



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

(21) **PI0804102-4 A2**

(22) Data de Depósito: 01/09/2008
(43) Data da Publicação: 06/07/2010
(RPI 2061)



★ B R P I O 8 0 4 1 0 2 A 2 ★

(51) Int.Cl.:
A61K 36/28
A61K 33/06
A61K 33/30
A61P 17/02

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA
COMPREENDENDO EXTRATO VEGETAL E AGENTE
HEMOSTÁTICO E PROCESSO PARA O PREPARO
DA MESMA**

(73) Titular(es): Provets-Simões Laboratório Ltda

(72) Inventor(es): Poliana Emília Botelho Silva

(57) Resumo: A presente invenção situa-se no campo das composições farmacêuticas que compreendem extrato vegetal, um agente hemostático e pelo menos um ingrediente com ação cicatrizante. Especificamente, a composição farmacêutica da presente invenção é de uso tópico e compreende extrato de *Calendula officinalis*, sulfato de alumínio e potássio (Alúmen), óxido de zinco em veículo farmacêuticamente aceitável. A composição farmacêutica da presente invenção se apresenta preferencialmente na forma de uma pomada que pode ser utilizada tanto em humanos como em animais tais como caninos, felinos, bovinos e/ou eqüinos.



RELATÓRIO DESCRITIVO DE PATENTE DE INVENÇÃO

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO EXTRATO VEGETAL E AGENTE HEMOSTÁTICO E PROCESSO PARA O PREPARO DA MESMA

5

Campo da Invenção

A presente invenção situa-se no campo das composições farmacêuticas que compreendem extrato vegetal, um agente hemostático e pelo menos um ingrediente ~~opcional com~~ possuindo ação cicatrizante, ~~anti-séptica e~~ hemostática. Especificamente, a composição farmacêutica da presente invenção é de uso tópico e compreende extrato de *Calendula officinalis*, sulfato de alumínio e potássio (Alúmen), óxido de zinco em veículo farmaceuticamente aceitável. A composição farmacêutica da presente invenção se apresenta preferencialmente na forma de uma pomada que pode ser utilizada tanto em humanos como em animais tais como caninos, felinos, bovinos e/ou eqüinos.

Antecedentes da Invenção

Extratos vegetais têm sido amplamente utilizados na composição de formulações farmacêuticas. Os princípios ativos de origem vegetal podem ser obtidos das folhas, flores, cascas e raízes das plantas. O processo geral de obtenção de um extrato vegetal envolve trituração da planta no solvente escolhido, agitação, maceração (período de descanso em que se mergulha uma substância sólida em um líquido, para extrair-lhe as características) e por fim a filtração do líquido.

A calêndula (*Calendula officinalis* L.) é uma planta de origem européia, pertencente à família Asteraceae. As plantas de *Calendula officinalis* encontradas no Brasil produzem flores de tamanho variado (3 a 9 cm) e cores heterogêneas. A *Calendula officinalis* encontra-se difundida no mundo e está bem aclimatada no Brasil, sendo comercializada em farmácias onde é empregada em diversos preparados fitoterápicos e cosméticos. O extrato das flores de calêndula é indicado no tratamento de inflamações da pele, de

mucosas, na cicatrização de feridas e queimaduras leves. Vários trabalhos com calêndula têm correlacionado sua atividade biológica com sua estrutura química: saponinas triterpenoídicas tem atividade anti-tumoral, triterpenóides tem atividade antiinflamatória tópica, flavonóides, apresentam atividade antiinflamatória e éster triterpenodiol, atividade anti-edema.

Além disso, compostos inorgânicos como óxidos metálicos são comumente utilizados como agentes hemostáticos em composições farmacêuticas, sendo que vários estudos demonstram sua eficácia e revelam composições com finalidade de cicatrização.

10 Diante destes fatos, os inventores da presente invenção consideraram oportuna a possibilidade de desenvolver formulações compreendendo extratos de *Calendula officinalis* em conjunto com agentes hemostáticos, em uma composição farmacêutica para uso tópico.

15 Não foram encontrados no estado da técnica documentos relativos a composições farmacêuticas para uso tópico com ação cicatrizante e/ou antiséptica contendo a combinação de extrato de *Calendula officinalis* e de pelo menos um agente hemostático, como proposto na presente invenção. Os documentos mais relevantes encontrados serão descritos a seguir.

20 O documento WO 1998/50055 relata uma pomada para tratamento de queimaduras e outras doenças da pele contendo extrato de *Calendula officinalis*, óleo de girassol, óleo de oliva, incenso, colônia, cera branca de abelha, bismuto subgálico e cânfora. Neste documento, o extrato de *Calendula officinalis* é utilizado em proporções que variam de 1 a 2% e em nenhum momento é proposto ou sugerido o uso de agentes hemostáticos.

25 O documento WO 1997/42963 relata uma "pomada verde" utilizada no tratamento de queimaduras e doenças da pele que compreende vários tipos de plantas tais como *Chelidonium majus*, *Plantago major*, *Matricaria chamomilla*, *Achillea millefolium*, *Calendula officinalis*, *Hypericum perforatum*, *Eucalyptus globus*, *Oleum olivarum* e cera amarela de abelha *Cera flava*. Neste documento, a concentração de *C.officinalis* utilizada varia de 1,5 a 2,5% e em
30 nenhum momento é proposto ou sugerido o uso de agentes hemostáticos.

O documento WO 2006/117516 relata uma composição para uso tópico com função bactericida contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* que utiliza extrato de *Calendula officinalis*. Entretanto, neste documento, o extrato de *C. officinalis* tem a função de ser um agente aromatizante, e não, um agente cicatrizante e anti-séptico como proposto na presente invenção. Ainda em
5 nenhum momento é proposto ou sugerido o uso de agentes hemostáticos.

O documento WO 2005/063266 relata uma composição para uso tópico que utiliza o extrato de *Calendula officinalis* e *Hypericum perforatum* que compreendem peptídeos de baixo peso molecular e aminoácidos livres. A
10 composição compreende ainda ácidos graxos insaturados, vitaminas, minerais e microelementos. Não há menção quanto ao uso de agente hemostático, como proposto na presente invenção. Especificamente, a composição descrita neste documento destina-se para o tratamento da psoríase.

O documento EP 1 707 213 relata uma composição para uso
15 farmacêutico que compreende o extrato/tintura de *Calendula officinalis*, *Matricaria recutita* e *Salvia officinalis*, veículos farmacêuticamente aceitáveis como pomadas, cremes, emulsões ou géis que é destinada ao tratamento de eritematoses cutâneas. No entanto em nenhum momento é proposto ou sugerido o uso de agentes hemostáticos.

Os óxidos metálicos possuem diversos usos conhecidos. Podem ser
20 utilizados como filtros solares físicos, conforme descrito nos documentos US 6,749,838, US 6,267,949, EP 786982, WO 07/048057, US 2008/031832, WO 94/24998; usados como pigmentos em tintas como descrito nos documentos US 6,700,112, EP 379746, US 5,916,947, US 5,656,074, WO 05/071032, US
25 4,407,997; usados como fonte de zinco em alimentos, conforme descrito nos documentos US 6,156,355, WO 05/058052; usado também na manufatura de componentes eletrônicos, devido a sua alta condutividade, conforme descrito nos documentos US 6,813,137, EP 1770074, WO 06/138071. No entanto, poucos documentos descrevem seu uso em composições cicatrizantes.

30 Um desses documentos é o WO 2007/022264, que descreve uma composição compreendendo óxidos metálicos para a cicatrização de feridas.

Dentre os óxidos descritos por esse documentos estão diversos óxidos tais como óxido de silício, óxido de titânio e óxido de zinco. O documento deixa claro que óxidos ácidos, como óxido de silício e óxido de titânio possuem características pró-trombóticas, diminuindo o tempo de coagulação, enquanto

5 óxidos básicos, como óxidos de zinco e óxido de alumínio possuem características antitrombóticas, aumentando assim o tempo de coagulação.

A presente invenção difere deste documento pelo fato de utilizar um extrato vegetal em combinação com outros elementos, dentre eles óxidos metálicos, especialmente o óxido de zinco, que apresentou um comportamento

10 diferente do descrito no estado da técnica, promovendo assim a cicatrização.

Portanto, pode-se ver que a associação de extratos de *Calêndula* com agentes hemostáticos e com ingredientes opcionais não havia nunca antes sido descrita, sendo portanto a presente invenção nova e sua combinação tampouco sugerida, sendo a presente invenção inventiva.

Sumário da Invenção

É um objeto da presente invenção proporcionar uma composição farmacêutica compreendendo:

- a) pelo menos um extrato vegetal de uma planta selecionada do gênero *Calêndula*; e
- b) pelo menos um agente hemostático; e
- c) pelo menos um ingrediente opcional
- d) um veículo farmaceuticamente aceitável.

A composição farmacêutica da presente invenção apresenta ação

25 cicatrizante, anti-séptica e hemostática.

Numa concretização opcional da presente invenção à composição farmacêutica da presente invenção podem ser incorporados veículos aceitáveis para a apresentação na forma de pomadas, cremes, loções, dentre outros.

É também um outro objeto da presente invenção proporcionar um

30 processo de preparação da composição farmacêutica, compreendendo as etapas de:

- a) misturar um extrato vegetal de uma planta selecionada do gênero *Calêndula* com um agente hemostático e o ingrediente opcional; e
- b) incorporar a mistura do item a) a um veículo farmacêuticamente aceitável.

É ainda outro objeto da presente invenção o uso da composição farmacêutica em processos dérmicos cicatrizantes em humanos e animais.

Esses e outros objetos da invenção serão valorizados e melhor compreendidos pelos versados na arte a partir da descrição detalhada a seguir.

Descrição Detalhada da Invenção

Os exemplos a seguir não têm a intenção de limitar a invenção, mas somente de exemplificar uma das inúmeras maneiras de concretizá-la. Diversas variantes da composição/formulação farmacêutica podem ser preparadas a partir dos ensinamentos da presente invenção.

A composição farmacêutica descrita na presente invenção utiliza pelo menos um componente das classes de compostos relacionados abaixo:

Extrato vegetal de plantas do gênero *Calendula*

O extrato vegetal utilizado na presente invenção é obtido a partir de métodos de extração comumente conhecidos que utilizam qualquer parte das plantas pertencentes ao gênero *Calendula*. Especificamente, na presente invenção, são utilizadas partes de plantas da espécie *Calendula officinalis*.

O extrato vegetal da presente invenção pode ser utilizado em proporções que variam de 5 a 30%. Em uma realização preferencial, a presente invenção utiliza extrato de *Calendula officinalis* em uma concentração de 14,46 % v/p.

Agente hemostático

O agente hemostático da presente invenção é escolhido em forma de sulfato e está presente em concentrações que variam de 0,01 a 3% p/p.

Preferencialmente, a composição da presente invenção compreende como agente hemostático o sulfato de alumínio e potássio (Alúmen), em uma concentração de 0,5% p/p.

Ingredientes opcionais

- 5 Ingredientes opcionais úteis na presente invenção incluem mas não se limitam a agentes espessantes, conservantes, agentes tixotrópicos, corantes, óxidos metálicos, como por exemplo óxido de zinco, flavorizantes, dentre outros possíveis bem como a mistura dos mesmos. Especificamente, os ingredientes opcionais são utilizados em concentrações que variam de 0,5 a
- 10 25% p/p.

Especificamente, a presente invenção utiliza óxido de zinco em uma concentração de 13% p/p.

Veículo farmacêuticamente aceitável

- 15 O termo "farmacêuticamente" aceitável" é empregado aqui para aqueles compostos, materiais e composições e/ou formas de dosagem considerados aptos para serem administrados ao paciente sem que haja o desencadeamento de efeitos adversos indesejáveis como toxicidade, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação com um risco razoável de ocorrência.
- 20 Incluem-se nesta definição os veículos farmacêuticos e os veículos cosméticos.

O veículo farmacêuticamente aceitável que pode ser utilizado na presente invenção pode se apresentar em diversas formas farmacêuticas ou cosméticas para uso tópico como, por exemplo, pomadas, sprays, cremes, dentre outros possíveis.

- 25 A quantidade de veículo usada é suficiente para fornecer as quantidades desejadas dos componentes essenciais da presente invenção.

- Em uma concretização preferencial, a composição da presente invenção é uma pomada com ação cicatrizante, antisséptica e hemostática, indicada ao tratamento de lesões superficiais como feridas e ulcerações dérmicas de
- 30 | caninos, felinos, bovinos e/ou eqüinos, ~~bem como de humanos~~ que apresentem sangramento pós-cirúrgico de hematoma aural (otohematoma), orquiectomia

escrotal, neoplasias e tumores bem extensos, diminuindo e evitando o sangramento.

Exemplo 1. Pomada para uso veterinário

5 Nesta concretização preferencial, cada 100g da pomada contém:

Tintura de Calêndula, <i>Calendula officinalis</i> L.	14,46 mL
Óxido de zinco	13,30 g
Alúmen	0,50 g
Excipientes q.s.p.	100,00 g

10 (monoestearato de glicerina, álcool cetoestearílico, álcool cetoestearílico etoxilado, óleo mineral, vaselina branca, metilparabeno, propilparabeno, álcool etílico, essência de Melissinha, água purificada).

15 Os versados na arte valorizarão imediatamente os importantes benefícios decorrentes do uso da presente invenção. Pequenas variações na forma de concretizá-la devem ser compreendidas como dentro do espírito da invenção e das reivindicações anexas.

Reivindicações

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO EXTRATO VEGETAL E AGENTE HEMOSTÁTICO E PROCESSO PARA O PREPARO DA MESMA

5

1. Composição farmacêutica caracterizada por compreender:
 - a) pelo menos um extrato vegetal de uma planta selecionada do gênero *Calêndula*;
 - b) pelo menos um agente hemostático;
 - c) pelo menos um ingrediente opcional; e
 - d) um veículo farmaceuticamente aceitável.
2. Composição, conforme reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o referido veículo proporciona uma pomada.
3. Composição, conforme reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o referido extrato vegetal é extrato de *Calendula officinalis*.
4. Composição, conforme reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o referido extrato vegetal está presente em concentrações que variam de 5% v/p a 30% v/p.
5. Composição, conforme reivindicação 4, caracterizada pela concentração do extrato vegetal ser aproximadamente 14,4 % v/p.
6. Composição, conforme reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o referido agente hemostático é sulfato de alumínio e potássio.
7. Composição, conforme reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o referido agente hemostático está presente em concentrações que variam de 0,01 a 3% p/p.
8. Composição, conforme reivindicação 7, caracterizada pela concentração do agente hemostático ser aproximadamente 0,5% p/p.
9. Composição, conforme reivindicação 1, caracterizada pelo fato dos agentes opcionais serem escolhidos do grupo que compreende agentes espessantes, agentes conservantes, agentes tixotrópicos, corantes, óxidos metálicos, flavorizantes e mistura dos mesmos.

10

15

20

25

30

10. Composição, conforme reivindicação 9, caracterizada pelo fato do agente opcional ser óxido de zinco.
11. Composição, conforme reivindicação 1, caracterizada pelo ingrediente opcional estar presente em concentrações que variam de 0,5% p/p a 25% p/p.
12. Composição, conforme reivindicação 1, caracterizada pelo fato do ingrediente opcional ser óxido de zinco e estar presente em uma concentração de aproximadamente 13,3% p/p.
13. Composição, conforme reivindicação 1, caracterizada por ser utilizada em humanos e/ou animais.
14. Composição, conforme reivindicação 13, caracterizada pelos animais serem escolhidos do grupo que compreende caninos, felinos, bovinos, eqüinos ~~e mistura dos mesmos~~.
15. Processo de preparação da composição farmacêutica, caracterizado por compreender as etapas de:
- a) Preparar uma mistura compreendendo:
- i. pelo menos um extrato vegetal de uma planta selecionada do gênero *Calêndula*;
- ii. pelo menos um agente hemostático; e
- iii. pelo menos um ingrediente opcional; e
- b) incorporar a mistura do item a) a um veículo farmaceuticamente aceitável.
16. Processo, conforme reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o referido extrato vegetal é extrato de *Calendula officinalis*.
17. Processo, conforme reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o referido extrato vegetal está presente em concentrações que variam de 5% v/p a 30% v/p.
18. Processo, conforme reivindicação 17, caracterizado pela concentração do extrato vegetal ser aproximadamente 14,4 % v/p.
19. Processo, conforme reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o referido agente hemostático é sulfato de alumínio e potássio.

20. Processo, conforme reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o referido agente hemostático está presente em concentrações que variam de 0,01 a 3% p/p.

5 21. Processo, conforme reivindicação 20, caracterizado pela concentração do agente hemostático ser aproximadamente 0,5% p/p.

22. Processo, conforme reivindicação 15, caracterizado pelo fato dos agentes opcionais serem escolhidos do grupo que compreende agentes espessantes, agentes conservantes, agentes tixotrópicos, corantes, óxidos metálicos, flavorizantes e mistura dos mesmos.

10 23. Processo, conforme reivindicação 22, caracterizado pelo fato do agente opcional ser óxido de zinco.

24. Processo, conforme reivindicação 15, caracterizado pelo ingrediente opcional estar presente em concentrações que variam de 0,5% p/p a 25% p/p.

15 25. Processo, conforme reivindicação 15, caracterizado pelo fato do ingrediente opcional ser óxido de zinco e estar presente em uma concentração de aproximadamente 13,3% p/p.

Resumo

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO EXTRATO VEGETAL E AGENTE HEMOSTÁTICO E PROCESSO PARA O PREPARO DA MESMA

5

A presente invenção situa-se no campo das composições farmacêuticas que compreendem extrato vegetal, um agente hemostático e pelo menos um ingrediente com ação cicatrizante. Especificamente, a composição farmacêutica da presente invenção é de uso tópico e compreende extrato de
10 *Calendula officinalis*, sulfato de alumínio e potássio (Alúmen), óxido de zinco em veículo farmacêuticamente aceitável. A composição farmacêutica da presente invenção se apresenta preferencialmente na forma de uma pomada que pode ser utilizada tanto em humanos como em animais tais como caninos,
15 felinos, bovinos e/ou eqüinos.

15