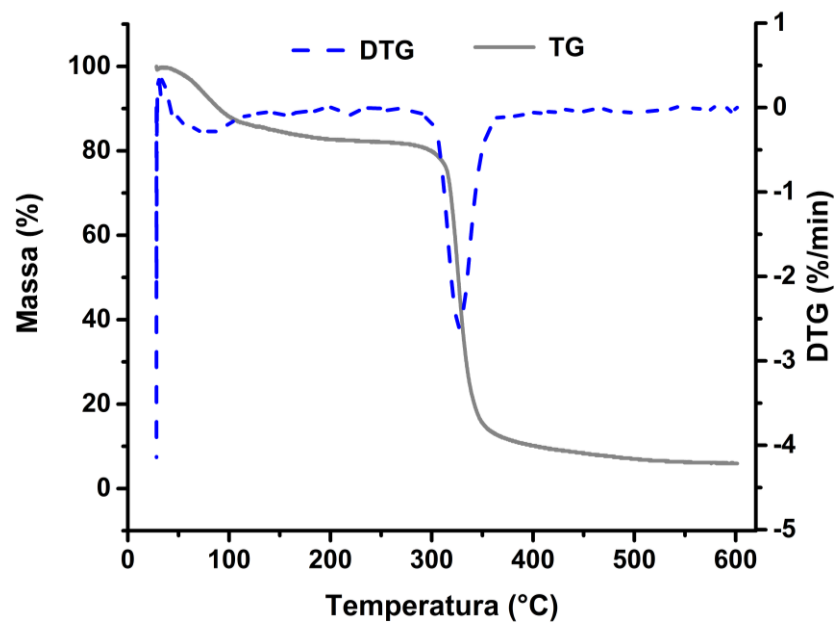


Figura 6

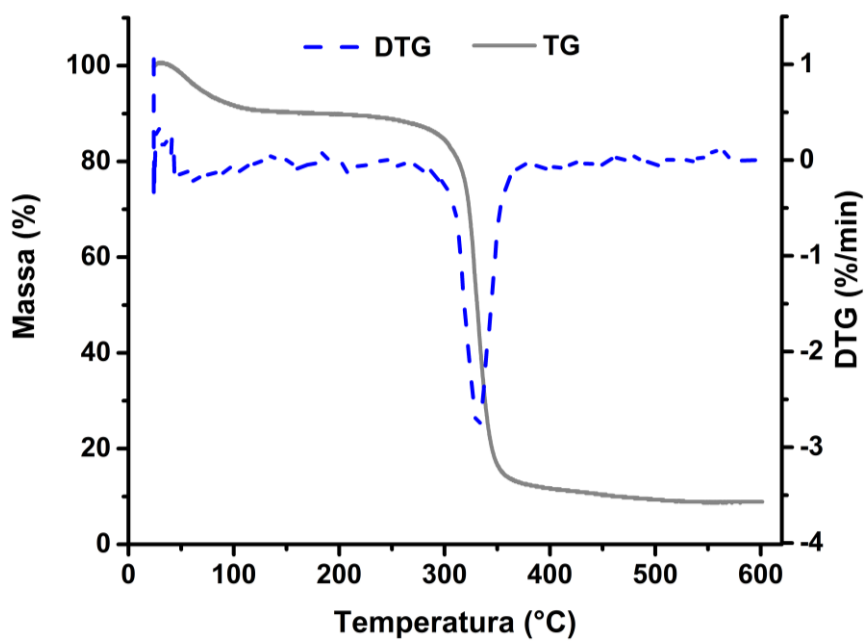
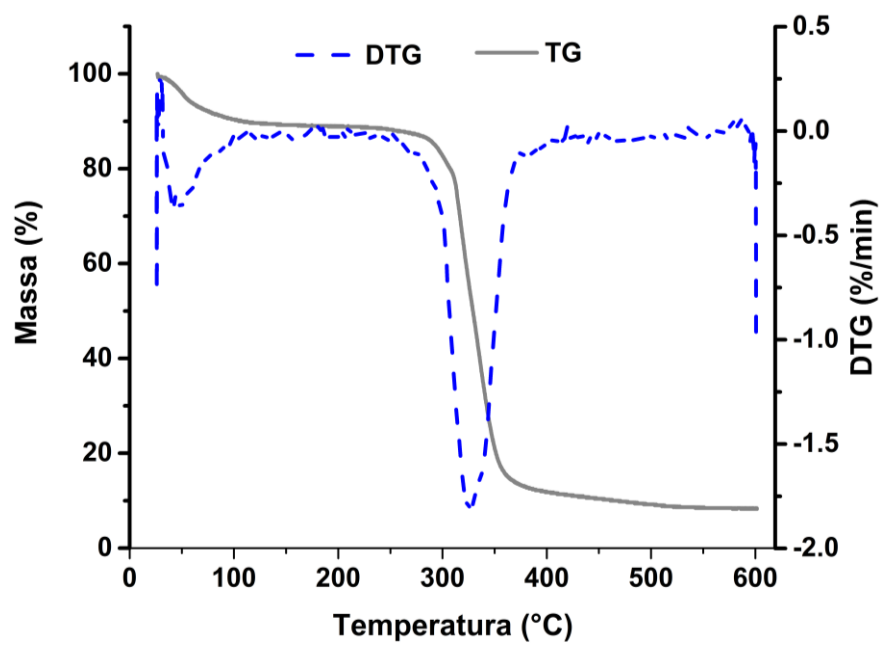


Figura 7



**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDA DE ATIVOS
VEGETAIS, PREFERENCIALMENTE ALFA HUMULENO E/OU
BETA CARIOFILENO, OBTIDOS *Cordia verbenacea*,
RESPECTIVO PROCESSO DE OBTENÇÃO E USOS**

RESUMO

A presente invenção descreve um produto, processo de obtenção e uso de uma composição farmacêutica. A composição farmacêutica consiste em um sistema contendo um ou mais ativos vegetais preferencialmente alfa humuleno e/ou beta cariofileno, obtidos da planta *Cordia verbenácea*, mais um carreador, podendo este ser: dendrímeros, lipossomas, microemulsões, nanoemulsões, preferencialmente ciclodextrinas. A referida composição promove a formação de um complexo de inclusão ciclodextrina-óleo, favorecendo a estabilidade do óleo e ativo, incluindo estabilidade térmica. O processo de obtenção por malaxagem envolve homogeneização da ciclodextrina com uma proporção de água e óleo essencial, não envolvendo a utilização de solvente orgânico (processo sustentável). Seu uso confere um amplo ganho em formulações de uso tópico.