



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

(21) **PI0706837-9 A2**

(22) Data de Depósito: 05/01/2007
(43) Data da Publicação: 05/04/2011
(RPI 2100)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 36/28
A61P 17/00
A61K 131/00

(54) Título: **USO DE COMPOSTOS EPOXIDADOS**

(30) Prioridade Unionista: 05/01/2006 GB 0600134.1

(73) Titular(es): VERNIQUE BIOTECH LIMITED

(72) Inventor(es): ANTHONY ATKINSON, PAUL GERARD
JOSEPH MCCLORY

(74) Procurador(es): MIRANDA, LYNCH &
KNEBLEWSKI LTDA.

(86) Pedido Internacional: PCT GB07000022 de 05/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO WO 2007/077452de
12/07/2007

(57) Resumo: USO DE COMPOSTOS EPOXIDADOS. Onde os compostos epoxidados como óleos, ésteres e ceras, os quais são baseados no ácido vernólico, foram descobertos como úteis no tratamento de lesões de pele em mamíferos. As lesões podem ser causadas por doença ou ferimento. Um composto epoxidado particularmente preferido é o óleo extraído da semente da Vernonia galamensis.

Uso de Compostos Epoxidados

A invenção refere-se aos usos de compostos epoxidados como óleos, ésteres e ceras. Um composto epoxidado particularmente preferido é o óleo de vernonia, derivado da semente da *Vernonia galamensis*.

Óleos não comestíveis de várias composições podem ser derivados de plantas de *Vernonia*. Há muitas variedades diferentes de plantas de *Vernonia*, e o óleo pode ser obtido de muitas dessas plantas. Os óleos derivados das plantas de *Vernonia* são sempre mencionados como óleo de vernonia. Quando o óleo de vernonia é citado neste documento, significa óleo extraído de uma planta de *Vernonia*, enquanto a referência neste documento a óleo de *Vernonia* significa óleo extraído de plantas de *Vernonia galamensis*. Como outros óleos vegetais, o óleo de vernonia abrange uma mistura de glicerídeos, principalmente triglicerídeos, uma combinação de três ácidos graxos esterificados para uma molécula de esterol. Como outros óleos vegetais, a composição do óleo de vernonia pode variar, dependendo da parte da planta (raiz, folha, talo, semente, etc.) da qual é extraído. Por exemplo, o óleo de *Vernonia* obtido da semente de *Vernonia galamensis* é diferente do óleo de *Vernonia* obtido da folha das plantas de *Vernonia galamensis*. Por exemplo, descobriu-se que o óleo de *Vernonia* obtido da semente de *Vernonia galamensis* tem um teor de ácido vernólico de cerca de 50 a 80%, enquanto o óleo de *Vernonia* derivado da folha de *Vernonia galamensis* tem um teor de ácido vernólico de 0,5% ou menos (Baye et al. "Vernonia galamensis, a natural source of epoxy oil: variation in fatty acid composition of seed and leaf lipids" J. Industrial Crops and Products, 21 (2005) 257-261). O ácido vernólico é um ácido graxo epoxidado também conhecido como ácido cis-12,13-epóxi-octadec-cis-9-enóico.

WO 02/055011 descreve o uso de derivados anfifílicos com no mínimo uma cadeia de ácido graxo derivada de óleos vegetais, tais como óleo de vernonia, na produção de vesículas, micelas e complexantes. Não há neste documento revelação do óleo de vernonia como óleo de *Vernonia*, isto é, óleo

derivado de *Vernonia galamensis*.

WO 03/047499 descreve o uso de compostos anfífilos para formar vesículas ou lipossomos para uso em seleção de alvo de medicamento.

EP-A-1198237 revela o uso de extratos derivados das sementes de

5 *Centratherum anthelminticum* (também conhecido como *Vernonia anthelmintica*) para o tratamento de distúrbios de pele, como impetigo e acne, e infecções fúngicas da pele e das unhas. US-A-5693327 revela o uso de composições contendo extratos de *Centratherum anthelminticum*, composições essas que podem estar em uma forma adequada para aplicação
10 tópica, para o tratamento de psoríase, eczema e líquen plano. Sabe-se que o óleo derivado da semente de *Centratherum anthelminticum* contém significativamente menos ácido vernólico do que o óleo de *Vernonia* (Teymor et al. "Vernonia", *Alternative Field Crops Manual*, atualizado em 26 de janeiro de 2000, revela que o teor de ácido vernólico do óleo derivado da
15 semente de *Vernonia galamensis* é cerca de 30% maior do que o das melhores variedades de *Vernonia anthelmintica*).

DD 91617 revela um óleo emulsificável para fins de cosmética, dermatologia e limpeza, compreendendo uma mistura de óleos vegetais ou animais com um emulsificante solúvel em óleo, especialmente um composto
20 hidroxietilado ativo na superfície e um triglicerídeo ácido graxo epoxidado, como o óleo de soja epoxidado.

Os inventores descobriram surpreendentemente que o óleo de *Vernonia* e outros óleos e ceras semelhantes podem ser utilizados de várias formas novas e inesperadas.

25 A presente invenção, em seus vários aspectos, é a estabelecida nas reivindicações anexas.

Em um primeiro aspecto, a presente invenção proporciona o uso de um composto epoxidado a ser obtido por extração da semente de *Vernonia galamensis* na composição para o tratamento de uma lesão de pele de um
30 mamífero. De preferência, o tratamento é por administração tópica da

composição na lesão.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição emoliente compreendendo um composto epoxidado a ser obtido por extração da semente de *Vernonia galamensis*. A composição emoliente
5 pode ser usada para tratamento, através de administração tópica, de uma lesão de pele de um mamífero. Alternativamente, a composição emoliente pode ser usada para o tratamento profilático, através de administração tópica, da pele de um mamífero para prevenir ou reduzir a recorrência de uma lesão de pele.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona uma forma de
10 dosagem, que pode ser um medicamento botânico, compreendendo uma matéria prima botânica, uma substância botânica medicinal e/ou um ingrediente botânico da semente de *Vernonia galamensis*. Os termos “medicamento”, “medicamento botânico”, “matéria prima botânica”, “substância botânica medicinal” e “ingrediente botânico” são termos bem
15 conhecidos dos peritos na disciplina, mas, se o leitor tiver alguma dúvida, poderá consultar suas definições fornecidas em WO-A-05079823, definições essas que são incorporadas ao presente por referência.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um método de tratamento de uma lesão de pele de um mamífero através da administração ao
20 mamífero de um composto epoxidado a ser obtido por extração da semente de *Vernonia galamensis*.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um método de tratamento da pele de um mamífero para prevenir ou reduzir a recorrência de uma lesão de pele de um mamífero através da administração profilática de
25 uma composição emoliente compreendendo um composto epoxidado a ser obtido por extração da semente de *Vernonia galamensis*.

Em uma concretização dos aspectos acima referidos, a lesão de pele pode ser causada por uma doença de pele. A doença pode ser uma infecção, como uma infecção bacteriana, infecção viral ou infecção fúngica. Exemplos
30 dessas doenças de pele incluem psoríase, dermatite, ulceração ou eczema.

Em outra concretização dos aspectos acima referidos, a lesão é um ferimento, como um arranhão, corte, esfolamento ou queimadura.

A lesão pode ser uma inflamação da pele, como a que pode ser causada por uma infecção ou por um ferimento como uma queimadura.

5 Em outro aspecto, a presente invenção proporciona uma proteína com pelo menos um óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado ligado a ela. De preferência, pelo menos um óleo, cera ou éster de ácido graxo epoxidado pode ser obtido por extração da semente de *Vernonia galamensis*.

10 Em outros aspectos, a presente invenção proporciona métodos para alterar: i) o tamanho, ii) a imunogenicidade ou iii) a meia-vida biológica de uma proteína. Em cada um desses aspectos, o método compreende a ligação de pelo menos um óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado à proteína.

15 Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um composto compreendendo uma molécula biodisponível ligada a pelo menos um óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado. De preferência, pelo menos um óleo, cera ou éster de ácido graxo epoxidado pode ser obtido por extração da semente de *Vernonia galamensis*.

20 Em ainda outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para preparar um composto biodisponível, por exemplo, um composto farmacologicamente ativo em uma forma de liberação lenta (prodruga), compreendendo a ligação do composto biodisponível a pelo menos um óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado.

25 Em cada um dos aspectos acima referidos, o composto, óleo, éster ou cera epoxidado é obtido preferivelmente da semente de *Vernonia galamensis*. Por exemplo, o composto epoxidado, óleo, éster ou cera é encontrado naturalmente no óleo de *Vernonia* obtido da semente de *Vernonia galamensis*.

30 Em outro aspecto, a presente invenção proporciona o uso de um

composto epoxidado a ser obtido por extração de plantas de Vernonia na preparação de uma composição para o tratamento de uma lesão de pele de um mamífero, no qual a lesão é um ferimento, como um arranhão, corte, esfolamento ou queimadura. De preferência, o tratamento é por administração
5 tópica da composição sobre a lesão.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição emoliente compreendendo um composto epoxidado a ser obtido por extração de plantas de Vernonia. A composição emoliente pode ser usada para tratamento por administração tópica de uma lesão de pele de um
10 mamífero, no qual a lesão é um ferimento, como um arranhão, corte, esfolamento ou queimadura. Alternativamente, a composição emoliente pode ser usada para tratamento profilático por administração tópica à pele de um mamífero para prevenir ou reduzir a recorrência de uma lesão de pele originalmente causada por um ferimento, como um arranhão, corte,
15 esfolamento ou queimadura.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para tratar uma lesão de pele de um mamífero, no qual a lesão é um ferimento, como um arranhão, corte, esfolamento ou queimadura, administrando ao mamífero um composto epoxidado a ser obtido por extração de plantas de
20 Vernonia.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para tratar a pele de um mamífero para prevenir ou reduzir a recorrência de uma lesão de pele de um mamífero originalmente causada por um ferimento, através da administração profilática de uma composição emoliente
25 compreendendo um composto epoxidado a ser obtido por extração de plantas de Vernonia.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para tratar uma lesão de pele de um mamífero, no qual a lesão é um ferimento, como um arranhão, corte, esfolamento ou queimadura, administrando ao
30 mamífero um óleo a ser obtido por extração de plantas de Vernonia.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para tratar a pele de um mamífero para prevenir ou reduzir a recorrência de uma lesão na pele de um mamífero causada originalmente por um ferimento, pela administração profilática de uma composição emoliente compreendendo um
5 óleo a ser obtido por extração de plantas de Vernonia.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona o uso de um composto epoxidado, tal como um composto epoxidado a ser obtido por extração de plantas de Vernonia, por exemplo, da semente de Vernonia galamensis, como agente antiinflamatório. Por exemplo, a presente invenção
10 proporciona o uso de um composto epoxidado a ser obtido por extração de planta de Vernonia, por exemplo da semente de Vernonia galamensis, na preparação de uma composição para o tratamento por administração tópica a uma lesão de pele de um mamífero, no qual a lesão é uma inflamação, por exemplo, uma queimadura, e/ou é causada por uma bactéria, por exemplo,
15 acne, ou é uma infecção viral ou fúngica, por exemplo, eczema. O composto epoxidado pode ser ácido vernólico ou um óleo de vernonia, como o óleo de Vernonia. O composto epoxidado é óleo de Vernonia.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um método de tratamento de uma lesão de pele de um mamífero, no qual a lesão é causada
20 por uma inflamação e/ou infecção de pele, através da administração tópica de uma composição compreendendo um composto epoxidado. O composto epoxidado pode ser um composto epoxidado a ser obtido por extração de plantas de Vernonia, por exemplo, da semente de Vernonia galamensis. O composto epoxidado pode ser ácido vernólico ou um óleo de vernonia, tal
25 como o óleo de Vernonia. O composto epoxidado é preferivelmente óleo de Vernonia.

Quando óleo de vernonia ou o óleo de Vernonia é usado na presente invenção, óleo bruto de vernonia ou o óleo bruto de Vernonia pode ser usado, mas óleo purificado de vernonia ou o óleo purificado de Vernonia também
30 pode ser usado. O óleo bruto ou purificado pode passar por um processamento

adicional, por exemplo, refinação. A refinação do óleo bruto ou purificado pode proporcionar um óleo que contém menos do que 0,25% de ácidos graxos livres.

Quando neste documento faz-se referência a um produto como “a
5 ser obtido” de uma planta ou de outra fonte mencionada, o produto é de preferência “obtido” daquela planta ou de outra fonte mencionada.

O termo “óleo” usado neste documento refere-se a um óleo fixo. Dessa forma, um óleo é uma mistura de glicerídeos, incluindo, por exemplo, triglicerídeos, diglicerídeos e monoglicerídeos. Um óleo desses pode também
10 incluir uma fração de ácidos graxos livres e glicerol. Uma molécula de glicerídeo é pelo menos um ácido graxo ligado a uma molécula de glicerol. Da forma usada neste documento, o termo “óleo” abrange também os glicerídeos, que são óleos não mistos compostos de um único tipo de glicerídeo.

15 Os glicerídeos de um óleo são freqüentemente constituídos de uma combinação de ácidos graxos. Um óleo epoxidado é qualquer óleo que contenha alguns glicerídeos que incluam um ácido graxo contendo um grupo epóxi. O óleo pode conter mais de um tipo de ácidos graxos que inclua um grupo epóxi. Preferivelmente no mínimo 50%, mais preferivelmente no
20 mínimo 60%, mais preferivelmente no mínimo 70%, mais preferivelmente no mínimo 75% e o mais preferivelmente no mínimo 80% das cadeias de ácidos graxos do óleo incluem um grupo epóxi. Quando o termo “óleo” se aplica a glicerídeos não mistos, a molécula de glicerídeo contém no mínimo um ácido graxo contendo no mínimo um grupo epóxi.

25 O ácido graxo que inclui o grupo epóxi pode conter naturalmente o grupo epóxi ou pode ter sido epoxidado artificialmente, por alteração do ácido graxo para fazê-lo incluir pelo menos um grupo epóxi. O ácido graxo pode ser epoxidado com o uso de técnicas padrão, conhecidas dos peritos na disciplina. Preferivelmente, o ácido graxo contém naturalmente um grupo epóxi. Esses
30 ácidos graxos incluem o ácido vernólico, mas não se limitam a este.

O óleo é preferivelmente óleo de Vernonia. O óleo de vernonia de Vernonia galamensis é bem conhecido na disciplina e contém ácido vernólico como seu principal ácido graxo. O ácido vernólico constitui cerca de 75 a 80% do total de ácidos graxos do óleo de Vernonia extraído da semente de Vernonia galamensis, o restante sendo, por exemplo, ácidos linoléicos, oléicos e estéricos.

Uma cera é um éster de ácido graxo de um álcool de monoidroxila de cadeia longa. Uma cera epoxidada é uma cera na qual uma ou ambas as cadeias de ácido graxo e álcool contêm no mínimo um grupo epóxi. Preferivelmente, a cadeia de ácido graxo contém no mínimo um grupo epóxi.

Uma cera usualmente contém uma mistura de ésteres de ácido graxo de alcoóis. É preferível que todos os ésteres de ácido graxo da cera contenham um grupo epóxi.

O termo “cera”, da forma usada neste documento, compreende ceras que contêm somente um único éster de ácido graxo de um único álcool monoidroxila.

Uma cera epoxidada pode ser epoxidada naturalmente ou artificialmente. Uma cera epoxidada naturalmente é uma cera na qual uma ou ambas cadeias de ácido graxo e álcool contêm naturalmente no mínimo um grupo epóxi. Uma cera epoxidada artificialmente é uma cera na qual uma ou ambas cadeias de ácido graxo e álcool foram alteradas artificialmente para introduzir no mínimo um grupo epóxi. O éster pode ser epoxidado com o uso de técnicas padrão, conhecidas dos peritos na disciplina.

O termo éster de ácido graxo significa qualquer éster que inclua um ácido graxo. Exemplos incluem ésteres de metila, etila e propilato de um ácido graxo. Um éster de ácido graxo epoxidado é aquele no qual o ácido graxo contém no mínimo um grupo epóxi.

O ácido graxo que inclui o grupo epóxi pode conter naturalmente o grupo epóxi ou pode ter sido epoxidado artificialmente, pela alteração do ácido graxo para fazê-lo incluir no mínimo um grupo epóxi. O ácido graxo

pode ser epoxidado com o uso de técnicas padrão, conhecidas dos peritos na disciplina. Preferivelmente, o ácido graxo contém naturalmente um grupo epóxi. Esses ácidos graxos incluem o ácido vernólico, mas não se limitam a este.

5 Um grupo epóxi é um anel carbono-carbono-oxigênio, e tem uma estrutura bem conhecida dos peritos na disciplina. O termo é bem conhecido na disciplina e será facilmente compreendido por uma pessoa perita na disciplina.

10 Os inventores descobriram que o grupo epóxi proporciona óleos epoxidados, ésteres e ceras com propriedades muito úteis, como a capacidade de se ligarem a proteínas, resultando nos compostos que são úteis para usos médicos, incluindo o tratamento de doenças de pele.

Doenças de pele são distúrbios que afetam a pele e incluem, dentre outros, psoríase, dermatite, úlceras e eczema.

15 A invenção também proporciona um método de tratamento de doença de pele, compreendendo a administração de um óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado em um indivíduo que dele necessite.

20 Preferivelmente, o óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado está em uma condição farmacêuticamente aceitável, possivelmente tendo sido combinado com um portador ou veículo.

Preferivelmente, o óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado é adequado para administração tópica.

25 A invenção também proporciona o uso de um óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado na preparação de um medicamento para tratamento de um ferimento.

30 Particularmente, o medicamento é preferível para melhorar o processo de cura. Um ferimento é uma quebra da estrutura normal de um órgão ou tecido causada por um agente externo, incluindo, por exemplo, um arranhão, um corte, um esfolamento, uma picada e uma queimadura. O

medicamento destina-se preferivelmente para o tratamento de um ferimento na pele.

A invenção também proporciona um método de tratamento de um ferimento, compreendendo a administração de um óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado a um indivíduo que dele
5 necessite.

Preferivelmente, o óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado está em uma condição farmacologicamente aceitável, possivelmente tendo sido combinado com um portador ou veículo.

10 Preferivelmente, o óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado destina-se à administração tópica.

De acordo com um aspecto da invenção, é fornecida uma proteína com no mínimo uma molécula de um óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado ligada a ela.

15 Preferivelmente, o óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado está na forma definida em relação ao primeiro aspecto da invenção.

Preferivelmente, o óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado está ligado à proteína por meio do grupo epóxi.

20 Preferivelmente, o grupo epóxi permite ligação à proteína através de um grupo hidroxila, um grupo sulfidril ou um grupo amino da proteína.

Ligando o óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado à proteína, o tamanho da proteína pode ser aumentado, a imunogenicidade da proteína alterada, especialmente reduzida, e a meia-vida
25 potencial da proteína, por exemplo, quando injetada na corrente sanguínea, pode ser modificada, particularmente aumentada.

Preferivelmente, a proteína tem mais do que 1 molécula de óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado ligada a ela, preferivelmente mais do que 2, preferivelmente mais do que 3, mais
30 preferivelmente mais do que 4, ainda mais preferivelmente mais do que 5 e o

mais preferivelmente mais do que 6.

A proteína é, como é bem sabido na disciplina, uma cadeia de aminoácidos. O termo proteína usado neste documento inclui qualquer extensão de cadeia de aminoácido e abrange moléculas que de outra forma poderiam ser conhecidas como peptídeos ou oligopeptídeos. A proteína de acordo com a invenção pode ser uma proteína que ocorre naturalmente ou pode ser uma proteína artificial. A proteína pode ser glicosilada.

É particularmente útil se a proteína é imunogênica.

A invenção também proporciona uma proteína com no mínimo uma molécula de um óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo ligada a ela para uso em terapia.

Além disso, a invenção proporciona um método de alteração do tamanho, imunogenicidade ou meia-vida biológica de uma proteína compreendendo a ligação da proteína com uma ou mais moléculas de óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado, sob catálise básica.

O termo “catálise básica” significa que o método é executado a um pH alcalino, que é um pH maior o que 7. Preferivelmente, o pH está entre 8 e 12, mais preferivelmente entre 8 e 11, o mais preferivelmente entre 8,5 e 10,0.

O método é preferivelmente executado em um tampão não reativo como bicarbonato de sódio/hidróxido ou carbonato de sódio.

Preferivelmente, mais do que uma molécula de um óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo é ligada à proteína. Mais preferivelmente, 3 ou mais moléculas são ligadas à proteína.

Também é proporcionado o uso de um óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo para modificar o tamanho, imunogenicidade ou meia-vida de uma proteína.

Imunogenicidade significa a propensão de uma proteína ou de uma outra molécula para gerar uma reação imune quando é posta no corpo de um indivíduo. O termo é bem conhecido na disciplina. Ela é particularmente útil por ser capaz de modificar a imunogenicidade de uma proteína,

particularmente de reduzi-la, de tal forma que proteínas úteis possam ser administradas a um indivíduo sem uma reação imune grande ou prejudicial ser gerada.

Meia-vida biológica é uma medida do tempo em que uma proteína, ou outra molécula, permanece disponível para proporcionar seu efeito biológico, por exemplo, quando injetada na corrente sanguínea de um indivíduo. Meia-vida biológica significa o tempo que leva para metade da proteína ser degradada. O termo é bem conhecido na disciplina.

Em um aspecto da invenção, é proporcionado um óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado ligado a uma molécula pequena. Com o termo “molécula pequena” queremos dizer uma molécula que, quando introduzida no corpo, torna-se imediatamente biodisponível; por exemplo, um composto farmacologicamente ativo. A molécula pequena é preferivelmente uma molécula útil em terapia. Essas moléculas pequenas incluem metotrexato, aminopterina, aminosalicilato, doxorrubicina, mas não se limitam a estas.

A molécula pequena, biodisponível, é ligada ao óleo, cera ou éster epoxidado através do grupo epóxi.

Ligando a molécula pequena ao óleo, cera ou éster epoxidado, por exemplo, as características de liberação in vivo em uso da molécula podem ser modificadas. Particularmente, é possível obter liberação sustentada ou prolongada, isto é, liberação lenta.

Também é proporcionado um óleo, cera ou éster de ácido graxo epoxidado ligado a uma molécula pequena para uso em terapia.

A invenção também proporciona um método para alterar as características de liberação em uso de uma molécula ligando a molécula a um óleo, cera ou éster de ácido graxo epoxidado sob catálise básica.

O termo “catálise básica” significa que o método é executado a um pH alcalino, que é um pH maior o que 7. Preferivelmente, o pH está entre 8 e 12, mais preferivelmente entre 8 e 11, o mais preferivelmente entre 8,5 e 10,0.

Também é proporcionado o uso de um óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado para modificar as características de liberação de uma molécula pequena.

Qualquer molécula pequena introduzida no corpo torna-se imediatamente biodisponível. Ligando-a por covalência a outra molécula como um óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado significa que o medicamento não se torna imediatamente disponível mas se torna disponível à medida que as enzimas do corpo hidrolisam a ligação entre o óleo e o medicamento, isto é, formam uma prodroga.

Sem desejarem estar associados em nenhum grau com esta explicação, os inventores acreditam que o desempenho dos compostos epoxidados é atribuível à presença do grupo epóxi no ácido vernólico em si e/ou em derivados epoxidados do ácido vernólico.

O óleo de vernonia pode ser extraído da semente de *Vernonia galamensis* por um processo envolvendo a colheita da semente e a compressão da semente em uma prensa. O óleo assim obtido pode ser purificado, por exemplo, por filtração para remover contaminantes sólidos, e pode ser purificado adicionalmente para tornar o óleo substancialmente incolor, por exemplo, passando-o através de carvão. A semente pode ser prensada imediatamente após a colheita ou pode ser submetida a uma ou mais etapas de tratamento antes da prensagem. Por exemplo, antes de ser prensada, a semente colhida pode ser submetida a um tratamento térmico, como pôr a semente em contato com água a uma temperatura acima de 50°C, preferivelmente à temperatura de ebulição, por um período de tempo suficiente para aquecer o conteúdo da semente a uma temperatura superior a 50°C, preferivelmente superior a 80°C, e/ou a semente colhida pode ser seca a um teor de água de 10% ou menor em peso, com base no peso da semente. Em um processo preferido, a semente é colhida, posta em contato com água em ebulição por um período de no mínimo 15 minutos, por exemplo, por cerca de 1 a cerca de 1,5 hora, seca a um teor de água de 6-8% em peso, e

então prensada para liberar o óleo. Acredita-se que o processo de tratamento térmico cause desativação da(s) enzima(s) lipase. A(s) enzima(s) lipase está(ão) presente(s) na semente de Vernonia e é(são) conhecida(s) por degradar(em) prontamente os triacilgliceróis para produzir(em) ácido(s) graxo(s) livre(s). Preferivelmente, o óleo de vernonia usado na presente invenção contém não mais do que 5% em peso de ácido livre, preferivelmente menos do que 2% em peso de ácido livre.

A invenção será agora descrita em detalhes por meio de exemplo, somente com referência às figuras, nas quais

10 As figuras 1A e 1B são fotografias de um indivíduo com psoríase, tiradas 1 e 8 dias após o início do tratamento com óleo de Vernonia.

As figuras 2A e 2B são fotografias de um indivíduo com ferimentos, tiradas no dia em que ocorreram os ferimentos e 9 dias após o início do tratamento com óleo de Vernonia.

15 As figuras 3A e 3B são fotografias de um indivíduo com uma úlcera, tiradas no dia do início do tratamento com óleo de Vernonia e 11 dias depois.

Exemplos

Nos seguintes exemplos, as referências a óleo de Vernonia significam óleo de Vernonia extraído da semente de Vernonia galamensis.

20 **Exemplo 1: Purificação de Óleo de Vernonia.**

0,5 litro de óleo de Vernonia bruto (preto) pode ser purificado por 2 passagens através de carvão ativado. O carvão (200 g) é colocado em uma coluna de vidro (ou de plástico) e permite-se que o óleo flua através dele a cerca de 0,5 l/hora. Após passar através da coluna, pode-se coletar óleo de Vernonia amarelo. A descoloração completa do óleo de Vernonia pode ser
25 obtida por nova passagem através da mesma coluna à mesma velocidade de fluxo. O carvão pode ser partículas de carvão Eheim para filtros de aquário.

Exemplo 2: Cicatrização de Ferimento.

Em fevereiro de 2005, ocorreu um ferimento profundo de 14 mm na
30 mão esquerda de um indivíduo ao longo da base do polegar resultando de um

acidente com uma faca de cozinha. O ferimento estava limpo e aberto mas, apesar do uso de emplastos, não havia se cicatrizado após 48 horas e ainda sangrava. Cerca de 0,25 ml de óleo de Vernonia purificado foi esfregado no ferimento ainda dolorido, e o ferimento foi novamente emplastado por 24 horas. Após a remoção do emplastro, notou-se que o ferimento tinha começado a se “costurar” e que o tamanho da parte aberta havia se reduzido para 8,5 mm. Uma nova aplicação de 0,25 ml de óleo de Vernonia foi feita e esfregada como da vez anterior. O ferimento não foi novamente emplastado. Após mais 48 horas, notou-se que o ferimento tinha se fechado totalmente e que a cicatrização agora ocorria normalmente. Mais 0,25 ml de óleo de Vernonia então foi feito e esfregado. A cicatrização estava completa, restando somente uma cicatriz prateada fina, dentro de mais 60 horas.

Exemplo 3: Cicatrização de Ferimento.

Em maio de 2005, uma unha de polegar quebrada (mão direita e da direita para a esquerda) causou um ferimento de 4 mm entre a unha e a carne de um indivíduo. Esses ferimentos têm sido, no passado, difíceis de cicatrizar e têm durado várias semanas. O sangue do ferimento foi removido com compressas de algodão e a área foi seca o mais possível com pequenos toques. Uma aplicação de 0,15 ml de óleo de Vernonia foi feita e um emplastro foi colocado ao longo da área. Após 77 horas o emplastro foi removido. O ferimento tinha se cicatrizado efetivamente. Todo o sangramento havia parado e podiam ser observadas linhas de cicatriz normal. O ferimento foi deixado aberto e não ocorreram problemas.

Exemplo 4: Cicatrização de Ferimento.

Como mostra a figura 2A, um indivíduo tinha ferimentos em dois dedos da mão. O indivíduo aplicou uma pequena quantidade de óleo de Vernonia uma ou duas vezes ao dia. Após 9 dias os ferimentos haviam se cicatrizado, como mostra a figura 2B.

Exemplo 5: Cicatrizando uma úlcera.

Como mostra a figura 3A, um indivíduo tinha uma úlcera em sua

perna. O indivíduo aplicou uma pequena quantidade de óleo de Vernonia uma ou duas vezes ao dia. Após 11 dias a úlcera havia se cicatrizado, como mostra a figura 3B.

Exemplo 6: Tratamento de uma irritação de pele não específica.

5 Após uma infecção viral não específica em março de 2005, ocorreu coceira em ambos os braços e pernas de um indivíduo. A aplicação de medicamentos tópicos conhecidos como E45®, Eurax® e o uso de medicamentos baseados em anti-histamina como Benadryl® e Zirtek® não conseguiram aliviar o problema. Como resultado, áreas dos braços e das
10 pernas tinham sido arranhadas e estavam em carne viva e doloridas. Óleo de Vernonia foi derramado nas palmas das mãos e aplicado de duas formas:

(I) Óleo de Vernonia foi aplicado à pele ferida com os arranhões uma vez ao dia por 3 dias. A coceira se reduziu significativamente (de 7 para 3 em uma escala de 10 pontos) e as lesões de pele abertas se cicatrizaram
15 rapidamente.

(II) Óleo de Vernonia foi aplicado à pele não ferida mas com coceira. A coceira se reduziu significativamente (de 8 para 2 em uma escala de 10 pontos). A aplicação continuou por 4 dias. Quando o tratamento terminou, não havia mais ocorrido coceira na área afetada.

20 **Exemplo 7: Tratamento de Psoríase.**

Um indivíduo tinha uma erupção leve de psoríase em seu tórax. O indivíduo aplicou óleo de Vernonia puro à área diariamente. A coceira na área parou após dois dias e a psoríase virtualmente cessou após 8 dias. As figuras 1A e 1B mostram a psoríase 1 dia e 8 dias após a aplicação inicial de óleo de
25 vernonia.

Exemplo 8: Ligação de Proteína.

A ligação natural de epóxido no óleo de Vernonia e em outros óleos e ceras epoxidados permite a ligação catalisada básica (pH 9,0) de proteínas através de grupos de hidroxila, sulfidril ou amino de proteínas como a
30 albumina bovina ou humana do soro (BSA ou HSA) HSA, citocromo C, etc.

Dessa forma o tamanho da proteína pode ser aumentado, a imunogenicidade pode ser reduzida (através de “camuflagem” e subsequente redução na opsonização) e a meia-vida potencial de uma proteína injetada na corrente sanguínea pode ser modificada. Os cálculos estéricos indicam que
5 cerca de 2 a 4 moléculas de triglicerídeos podem ser ligadas a uma cadeia de proteína de 35.000 dalton em média.

A reação de catalisação básica de óleo de Vernonia com BSA indica que o tamanho da molécula de proteína aumenta (determinado por HPLC) de cerca de 67.000 dalton para cerca de 75.000 dalton, indicando
10 cerca de 7 a 8 moléculas de triglicerídeos por 67.000 dalton de tamanho da proteína original.

A ligação com a proteína foi obtida da seguinte forma:

5 ml de albumina a 5 mg/ml em 0,1 M de NaHCO_3 - NaOH de pH 9,2 foram misturados com 2,0 ml de óleo de Vernonia a 25 °C por 24 horas,
15 com agitação constante. A mistura foi então cromatografada em uma coluna de sefacril 5200 equilibrada em 50 mM de fosfato de potássio de pH 6,9, 100 mM de NaCl. O pico da proteína foi detectado por adsorção de UV, coletado e cromatografado novamente para remover todos os traços de óleo de Vernonia livre.

20 Sabe-se que modificar uma proteína por alteração de seu tamanho e características de superfície, através da ligação de uma molécula com ela, afeta a imunogenicidade da proteína e a meia-vida.

Exemplo 9: Ligação de Molécula Pequena.

Freqüentemente é desejável modificar as características de
25 liberação de medicamentos pequenos no corpo para obter liberação sustentada ou prolongada. Novamente, através do epóxido de óleo de Vernonia pode-se obter ligação por catalisação básica (pH 8,00 a 10,00) de moléculas pequenas contendo funções de amino, sulfidril ou hidroxila (ou outros nucleofílicos adequados). Toda uma variedade de moléculas pequenas é viável.
30 Experimentos com metotrexato indicam que a ligação através de grupos

amino relativamente inativos com aquela molécula ocorre a pH 9,5. A ligação covalente parece ser de uma molécula de metotrexato por unidade de triglicerídeo, com base em análise.

A ligação com molécula pequena foi obtida da seguinte forma: 10
5 ml de metotrexato a 3 mg/ml tamponado com 0,1 M de NaOH a pH 9,6 foram misturados com 2,5 ml de óleo de Vernonia a 25 oC por 24 horas, com agitação constante. A mistura foi então evaporada por rotação para 3,5 ml e cromatografada em uma coluna de Sephadex G-25 equilibrada em 0,1 M de NaHCO₃ a pH 8,5. Um segundo processamento e o pico amarelo
10 representando o óleo de Vernonia ligado a metotrexato foi então coletado e cromatografado novamente para assegurar pureza. Uma análise com espectrógrafo de massa indicou um metotrexato por unidade de triglicerídeo como ligação média.

REIVINDICAÇÕES

- 1) Uso de um composto epoxidado, caracterizado pelo fato de ser obtido por extração da semente de *Vernonia galamensis* na preparação de uma composição para o tratamento de uma lesão de pele de um mamífero.
- 5 2) Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato do tratamento ser por administração tópica da composição sobre a lesão.
- 3) Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da composição ser um medicamento para o tratamento de uma lesão causada por uma doença de pele.
- 10 4) Uso, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato da doença de pele ser psoríase, dermatite, ulceração ou eczema.
- 5) Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da composição ser um medicamento e a lesão é um ferimento.
- 6) Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato do ferimento
15 ser um arranhão, corte, esfolamento ou queimadura.
- 7) Uso, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato do composto epoxidado ser um óleo, éster ou cera obtida da semente da *Vernonia galamensis*, ou um componente do referido óleo, éster ou cera.
- 8) Uso, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato do composto
20 epoxidado ser óleo de vernonia obtido da semente de *Vernonia galamensis* ou um componente do referido óleo.
- 9) Uso, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato do óleo de vernonia ser óleo de vernonia purificado.
- 10) Uso de um composto epoxidado a ser obtido por extração da semente de
25 *Vernonia galamensis* na preparação de uma composição emoliente para o tratamento por administração tópica a uma lesão de pele de um mamífero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento profilático por administração tópica sobre a pele de um mamífero para prevenir ou reduzir a recorrência de uma lesão de pele.
- 30 11) Uma forma de dosagem, caracterizada por compreender uma matéria

prima botânica, substância medicinal botânica e/ou ingrediente botânico da semente de *Vernonia galamensis*.

12) Uma forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de a forma de dosagem ser adequada para administração tópica para o tratamento de uma lesão de pele de um mamífero.

13) Uma forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de a forma de dosagem ser para o tratamento de uma lesão causada por uma doença de pele.

14) Uma forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de a doença de pele ser psoríase, dermatite, ulceração ou eczema.

15) Uma forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de a forma de dosagem ser para o tratamento de uma lesão que é um ferimento.

16) Uma forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de o ferimento ser um arranhão, corte, esfolamento ou queimadura.

17) Uma forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 16, caracterizada pelo fato de a matéria prima botânica, substância medicinal botânica ou ingrediente botânico compreender um óleo, éster ou cera epoxidada, obtida da semente de *Vernonia galamensis*, ou um componente epoxidado do referido óleo, éster ou cera.

18) Uma forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de o composto epoxidado ser óleo de vernonia obtido da semente de *Vernonia galamensis* ou um componente epoxidado do referido óleo.

19) Uma forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de o óleo de vernonia ser óleo de vernonia purificado.

20) Uma forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de a forma de dosagem ser adequada para administração tópica para o tratamento profilático da pele de um mamífero para prevenir ou reduzir a recorrência de uma lesão de pele.

21) Um método de tratamento de uma lesão de pele de um mamífero por

administração ao mamífero, caracterizado pelo fato de compreender um composto epoxidado a ser obtido por extração da semente de *Vernonia galamensis*.

22) O método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de o tratamento ser por administração tópica do composto sobre a lesão.

23) O método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de a lesão ser causada por uma doença de pele.

24) O método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de a doença de pele é selecionada dentre psoríase, dermatite, ulceração e eczema.

25) O método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de a lesão ser um ferimento.

26) O método, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de o ferimento ser selecionado dentre um arranhão, um corte, um esfolamento ou uma queimadura.

27) O método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de o componente epoxidado ser selecionado de um óleo, éster e cera, componentes do referido óleo, éster e cera e misturas dos mesmos, todos obtidos da semente de *Vernonia galamensis*.

28) O método, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de o composto epoxidado ser óleo de vernonia ou um componente do mesmo obtido da semente de *Vernonia galamensis*.

29) O método, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de o óleo de vernonia ser óleo de vernonia purificado.

30) Um método de tratamento da pele de um mamífero para prevenir ou reduzir a recorrência de uma lesão de pele de um mamífero pela administração profilática de uma composição emoliente, caracterizado pelo fato de compreender um composto epoxidado a ser obtido por extração da semente de *Vernonia galamensis*.

31) Uma composição emoliente, caracterizada pelo fato de compreender um composto epoxidado a ser obtido por extração da semente de *Vernonia*

galamensis.

- 32) Uma composição emoliente, caracterizada pelo fato de compreender um composto epoxidado a ser obtido por extração da semente de *Vernonia galamensis* para tratamento por administração tópica a uma lesão de pele de um mamífero ou para o tratamento profilático por administração tópica à pele de um mamífero para prevenir ou reduzir a recorrência de uma lesão de pele.
- 33) Uma proteína, caracterizada pelo fato de ter pelo menos um óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado ligado a ela.
- 34) A proteína, de acordo com a reivindicação 33, caracterizada pelo fato de um óleo, cera ou éster de ácido graxo epoxidado ser obtido por extração da semente de *Vernonia galamensis*.
- 35) Um método para alterar o tamanho, a imunogenicidade ou meia-vida biológica de uma proteína, caracterizado por compreender a ligação de pelo menos um óleo, cera ou éster de ácido graxo epoxidado à proteína.
- 36) Um método, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de a proteína ser ligada ao óleo, cera ou éster de ácido graxo epoxidado por um processo executado a um pH > 7.
- 37) Um método, de acordo com a reivindicação 35 ou 36, caracterizado pelo fato de pelo menos um óleo, cera ou éster de ácido graxo epoxidado ser obtido por extração da semente de *Vernonia galamensis*.
- 38) Um composto, caracterizado pelo fato de compreender uma molécula biodisponível ligada a pelo menos um óleo, cera ou éster de ácido graxo epoxidado.
- 39) Um composto, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de, pelo menos um óleo, cera ou éster de ácido graxo epoxidado ser obtido por extração da semente de *Vernonia galamensis*.
- 40) Um método de preparação de um composto biodisponível em um formato de liberação lenta, caracterizado por compreender a ligação do composto biodisponível a pelo menos um óleo epoxidado, cera epoxidada ou éster de ácido graxo epoxidado.

- 41) Um método, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de o composto biodisponível ser ligado a pelo menos um óleo, cera ou éster de ácido graxo epoxidado a ser obtido por extração da semente de *Vernonia galamensis*.
- 5 42) Uso, caracterizado por um óleo, cera ou éster de ácido graxo epoxidado a ser obtido por extração da semente de *Vernonia galamensis* como um meio de liberação lenta para moléculas biodisponíveis.
- 43) O uso de um composto epoxidado a ser obtido por extração de plantas de *Vernonia* na preparação de uma composição para o tratamento de uma lesão de pele de um mamífero, caracterizado pelo fato de a lesão ser um ferimento como um arranhão, corte, esfolamento ou queimadura.
- 10 44) O uso, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de o tratamento ser por administração tópica da composição sobre a lesão.
- 45) Uma composição emoliente, caracterizado por compreender um composto epoxidado a ser obtido por extração de plantas de *Vernonia*.
- 15 46) Uso, de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato por ser utilizado para o tratamento profilático por administração tópica à pele de um mamífero para prevenir ou reduzir a recorrência de uma lesão de pele originalmente causada por um ferimento, como um arranhão, corte, esfolamento ou queimadura.
- 20 47) Um método de tratamento de uma lesão de pele de um mamífero, caracterizado pelo fato de a lesão ser um ferimento, como um arranhão, corte, esfolamento ou queimadura, administrando ao mamífero um composto epoxidado a ser obtido por extração de plantas de *Vernonia*.
- 25 48) Um método de tratamento da pele de um mamífero para prevenir ou reduzir a recorrência de uma lesão de pele de um mamífero, caracterizado pelo fato de a a lesão ser causada originalmente por um ferimento, pela administração profilática de uma composição emoliente compreendendo um composto epoxidado a ser obtido por extração de plantas de *Vernonia*.
- 30 49) Um método de tratamento de uma lesão de pele de um mamífero,

caracterizado pelo fato de a lesão ser um ferimento, como um arranhão, corte, esfolamento ou queimadura, administrando ao mamífero um óleo a ser obtido por extração de plantas de *Vernonia*, preferivelmente um óleo das sementes de *Vernonia galamensis*.

- 5 50) Um método de tratamento da pele de um mamífero para prevenir ou reduzir a recorrência de uma lesão de pele de um mamífero, caracterizada pelo fato de ser originalmente causada por um ferimento pela administração profilática de uma composição emoliente compreendendo um óleo a ser obtido por extração de plantas de *Vernonia*, preferivelmente óleo das
10 sementes de *Vernonia galamensis*.

51) O uso de um composto epoxidado na preparação de uma composição para o tratamento por administração tópica de uma lesão de pele de um mamífero, caracterizado pelo fato de a lesão ser uma inflamação e/ou uma infecção.

- 52) Um método de tratamento de uma lesão de pele de um mamífero,
15 caracterizado pelo fato de a lesão ser causada por uma inflamação e/ou infecção da pele pela administração tópica de uma composição compreendendo um composto epoxidado.

- 53) O uso, método, composição, forma de dosagem ou medicamento biológico, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes,
20 caracterizado pelo fato de a o composto epoxidado ser ácido vernólico ou óleo de *vernonia*.

54) O uso, método, composição, forma de dosagem ou medicamento biológico, de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de o composto epoxidado ser óleo extraído da semente de *Vernonia galamensis*.

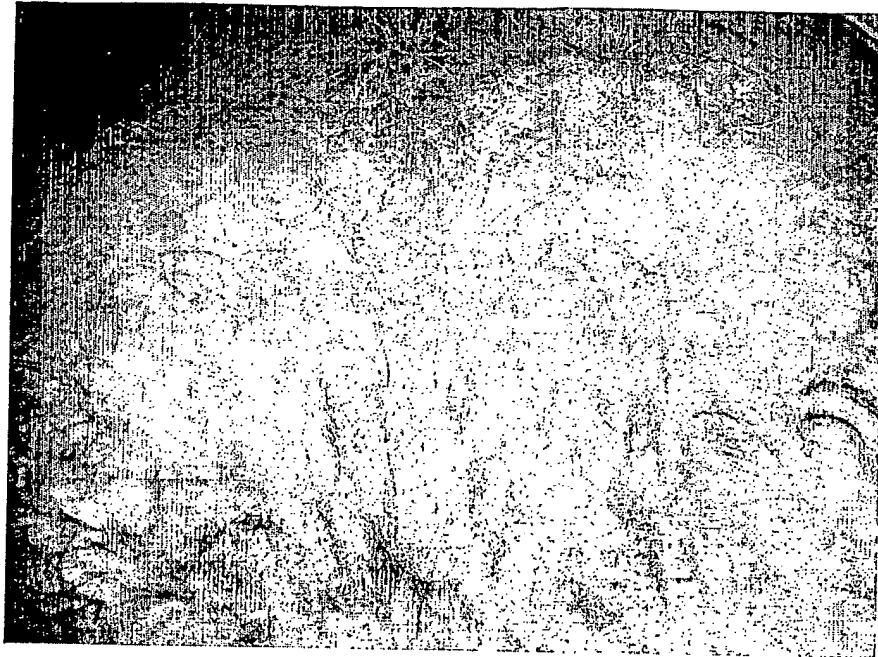


FIG. 1A



FIG. 1B



FIG. 2A

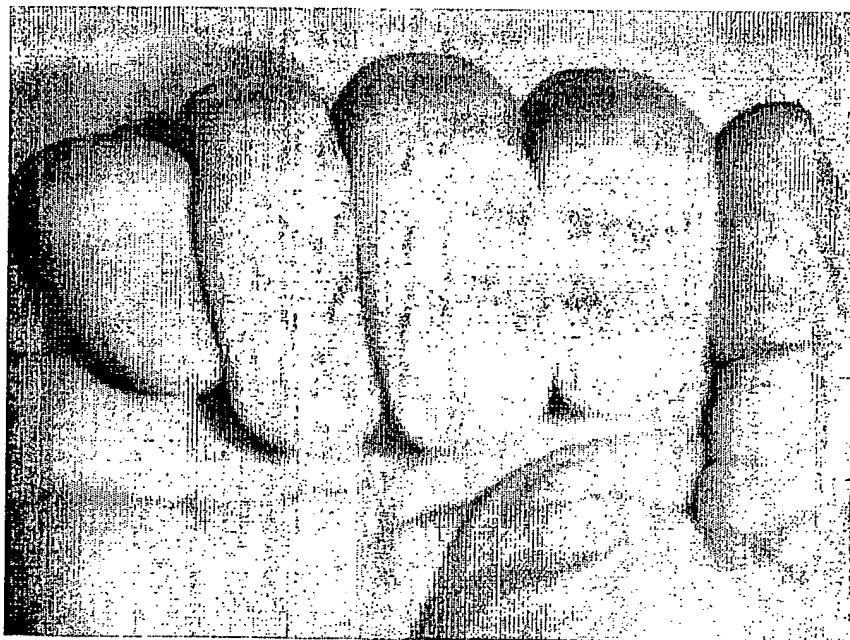


FIG. 2B

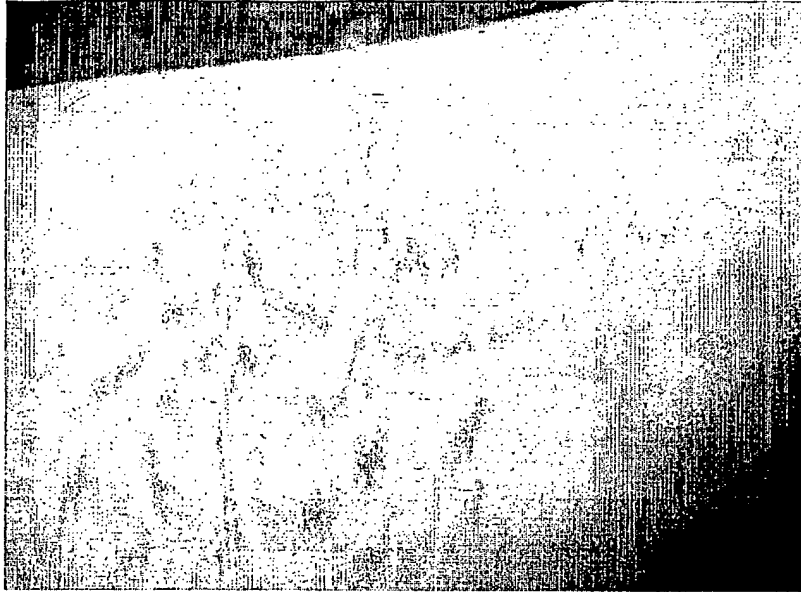


FIG. 3A

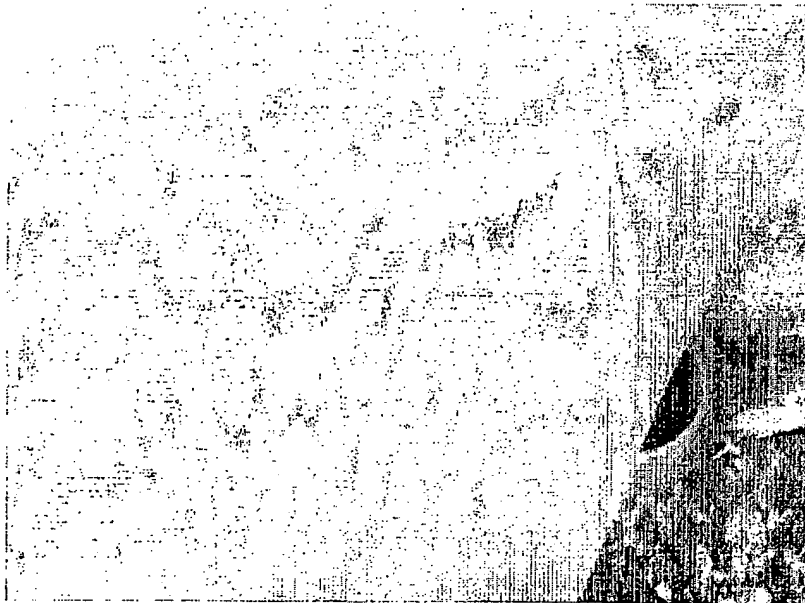


FIG. 3B

USO DE COMPOSTOS EPOXIDADOS

USO DE COMPOSTOS EPOXIDADOS, onde os compostos epoxidados como óleos, ésteres e ceras, os quais são baseados no ácido vernólico, foram descobertos como úteis no tratamento de lesões de pele em mamíferos. As

5 lesões podem ser causadas por doença ou ferimento. Um composto epoxidado particularmente preferido é o óleo extraído da semente da *Vernonia galamensis*.