



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

(21) **PI0903057-3 A2**

(22) Data de Depósito: 25/03/2009
(43) Data da Publicação: 21/12/2010
(RPI 2085)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 36/282
A61P 33/02

(54) Título: **INDICAÇÃO CLÍNICA DE MEDICAMENTO FITOTERÁPICO EXTRAÍDO DE Artemisia artemisifolia, Hatusima. PARA A INFECÇÃO HUMANA POR Toxoplasma gondii**

(73) Titular(es): Luiz Querino Araujo Caldas

(72) Inventor(es): Andreza Caroline dos Santos, Luiz Querino Araujo Caldas, Maria Regina Reis Amendoeira

(57) Resumo: Indicação clínica de medicamento fitoterápico extraído de Artemisia artemisifolia, Hatusima, para a infecção humana por Toxoplasma gondii. Patente de Invenção para o tratamento da toxoplasmose referindo-se a uma segunda utilização (indicação clínica) do medicamento Artesunato originalmente Suíço extraído da Artemisia anua, importado e distribuído no país sob o nome comercial de Plasmotrin®, utilizado para tratamento de malária. Sua prescrição no Brasil está restrita às regiões endêmicas do Norte e Nordeste. Os medicamentos usados no tratamento da toxoplasmose não têm ação sobre o cisto e nem indicação para a fase crônica da infecção, ou seja, não há tratamento durante a fase latente do parasita. O tratamento considerado padrão para a toxoplasmose adjuvada é a combinação de pirimetamina e as sulfonamidas que agem de maneira sinérgica sobre o metabolismo do ácido fólico, atuando sobre as formas proliferativas do Toxoplasma gondii. Porém, devido à sua toxicidade, a eficácia terapêutica desta combinação pode ser seriamente limitada, pois estes fármacos causam efeitos colaterais expressivos (Lescano et al., 2004). Espera-se com os ensaios experimentais e clínicos do Artesunato, extraído da Artemisia artemisifolia de origem amazônica, a percepção do mecanismo de ação do composto fitoterápico nos bradizoítos e taquizoítos, formas latente e proliferativa do parasito que como a droga de referencia espera-se a redução da toxicidade em indivíduos imunossuprimidos ou sensibilidade à medicação administrada e também em crianças e mulheres grávidas, após comercialização do produto.



PI0903057-3

Indicação clínica de medicamento fitoterápico extraído de *Artemisia artemisifolia*, Hatusima. para a infecção humana por *Toxoplasma gondii*

A presente patente refere-se a uma segunda utilização (indicação clínica) de medicamento para a infecção por *Toxoplasma gondii*, de origem Suíça, importado e distribuído no país sob o nome comercial de Plasmotrin®, já consagrado para tratamento de malária. Sua prescrição no Brasil está restrita as regiões endêmicas do Norte e Nordeste.

O tratamento clássico considerado padrão para a toxoplasmose adquirida é a combinação de pirimetamina e as sulfonamidas que agem de maneira sinérgica sobre o metabolismo do ácido fólico, atuando sobre as formas proliferativas do *Toxoplasma gondii*. No entanto, devido à sua toxicidade, a eficácia terapêutica desta combinação pode ser seriamente limitada, principalmente nos imunodeprimidos, pois estes fármacos causam distúrbios colaterais expressivos (Lescano et al., 2004).

Os medicamentos usados no tratamento da toxoplasmose não têm ação sobre o cisto e nem indicação para a fase crônica da infecção, ou seja, não há tratamento durante a fase latente do parasita.

A infecção aguda pós-natal nos indivíduos imunocompetentes é quase sempre subclínica, não sendo tratada, por quase não ser diagnosticada. No entanto, embora o quadro clínico seja normalmente de forma autolimitante a terapêutica tem importância por diminuir a ocorrência de lesões oculares futuras (Coutinho e Vergara, 2005).

Existem outros medicamentos utilizados com bastante frequência no tratamento da toxoplasmose. Entre eles: espiramicina, clindamicina, azitromicina, fansidar, mepron, daraprim e malocide, citados:

A espiramicina que é capaz de prolongar a vida de ratos inoculados com doses tão elevadas de *T. gondii* que seriam mortais, tornando-os convaléscentes. Esta atua na porção 50S do ribossoma, impedindo a ação do RNA mensageiro, inibindo a síntese protéica do parasito.

Tanyüskel et al. (2005) relatam que a azitromicina e a roxitromicina também podem ser eficazes no tratamento da toxoplasmose, sendo que esta

última tem um efeito mais forte do que a primeira. A azitromicina, cuja meia vida é prolongada e ocasiona menos efeitos adversos do que a eritromicina, em modelos de toxoplasmose aguda, só apresenta efeito moderado sobre a infecção no cérebro; esta droga também foi eficaz *in vitro*, porém não *in vivo* contra bradizoítas intracísticos (Derouin, 1995).

Outras drogas empregadas são o trimetoprim (em combinação com a sulfa e o ácido folínico) e a clindamicina (Dubey e Beattie, 1988). A clindamicina possui mecanismo de ação na síntese protéica, ao unir-se a subunidade 50S dos ribossomas.

Pizzi em 1997, descreve que as Sulfamidas são quimioterápicos introduzidos por Domagk em 1935. As Sulfapirimidinas são sulfamidas de ação prolongada. São conhecidos entre outros, dois grupos que destacam-se no tratamento da toxoplasmose: Sulfadimetoxina (2,6 – dimetoxi- pirimidil sulfanilamida) e Sulfametoxidiazina (5 – metoxi- 2 – perimidil sulfanilamida). Estas sulfamidas de ação prolongada por via oral. São bem absorvidas a nível gastrointestinal. Atuam na via metabólica do ácido fólico, por competição do substrato com a enzima que transforma ácido paraaminobenzóico em ácido dihidropteróico.

A pirimetamina, *in vitro*, inibe o crescimento dos taquizoítos em concentrações $\geq 0,05\text{mg/L}$ e é parasiticida. Em modelos murinos de toxoplasmose aguda tem mostrado atividade protetora, porém a sua acumulação nos tecidos é retardada, pelo que deve ser administrada em combinação com sulfonamidas ou outras drogas (Lescano, 2004).

As pirimetaminas agem como antimetabólitos do ácido fólico, necessário para a divisão nuclear do parasita. Distribuem-se em todos os órgãos, fundamentalmente no pulmão, baço, fígado, rins. Atravessa bem a barreira hematonuclear e se concentra na retina.

Para mulheres grávidas e indivíduos com deficiência do sistema imunológico, o tratamento deve ser feito com pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico durante quatro semanas. Clindamicina em adição a esses agentes é

utilizada para tratamento da toxoplasmose ocular. Espiramicina é usada em gestantes para prevenir a infecção placentária (Pizzi, 1984).

Nos casos de infecção fetal confirmada ou quando não puder ser afastada a infecção fetal, o tratamento é feito alternando-se dois esquemas terapêuticos:

- 5 • Esquema I: Sulfadiazina 1g VO 6/6 horas + Pirimetamina 25mg VO 1x/dia + Ácido folínico 15mg em dias alternados VO 1x/dia;
- Esquema II: Espiramicina 1g VO de 8/8 horas por 4 semanas.

O esquema I é contra-indicado no primeiro trimestre da gestação (só deve ser iniciado após 20 semanas), não devendo também ser utilizado no último
10 mês, quando se deve optar pelo esquema II (Chaves Neto, 2004).

A quimioterapia da toxoplasmose tem caráter, sobretudo supressivo, agindo sobre os *toxoplasmas* em fase proliferativa (taquizoítas), mas deixando fora de alcance os bradizoítas protegidos pelas formações císticas (Pizzi, 1997).

15 Considerando-se que é reconhecida a importância dos produtos naturais, incluindo derivados de plantas, no desenvolvimento de modernas drogas terapêuticas (Calixto, 1997), torna-se relevante a pesquisa farmacológica e o desenvolvimento de drogas, não somente quando seus constituintes são
 usados diretamente como agentes terapêuticos, mas também como matérias-
20 primas para a síntese, ou modelos para compostos farmacologicamente ativos (WHO, 1998).

Espera-se com estes ensaios a percepção do mecanismo de ação do composto fitoterápico associado à droga de referência com expectativas de redução da toxicidade em indivíduos imunossuprimidos ou com certa
25 sensibilidade à medicação administrada e também em mulheres grávidas, após comercialização do produto.

O artesunato é um produto obtido da planta *Artemisia annua* L. de origem asiática, solúvel em água com propriedades químicas dos ésteres da artemisinina. Sua resposta no tratamento da malária é mais rápida e mais
30 eficaz do que cloroquina e a mefloquina. Trata-se de composto eficaz no tratamento na forma cerebral da doença incluindo nos pacientes com infecção

multi-resistentes. No presente patente, o tratamento será feito com artesunato extraído da planta de origem amazônica *Artemisia artemisifolia* e este deverá ser por sete dias e não havendo contra indicação de uso com outros antiparasitários. Após administração oral ou retal, o artesunato é rapidamente absorvido e atinge ao pico máximo de concentração em 30 a 60 minutos. Sua metabolização se faz no fígado e (cito cromo P450) e por esterases sanguíneas se bio transformando em dihidroartemisinina que também é efetivo contra os parasitos. O tempo médio de eliminação (meia-vida) é de aproximadamente 30 minutos enquanto que o seu subproduto metabólico é de 45 minutos. Este se encontra ligado a proteínas plasmáticas e é inativado no fígado.

A posologia recomendada e objeto de investigação clínica é 400mg no primeiro dia e nos dias subseqüentes até o sétimo dia 200mg/dia dose única. Crianças devem receber 10mg/Kg por dia enquanto que nos dias subseqüentes 5mg/Kg por dia.

Os efeitos indesejáveis para o tratamento da malária foram transitórios e restritos a alterações na quantidade de reticulócitos e neutrófilos e, em alguns casos aumento fugaz da transaminases. Como não se conhece bem os efeitos em gestantes, seu uso no primeiro trimestre da gravidez está restrito ao critério de risco e benefício no caso de manifestação encefálica provocada pelo parasito.

Postula-se também na presente patente a utilização do artesunato extraído da planta cultivada no Brasil para o tratamento da Toxoplasmose com repercussões no sistema nervoso e globo ocular.

Na primeira etapa está proposto o uso do medicamento Plasmotrim® em comparação com o sal sódico de artemisinina extraída de *Artemisia artemisifolia* de origem amazônica, tanto em estudos pré-clínicos como em estudos clínicos.

REIVINDICAÇÃO

- 1) "INDICAÇÃO CLÍNICA DE MEDICAMENTO FITOTERÁPICO EXTRAÍDO DE *Artemisia artemisifolia*, Hatusima. PARA A INFECÇÃO HUMANA POR *Toxoplasma gondii*", caracterizada pelo fato de que o fitocomposto contém
- 5 princípios ativos específicos eficazes no tratamento da toxoplasmose".

RESUMO

Indicação clínica de medicamento fitoterápico extraído de *Artemisia artemisifolia*, Hatusima, para a infecção humana por *Toxoplasma gondii*.

5 Patente de Invenção para o tratamento da toxoplasmose referindo-se a uma segunda utilização (indicação clínica) do medicamento Artesunato originalmente Suíço extraído da *Artemisia annua*, importado e distribuído no país sob o nome comercial de Plasmotrin®, utilizado para tratamento de malária. Sua prescrição no Brasil está restrita as regiões endêmicas do Norte e Nordeste.

10 Os medicamentos usados no tratamento da toxoplasmose não têm ação sobre o cisto e nem indicação para a fase crônica da infecção, ou seja, não há tratamento durante a fase latente do parasita. O tratamento considerado padrão para a toxoplasmose adquirida é a combinação de pirimetamina e as sulfonamidas que agem de maneira sinérgica sobre o metabolismo do ácido fólico, atuando sobre as formas proliferativas do *Toxoplasma gondii*. Porém, devido à sua toxicidade, a eficácia terapêutica desta combinação pode ser seriamente limitada, pois estes fármacos causam efeitos colaterais expressivos (Lescano et al., 2004).

20 Espera-se com os ensaios experimentais e clínicos do Artesunato, extraído da *Artemisia artemisifolia* de origem amazônica, a percepção do mecanismo de ação do composto fitoterápico nos bradizoítos e taquizoítos, formas latente e proliferativa do parasito que como a droga de referência espera-se a redução da toxicidade em indivíduos imunossuprimidos ou sensibilidade à medicação administrada e também em crianças e mulheres grávidas, após comercialização do produto.