



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

(21) BR 102014028901-1 A2

(22) Data do Depósito: 19/11/2014

(43) Data da Publicação: 27/09/2016



* B R 1 0 2 0 1 4 0 2 8 9 0 1 A

(54) **Título:** FORMULAÇÕES SEMISSÓLIDAS À BASE DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE THUJA OCCIDENTALIS LINN. (CUPRESSACEAE) PARA TRATAMENTO DO HPV

(51) **Int. Cl.:** A61K 36/14; A61K 9/107; A61K 127/00; A61K 133/00; A61K 135/00; (...)

(73) **Titular(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO

(72) **Inventor(es):** PEDRO JOSÉ NETO, ROSALI MARIA FERREIRA DA SILVA, LARISSA ARAÚJO ROLIM, MÔNICA FELTS DE LA RICA SOARES, LARIZA DARLENE SANTOS ALVES, LIDIANY DA PAIXÃO SIQUEIRA

(57) **Resumo:** FORMULAÇÕES SEMISSÓLIDAS À BASE DO EXTRATO HIDROALCOOLICO DE Thuja occidentalis Linn. (Cupressaceae) PARA TRATAMENTO DO HPV. A presente patente refere-se à obtenção tecnológica de produtos farmacêuticos na forma farmacêutica semissólida gel com extrato hidroalcoólico obtido a partir da espécie vegetal Thu/a occidentalis Linn., para o tratamento de condilomas e alterações citológicas e colposcópicas causados pelo Papilomas vírus humano (HPV). A invenção descreve desde a obtenção do extrato padronizado até a composição farmacêutica. O extrato foi obtido a partir de solução hidroalcoólica (60-90o.v/v) por digestão. sendo realizado os controles de qualidade aplicáveis. Para as formulações. foram utilizados polímeros isolados (2 a 500) ou em associação (0,25 a 5%). por meio da dispersão destes em água sob agitação, adicionado dos demais excipientes necessários á obtenção das formulações. Foi realizada a incorporação do extrato fluido (10~30oo, p/p) à formulação, sendo estas envasadas em bisnaga de alumínio esmaltada. A partir dos controles realizados das formulações. pode-se concluir que essas apresentaram-se dentro dos critérios estab(...)

FORMULAÇÕES SEMISSÓLIDAS À BASE DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Thuja occidentalis* Linn. (Cupressaceae) PARA TRATAMENTO DO HPV

1. A presente patente refere-se à obtenção tecnológica de produtos farmacêuticos na forma farmacêutica semissólida gel com extrato hidroalcoólico obtido a partir da espécie vegetal *Thuja occidentalis* Linn., pertencente à família Cupressaceae, para o tratamento de condilomas e alterações citológicas e colposcópicas causados pelo *Papilomas vírus humano* (HPV).

2. *T. occidentalis*, conhecida no Brasil como cipreste ou tuia, é uma árvore nativa da Europa, largamente utilizada na homeopatia e fitoterapia humana e veterinária. Estudos fitoquímicos evidenciam a presença de uma série de compostos, quais sejam: saponinas, fenóis, taninos, amins, mucilagens, princípios amargos, compostos lactônicos, carotenos, óleo essencial, triterpenos, esteróides, açúcares redutores, cumarinas (ácido p-cumárico e umbelliferona), ácido tânico, polissacarídeos, proteínas e minerais. Os flavonóides e lignanas constituem grupos representativos da espécie, sendo descritos dentre os compostos flavonoídicos a (+/-)-catequina, (-)-galocatequina, mearnsitrina, miricetina, procianidida B-3, prodelphinidina, quercetina, quercitrina, canferol e canferol-3-O- α -ramnosídeo; além de mearusitrina e dos biflavonóides bilobetina e amentoflavona, entre outros. Apesar do amplo perfil fitoquímico, os constituintes do óleo essencial formam um grupo metabólico característico do gênero *Thuja*, sendo encontrados em teores bastante significativos na espécie.

3. Há relatos da sua utilização na forma de tintura para o tratamento de verrugas, papilomas, condilomas, excrescências de diversos tipos, principalmente aquelas relacionadas ao HPV, no trato genital inferior.

4. Levantamento realizado de estudos pré-clínicos e clínicos utilizando *Thuja occidentalis* no tratamento de condilomas relacionados ao HPV, proporcionam um respaldo científico de sua utilização com essa finalidade.

5. A presente invenção descreve desde a obtenção do extrato padronizado à base de *T. occidentalis* até a composição farmacêutica. Para a obtenção do extrato etanólico, utilizaram-se partes aéreas de *T. occidentalis* coletadas de mudas cultivadas no município do Cabo de Santo Agostinho, Pernambuco. A identificação da espécie foi

realizada e a exsiccata depositada no Herbário Instituto Agronômico de Pernambuco (IPA). O material vegetal coletado foi lavado com água purificada e aspergido com álcool a 60-80% (v/v). Em seguida, foi colocado em estufa de ar circulante durante 5-7 dias à temperatura entre 30-50°C. Após secagem, o material foi pulverizado em moinho de facas. Em seguida, adicionou-se uma solução hidroalcoólica a 60-90% v/v, seguindo-se a extração utilizando-se o procedimento de digestão com agitação a 100-300 rpm e aquecimento a 30-50°C por 20-40 min a 2-4 horas, na proporção 0,1-0,5 g/mL. A amostra foi filtrada em papel de filtro e armazenada em frasco de vidro âmbar hermeticamente fechado.

6. Os testes de controle de qualidade das soluções extrativas foram realizados de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) sendo eles pH, resíduo seco, teor alcoólico e densidade.

7. Para as formulações, foram utilizados distintos polímeros compatíveis com o extrato e o pH final da formulação, sendo eles: hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose (CMC) e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). Estes polímeros foram utilizados isoladamente (2 a 5%) ou em associação (0,25 a 5%), sendo o seguinte procedimento geral utilizado: os polímeros foram dispersos em água purificada. À parte, foi previamente solubilizado o cloreto de sódio em água purificada para ajuste osmótico (0,1 a 0,5%), e os conservantes metilparabeno (0,05 a 0,1%) e propilparabeno (0,01 a 0,05%) foram dispersos no propilenoglicol (2 a 15%). A solução contendo o cloreto de sódio e a dispersão dos conservantes foram adicionados à dispersão dos polímeros previamente obtida, por meio de agitação mecânica utilizando hélice dentada, com velocidade de rotação entre 300 e 700 rpm, até completa dispersão e hidratação do polímero, sem aquecimento. Esta base foi deixada à temperatura entre 2 e 8°C (geladeira), por 12-24 h, para hidratação e dispersão completa do polímero. Após esse período, foi realizada a incorporação do extrato fluido na concentração de 10-30% (p/p) da formulação e o ajuste do pH para a faixa de pH entre 3,5 e 4,5, utilizando ácido láctico. Posteriormente, as formulações foram envasadas em bisnaga de alumínio esmaltada.

8. Para as formulações, foram realizados os seguintes controles de qualidade: aspectos macroscópicos e características organolépticas, pH, densidade relativa, espalhabilidade e viscosidade, conforme especificado na Farmacopeia Brasileira 5ª Ed.

9. Através dos controles realizados para o extrato hidroalcoólico obtido, foram obtidos os seguintes resultados: densidade relativa 0,8-1,0 g/mL a 20°C; pH entre 5-6; resíduo seco 2-3 % (p/v) e teor alcoólico 60-70°GL a 25°C. Esses resultados foram de extrema importância para a comparação dos parâmetros de qualidade entre extratos obtidos em distintos processos de extração, a fim de garantir a padronização do mesmo.

10. Para os controles realizados nas formulações, observaram-se como aspectos macroscópicos e características organolépticas a coloração verde musgo translúcido, aspecto brilhoso e homogêneo e odor característico relacionado ao extrato.

11. O pH das formulações se mantiveram entre 3,5-3,9, após o ajuste de pH realizado com ácido láctico. Conforme finalidade e local de aplicação, o pH da formulação pode abranger uma maior faixa, levando em consideração a estabilidade do gel. Para a densidade, a faixa encontrada foi entre 9,5-10,5 g/mL. A espalhabilidade apresentada pelas formulações foi de 16-92 cm², utilizando placas com pesos entre 77 e 917g. A viscosidade aparente, por sua vez, foi verificada com velocidade de rotação do *spindle* a 50 rpm, sendo encontrado valores no intervalo entre 10 e 50 Pa.s.

12. Diante dos resultados obtidos, pode-se concluir que as preparações gelificadas avaliadas apresentaram-se dentro dos critérios esperados para as formas farmacêuticas semissólidas, podendo ser utilizada tanto pela via vaginal ou outras regiões genitais contaminadas pelo vírus, para o tratamento de condilomas e alterações citológicas e colposcópicas relacionadas ao HPV. Nesse contexto, o presente produto possui um elevado potencial para se tornar um fitoterápico a ser disponibilizado a sociedade, promovendo a redução da mortalidade, relacionado ao câncer de colo de útero causado pelo HPV.

REIVINDICAÇÕES

1. **FORMULAÇÕES SEMISSÓLIDAS À BASE DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Thuja occidentalis* Linn. (Cupressaceae) PARA TRATAMENTO DO HPV**, caracterizado por conter como insumo farmacêutico ativo o extrato hidroalcoólico de *Thuja occidentalis* Linn.
2. **FORMULAÇÕES SEMISSÓLIDAS À BASE DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Thuja occidentalis* Linn. (Cupressaceae) PARA TRATAMENTO DO HPV**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por apresentar indicações de sua utilização no tratamento de condilomas e alterações citológicas/colposcópicas causados pelo *Papiloma Virus Humano* (HPV).
3. **FORMULAÇÕES SEMISSÓLIDAS À BASE DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Thuja occidentalis* Linn. (Cupressaceae) PARA TRATAMENTO DO HPV**, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado por serem administradas pela via vaginal (interna/externa) e em outras regiões genitais contaminadas pelo vírus.
4. **FORMULAÇÕES SEMISSÓLIDAS À BASE DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Thuja occidentalis* Linn. (Cupressaceae) PARA TRATAMENTO DO HPV**, de acordo com as reivindicações 1, 2 e 3 formulações semissólidas obtidas independentemente da técnica e/ou processo tecnológico empregado e acondicionado em qualquer embalagem farmacêutica.
5. **FORMULAÇÕES SEMISSÓLIDAS À BASE DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Thuja occidentalis* Linn. (Cupressaceae) PARA TRATAMENTO DO HPV**, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3 e 4, que venha a ser adicionado de um ou mais polímeros gelificantes e outros excipientes, independentemente do percentual de uso destes compostos.
6. **FORMULAÇÕES SEMISSÓLIDAS À BASE DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Thuja occidentalis* Linn. (Cupressaceae) PARA**

TRATAMENTO DO HPV, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4 e 5, com indicação terapêutica para o HPV, ao ser veiculado em qualquer outra possível forma farmacêutica semissólida, tal como emulsões, originando um medicamento.

7. **FORMULAÇÕES SEMISSÓLIDAS À BASE DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Thuja occidentalis* Linn. (Cupressaceae) PARA TRATAMENTO DO HPV**, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 e 6 formulação caracterizada por apresentar boas características físico-químicas e reológicas.
8. **FORMULAÇÕES SEMISSÓLIDAS A BASE DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Thuja occidentalis* Linn. (Cupressaceae) PARA TRATAMENTO DO HPV**, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 formulação contendo o extrato de *T. occidentalis* isoladamente ou em associação com outros fármacos e/ou extratos vegetais.
9. **FORMULAÇÕES SEMISSÓLIDAS A BASE DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Thuja occidentalis* Linn. (Cupressaceae) PARA TRATAMENTO DO HPV**, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8, formulação contendo extratos hidroalcoolicos obtidos a partir da *Thuja occidentalis*, independente do método de extração empregado, assim como do teor alcoólico do extrato, sendo este fluido ou seco, e a concentração do extrato na formulação.
10. **FORMULAÇÕES SEMISSÓLIDAS A BASE DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Thuja occidentalis* Linn. (Cupressaceae) PARA TRATAMENTO DO HPV**, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9, caracterizado por apresentar uma atividade de extrema relevância, visto que vislumbra uma nova alternativa terapêutica, possibilitando a futura produção de medicamentos fitoterápicos inéditos à base de *T. occidentalis*, como uma

alternativa terapêutica que poderá ser disponibilizada a população, tendo o benefício direto a pacientes portadores do *Papilomas vírus humano* (HPV), promovendo a redução da mortalidade causada pela sua transmissão, relacionado ao câncer de colo de útero.

RESUMO**FORMULAÇÕES SEMISSÓLIDAS À BASE DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Thuja occidentalis* Linn. (Cupressaceae) PARA TRATAMENTO DO HPV**

A presente patente refere-se à obtenção tecnológica de produtos farmacêuticos na forma farmacêutica semissólida gel com extrato hidroalcoólico obtido a partir da espécie vegetal *Thuja occidentalis* Linn., para o tratamento de condilomas e alterações citológicas e colposcópicas causados pelo *Papilomas vírus humano* (HPV). A invenção descreve desde a obtenção do extrato padronizado até a composição farmacêutica. O extrato foi obtido a partir de solução hidroalcoólica (60-90%,v/v) por digestão, sendo realizado os controles de qualidade aplicáveis. Para as formulações, foram utilizados polímeros isolados (2 a 5%) ou em associação (0,25 a 5%), por meio da dispersão destes em água sob agitação, adicionado dos demais excipientes necessários à obtenção das formulações. Foi realizada a incorporação do extrato fluido (10-30%, p/p) à formulação, sendo estas envasadas em bisnaga de alumínio esmaltada. A partir dos controles realizados das formulações, pode-se concluir que essas apresentaram-se dentro dos critérios estabelecidos, podendo ser utilizada tanto pela via vaginal ou outras regiões genitais contaminadas pelo HPV.