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

(21) **PI0904010-2 A2**

BRPI0904010A2

(22) Data de Depósito: 01/10/2009
(43) Data da Publicação: 07/06/2011
(RPI 2109)

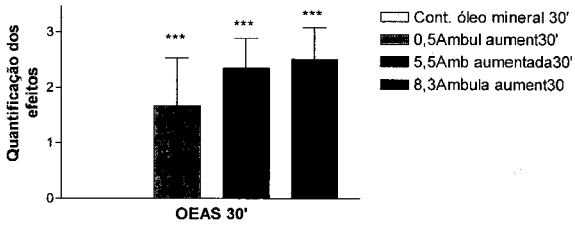
(51) Int.Cl.:
A61K 36/9062 2006.01
A61P 21/02 2006.01
A61P 29/00 2006.01

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU USO**

(73) Titular(es): Hebron Farmacêutica - Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação Tecnologica Ltda., Instituto de Tecnologia e Pesquisa - ITP

(72) Inventor(es): Edna Aragão Farias Cândido, Lauro Xavier Filho

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU USO. Refere-se a matéria técnica da presente invenção a uma composição farmacêutica compreendendo, como princípio ativo, substâncias obtidas por meio da extraçào e purificação do óleo essencial de espécie vegetal do gênero AlpiniLa. Mais especificamente, tal composição pode ser utilizada nos tratamentos das hipertonias na Síndrome Piramidal, tratamentos pulmonares por broncodílatação pulmonar e eliminação de rugas de expressão. Uma segunda concretização consiste no uso da composição farmacêutica na preparação de um medicamento para o tratamento de tais hípertonías e para o tratamento estético.



PI0904010-2

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU USO

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica obtida por meio da extração e purificação do óleo essencial da espécie vegetal *Alpinia speciosa*. Mais especificamente, tal composição pode ser utilizada nos tratamentos das hipertonias na Síndrome Piramidal e utilização estética. Uma segunda concretização consiste no uso da composição farmacêutica na preparação de um medicamento para o tratamento de tais hipertonias e para o tratamento estético.

TÉCNICAS RELACIONADAS

A Síndrome Piramidal é uma doença degenerativa que compromete, de forma progressiva e generalizada, os primeiros neurônios motores. Mais especificamente, é um conjunto de achados clínicos que acomete o motoneurônio superior encontrado nas encefalopatias, medulopatias, injúrias e traumas encefálicos e medulares.

Referida síndrome acomete tanto crianças como adultos, jovens e idosos. O diagnóstico é clínico e físico. A doença apresenta acometimento muscular não progressivo, porém, uma minoria pode apresentar doença progressiva que induz a essa síndrome. Até hoje, não se conhecem métodos de tratamentos que levem à cura da doença, porém, apenas são conhecidos, daqueles

especialistas na técnica, métodos de tratamento paliativos que aliviam os sintomas, aumentando a sobrevida, melhorando o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

As formas mais comuns relacionadas à Síndrome Piramidal são: a Paralisia Cerebral (PC), Doença Vascular Encefálica e traumatismo cranioencefálico e raquimedular, quadros clínicos responsáveis pela incapacidade funcional dos indivíduos acometidos.

O método de tratamento usualmente recomendado é a fisioterapia, pois facilita que o indivíduo com transtornos piramidais assuma o controle dos movimentos, estimulando o controle motor por meio da prevenção de posturas motoras anormais, manejo do tônus muscular e prevenção de contraturas e deformidades.

Na fisioterapia, podem ser utilizadas técnicas como massagens, relaxamento, exercícios passivos e exercícios ativos assistidos ou ativos, para inibir o tônus e reações anormais, ao mesmo tempo em que facilita a função motora.

Como terapia complementar ao tratamento da síndrome piramidal por meio da fisioterapia, encontra-se o uso de medicamentos alopatas para inibição das hipertonias, porém podem provocar efeitos colaterais, tais como, depressão do Sistema Nervoso Central.

Entretanto, uma alternativa para minimizar os efeitos colaterais das alopatias utilizadas, tem sido o uso da fitoterapia.

A fitoterapia, também chamada de fitomedicina, ou ainda, medicina popular ou alternativa, é uma terapêutica milenar dominada, nos primórdios, pelos indígenas e curandeiros. Constitui uma forma de tratamento medicinal que vem crescendo nos últimos anos, demonstrando benefícios em diversas áreas da saúde.

A fitomedicina possibilita a produção de novas drogas com propriedades terapêuticas, permitindo um grande avanço científico envolvendo os estudos químicos e farmacológicos de plantas providas de propriedades medicinais e utilizadas como fármacos. Dentre elas, podemos citar o gênero *Alpinia*.

Alpinia é o maior gênero da família Zingiberaceae, a qual compreende mais de 1.300 espécies. Mais particularmente, a espécie *Alpinia speciosa* Schum é uma planta herbácea originada nas ilhas da Ásia Oriental, também conhecida como paco-seroca, cuité-açu, pacova, colônia, vindicá, bastão do imperador ou flor-da-redenção.

Popularmente, todas as partes da planta (sementes, folhas, rizoma e flores) podem ser utilizadas para formas diferentes de aplicabilidades medicinais, tais como dores

de cabeça, atividade relaxante (Kavalactonas), anti-hipertensiva (chás, extratos ou óleos essenciais) e outros.

Estudos realizados mundialmente demonstram a utilização dessa planta para vários fins, dentre eles, a ação anticolinérgica competitiva, que inibe a contração muscular.

O óleo essencial extraído da *Alpinia speciosa* compreende compostos orgânicos voláteis, pouco solúveis em água, mas solúveis em álcool, éter, clorofórmio e gorduras. Referidos óleos possuem como características básicas o cheiro e o sabor.

Já as pesquisas utilizando os princípios ativos do óleo essencial da *Alpinia speciosa* foram: atividade relaxante de duodeno e ação antiinflamatória e redutora da substância P (KHALIL *et. al.*, 2004). Além de efeito antiinflamatório de vias aéreas (SANTO *et. al.*, 2000; JUERGENS *et. al.*, 2003; SANTO *et. al.*, 2004).

Para os casos nos quais se faz uso da fitoterapia associada à fisioterapia, a aplicação do fitoterápico pode ser feita pelas diversas vias de administração, tal como, a dérmica, onde o fitoterápico é diretamente aplicado sob a pele do indivíduo, com movimentos deslizantes (effeurage).

Já a administração terapêutica dos fitoterápicos pela via inalatória, é um dos meios mais usados para introdução de fármacos no organismo, utilizando-se, para tal, as vias respiratórias, com grande impulso através do desenvolvimento de diferentes dispositivos que geram uma capacidade de deposição pulmonar. A principal vantagem da inaloterapia é a utilização de baixas doses de medicamentos (geralmente em microdosagens) com penetração ativa, boa concentração pulmonar da droga e poucos efeitos adversos sistêmicos.

O estado da técnica mostra, portanto, a importância crescente da fitomedicina. Mais particularmente, mostra-se premente, a busca por composições farmacêuticas à base de fitomedicamentos para o tratamento estético e de diversos males.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO:

Refere-se a matéria técnica da presente invenção a uma composição farmacêutica compreendendo, como princípio ativo, as substâncias 1, 8 cineol e terpeno 4-ol, as quais são obtidas por meio da extração e purificação do óleo essencial de espécie vegetal do gênero *Alpinia*. Em uma concretização preferida, a espécie é a *Alpinia speciosa*. Mais especificamente, tal composição pode ser utilizada nos tratamentos das hipertonias na Síndrome Piramidal, tratamentos pulmonares por broncodilatação pulmonar e eliminação de rugas de expressão, possuindo também utilização estética. Uma segunda concretização consiste no

uso da composição farmacêutica na preparação de um medicamento para o tratamento de tais hipertonias e para o tratamento estético.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A FIGURA 1 mostra o efeito do óleo essencial da *Alpinia speciosa* Schum sobre a ambulação aumentada 30' em camundongos (*Mus musculos*) adultos em triagem farmacológica.

A FIGURA 2 mostra o efeito do óleo essencial da *Alpinia speciosa* Schum sobre a ambulação aumentada 120' em camundongos (*Mus musculos*) adultos em triagem farmacológica.

A FIGURA 3 mostra o efeito do óleo essencial da *Alpinia speciosa* Schum sobre o levantar 30' em camundongos (*Mus musculos*) adultos em triagem farmacológica.

A FIGURA 4 mostra o efeito do óleo essencial da *Alpinia speciosa* Schum sobre o levantar 60' em camundongos (*Mus musculos*) adultos em triagem farmacológica.

A FIGURA 5 mostra o efeito do óleo essencial da *Alpinia speciosa* Schum sobre o levantar 120' em camundongos (*Mus musculos*) adultos em triagem farmacológica.

A FIGURA 6 mostra o efeito do óleo essencial da *Alpinia speciosa* Schum sobre a movimentação intensa das

vibrissas 30' em camundongos (*Mus musculos*) adultos em triagem farmacológica.

A FIGURA 7 mostra a avaliação do tônus muscular, segundo Durigon (2004), após tratamento, via dérmica, com o óleo essencial de *Alpinia speciosa* Schum associado à fisioterapia em músculos espásticos dos membros superiores decorrente de acidente cardiovascular - AVE.

A FIGURA 8 mostra a avaliação da goniometria passiva, após tratamento, via dérmica, com o óleo essencial de *Alpinia speciosa* Schum associado à fisioterapia em músculos espásticos dos membros superiores decorrente de AVE.

A FIGURA 9 mostra a avaliação da goniometria ativa, após tratamento, via dérmica, com o óleo essencial de *Alpinia speciosa* Schum associado à fisioterapia em músculos espásticos dos membros superiores decorrente de AVE.

A FIGURA 10 mostra a avaliação do grau de força muscular, após tratamento, via dérmica, com o óleo essencial de *Alpinia speciosa* Schum associado à fisioterapia em músculos espásticos dos membros superiores decorrente de AVE.

A FIGURA 11 mostra a avaliação de tônus, nos músculos espásticos pré-tratados com o óleo essencial de *Alpinia speciosa* Schum, nas doses 0,6, 0,9 e 1,3 ml associado à fisioterapia.

A FIGURA 12 mostra a farmacocinética dos efeitos do óleo essencial de *Alpinia speciosa* Schum, por oito horas, em relação a dados pressóricos arteriais, após o tratamento na dose de 0,9ml em membros inferiores espásticos.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO:

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica obtida por meio da extração e purificação do óleo essencial de uma espécie vegetal. Para a presente concretização, a espécie vegetal selecionada pertence à família das *Zingiberaceae*.

Mais especificamente, referida composição farmacêutica compreende como princípio ativo, o extrato oleoso de ao menos uma espécie vegetal do gênero *Alpinia*. Para a presente concretização, a espécie vegetal de *Alpinia* selecionada foi a *Alpinia speciosa* Schum.

Ainda mais especificamente, a referida composição farmacêutica compreende como princípio ativo, a associação das substâncias, 1,8 cineol e terpeno 4-ol, as quais são obtidas por meio da extração e purificação do óleo essencial da espécie vegetal do gênero *Alpinia*, ainda mais especificamente de *Alpinia speciosa* Schum.

A composição farmacêutica da presente invenção possui propriedades funcionais que atuam sobre o relaxamento muscular, funcionando como competidores da acetilcolina no seu receptor em músculos estriados, assim como nos canais

de cálcio de músculos estriados. Observa-se ainda que esta composição apresenta mecanismo de ação semelhante ao da toxina botulínica, atuando como um inibidor do neurotransmissor acetilcolina.

Mais especificamente, tal composição pode ser utilizada por meio da aplicação dérmica direta sob os músculos espásticos do paciente, nos tratamentos das hipertonias na Síndrome Piramidal, auxiliando o tratamento fisioterápico; por meio da aplicação inalatória nos tratamentos pulmonares, promovendo a broncodilatação pulmonar; além de também poder ser destinada ao tratamento de redução das rugas e eliminação das linhas de expressão, apresentando também utilização estética.

Acredita-se que a eficiência de resposta do óleo no sistema respiratório, se deve ao fato desse ser competidor da acetilcolina e/ou inibidor de cálcio de forma dose dependente, levando ao relaxamento da musculatura lisa do brônquio. Além do fato de que, quando inalado, é o primeiro sistema a entrar em contato com a substância, ficando assim restrito a essas áreas, não agindo diretamente na musculatura esquelética, e sim de forma localizada.

Uma segunda concretização da presente invenção consiste no uso do princípio ativo, 1,8 cineol e terpeno 4-ol, da composição farmacêutica, ora objeto da presente invenção, na preparação de um produto para

finalidade moduladora de hipertonias. Mais especificamente, tal uso destina-se à preparação de um medicamento para o tratamento das hipertonias, das doenças pulmonares e para o tratamento estético. Para tal, uma quantidade da referida composição farmacêutica é associada a uma quantidade adequada de pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável, tal como óleo mineral, óleo vegetal, soro fisiológico, base de álcool cetoestearilico, óleo de Ovila, cera auto emulsionante não iônica, ésteres fosfóricos e emolientes adequados.

O medicamento, ora obtido, possui sua forma de apresentação como um líquido oleoso, tal como emulsões ou loções para aplicação direta, ou ainda, sob a forma líquida com doseamento em gotas para inalação, e de cápsulas gelatinosas específicas para aplicação dérmica, além da forma em creme, da forma em gel e de loção.

Para uma concretização preferencial, a referida composição farmacêutica compreende cerca de 0,25mL a 1,2mL de óleo essencial de *A. speciosa* e cerca de 0,5mL a 2,4mL de óleo vegetal. Essas composições farmacêuticas são indicadas para uso em crianças até 12 anos, tetraplégicas ou paréticas. Entretanto, metade dessas doses pode ser utilizada em crianças hemiplégicas ou paraplégicas, ou paréticas.

Em uma segunda concretização preferencial da presente invenção, a referida composição farmacêutica

compreende cerca 0,25mL a 1,50mL de óleo essencial de *A. speciosa* e cerca de 0,5mL a 3,0mL de óleo vegetal ou ainda óleo mineral. Essas composições farmacêuticas são indicadas para uso de adolescentes e adultos hemiplégicos, paraplégicos, tetraplégicos ou paréticos, respectivamente.

Para uma terceira concretização preferida da presente invenção, cerca de 1 a 4 gotas (0,05 ou 0,2mL)/10Kg de óleo essencial de *A. speciosa* é misturada a cerca de 0,5 mL de soro fisiológico. Tal composição é aplicada por inalação com indicação de broncodilatação.

Para uma quarta concretização preferida da presente invenção, a composição farmacêutica compreende cerca de 7 - 8 mL de óleo essencial de *A. speciosa*, para cerca de 28mL - 32mL de óleo vegetal. Mais preferencialmente, pode a referida composição compreender cerca de 7,5mL de óleo essencial para cerca de 30mL de óleo vegetal ou 30mg de creme. Tal composição é preferencialmente indicada para os cosméticos faciais anti-rugas.

A composição farmacêutica, da presente invenção, mostra eficácia quanto à melhora das funções motoras, através da redução do efeito espasmódico, do relaxamento do tônus basal, relaxando as fibras musculares e reduzindo os reflexos tendíneos, sem alterar a pressão arterial sistêmica, em decorrência do tratamento se valer de pequenas doses.

Para uma concretização preferencial da presente invenção, o uso das composições farmacêuticas ora obtidas, foi realizado por meio de sessões de fisioterapia, avaliando-se o tônus muscular e as atividades funcionais através do protocolo de Durigon, além disso, foi acompanhada a pressão arterial de um paciente, por seis (6) horas, após as sessões de fisioterapia, durante 10 sessões de tratamento.

A redução tônica é explicada pela atuação do óleo da planta *Alpinia speciosa* Schum, que age como bloqueador do sistema nervoso central (SNC) com ação na musculatura estriada.

Os diversos efeitos do óleo de *A. speciosa,* ora comprovados, implicam no desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos de baixo custo, a serem destinados especialmente para as populações portadoras de transtornos neurológicos, respiratórios e estéticos (diminuição das expressões faciais/rugas).

Para a presente concretização, seguiu-se o protocolo usual da técnica para extração do óleo essencial de *Alpinia speciosa* Schum (OEASS), o qual ocorreu inicialmente por meio da coleta de ramos da planta e de suas folhas, verdes e secas, além de suas flores. Tal material foi selecionado para ser utilizado como amostras. Embora a presente invenção utilize como amostra as folhas e flores, outras

partes da planta também podem ser utilizadas para a extração do óleo.

De uma maneira geral, a finalidade das soluções extrativas é obtida, principalmente, a partir de drogas secas ou contendo reduzida quantidade de suco celular, com o propósito de extrair delas os constituintes com atividade farmacológica.

As folhas e flores foram limpas, de modo a se eliminar as possíveis sujeiras, tais como poeira, teia de aranha ou qualquer outro tipo de detrito que possa atuar como interferente, e que esteja sobre a sua superfície.

Em seguida, as amostras são cortadas em pedaços de aproximadamente 4 cm, e pesadas, para que, após extração, possa ser mensurado o rendimento da extração do óleo essencial.

As amostras já pesadas são colocadas no reator de extração. Na parte inferior do reator, é adicionado cerca de 200 litros de água para gerar o vapor. No coletor da amostra do óleo essencial, é adicionado cerca de 1 litro de água, e o reator deve ser mantido sob operação durante aproximadamente 3 horas consecutivas.

A extração dos óleos essenciais das amostras de planta ocorre por meio de técnica usual da literatura, que consiste na extração por meio do arraste de vapor d'água

(Prista, L.N., Alves, A.C., Morgado, R.M.R. TECNICA FARMACÊUTICA E FARMÁCIA GALÊNICA. Volume I, 4°. Edição, 1991).

Sinteticamente, com o aquecimento do vapor d'água, este passa através das partes da planta, arrastando o óleo essencial. O vapor, ao chegar ao condensador, retorna à fase líquida e é coletada em um recipiente adequado, no qual ocorre a separação em duas fases distintas: água e óleo essencial.

Como o óleo essencial extraído possui uma densidade menor que a água, este é precipitado com clorofórmio para que possa ser depositado no fundo do recipiente e retirado facilmente por meio da abertura da torneira do recipiente. O óleo, em seguida, é colocado em rota evaporadora para separação do clorofórmio.

Alternativamente, um segundo método de extração do óleo essencial, pode ser realizado sem a adição, do solvente orgânico, o hexano, diretamente por separação de fases.

Para a presente concretização, após a obtenção do óleo extraído das amostras da planta, ora óleo essencial de *A. speciosa* Schum (OEASS), este é submetido a análises de composição, toxicologia aguda e crônica. Tais análises são realizadas em cromatógrafo gasoso de massa, as quais mostram picos diferenciados, indicando a presença de

diferentes substâncias no óleo extraído. A Tabela 1 mostra as substâncias identificadas no óleo essencial de *Alpinia speciosa* ora extraído. Particularmente, as substâncias 1,8 cineol e terpeno 4-ol são obtidas por meio da técnica de cromatografia gasosa de massa (GC-MS) do óleo essencial do gênero *Alpinia*, ainda mais particularmente de *A. speciosa*, seguindo ensinamentos daqueles versados na técnica. Por exemplo, seguindo os ensinamentos descritos em Mcnair, HM; Miller JM. Basic Gas Chomatography. John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1997.

Tabela 1: Substâncias identificadas no óleo essencial de *Alpinia speciosa* por meio da GC-MS

Componentes	T.R.	%
Alpha Thujene	4,89	3,45
Alpha Pinene	4,98	1,8
BetaPinene	5,9	4,68
Myrcene	6,54	0,41
Alpha-phellandrene	6,71	0,39
Alpha Terpinene	7,06	2,08
Para-Cymene	7,26	10,67
1-8 Cineole	7,37	17,58
Limonene	7,43	1,9
Gama Terpinene	8,35	11,77
Terpinolene	9,22	1,09
Sabine Hydrate (E)	9,39	0,39
Linalool	9,67	1,02
Para-Z-Menthen-1-ol (z)	10,12	0,56
Terpinen-4-ol	12,07	37,62
Alpha Terpineol	12,4	1,41
Caryphyllene	19,86	1,53
Caryphyllene ox	24,48	1,16

O óleo extraído foi submetido a testes para avaliação da sua toxicidade, de modo que o resultado de tais análises implique no uso do referido óleo para a produção de um medicamento que possa ser utilizado para administração por diversas vias, inclusive a via inalatória, no caso de bebês de poucos meses de idade.

Para que a invenção possa ser melhor compreendida, será detalhada sob a forma de exemplos. Entretanto, os exemplos aqui descritos possuem caráter puramente ilustrativo, não se tornando formas limitativas da invenção.

EXEMPLO 1: ANÁLISES DO ÓLEO ESSENCIAL EXTRAÍDO DE *Alpinia speciosa*

- TOXICIDADE AGUDA

Para o referido teste, foram utilizados ratos Wister e camundongos da cepa suíça, albinos e adultos, machos e fêmeas (nulíparas) com peso entre 200 e 300 gramas, e 20 e 40 gramas, respectivamente. Os animais foram mantidos sob condições controladas de temperatura de 27 °C (com variação de ± 2 °C), sem o uso de qualquer tipo de medicação, tendo livre acesso a comida e água. Os animais foram mantidos em ciclo claro/escuro de doze horas, antes de qualquer protocolo experimental, sendo colocados no ambiente de trabalho com pelo menos trinta minutos de antecedência à execução do experimento. Grupos de camundongos foram submetidos a análises para determinação da Dose Letal (DL50) e da Dose Máxima Não Letal (DMNL). Neste caso, doses

do óleo essencial de até 2000 mL/kg, devidamente diluído em água, foram aplicadas aos animais por via intraperitoneal e por via oral. Ao grupo controle, foi administrada uma mistura de água com os mesmos veículos farmaceuticamente aceitáveis utilizados na dissolução do óleo. Como resultado, foram contabilizados o número de animais mortos, para determinação da dose responsável pela morte de 50% dos animais experimentais e da dose máxima que não produz a morte dos animais de experimentação (DMNL). A determinação da DL50 e da DMNL foi realizada por meio de análises estatísticas com o uso de um programa de computador, tal como o graphPad PRISMA 3.02, onde se realizou uma regressão linear para obtenção dos valores desejados. A DL50 calculada para os animais submetidos à aplicação por via intraperitoneal foi de 1,1 mL/kg e por via oral foi de 4,2 mL/kg, enquanto que, a DMNL calculada para a via intraperitoneal foi de 0,3 mL/kg e para via oral foi de 1,7 mL/Kg. Os ratos foram destinados à análise de toxicologia dermal e, para tal, os animais foram submetidos à tricotomia da parte torácica posterior, sobre a qual foi aplicada diretamente o óleo essencial ora extraído. Os animais foram mantidos sob observação durante as primeiras 24 horas e, ainda, durante os 7 dias posteriores para a observação do surgimento de qualquer lesão tecidual, irritação e/ou edema. Como resultado para a toxicologia dermal, o OEASS não apresentou efeito tóxico ou irritante nos animais submetidos à aplicação dermal do óleo.

- TRIAGEM FARMACOLÓGICA

Para a triagem farmacológica, um primeiro grupo de camundongos recebeu uma dose de 1/3 da DL50, ou seja, cerca de 1,4 mL/Kg por via oral e um segundo grupo de camundongos recebeu uma dose de cerca de 0,35 mL/Kg por via intraperitoneal. Após a administração das doses, os animais permaneceram sob observação para identificação dos efeitos gerais. As Figuras 1, 2 e 3 mostram o resultado da observação em intervalos de 30, 60, 120, 180 e 240 minutos, de modo que fosse possível o mapeamento de possíveis alterações comportamentais, sugestivas de atividade sobre o Sistema Nervoso central (SNC) ou Sistema Nervos Autônomo (SNA). Os animais controle receberam solução fisiológica pelas mesmas vias dos animais sob análise. Neste caso, foi observado um efeito sedativo com duração de aproximadamente 120 minutos, tanto para a dose aplicada por via oral, quanto para a dose intraperitoneal.

EXEMPLO 2: Análise dos efeitos de forma sistêmica do OEASS associado à massagem Shantala em camundongos adultos

Para esse exemplo, 4 camundongos da cepa suíça *Mus* adultos foram selecionados para estudo. Aproximadamente às 24 horas que antecediam a quarentena em gaiola de polietileno, foi realizada a depilação dos animais com creme depilador com fórmula suave. A aplicação do creme foi feita na área abdominal com um período de espera de aproximadamente 2 minutos, seguindo-se da retirada deste com espuma úmida, eliminando todos os pelos e o resíduo do

creme da área.

Os animais foram mantidos na quarentena em ciclos claro/escuro a uma temperatura de 24°C. Cerca de 4 horas antes da aplicação do OEASS foi iniciada a dieta hídrica, mantendo os animais sob temperatura de aproximadamente 25 °C durante os procedimentos experimentais realizados em escala industrial.

Os animais foram então submetidos à massagem de deslizamento superficial e profunda no abdômen em dose de 0,5mL via dermal, diluído em 1 mL de óleo mineral.

Os animais foram observados em diferentes intervalos de tempo de 30, 60 e 120 minutos, quanto aos sinais da alteração dermal de micção, defecção, contorções abdominais, atividade motora, piloereção, tremores, convulsão, postura, ptose palpebral, tônus muscular, lacrimejamento, salivação. Genericamente, os animais apresentaram-se dentro da normalidade. Após o experimento, os animais foram encaminhados à quarentena para serem descartados por deslocamento cervical. Como resultado, para esse exemplo, observou-se uma estimulação da atividade do sistema nervoso central: ambulação aumentada, levantar, auto limpeza e movimentação intensa das vibrissas, conforme mostram as Figuras 4, 5 e 6. Esses resultados contradizem-se com os dados já conhecidos atualmente na literatura relacionada, os quais apresentam atividade depressora por prolongar o tempo do sono.

EXEMPLO 3: FISIOTERAPIA ASSOCIADA AO USO DO OEASS EM PACIENTES HEMIPARÉTICOS ESPÁSTICOS POR SEQUELA DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE).

Para esse exemplo, utilizou-se o OEASS, associado ao tratamento fisioterapêutico em pacientes hemiparéticos por sequela de AVE, os quais foram submetidos a 10 (dez) sessões de fisioterapia. Inicialmente, realizou-se a avaliação do tônus muscular com a aplicação, na primeira e décima sessões, do protocolo de Avaliação do Tônus Muscular desenvolvido para adultos, por meio de uma escala ordinal - protocolo Durigon, e pela avaliação manual da força muscular subjetiva, que tem graduação até 5 graus, onde o menor significa força nula e o maior grau indica uma força normal, de cada paciente submetido ao tratamento fisioterapêutico associado ao uso do óleo essencial da *Alpinia speciosa* Schum, aplicado através da massoterapia, e logo após instituída a cinesioterapia.

Além do protocolo de Durigon, foi realizada a goniometria segundo protocolo estabelecido por NORKIN *et. al.* (1997)., na primeira e na última sessão, para mensurar a amplitude de movimento das articulações do ombro, do cotovelo e do punho, juntamente com a avaliação manual da força muscular subjetiva, segundo REESE (2000), dos flexores, extensores, adutores, abdutores, rotadores mediais e rotadores laterais do ombro, flexores e extensores do cotovelo, pronadores e supinadores do antebraço, flexores e extensores do punho, todos do membro acometido, que tem graduação até 5 graus, onde o

menor significa força nula e o maior grau indica uma força normal, de cada paciente submetido ao tratamento fisioterapêutico associado ao uso do óleo essencial da *Alpinia speciosa* Schum, aplicado através da massoterapia, e logo após instituída a cinesioterapia.

A avaliação dos grupos musculares foi realizada por meio da mobilização passiva segmentar unilateral, não utilizando comandos verbais durante cada passo do procedimento. Em um primeiro movimento, foi realizada a mobilização súbita da articulação e um segundo movimento, utilizando a mobilização lenta, que era empregado quando necessário.

Os pacientes eram submetidos ao tratamento 3 vezes por semana, sendo cada sessão com duração de aproximadamente 40 minutos. Nos primeiros 20 minutos, era aplicada a massoterapia com o uso do OEASS e nos últimos 20 minutos era realizada a cinesioterapia no hemicorpo acometido.

Os pacientes selecionados para estudo eram indivíduos hemiparéticos com espasticidade moderada por sequela de AVE, com idade entre 45 e 65 anos, de ambos os sexos. Para referido estudo, foram excluídos os indivíduos plégicos, com quadro álgico e/ou com déficit cognitivo ou psicológico.

Devido ao fato da hemiplegia ser considerada a

consequência física mais comum do AVE, não houve participação de um grupo controle para o respectivo exemplo.

O procedimento experimental foi iniciado posicionando o paciente corretamente, tendo o cuidado com a cabeça, o ombro, a pelve e a perna do hemicorpo comprometido, os quais, estando alinhados, inibem, com isso, o padrão patológico e influenciam o tônus consideravelmente, de tal modo que a espasticidade e os padrões anormais de movimento se reduzam ao mínimo. Para o posicionamento do braço e da perna, o paciente foi colocado em decúbito dorsal e seu braço hemiparético estendido ao longo do corpo, sobre o travesseiro, o mais levantado possível para evitar a retração do ombro. Foi de grande importância também virar a cabeça do paciente para o lado sadio.

A massoterapia foi realizada nos ventres musculares da musculatura antigravitacional de todo o membro superior acometido, usando técnicas que visam o relaxamento do paciente.

Os pacientes foram submetidos a 20 minutos de massagem, utilizando-se 1mL de OEASS/0,2mL de óleo mineral, ou seja, 2 gotas de OEASS para 4 gotas de óleo mineral na musculatura flexora do ombro, do cotovelo, do punho e da região palmar, já que esta se encontra espástica.

O método estatístico utilizado para esse estudo foi o teste *t* de student pareado, realizado no programa Prisma 3.0, onde valores de p< 0,05 foram considerados significativos.

Nos resultados da avaliação tônica com OEASS, conforme mostra a Figura 7, pode-se notar a obtenção de significância de $p<0,0008$ na segunda avaliação comparada com a primeira em relação aos graus do tônus dos músculos espásticos dos pacientes com Síndrome Piramidal tratados com OEASS na dose 0,3ml/0,6ml em membros superiores.

Para a mensuração da goniometria passiva, como mostra a Figura 8, ativa, como mostra a Figura 9 e grau de força com a mesma dose, como mostra a Figura 10 nas articulações dos braços dos hemicorpos comprometidos com a espasticidade, a significância foi $p<0.0001$ para os três grupos.

EXEMPLO 4: TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO ASSOCIADO AO OEASS POR VIA INALATÓRIA EM PORTADORES DE PARALISIA CEREBRAL (PC).

Para o presente exemplo, foram selecionadas 06 crianças portadoras de Paralisia Cerebral, sendo que, dentre estas, 05 (cinco) crianças eram espásticas tetraparéticas com grau de comprometimento variando entre leve e severo, e 01 (uma) criança coreoatetósica.

Quatro (04) delas eram do sexo masculino e 02 (duas)

do feminino, na faixa etária entre dois a oito anos, sendo 02 (duas) com dois anos, 02 (duas) com três anos, 01 (uma) com quatro anos.

Foram excluídas as crianças que, embora apresentassem espasticidade, não tinham o diagnóstico clínico fechado de PC, ou não fossem tetraparéticas; que não estavam dentro da faixa etária estipulada e que, no momento, eram tratadas pela fisioterapia convencional.

O tratamento foi realizado em 10 (dez) sessões, com duração de aproximadamente 01 (uma) hora cada, e compreendeu a administração do OEASS com o soro fisiológico, por meio da via inalatória, através da nebulização, por aproximadamente 15 (quinze) minutos, e na cinesioteiapia, tendo como base o Método Bobath, com duração de 45 (quarenta e cinco) minutos.

Para a realização da anamnese, foi utilizado o Protocolo de Durigon de Avaliação do Tônus Muscular, no qual, cada grupo muscular recebeu uma nota de 0 a 10, de acordo com: a) resposta muscular à reação ao alongamento passivo; b) avaliação da atividade funcional estática, em que foi observada a adoção e manutenção das posturas das crianças, com notas variando de 0 a 9; e c) avaliação da atividade funcional dinâmica, na qual foi observada a reação da atividade funcional, com notas variando de 0 a 2. A avaliação foi realizada na 1ª (primeira), 5ª (quinta) e 10ª (décima) sessões, em todas as crianças.

Para a inalação, foi feito um cálculo, com base em medicamentos, a exemplo do Berotec, que interagem com a mucosa nasal, quando são inalados, e estabeleceu-se a quantidade de 2 (duas) gotas de óleo da *Alpinia speciosa* Schum para cada 10Kg, diluídas em 0,5 mL de soro fisiológico, com fluxo de 8 L/min.

A realização da fisioterapia baseada no Método Bobath foi iniciada com a dissociação de cinturas escápulas e pélvica, sendo a primeira realizada com a criança posicionada no colo da terapeuta e a segunda com a criança em posição PRONA, sobre a bola suíça.

A análise dos resultados foi realizada com o auxílio de um programa de computador adequado, tal como ANOVA - *one way*, com a aplicação do pós-teste Turkey, onde não houve significância de 95% entre os grupos tratados estatisticamente.

Os resultados foram também obtidos por meio da aplicação do protocolo de Avaliação do Tônus Muscular e das Atividades Funcionais Estática e Dinâmica, protocolo de Durigon, e pelo tratamento realizado através da inalação do óleo da *Alpinia speciosa* Schum associado com a cinesioterapia, baseada no Método Bobath.

Porém, com as respostas positivas obtidas nas Atividades Funcionais Estáticas e Dinâmicas, também foram observados os seguintes resultados quali-quantitativos:

As crianças, no total de 100%, demonstraram diminuição significante da sialorreia. Toda postura vertical (sedestação, joelho, ortostatismo...) adotada, facilita e contribui para uma melhor deglutição, resultando em uma diminuição da sialorreia.

As crianças apresentaram-se mais calmas em 100% dos casos, com melhora da qualidade e duração do sono, demonstrando sono mais profundo, tranquilo, contínuo e com duração de até 12 horas.

Em 50% das crianças observou-se a redução da secreção respiratória. Um paciente, que apresentava adenóide, representando 16,6% dos pacientes, obteve abolição do brovotear.

Um paciente, que apresentava opistótono, equivalente a 16,6% das crianças, obteve uma redução de 17 para 7, o número de vezes que demonstrou opistótono durante as 10 sessões do tratamento.

Dessa forma, com a análise dos resultados obtidos pelo presente exemplo, pode-se concluir que:

1) As respostas respiratórias foram mais visivelmente notadas que as motoras.

2) Os pacientes mantiveram favoráveis as alterações do sono, sialorreia, comportamento (tranquilidade) e

opistótono por aproximadamente 15 (quinze) dias após o término do tratamento.

EXEMPLO 5: USO DO ÓLEO ESSENCIAL DA *Alpinia speciosa Schum* ASSOCIADO À FISIOTERAPIA EM PACIENTES COM LESÃO MEDULAR TRAUMÁTICA

Para o presente exemplo, foram selecionados 05 pacientes portadores de espasticidade com diagnóstico clínico de traumatismo raquimedular, os quais foram submetidos ao tratamento fisioterapêutico associado ao óleo essencial da *Alpinia speciosa* Schum.

Os pacientes selecionados eram portadores de lesão medular, que foram submetidos a tratamento, adolescentes ou adultos que apresentaram no exame físico preliminar espasticidade, e hipereflexia, e/ou clônus, e/ou automatismo medular, decorrente de Lesão Traumática Medular.

Para o presente exemplo, foram excluídos os pacientes que não possuíram espasticidade, mesmo sendo diagnosticados com lesão medular, ou que se apresentaram depressivos por medicação depressora central, além de hipotensos (100/60 mmHg).

Os pacientes foram submetidos ao óleo essencial antes de iniciar a fisioterapia (cinesioterapia) na dose 0,65mL (para os hemiparéticos), 0,90mL (para os paraparéticos) e 1,30mL (para os tetraparéticos). Sendo no

primeiro dia, avaliados segundo o protocolo de Durigon 2004, para uma análise preliminar em relação ao seu tônus e uma segunda avaliação após serem submetidos a 10 sessões de fisioterapia.

Os resultados obtidos foram tratados e analisados com tratamento estatístico, por meio da análise de variância (ANOVA ONE-WAY) seguida com o pós-teste de comparações múltiplas, do teste Tukey, através do programa de computador PRISMA 3.0; e o teste *t* student para a comparação antes e depois da aplicação do OEASS. Valores de $p< 0,05$ foram considerados significativos.

Os resultados foram obtidos por meio da avaliação dos pacientes segundo o protocolo de DURIGON - 2004, de cada paciente submetido ao tratamento fisioterapêutico associado ao uso do OEASS, aplicado por meio da massoterapia e em seguida, instituída a cinesioterapia.

Como mostra a Figura 11, na avaliação de tônus, através do protocolo de Durigon, nos músculos espásticos, observou-se $p<0,0212$, com coeficiente de correlação (r) de 0,4434, mostrando-se o pareamento efetivamente significante com $p<0.0001$.

Para o presente exemplo, foi observada uma diferença significativa em relação à diminuição do tônus muscular nos membros acometidos em pacientes com sequela de lesão

medular traumática, submetidos ao uso do OEASS, associado a técnicas relaxantes de massoterapia e à cinesioterapia.

A Figura 12 apresenta o comportamento pressórico de um paciente com uma farmacocinética, antes e oito horas após o tratamento, onde se percebe que não houve diferença estatisticamente significativa entre essas leituras, a ponto de provar um efeito hipotensivo. O único valor expressivo, estatisticamente, se deu às 11h30min, que correspondia ao final da sessão, quando ele fazia picos hipertensivos ao final da sessão. A dose que o referido paciente foi submetido correspondeu a um total de 0,9 ml ao ser transformado em dose/kg, correspondia a 0,01 ml/kg. Demonstrando dessa forma que o óleo essencial, nessa dose, não apresenta efeito hipotensor como relatado na literatura até então revelada e de conhecimento dos especialistas na técnica.

EXEMPLO 6: Viabilização do Óleo Essencial da *Alpinia speciosa* Schum, Zingiberaceae, na Otimização do Tratamento Fisioterapêutico da Paralisia Cerebral do tipo Espástica

Para o presente exemplo, foram selecionadas 12 crianças na faixa etária de 0-3 anos, com paralisia cerebral, com grau funcional leve ou moderado. Os pacientes foram divididos em dois grupos. O primeiro grupo foi submetido ao uso do OEASS na dose preferencial de 0,5mL/10Kg, por meio da via dérmica, associado ao método da Shantala. O segundo grupo foi submetido às mesmas

condições, porém utilizando-se apenas óleo mineral. Referido grupo foi classificado como grupo-controle.

O protocolo para mensurar os resultados observados foi o de Durigon 2004, por ser um protocolo adequado para avaliação do tônus, atividades funcionais estáticas e dinâmicas.

O teste *t* student foi também utilizado para avaliar os grupos pareados e a ANOVA, para a análise das variâncias com o teste Tukey's, para as múltiplas comparações, ambos com significância de 95%.

O primeiro grupo obteve como resultado estatístico uma significância de $p<0,0001$ para o test *t* student, entre o grupo tratado e seu controle. O segundo grupo não demonstrou significância.

Para a avaliação da função estática dos pacientes após estes terem sido submetidos ao uso do OEASS. Observou-se que os pacientes apresentaram os resultados: Sedestação com $p<0,01$, Quadrúpede $p<0,008$, Ajoelhado $p<0,004$ e Bipedestação $p<0,03$. Apenas a posição Índio não revelou resultado significante. Na avaliação dinâmica, apenas o engatinhar obteve significância com $p<0,02$.

A invenção aqui descrita não está limitada a essa concretização e, aqueles com habilidade na técnica, irão perceber que qualquer característica particular nela

introduzida deve ser entendida apenas como algo que foi descrito para facilitar a compreensão e foram realizadas sem se afastar do conceito inventivo descrito. As características limitantes do objeto da presente invenção estão relacionadas às reivindicações que fazem parte do presente relatório.

REIVINDICAÇÃO

1. Composição farmacêutica caracterizada por compreender, como princípio ativo, o extrato oleoso de ao menos uma espécie vegetal do gênero *Alpinia* e um veículo farmaceuticamente aceitável.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a espécie vegetal ser *Alpinia speciosa Schum.*

3. Composição farmacêutica caracterizada por compreender, como princípio ativo, as substâncias 1, 8 cineol e terpeno 4-ol, de formas associadas obtidas do extrato oleoso de ao menos uma espécie vegetal do gênero *Alpinia* e um veículo farmaceuticamente aceitável.

4. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 3, caracterizada por atuar sobre o relaxamento muscular, na inibição do neurotransmissor acetilcolina e nos canais de cálcio.

5. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 3, caracterizada por ser utilizada por meio da aplicação dérmica direta nos tratamentos das hipertonias na Síndrome Piramidal e por meio da aplicação inalatória, nos tratamentos pulmonares, promovendo a broncodilatação pulmonar.

6. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 3, caracterizada por ser destinada ao tratamento de redução das rugas e eliminação das linhas de expressão.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 3, caracterizada por ser destinada a crianças de 3 a 12 anos e compreender cerca de 0,25mL a 1,0mL do óleo essencial extraído de *A. speciosa* com cerca de 0,5mL a 2,0mL de óleo mineral.

8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, caracterizada por alternativamente compreender cerca de 0,25mL a 1,0mL do óleo essencial extraído de *A. speciosa* com cerca de 0,5mL a 2,0mL de óleo vegetal.

9. Composição farmacêutica de acordo com as reivindicações 7 e 8, caracterizada por metade das doses poderem ser utilizadas em crianças hemiplégicas, paraplégicas e paréticas.

10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 3, caracterizada por ser destinada a adolescentes e adultos e compreender 0,2mL a 1,50mL de óleo essencial de *A. speciosa* e cerca de 0,5mL a 2,8mL de óleo vegetal.

11. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 3, caracterizada por compreender cerca

de 1 a 2 gotas de óleo essencial de *A. speciosa* em 0,5mL de soro fisiológico para inalação.

12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 3, caracterizada por ser destinada aos cosméticos faciais e compreender cerca de 7 - 8 mL de óleo essencial de *A. speciosa*, para cerca de 28mL - 32mL de óleo vegetal.

13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, caracterizada por compreender cerca de 7,5mL de óleo essencial para cerca de 30mL de óleo vegetal.

14. Composição farmacêutica de acordo com as reivindicações 12 ou 13, caracterizada por alternativamente utilizar-se como veículo creme.

15. Uso da composição farmacêutica conforme reivindicada em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, caracterizado por ser, na preparação de um medicamento, para o tratamento das hipertonias na Síndrome Piramidal e nos tratamentos pulmonares.

16. Uso da composição farmacêutica conforme reivindicada em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, caracterizado por ser, na preparação de um medicamento, para o tratamento de redução das rugas e eliminação das linhas de expressão.

17. Uso de acordo com a reivindicação 15 ou 16, caracterizado pela composição estar sob a forma de um líquido oleoso, tal como emulsões ou loções, ou sob a forma de cápsulas gelatinosas.

18. Uso de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por ser para a inalação de gotas de óleo da *Alpinia speciosa* Schum.

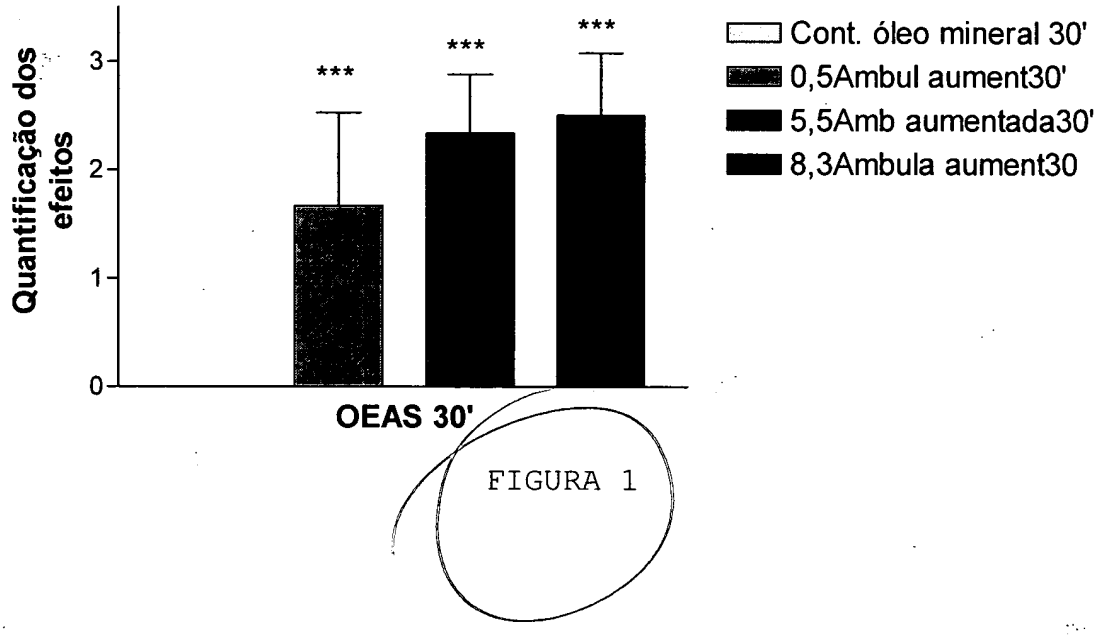


FIGURA 1

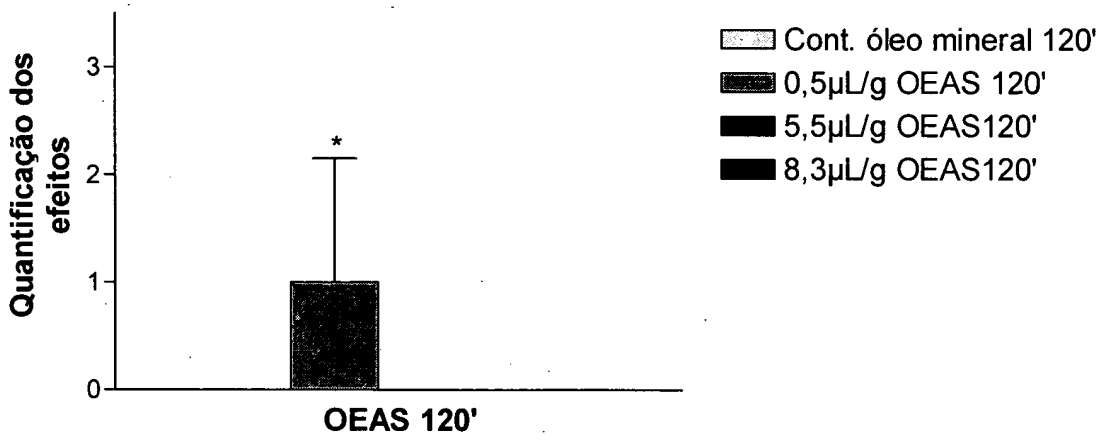


FIGURA 2

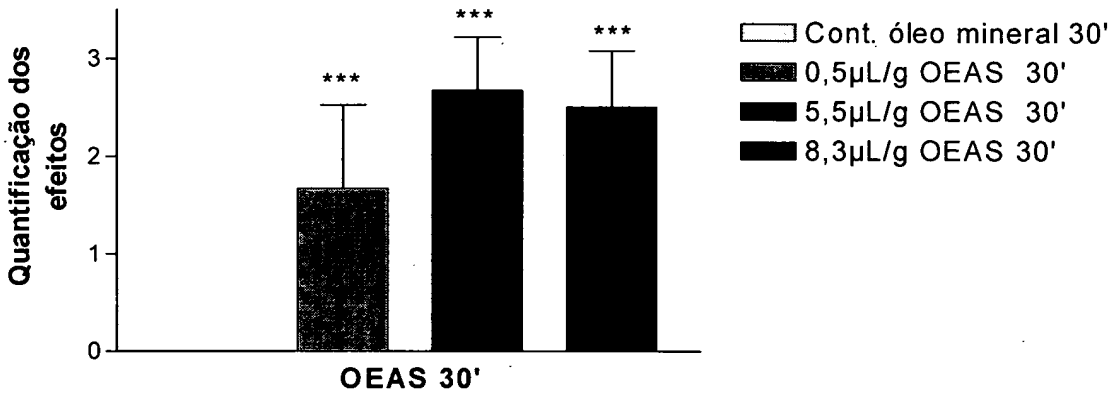


FIGURA 3

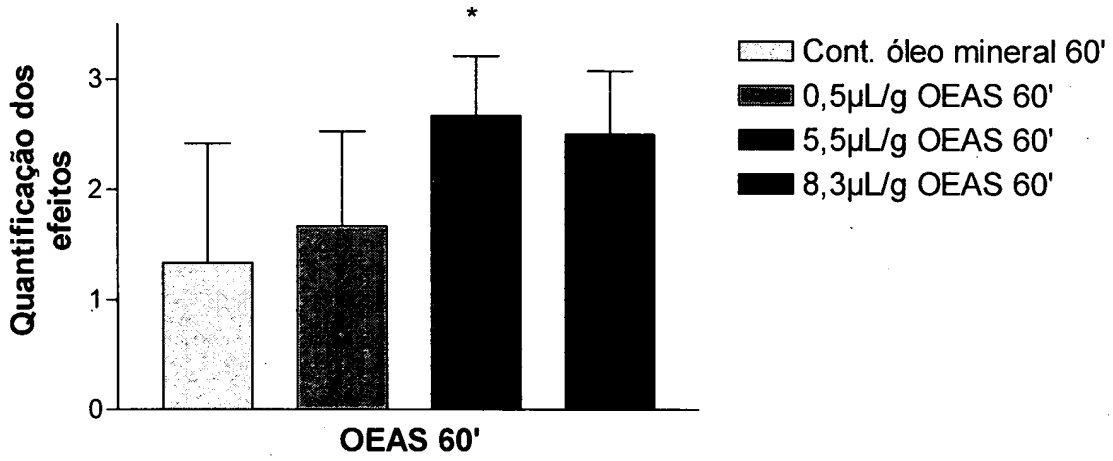


FIGURA 4

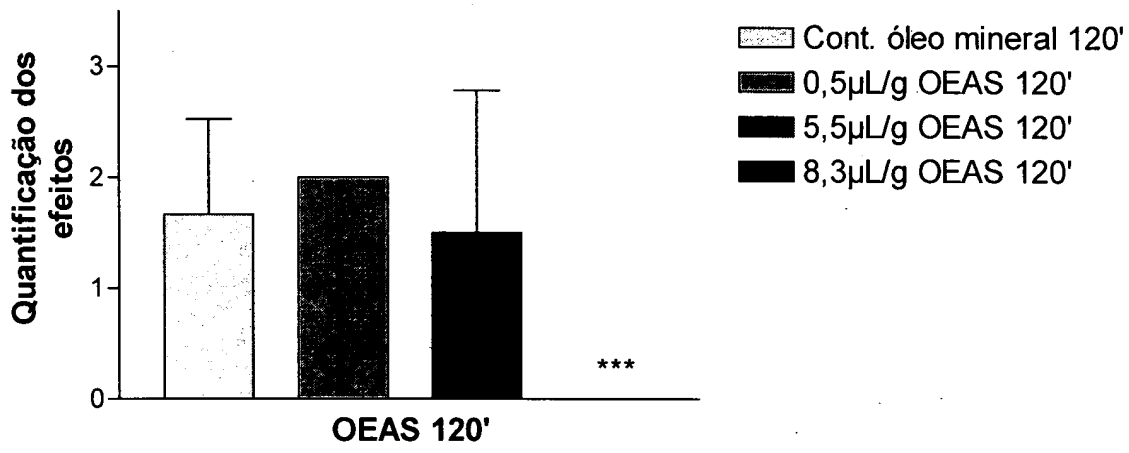


FIGURA 5

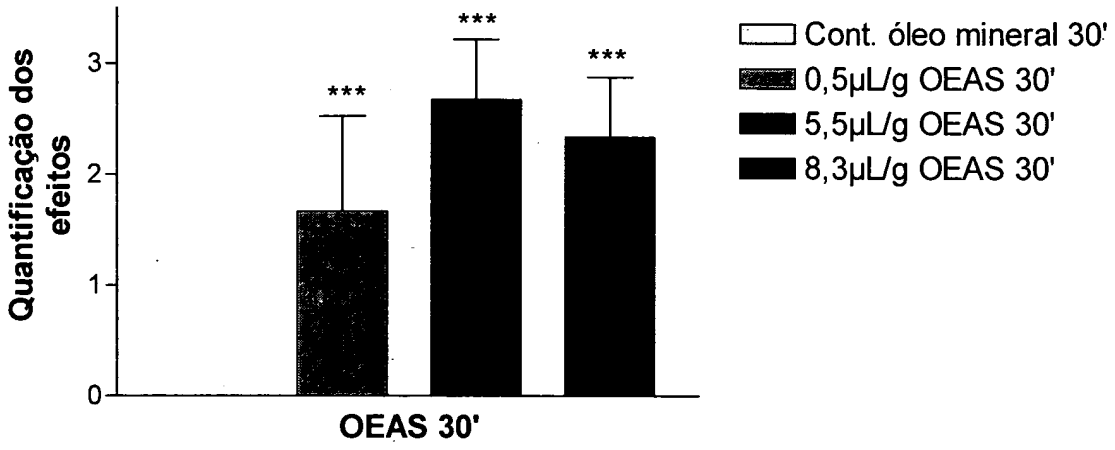


FIGURA 6

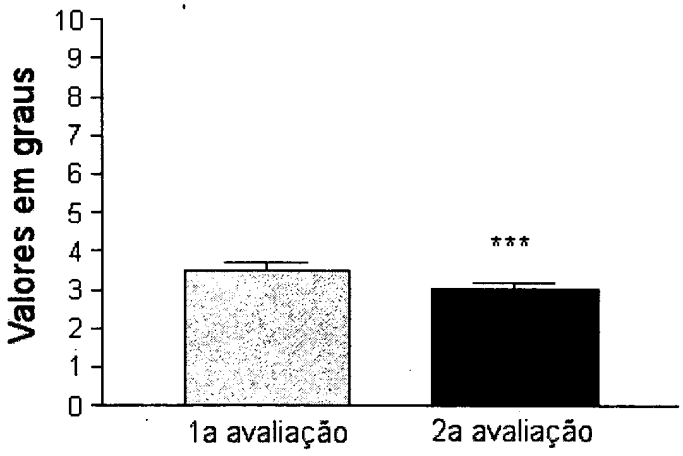


FIGURA 7

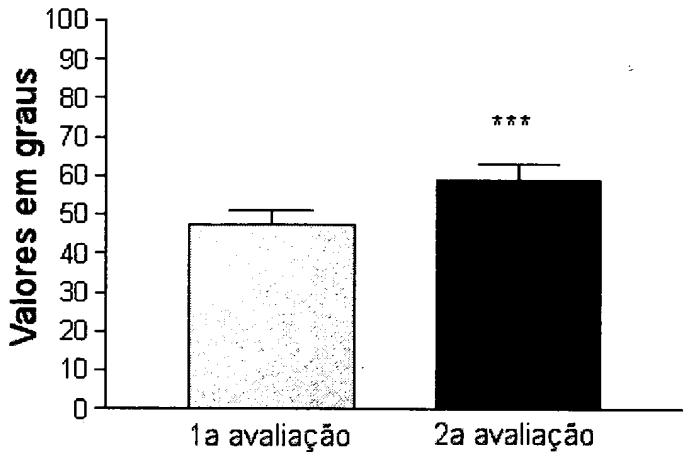


FIGURA 8

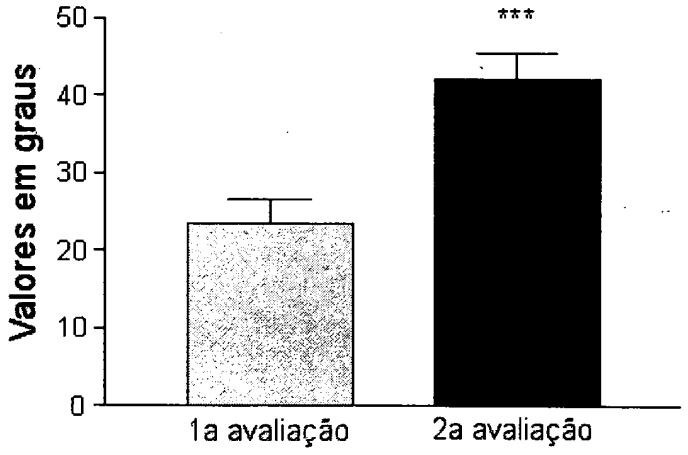


FIGURA 9

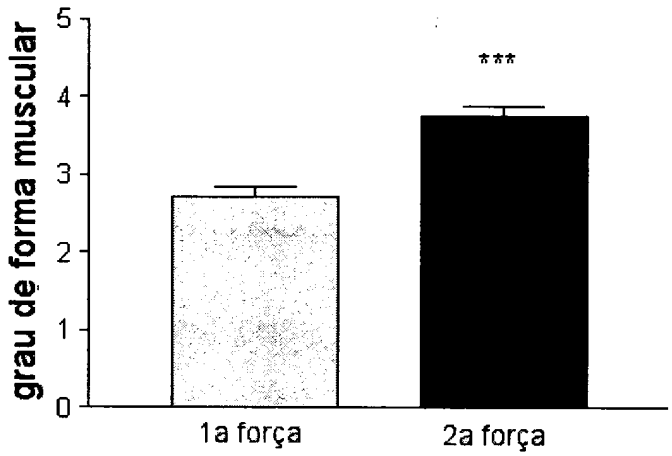


FIGURA 10

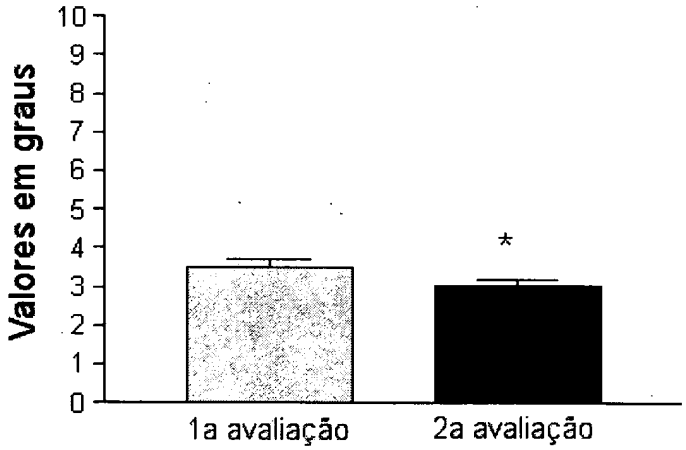


FIGURA 11

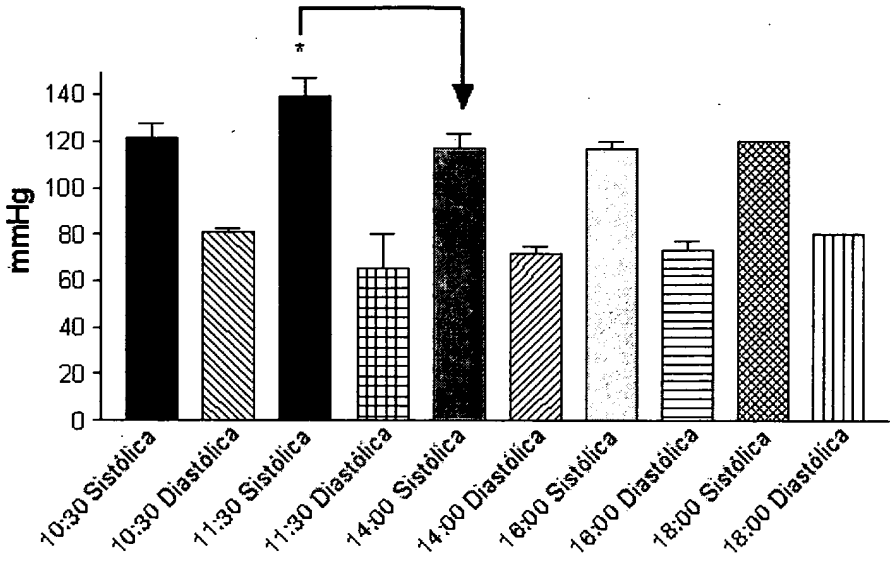

*
140
120
100
80
60
40
20
0
mmHg
10:30 Sistólica
10:30 Diastólica
11:30 Sistólica
11:30 Diastólica
14:00 Sistólica
14:00 Diastólica
16:00 Sistólica
16:00 Diastólica
18:00 Sistólica
18:00 Diastólica

FIGURA 12

PI0904010-2

RESUMO

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU USO

Refere-se a matéria técnica da presente invenção a uma composição farmacêutica compreendendo, como princípio ativo, substâncias obtidas por meio da extração e purificação do óleo essencial de espécie vegetal do gênero *Alpinia*. Mais especificamente, tal composição pode ser utilizada nos tratamentos das hipertonias na Síndrome Piramidal, tratamentos pulmonares por broncodilatação pulmonar e eliminação de rugas de expressão. Uma segunda concretização consiste no uso da composição farmacêutica na preparação de um medicamento para o tratamento de tais hipertonias e para o tratamento estético.