



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

(21) **PI 0621961-6 A2**

(22) Data de Depósito: 10/08/2006
(43) Data da Publicação: 27/12/2011
(RPI 2138)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 36/48
A23K 1/16
A23L 1/30
A61K 31/353
A61P 3/04
A61P 3/06
C07D 311/62

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO ANTI OBESIDADE
CONTENDO COMPONENTE QUE SE ORIGINA NA
CASCA DE ÁRVORE PERTENCENTE AO GÊNERO
ACÁCIA

(73) **Titular(es):** Wood One Co., Ltd

(72) **Inventor(es):** Keiko Ono, Yusho Nakamoto

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT JP2006315864 de 10/08/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/018139de
14/02/2008

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO ANTI OBESIDADE CONTENDO
COMPONENTE QUE SE ORIGINA NA CASCA DE ÁRVORE
PERTENCENTE AO GÊNERO ACÁCIA. É pretendido proporcionar
uma composição tendo uma excelente ação de antiobesidade sem
potencial para efeitos colaterais adversos e ainda similares se tomada
por um longo período de tempo. A composição é uma composição
antiobesidade contendo um derivado de casca de acácia.

copio

Pat m° - 0200900345641R
09104109
PI 0621961-6

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSIÇÃO DE ANTI OBESIDADE CONTENDO COMPONENTE QUE SE ORIGINA NA CASCA DE ÁRVORE PERTENCENTE AO GÊNERO ACÁCIA".

CAMPO TÉCNICO

- 5 A presente invenção refere-se a uma composição antiobesidade derivada de uma árvore pertencente ao gênero Acácia, e a usos como um alimento, um material de alimentação de animal, um remédio, e um quase-fármaco contendo esta composição antiobesidade.

TÉCNICA ANTERIOR

- 10 Em geral, a obesidade refere-se a uma condição de acúmulo em excesso de tecido gorduroso no corpo. O índice de massa corpórea (BMI), que é adotado em uma verificação de saúde, etc., é determinado pela divisão do peso corpóreo (kg) pelo quadrado da altura (m). O peso corpóreo para qual o BMI é 22 é referido como um peso corpóreo padrão, e um peso
- 15 corpóreo que é 10% ou mais mais alto do que o peso corpóreo padrão é referido como sendo sobrepeso, enquanto um peso corpóreo que é 20% ou mais alto do que o peso corpóreo padrão é referido como obesidade. O número de pessoas obesas e pessoas que se tornariam obesas tem aumentado nos anos recentes devido à ocidentalização da dieta, uma carência de
- 20 exercício resultante do desenvolvimento de facilidades de transporte e similares. Em particular, a obesidade está proximamente correlacionada com o começo de doenças, tais como hipertensão, diabetes, fígado gorduroso, arteriosclerose, derrame cerebral, hiperlipemia, enfermidades circulatórias periféricas, e doenças do coração isquêmicas, e a prevenção ou diminuição da
- 25 obesidade é extremamente importante a partir do ponto de vista de prevenção e tratamento no começo destas doenças.

- Embora o aperfeiçoamento do estilo de vida em termos de terapia de dieta e terapia de exercício seja desejável para prevenção ou diminuição da obesidade, este não pode sempre ser facilmente alcançado. Em adi-
- 30 ção, embora terapia de fármaco esteja disponível para o tratamento de obesidade, incluindo o uso de inibidores de absorção de lipídeo e inibidores de absorção intestinal, seu uso é limitado a casos de obesidade séria.

Sob estas circunstâncias, vários produtos usando ingredientes naturais tendo várias ações, e tendo menos potencial para efeitos colaterais adversos e mesmo similares se tomados por um longo período têm sido vendidos comercialmente na forma de um alimento de dieta e similar para a proposta de prevenção ou diminuição da obesidade, e pesquisas estão sendo feitas para novas substâncias tendo uma atividade de antiobesidade.

Por exemplo, o Documento de Patente 1 revela que um pó seco, extrato ou produto purificado de folhas de Kouki, ou casca, tem um efeito de perda de peso em ratos e seres humanos. Em adição, o Documento de Patente 2 revela que tanina, um tipo de polifenol, tem efeitos inibitórios de α -amilase e efeitos de antiobesidade.

Por outro lado, com relação à acácia, acácia doce é conhecida, e tanina, que é extraído da casca desta, é conhecido por ser capaz de ser usado como um agente de taninação ou um adesivo de madeira, enquanto que, mais recentemente, extratos de gênero de acácia foram revelados para ter efeitos inibitórios seletivos no COX-2 (Documento de Patente 1), e casca de gênero de acácia foi revelada por ter efeito de eliminação de oxigênio ativo (Documento de Patente 4), e efeitos de alveamento da pele devido ao efeito de inibição de atividade de tirosinase (Documento de Patente 5). Contudo, a casca de acácia e polifenóis derivados de casca de acácia não têm, contudo, sido conhecidos por ter uma ação de antiobesidade.

Documento de Patente 1 JP2004-091464A

Documento de Patente 2 JP2002-051735A

Documento de Patente 3 JP2004-532811A

Documento de Patente 4 JP2004-352639A

Documento de Patente 5 JP10-025238A

REVELAÇÃO DA INVENÇÃO

Problemas a serem selecionados pela Invenção

Um objetivo da presente invenção é proporcionar uma composição tendo uma excelente ação antiobesidade sem potencial para efeitos colaterais adversos e similares se tomada por um longo período de tempo.

Meios para Solucionar os Problemas

Como um resultado da condução de estudos extensivos para solucionar os problemas acima, os inventores da presente invenção verificaram que um derivado de casca de acácia tem uma ação de antiobesidade para ser útil para a prevenção, diminuição ou tratamento de obesidade, conduzindo, desse modo, a completação da presente invenção.

A saber, a presente invenção se relaciona a uma composição de antiobesidade contendo derivado(s) de casca de acácia.

Em adição, a presente invenção também se relaciona a um método para prevenção ou tratamento de obesidade usando-se derivado(s) de casca de acácia.

Além disso, a presente invenção também se relaciona a um método para uso de derivado(s) de casca de acácia para produção de uma composição para prevenção ou tratamento de obesidade.

Efeito da Invenção

De acordo com a presente invenção, uma composição tendo uma ação de antiobesidade pode ser provida.

Além disso, de acordo com a presente invenção, uma composição é provida que é segura e tem menos potencial para efeitos colaterais adversos e os similares mesmo se tomada por um período longo de tempo.

MELHOR MODO PARA REALIZAR A INVENÇÃO

Não existem limitações particulares no derivado de casca de acácia capaz de ser usado na presente invenção, provido que ele é obtido pelo uso como uma casca de matéria-prima de uma árvore pertencente ao gênero Acácia (a árvore é referida como "acácia" ou "gênero Acácia" daqui por diante), exemplos de cujos derivados incluem uma tira e um pó de casca de acácia, e uma suspensão desta, um extrato, tal como um extrato líquido, um extrato líquido concentrado, e um extrato em pó de casca de acácia, e um produto purificado obtido pela purificação destes extratos. O extrato de casca de acácia e particularmente polifenóis de casca de acácia são preferíveis para produção de excelente atividade antiobesidade.

Na presente invenção, somente uma forma simples destes derivados de casca de acácia pode ser usado, ou, alternativamente, duas ou

mais formas destes podem ser usadas em combinação.

Embora não existam limitações particulares na acácia capaz de ser usada na presente invenção, considerando-se que ela é uma árvore pertencente ao gênero de Acácia, com relação à obtenção de um derivado de casca de acácia tendo uma excelente ação de antiobesidade, a casca do gênero de Acácia selecionada a partir do grupo consistindo em nome científico: *Acácia mearnsii* De Wild (nome genérico: black wattle), nome científico: *Acácia mangium* Willd (nome genérico: acácia mangium), nome científico: *Acácia dealbata* Link, nome científico: *Acácia decurrens* Willd e nome científico: *Acácia pycnantha* Benth, são preferíveis, enquanto que *Acácia mearnsii* De Wild e *Acácia mangium* Willd são particularmente preferíveis.

Na presente invenção, somente um tipo simples destas cascas de acácia pode ser usado, ou, alternativamente, duas ou mais formas destas podem ser usadas em combinação.

A casca de acácia antes mencionada pode normalmente ser obtida pelo corte de uma árvore de acácia, retirando-se somente a casca e, em seguida, secando-se a casca, mais preferivelmente por secagem no sol.

A casca de acácia é compreendida de uma casca externa e uma casca interna um tanto fibrosa, e quando secada a um teor de umidade de cerca de 20% ou menos, pode ser facilmente e finamente pulverizada com um moinho de redução de tamanho, tal como um moinho de martelo. Na presente invenção, ambas a casca externa e casca interna do gênero Acácia podem ser usadas juntas, ou podem ser usadas sozinhas como a casca de acácia.

A tira antes mencionada de casca de acácia pode ser obtida de acordo com métodos comumente usados por pulverização da casca de acácia a um tamanho adequado.

Em adição, embora o pó antes mencionado de casca de acácia possa ser obtido por pulverização da casca de acácia em um pó de acordo com métodos comumente usados, em particular, o diâmetro de partícula do pó resultante é preferivelmente 100 μm ou menos, e particularmente preferivelmente 50 a 70 μm . O fracionamento do pó pode ser efetuado por pulveri-

zação da casca seca a um teor de umidade de 20% ou menos, a um tamanho adequado, tal como um diâmetro de partícula de cerca de 1,6 mm ou menos, e, em seguida, classificando-se o pó resultante com uma peneira de vibração ou similar, para obter o pó requerido.

5 O extrato antes mencionado de casca de acácia pode ser obtido por extração da casca de acácia de acordo com métodos comumente usados. De modo a obter um extrato de casca de acácia tendo uma excelente ação de antiobesidade, ele é preferivelmente extraído da casca de acácia com um álcool, ou um solvente polar.

10 Etanol, etc, pode ser usado como o álcool, e água, etc., pode ser usada como o solvente polar, e estes solventes podem ser usados simplesmente, ou em combinação de dois ou mais tipos conforme necessário. Um solvente misturado de água e o álcool, tal como álcool etílico, é particularmente preferido para produção de uma excelente ação de antiobesidade.

15 Além disso, o procedimento de extração pode ser efetuado um número de vezes usando-se os mesmos ou solventes diferentes.

Em termos de obtenção de um extrato tendo uma excelente ação de antiobesidade, um extrato que é obtido a partir da casca de acácia por extração com água ou água quente, e, em seguida, extração adicional a partir do extrato resultante com etanol, pode ser usado.

20 Embora a extração seja efetuada pela adição do solvente a uma tira, um pó ou similar da casca de acácia, seguido por agitação, conforme necessário, não existem limitações particulares na temperatura, tempo, ou proporção sólido-líquido. No caso de usar água como o solvente, a extração pode também ser efetuada com água quente. O extrato líquido resultante pode ser congelado-secado, ou pulverizado-secado diretamente, ou pode ser congelado-secado ou pulverizado secado após concentração sob pressão reduzida. O extrato resultante pode estar em várias formas, tais como um extrato líquido, solução, pó, concentrado, ou pasta, e pode ser usado em

25

30 uma ampla faixa de formas, conforme necessário.

Além disso, o extrato de casca de acácia da presente invenção obtido em qualquer destas formas pode ser usado diretamente como uma

composição de antiobesidade, ou um produto purificado obtido por purificação do extrato, conforme necessário, pode ser usado como um ingrediente de antiobesidade.

5 Na presente invenção, os ingredientes contidos na casca do gênero Acácia são também exemplos dos derivados de casca de acácia. Exemplos de tais ingredientes são os polifenóis de casca de acácia. Os polifenóis de casca de acácia são particularmente ingredientes preferíveis, visto que eles produzem excelente ação de antiobesidade.

10 Os polifenóis de casca de acácia da presente invenção referem-se a um tipo de taninos condensados na forma de polímeros nos quais flavanóis tendo como um esqueleto básico flavan-3-ol, tais como (-)-fisetinidol, (-)-robinetinidol, (+)-catechin, e (+)-gallocatechin, são ligados por ligações C4-C8 ou C4-C6. Aqui, os pesos moleculares de tais taninos condensados são preferivelmente 300 a 3000, e taninos condensados são preferivelmente 300 a 3000, e particularmente preferivelmente 500 a 3000. Os polifenóis de casca de acácia usados na presente invenção podem ser obtidos a partir do pó, etc., da casca de acácia, por extração com água quente, conforme anteriormente descrito.

20 Em adição, exemplos de polifenóis de casca de acácia comercialmente disponíveis incluem MIMOSA ME POWDER, MIMOSA MS POWDER, MIMOSA GS POWDER, MIMOSA FS POWDER, MIMOSA WMS POWDER, MIMOSA RG POWDER, MIMOSA RN POWDER, MIMOSA DK POWDER, MIMOSA AL POWDER, MIMOSA CR POWDER, e GOLDEN MIMOSA POWDER (todas marcas registradas) que são fabricadas por Mimososa Central Co-operative Ltd, e similares.

25 Uma ação antiobesidade conforme referida na presente invenção refere-se à ação que reduz ou suprime peso corpóreo ou a quantidade, peso ou concentração de gordura do corpo por ingestão de uma certa substância no corpo, conforme comparado, com nenhuma ingestão daquela substância.

30 A gordura do corpo, conforme usada na presente invenção, inclui gordura subcutânea e gordura visceral formadas devido ao acúmulo de

gordura nas células de gordura, bem como colesterol, gorduras neutras (triglicerídeos), fosfolípidos e ácidos graxos livres presentes no corpo.

Embora a composição da presente invenção possa ser o(s) derivado(s) de casca de acácia, tais como a casca de acácia, o(s) extrato(s) desta, o(s) produto(s) purificado(s) desta, ou o(s) polifenol(óis) de casca de acácia por si, ela pode também conter outra(s) substância(s) tendo uma ação de antiobesidade, tais como flavonóide(s) contido(s) em uma bananeira.

Embora a composição da presente invenção possa ser a casca de acácia, o(s) extrato(s) desta, o(s) produto(s) purificado(s) desta, ou o(s) polifenol(óis) de casca de acácia por si, ela pode conter veículos, adoçantes, aromatizantes acres, espessadores, fragrâncias, pigmentos, emulsificadores, e outros materiais que são ordinariamente usados em alimentos, considerando-se que eles não debilizem os efeitos da presente invenção.

A composição de acordo com a presente invenção pode ser usada como um alimento ou como um material de alimentação de animal, por exemplo, como um alimento de saúde, um alimento funcional, um alimento de suplemento de saúde, um alimento para uso de saúde especificado, um alimento perfeito, ou um alimento de suplemento nutricional (suplemento) para propostas tais como prevenção ou diminuição da obesidade. Por exemplo, estes alimentos ou material de alimentação de animal podem também estar na forma de uma bebida, tal como chá ou suco, sorvete, geléia, bombom, chocolate, ou goma de mascar, etc. Em adição, eles podem também estar na forma de líquidos, pós, grânulos, cápsulas ou comprimidos. Aqui, animais alimentados pelo material de alimentação de animal incluem todos os animais que requerem a prevenção, diminuição ou tratamento de obesidade, incluindo animais domésticos, animais de granja, ou animais de puro sangue em zoológicos.

Em adição, a composição de acordo com a presente invenção pode ser usada como um remédio ou como um quase-fármaco para a prevenção, diminuição, tratamento, ou similar, de obesidade. Estes remédios e fármacos podem ser administrados, por exemplo, oralmente na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, pílulas revestidas com açúcar, cápsu-

las de gelatina duras ou macias, líquidos, emulsões, ou suspensões.

Não existem limitações particulares em uma quantidade ingerida da composição de acordo com a presente invenção, e a quantidade ingerida pode ser adequadamente selecionada dependendo da forma de dosagem, bem como da idade, peso corpóreo e sintomas de uma pessoa que ingere, tal como um usuário ou paciente, ou um animal que ingere. Por exemplo, é desejado que a pessoa que ingere ou animal que ingere ingira oralmente uma quantidade do(s) polifenol(óis) variando de 0,001 a 1 g, preferivelmente de 0,001 a 0,5 g, e, mais preferivelmente, de 0,005 a 0,1 g por 1 kg de peso corpóreo por dia em termos da quantidade de ingrediente ativo, visto que ele produz uma excelente ação de antiobesidade.

A duração de ingestão pode ser arbitrariamente determinada na idade e sintomas do usuário ou paciente.

Embora o seguinte proporcione uma explanação mais detalhada da presente invenção através de exemplos desta, a presente invenção não está limitada a estes.

Exemplos

Embora o seguinte proporcione uma explanação mais detalhada da presente invenção através de exemplos de produção, exemplos de teste, e exemplos de formulação destes, a presente invenção não está limitada a estes. Em particular, embora os exemplos seguintes estejam indicados sem produção de uma distinção entre a casca externa e a casca interna da casca de acácia da presente invenção, a casca externa pode ser separada da casca interna, e cada uma pode ser usada separadamente.

Nos exemplos de produção seguinte, exemplos de teste e similares, cada acácia da presente invenção é indicada com números mostrados em parênteses após cada nome específico. Por exemplo, acácia conhecida pelo nome científico de *Acácia mearnsii* De Wild é indicada como Acácia N°1.

Nome científico: *Acácia mearnsii* De Wild (N° 1), nome científico: *Acácia mangium* Willd (N° 2), nome científico: *Acácia dealbata* Link (N° 3), nome científico: *Acácia decurrens* Willd (N° 4), nome científico: *Acácia pyc-*

nantha Benth (Nº 5).

Em adição, percentagens (%) refere-se à percentagem por peso (%p), a menos que especificamente de outro modo indicado.

Exemplo de Produção 1 - Pó de Casca de Acácia

5 Casca de Acácia Nº 1 foi secada a um teor de umidade de 20% ou menos e após pulverização da casca seca em um moinho de martelo a um pó tendo um diâmetro de partícula de 1,6 mm ou menos (o pó passa através de uma peneira Tyler de malha 10), o pó foi adicionalmente classifi-
10 cado com uma peneira de vibração para obter um pó fino tendo um diâmetro de partícula de 63 µm ou menos (passando através de uma peneira de malha 250).

Os pós finos tendo cada um diâmetro de partícula de 63 µm ou menos foram similarmente obtidos por pulverização da casca dos quatro tipos remanescentes de acácia denominados Nº 2 a Nº 5. Embora existam
15 algumas diferenças na eficiência pela qual passa através da peneira de malha 250 dependendo do tipo, todos os pós alvo finos foram capazes de ser obtidos.

Exemplo de Produção 2 - Extrato de Casca de Acácia

Casca de cada Acácia Nº 1 a Nº 5 da presente invenção foi se-
20 cada a um teor de umidade de 20% ou menos e após pulverização da casca seca em um moinho de martelo a um pó tendo um diâmetro de partícula de 1,6 mm ou menos, cinco vezes a quantidade de água quente foram adicionados a 100 g da casca pulverizada secada, seguido por extração por 15 minutos após ebulição, e, em seguida, filtragem usando um filtro de 10 a 20
25 µm. O filtrado resultante foi pulverizado-secado em um secador de pulverização para obter 40 g de cada extrato de casca.

Os extratos de casca são daqui por diante indicados como Extratos de Água Quente de Acácia Nº 1 a 5, respectivamente.

Exemplo de Produção 3 - Extrato de Casca de Acácia

30 Casca de cada Acácia da presente invenção foi secada a um teor de umidade de 20% ou menos e após pulverização da casca seca em um moinho de martelo a um pó tendo um diâmetro de partícula de 1,6 mm

ou menos, cinco vezes a quantidade de etanol foram adicionados a 100 g da casca pulverizada secada, seguido por extração por 15 minutos, enquanto refluxo após ebulição, e, em seguida, filtragem usando um filtro de 10 a 20 µm. Após evaporação do etanol a partir do filtrado resultante, o concentrado
5 foi pulverizado-secado em um secador de pulverização fechado para obter 40 g de extrato de casca (a ser indicado daqui por diante na maneira de Extrato de Etanol de Acácia Nº 1).

Os Extratos de Etanol de Acácia Nºs 1 a 5 foram obtidos na mesma maneira.

10 Exemplo de Produção 4 - Extrato de Casca de Acácia

Três vezes a quantidade de etanol foram adicionados a 10 g do extrato de água quente de acácia obtido no Exemplo de produção 2, seguido por extração por 15 minutos enquanto refluxo após ebulição, e, em seguida, filtragem usando um filtro de 10 a 20 µm. O etanol foi evaporado do filtrado
15 resultante, água foi adicionada a este, e, em seguida, congelado-secado para obter 9 g de extrato (a ser indicado daqui por diante na maneira de Fração de Etanol de Extrato de Água Quente de Acácia Nº 1).

Frações de Etanol de Extrato de Água Quente de Acácia Nºs 1 a 5 foram obtidas na mesma maneira.

20 Exemplo de teste 1 - Teste de Antiobesidade Usando Modelo de Carregamento de Dieta de Alta Gordura de Rato

1 - Método Teste

Alimentação contendo 5% de Extrato de Água Quente de Acácia Nº 1 descrito no Exemplo de Produção 2 e 20% de tocinho foi alimentado
25 aos ratos (Slc:SD, machos, idade de 5 semanas) por 56 dias. Ao grupo de controle foi dada alimentação misturada com 20% de tocinho.

Semanalmente, o consumo de água e alimento foi medido uma vez uma semana, seguido pelo cálculo das quantidades consumidas por dia.

Os níveis de triglicerídeo e outros valores bioquímicos do sangue foram medidos no dia seguinte o dia final de dosagem usando um analisador autônomo (Modelo 7170, Hitachi Instrument Engineering Co., Ltd). Os
30 ratos não foram alimentados no dia anterior. Em adição, toda gordura visce-

ral foi retirada da cavidade abdominal seguido pela medição do peso absoluto desta, enquanto também se calcula o peso relativo (por 100 g de peso corpóreo).

- Cada um dos valores medidos resultantes foi expresso como a média $\pm$ erro padrão. O teste para a presença de uma diferença significativa a partir do grupo padrão foi efetuado usando-se o teste Student-t na presença de uma distribuição uniforme conforme determinada com o teste F, ou efetuado usando-se o teste de Aspin-Welch na ausência de uma distribuição uniforme, conforme determinada com o teste F. O nível de significância foi indicado como 5% ou 1%.

2. Resultados do Teste

Os resultados são mostrados nas Tabelas seguintes 1 a 4. Nenhum dos ratos morreram ou demonstraram anormalidades em condição geral.

15 Tabela 1 Peso Corpóreo (g)

Grupo de Dose	Nº de animais	Semanas de Medição				
		Antes da dosagem	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Grupo de controle	7	136 $\pm$ 5	205 $\pm$ 6	271 $\pm$ 7	326 $\pm$ 8	373 $\pm$ 9
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1	7	137 $\pm$ 5	169 $\pm$ 5**	218 $\pm$ 9**	249 $\pm$ 9**	300 $\pm$ 9**

Grupo de Dose	Nº de animais	Semanas de medição				
		Antes da dosagem	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8
Grupo de controle	7	136 $\pm$ 5	418 $\pm$ 10	456 $\pm$ 12	493 $\pm$ 13	529 $\pm$ 13

Grupo de Dose	N° de animais	Semanas de medição				
		Antes da dosagem	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1	7	137±5	351±14*	387±17**	419±19**	452±20**

**p<0,01

Tabela 2 Consumo de alimento (g/dia)

Grupo de dose	N° de animais	Semanas de medição			
		Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Grupo de controle	7	22,0±0,7	22,7±0,4	23,0±0,4	23,2±0,5
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1	7	17,4±0,5**	23,8±1,0	21,7±0,7	24,0±1,0

Grupo de dose	N° de animais	Semanas de Medição			
		Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8
Grupo de controle	7	25,1±0,5	23,4±0,8	24,5±0,7	23,8±0,5
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1	7	25,4±1,7	23,4±1,7	22,8±1,5	23,4±1,3

**p<0,01

Tabela 3 Consumo de água (mL/dia)

Grupo de dose	N° de animais	Semanas de Medição			
		Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Grupo de controle	7	21,1±1,3	22,1±1,5	23,3±1,0	22,8±1,4
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1	7	20,3±0,8	23,6±1,2	23,9±1,3	26,6±1,6

Grupo de Dose	N° de animais	Semanas de Medição			
		Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8
Grupo de Controle	7	25,2±1,8	26,5±2,1	27,5±2,1	29,5±2,8
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1	7	27,3±2,4	26,9±2,1	26,9±1,9	27,5±1,8

Tabela 4 Peso de Gordura Visceral e Testes de Bioquímica de Sangue

Grupo de dose	N° de animais	Peso de Gordura Visceral		T-CHO	TG	Fosfolípidos	Ácidos graxos livres	Cetonas
		G	g/100	mg/dL	mg/dL	ng/dL	μ Eq/L	μ mol/L
Grupo de controle	7	46,5±3,8	9,2±0,6	56±6	70±10	103±6	446±95	1399±104
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1	7	24,1±3,6**	5,5±0,6**	49±1	37±5'	88±2*	324±30	1217±221

*p<0,05

**p <0,01

Os pesos de gordura visceral, níveis de triglicerídeo, níveis de fosfolípídeo e pesos corpóreos no grupo de dose de Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 diminuíram em comparação com o grupo de controle.

Desde que não existem diferenças observadas para consumo de alimento e consumo de água, as diminuições acima foram pensadas ser atribuídas à administração de Extrato de Água Quente de Acácia N° 1.

Com base nestes resultados, a gordura do corpo diminuiu significativamente como um resultado da administração do extrato de casca de acácia.

Exemplo de teste 2 - Teste de Redução da Gordura do Corpo Usando Modelo de Carregamento de Dieta de Alta Gordura de Rato

1 - Método de Teste

Alimentação misturada respectivamente contendo 0,5%, 1,5% e 5,0% de Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 (cada alimentação continha 20% de tocinho) foi alimentado aos ratos (Slc:SD, machos, idade de 5 semanas) por 56 dias. Ao grupo de controle foi dado alimentação misturada

com 20% de toicinho.

Cada parâmetro foi medido da mesma maneira como no Exemplo de teste 1.

- Os valores medidos resultantes foram expressos como a média $\pm$ erro padrão. O teste para a presença de uma diferença significativa entre o grupo de controle e grupos de dose de Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 foi efetuado usando-se teste de comparação múltiplo de Dunnet. O nível de significância foi indicado como 5% ou 1%.

2. Resultados do Teste

- Os resultados são mostrados nas Tabelas seguintes 5 a 8. Nenhum dos ratos morreram ou demonstraram anormalidades em condição geral.

Tabela 5 Peso Corpóreo (g)

Grupo de Dose	N° de animais	Semanas de Medição				
		Antes da dosagem	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Grupo de controle	10	142 $\pm$ 7	204 $\pm$ 13	261 $\pm$ 18	313 $\pm$ 23	358 $\pm$ 26
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 0,5% de grupo de dose	10	140 $\pm$ 7	199 $\pm$ 13	257 $\pm$ 18	310 $\pm$ 23	354 $\pm$ 27
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 1,5% de grupo de dose	10	141 $\pm$ 6	194 $\pm$ 12	252 $\pm$ 20	298 $\pm$ 26	340 $\pm$ 35
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 1,5% de grupo de dose	10	142 $\pm$ 8	168 $\pm$ 7**	210 $\pm$ 14**	251 $\pm$ 19**	287 $\pm$ 24**

Grupo de Dose	N° de animais	Semanas de Medição				
		Antes da dosagem	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8
Grupo de controle	10	142±7	400±23	437±24	468±25	495±25
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 0,5% de grupo de dose	10	140±7	394±27	422±34	465±38	492±37
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 1,5% de grupo de dose	10	141±6	379±35	412±37	438±38	464±45
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 1,5% de grupo de dose	10	142±8	325±24*	357±25*	383±24*	408±24*

**p<0,01; diferença significativa versus valor de grupo de controle (Comparação de múltiplo de Dunnett)

Tabela 6 Consumo de alimento (g/dia)

Grupo de dose	N° de animais	Semanas de medição			
		Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Grupo de controle	10	21,1±1,7	22,0±1,8	25,2±2,8	20,4±2,1
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 0,5% de grupo de dose	10	21,5±2,8	22,7±1,4	24,8±3,5	21,2±2,6
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 1,5% de grupo de dose	10	22,6±3,0	26,6±5,9*	27,3±4,3	22,6±2,5

Grupo de dose	N° de animais	Semanas de medição			
		Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 1,5% de grupo de dose	10	19,7±2,8	26,7±4,9*	27,5±3,6	23,4±4,0

Grupo de Dose	N° de animais	Semanas de Medição			
		Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8
Grupo de controle	10	22,6±2,3	22,0±2,3	21,7±2,2	21,4±1,7
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 0,5% de grupo de dose	10	22,3±2,8	22,9±1,7	22,5±2,7	21,9±2,8
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 1,5% de grupo de dose	10	24,0±2,6	24,9±2,6	25,1±5,3	25,0±4,3
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 1,5% de grupo de dose	10	26,2±2,8**	24,5±3,3	24,6±3,9	27,0±4,5**

*p<0,05; **p<0,01; diferença significativa versus valor de grupo de controle (Comparação de múltiplo de Dunnett)

Tabela 7 Consumo de água (mg/dia)

Grupo de dose	N° de animais	Semanas de medição			
		Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Grupo de controle	10	21,0±2,4	22,6±3,4	24,0±4,2	23,9±6,1
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 0,5% de grupo de dose	10	20,3±2,6	22,2±3,2	23,7±3,7	26,0±6,9

Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 1,5% de grupo de dose	10	21,5±2,6	23,6±3,3	23,8±3,8	24,0±4,0
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 1,5% de grupo de dose	10	20,3±4,2	22,5±2,8	24,4±5,7	24,1±3,6

Grupo de Dose	N° de animais	Semanas de Medição			
		Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8
Grupo de controle	10	25,1±7,2	24,8±4,3	25,0±4,9	26,5±7,6
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 0,5% de grupo de dose	10	26,4±5,7	28,6±6,0	30,8±8,8	30,6±11,1
Água Quente de Acácia Extrato N° 1 1,5% de grupo de dose	10	24,1±3,7	24,7±3,7	27,2±7,9	24,9±4,6
Água Quente de Acácia Extrato N° 1 1,5% de grupo de dose	10	25,4±4,1	24,0±3,7	23,2±3,0	22,5±2,9

Tabela 8 Peso de Gordura Visceral e Testes de Bioquímica de Sangue

Grupo de dose	N° de animais	Peso de gordura visceral		T-CHO	TG	Fosfolípidos	Ácidos graxos livres	Cetonas
		g	g/peso corpóreo 100 g					
Grupo de controle	10	38,6±8,8	8,0±1,6	66,0±12,0	74,0±21,0	111,0±13,0	661,0±54,0	1094±1537
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 0,5% de grupo de dose	10	36,7±7,4	7,7±1,1	53,0±17,0	74,0±21,0	101,0±11,0	704,0±104,0	1094±307
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 1,5% de grupo de dose	10	29,6±8,9 [*]	6,5±1,4 [*]	53,0±7,0 [*]	62,0±14,0	94,0±8,0 ^{**}	620,0±124,0	1535±273
Extrato de Água Quente de Acácia N° 1 1,5% de grupo de dose	10	19,5±6,3 ^{**}	4,9±1,4 ^{**}	55,0±9,0	39,0±14,0 [*]	89,0±9,0 ^{**}	604,0±148,0	1801±418 [*]

*p<0,05; **p<0,01; diferença significativa versus valor de grupo de controle

(Comparação de múltiplo de Dunnett)

Os níveis de triglicerídeo e níveis de fosfolípídeo diminuíram significativamente nos grupos de dose de extrato, e absorção de gordura foi suprimida. Desde que os níveis de cetona aumentaram nos grupos de dose de Extrato de Água Quente de Acácia Nº 1, isto pode ser esperado para também ter o efeito de suprimir o acúmulo de gordura no corpo.

Com base nestes resultados, o Extrato de Água Quente de Acácia Nº 1 foi mostrado reduzir a gordura do corpo.

Exemplo de teste 3 - Teste de Mutagenicidade

Um teste de mutagenicidade foi conduzido de acordo com o Ministério da Saúde, Labor and Welfare Notification Nº 77 (1 de setembro de 1988). Como um resultado de teste com substância de teste (Extratos de Água Quente de Acácia Nºs 1 a 5 do Exemplo de Produção 2) em doses de 156 a 5000 µg/placa, não existem aumentos nos números de colônias de reversão para qualquer das cepas bacteriais.

Exemplo de teste 4 - Teste de Micronúcleos

A presença da capacidade de induzir micronúcleo foi investigada *in vivo* de acordo com métodos ordinários. Extrato de Água Quente de Acácia Nº 1 foi oralmente administrado duas vezes em intervalos de 24 horas em doses diárias de 2000, 1000 e 500 mg/kg para camundongos ICR machos, seguido pela preparação de espécimes de microgrânulos 24 horas após a dosagem final.

O Extrato de Água Quente de Acácia Nº 1 não demonstrou resultados positivos em qualquer dos níveis de dose. Em adição, não existem flutuações constantes na proporção simultaneamente observada de eritrócitos policromáticos totais para eritrócitos totais, e inibição de proliferação de eritrócito não foi observada em comparações com um grupo de controle negativo.

Exemplo de teste 5 - Estudo de Toxicidade Aguda de Camundongo (Administração Oral)

Um estudo de toxicidade de dose oral aguda foi conduzido usando-se camundongos ICR machos e fêmeas de acordo com OECD (Gui-

delines for the Testing of Chemicals, 401, 1987). Como um resultado, o valor LD₅₀ de Extrato de Água Quente de Acácia Nº 1 foi 4,468 mg/kg entre machos e 3,594 mg/kg entre fêmeas.

5 Resultados similares foram obtidos no estudo acima para Extratos de Água Quente de Acácia Nºs 2 a 5 do Exemplo de Produção 2.

Exemplo de teste 6 - Estudo de Toxicidade de Dose Repetida de rato (Administração Oral)

10 Um estudo de toxicidade de dose repetida 13 semanas foi conduzido usando-se ratos de acordo com métodos ordinários. Alimentação misturada contendo 0,5 e 5,0 de Extrato de Água Quente de Acácia Nº 1 foi alimentada para ratos Slc:SD macho e fêmea.

Como um resultado, nenhum dos ratos morreu ou demonstraram anormalidades nos exames, incluindo condição geral.

Exemplo de teste 7 - Estudo de Dose Simples de Humano

15 Cinco adultos machos saudáveis de idade de 32 a 43 anos foram dados 1500 mg de Extrato de Água Quente de Acácia Nº 1 (12 comprimidos de Formulação do Exemplo 4 descrita abaixo). Embora exames gerais, testes de hematologia, testes de bioquímica do sangue e análises de urina fossem realizados nos indivíduos antes da ingestão, 3 horas após ingestão, 8 horas após ingestão, 24 horas após ingestão, e 1 semana após ingestão, não existem flutuações clinicamente significantes nos valores de teste. Não existem também eventos adversos atribuíveis aos comprimidos.

20 Exemplo de teste 8 - Estudo de Dosagem Contínua de 4 Semanas de Humano

25 Vinte e cinco adultos machos saudáveis de idade de 23 a 44 anos foram dados Extrato de Água Quente de Acácia Nº 1 de Formulação do Exemplo 4 descrito abaixo a 750 mg/dia (6 comprimidos de Formulação do Exemplo 4) e 1000 mg/dia (8 comprimidos de Formulação do Exemplo 4) por 4 semanas cada.

30 Exames gerais, testes de hematologia e análises de urina foram realizados nos indivíduos de cada grupo antes da ingestão, 2 semanas após ingestão, 4 semanas após ingestão, e 2 semanas em seguida a completação

de ingestão. Não existem flutuações clinicamente significantes nos valores de teste. Não existem também eventos adversos.

Formulação do Exemplo 1 - Preparação de Medicação Interna

- 5 Uma medicação interna tendo a composição indicada abaixo foi preparada usando-se a Fração de Etanol de Extrato de Água Quente de casca de acácia do Exemplo de Produção 4.

Fração de extração do

Exemplo de Produção 4 1,0 (p%)

Lactose 30,0

10 Amido de milho 60,0

Celulose cristalina 8,0

Polivinilpirrolidona 1,0

Total 100,0

Formulação do Exemplo 2 - Preparação de Alimento de Animal Doméstico

- 15 Um alimento de animal doméstico tendo a composição indicada abaixo foi preparada usando-se o Extrato de Água Quente de casca de acácia do Exemplo de Produção 2.

Extrato do Exemplo

de Produção 2 1,0 (p%)

20 Farinha de Aveia 88,0

Amido 5,0

Sal 2,5

Ovo 3,0

Aromatizante 0,5

25 Total 100,0

Formulação do Exemplo 3 - Preparação de Comprimidos (Confecções)

Comprimidos (confecções) tendo a composição indicada abaixo foi preparada usando-se a Fração de Etanol de Extrato de Água Quente de casca de acácia do Exemplo de Produção 4.

- 30 Fração de extrato do

Exemplo de Produção 4 1,0 (p%)

Ácido Cítrico 1,0

	Espuma de leite em pó	15,0
	Éster de sucrose	1,0
	Aromatizante	0,5
	Açúcar em pó	20,0
5	Lactose	61,5
	Total	100,0

Formulação do Exemplo 4 - Preparação de Comprimidos

Comprimidos tendo a composição indicada abaixo foram preparados usando-se Extrato de Água Quente de Casca de Acácia N° 1 do Exemplo de Produção 2.

10	Extrato de Água Quente de Casca de Acácia N° 1 do Exemplo de Produção 2	125 (p%)
	Éster de sucrose	9
15	Lactose	166
	Total	100,0

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

A composição de antiobesidade da presente invenção é verificada ser capaz de ser usada como um remédio ou como um alimento, tal como um alimento de saúde, um alimento de suplemento de saúde, um alimento para uso de saúde especificado, ou um alimento de suplemento nutricional para uso na prevenção, diminuição e/ou tratamento de obesidade. Contudo, ele é também esperado ser capaz de ser usado para a prevenção e tratamento de hipertensão, diabetes, fígado gorduroso, arteriosclerose, derrame cerebral, hiperlipemia, enfermidades circulatórias periféricas, e doença de coração isquêmica.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição antiobesidade, caracterizada pelo fato de que contém derivado(s) de casca de acácia.
2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a casca de acácia é pelo menos uma casca selecionada a partir do grupo consistindo em *Acácia mearnsii* De Wild., *Acácia mangium* Willd., *Acácia dealbata* Link, *Acácia decurrens* Willd., e *Acácia pycnantha* Benth.
3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a casca de acácia é casca de *Acácia mearnsii* De Wild., ou *Acácia mangium* Willd.
4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o(s) derivado(s) de casca de acácia é um extrato(s) de casca de acácia.
5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o(s) derivado(s) de casca de acácia é um polifenol(óis) de casca de acácia.
6. Composição, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o(s) polifenol(óis) de casca de acácia é(são) um tanina(s) condensado(s).
7. Composição, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o(s) tanina(s) condensado(s) tem peso(s) molecular(es) de 500 a 3000.
8. Composição, de acordo com a reivindicação 6 ou 7, caracterizada pelo fato de que o(s) tanina(s) condensado(s) é um polímero(s) de flavanóis tendo flavan-3-ol como um esqueleto básico.
9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que o(s) polifenol(óis) de casca de acácia é (são) oralmente ingerido(s) por uma pessoa de ingestão ou animal de ingestão a 0,001 a 1 g por kg de peso corpóreo por dia em termos da quantidade de ingrediente ativo.
10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 1 a 9, caracterizada pelo fato de que a composição é um alimento.

11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que a composição é um material de alimentação de animal.

5 12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que a composição é um remédio.

13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que a composição é uma quase-fármaco.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÃO ANTI OBESIDADE CONTENDO COMPONENTE QUE SE ORIGINA NA CASCA DE ÁRVORE PERTENCENTE AO GÊNERO ACÁCIA".**

- 5 É pretendido proporcionar uma composição tendo uma excelente ação de antiobesidade sem potencial para efeitos colaterais adversos e ainda similares se tomada por um longo período de tempo. A composição é uma composição antiobesidade contendo um derivado de casca de acácia.