



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

(21) **PI 0715170-5 A2**

(22) Data de Depósito: 16/07/2007
(43) Data da Publicação: 19/03/2013
(RPI 2202)



(51) *Int.Cl.:*
A01N 65/00

(54) Título: USO DE EXTRATOS PARA O
TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS VIRAIS

(30) Prioridade Unionista: 04/08/2006 US 11/462,384

(73) Titular(es): Johnson & Johnson Consumer Companies, INC.

(72) Inventor(es): Claude Saliou, Khalid Mahmood, Sekhar
Boddupalli

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2007073598 de
16/07/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/019213de
14/02/2008

(57) Resumo: USO DE EXTRATOS PARA O TRATAMENTO DE
DISTÚRBIOS VIRAIS. A presente invenção refere-se a extratos de
plantas e composições contendo tais extratos de plantas no tratamento
de distúrbios virais, incluindo mas não limitado ao tratamento de lesões
virais resultantes de vírus tais como vírus herpes simplex.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USO DE EXTRATOS PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS VIRAIS"**.

Informação de Antecedentes

5 A presente invenção refere-se ao uso de uma combinação de extratos de romã e chá verde para o tratamento de distúrbios virais. Em uma modalidade, a invenção refere-se ao tratamento de lesões virais, por exemplo, o tratamento de herpes labial resultante do vírus herpes simplex (HSV), com composições contendo tais extratos de plantas.

10 Herpes labial é frequentemente associado com um estigma desagradável; entretanto, o grande número de indivíduos afetados pelo vírus confirma o mesmo como um vírus relevante na sociedade. Também referido como bolhas de febre, herpes labial é causado por vírus herpes simplex que reside nos nervos dos pacientes de herpes labial. O vírus herpes simplex é parte do grupo de vírus de herpes e compartilha a distinta característica da
15 habilidade de ficar dormente no corpo, especificamente nas células nervosas, por longos períodos de tempo, ou pela vida toda do indivíduo.

Herpes labial é contagioso e recorrente. A primeira deflagração ocorre 1 a 3 semanas após o vírus ter sido inicialmente contraído. O vírus mais frequentemente espalha-se através de contato com úlceras abertas de
20 um indivíduo infectado. Entretanto, o vírus também pode disseminar-se mesmo na ausência de úlceras abertas ou quaisquer sintomas. As úlceras inicialmente aparecem como pequenas bolhas cheias de fluido sobre a pele.

Sintomas incluem, mas não são limitados a, febre, dores musculares, glândulas intumescidas, mal-estar, coceira, inflamação, irritação, dor,
25 inchamento e queimadura. Estes sintomas são seguidos por uma sensação de formigamento inicial para o paciente então seguida por bolhas dolorosas. A duração usual das úlceras pode demorar de 2 a 3 semanas com as bolhas formando crosta e então eventualmente caindo completamente da pele, genericamente sem qualquer formação de cicatriz da área de pele infectada.

30 Causas para as erupções incluem um enfraquecimento do sistema imune a partir de resfriados ou outras infecções, o comprimento de tempo que a pessoa infectada tem o vírus, exaustão, tensão emocional e

física, o ciclo menstrual, imunossupressão, superexposição a vento e luz solar, e uso pesado de droga e álcool.

Os tipos mais comuns destes vírus são vírus herpes simplex-1 (HSV-1) e vírus herpes simplex-2 (HSV-2). A principal diferença entre os
5 dois vírus é onde eles fixam seu sítio de dormência no corpo. HSV-1 usualmente fica dormente no gânglion trigeminal, as células nervosas localizadas ao redor da orelha, enquanto HSV-2 usualmente permanece dormente no gânglion sacral, as células nervosas localizadas na base da espinha.

HSV-1 é responsável pela formação de herpes labial formado ao
10 redor dos lábios e menos infrequentemente, o queixo, narinas, dedos, e as gengivas e o céu da boca de um indivíduo infectado. Extremamente incomum, embora possível e menos conhecida pelo público, é a formação de herpes labial na área genital de pacientes de HSV-1. Rejeitada pelo público como mais socialmente aceitável e genericamente mais uma inconveniência
15 que um risco de saúde, HSV-1 pode causar sérios perigos para um indivíduo infectado. HSV-1 HSV-1 pode espalhar-se para o olho causando herpes ocular, que pode causar cegueira. HSV-1 também tem a habilidade de espalhar-se para o cérebro, causando encefalite de herpes, que pode conduzir à morte.

O mais abominável dos vírus de herpes simplex, HSV-2 é responsável por herpes labial na área genital. Aproximadamente 1 em 4 indivíduos são acreditados serem infectados com HSV-2. HSV-2 pode ser disseminado para o olho e cérebro, como discutido acima. Não somente HSV-2 é uma aflição desconfortável e frequentemente dolorosa, mas também pode causar sofrimento emocional e psicológico para o indivíduo afetado.

25 Vírus herpes simplex-3 (HSV-3), também conhecido como o vírus zoster – varicella, causa catapora e depois, herpes zoster. Varicella é a infecção primária que causa catapora. Catapora inicialmente aparece como elevações vermelhas, pequenas sobre o abdome, tórax ou face, depois formando em bolhas que eventualmente formam crosta e caem do corpo. Embora sintomas não sejam mostrados até cerca de dois dias após exposição
30 ao vírus, os sintomas podem demorar de cinco a dez dias e incluem uma erupção vermelha coçando, febre e dor de cabeça.

Catapora altamente contagiosa, é disseminada por um indivíduo infectado, mais frequentemente através de espirro, tosse ou respiração. Ela é então inalada nos pulmões do indivíduo recentemente infectado, passando para a corrente sanguínea. Entrando nas células nervosas, o vírus permanece dormente por anos, mesmo uma vida, possivelmente reaparecendo como herpes zoster ou shingles. Herpes zoster é pensado ser somente contraído de um indivíduo com catapora, nunca de alguém com herpes zoster. Os sintomas iniciais de herpes zoster inicialmente incluem uma sensação de formigamento, coceira, entorpecimento, ou dor lancinante na, ou sob a pele. Herpes zoster genericamente afeta um lado do corpo, caracterizado por uma erupção de bolhas dolorosas e que coçam. Neuralgia pós-herpética pode ocorrer como dolorosa após efeito de herpes zoster. Tratamentos para neuralgia pós-herpética incluem esteróides, fármacos antivirais, antidepressivos, anticonvulsivos, e agentes tópicos.

Antivirais como aciclovir, valciclovir ou falciclovir podem ser usados para tratar HSV-1 e HSV-2 oral e genital, assim como herpes zoster e catapora resultando de HSV-3. Estes antivirais reduzem a quantidade de tempo que as bolhas levam para curar e podem ser tomados oralmente em uma base regular para prevenir recorrências. Entretanto, estes fármacos existentes podem causar efeitos colaterais tais como, por exemplo, náusea, vômito, diarreia, dor de cabeça, tontura e/ou exantemas, e alguns usuários podem experimentar desorientação, alucinações, delírio e tremores. Função renal anormal também pode ocorrer como um resultado de administração de aciclovir, valciclovir ou falciclovir. Pacientes com disfunção renal preexistente ou desidratação, ou com disfunção hepática são avisados para usar os mesmos com cautela. Função renal anormal também pode ocorrer devido a interações de fármaco com fármacos nefrotóxicos, alguns medicamentos de dor, e ciclosporina.

Por isso, novas composições efetivas e seguras para tratar lesões virais, como herpes simplex, através de minimização e/ou eliminação de número e/ou severidade de lesões, são desejáveis.

Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a composições incluindo um extrato de romã e um extrato de chá verde e processos para uso de tais extratos de plantas, tal como no tratamento de lesões virais.

5 Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um processo para o tratamento de lesões virais incluindo administração a um sujeito em necessidade de tal tratamento de uma composição contendo uma composição incluindo um extrato de romã e um extrato de chá verde.

10 Em algumas modalidades, as lesões virais resultam de um vírus selecionado de um vírus herpes (por exemplo, HSV-1, HSV-2, ou HSV-3). Em outras modalidades as lesões virais são herpes simplex.

 Em algumas modalidades, o processo de administração é tópico, tal como aplicação tópica de extrato / composição à lesão. Em outras modalidades o processo de administração é oral.

15 Em um outro aspecto, a invenção refere-se a um processo para o tratamento de um ou mais sintomas associados com infecções virais em um sujeito sofrendo de um vírus, tal como um vírus de herpes simplex, com uma composição incluindo um extrato de romã e um extrato de chá verde. Em algumas modalidades, os sintomas incluem febre, dores musculares,
20 glândulas intumescidas, mal-estar, coceira, inflamação, irritação, dor, intumescimento e queimação.

 Em uma outra modalidade, a invenção refere-se a um processo para controle de crescimento e replicação viral resultante de vírus herpes simplex, incluindo administração ao sujeito em necessidade de tal tratamen-
25 to, de uma composição incluindo um extrato de romã e um extrato de chá verde.

 Em outras modalidades, a invenção refere-se ao processo de tratamento com uma composição que ainda contém pelo menos um do seguinte: (i) um ingrediente ativo protetor de pele selecionado de alantoína, gel
30 de hidróxido de alumínio, calamina, manteiga de cacau, óleo de fígado de bacalhau, farinha de aveia coloidal, dimeticona, glicerina, gordura dura, caulín, lanolina, óleo mineral, petrolatum, bicarbonato de sódio, amido tópico,

petrolatum branco, acetato de zinco, e/ou óxido de zinco; (ii) um ingrediente externo, anestésico e antiprurítico selecionado de benzocaína, picrato de butamabeno, dibucaína, cloridrato de dibucaína, cloridrato de dimetiosquina, cloridrato de diclonina, lidocaína, cloridrato de lidocaína, cloridrato de pramoxina, tetracaína, cloridrato de tetracaína, álcool benzílico, cânfora, metacresol canforado, alcatrão de junípero, mentol, fenol, sódio resorcinol fenolato, cloridrato de tripelenamina, aspirina, hidro cortisona, acetato de hidro cortisona e/ou cloridrato de difenidramina; e/ou (iii) um outro ingrediente selecionado de isotiocianato de alila, solução de amônia, aspirina, tartarato de sódio bismuto, capsaicina, óleo resina de capsicum, hidrato de cloral, cloro butanol, sulfato de ciclo meticaína, eucalipto, eugenol, salicilato de glicol, hexil resorcinol, dicloridrato de histamina, cloridrato de metapirilina, nicotinato de metila, salicilato de metila, pectina, salicilamida, ácido tânico, timol, salicilato de trolamina, óleo de turpentina, sulfato de zinco, acetato de alumínio, sulfato de alumínio, estearato de sacarose, diestearato de sacarose, e/ou hamamelis.

Em outras modalidades, a invenção refere-se ao processo de tratamento com uma composição que ainda contém um ou mais agentes selecionados do grupo consistindo em agentes anti-microbianos, outros agentes antivirais, agentes antifungos, antioxidantes, agentes antiinflamatórios, agentes calmantes, agentes tamponantes, filtros solares, agentes cosméticos, fragrâncias, lubrificantes, umectantes, agentes secantes, e agentes espessantes.

Descrição Detalhada da Invenção

Definições

Como usadas no presente relatório descritivo, as seguintes palavras e frases são genericamente pretendidas terem os significados como mostrados abaixo, exceto na extensão em que o contexto no qual elas são usadas indique de outro modo.

O termo "ingredientes ativos adstringentes" inclui mas não é limitado a, acetato de alumínio, sulfato de alumínio, e hamamelis.

O termo "cosméticos" inclui produtos de cuidados de pele e, ba-

se, maquiagem. O termo "maquiagem" refere-se a produtos que deixam cor sobre a face, incluindo bases, isto é, máscaras, bálsamo de lábios, batões e assim por diante. O termo "base" refere-se a líquido, creme, musse, compacto, máscara, ou produtos similares que mesmo fora do total colore a pele.

- 5 Base é tipicamente fabricada para trabalhar melhor sobre pele umedecida e/ou oleosa. O termo "produtos de cuidados de pele" refere-se a produtos usados para tratar ou de outro modo cuidar para umedecer, aperfeiçoar, ou limpar a pele. O termo "cosméticos" também pode incluir outros produtos fármacos protetores de pele para uso humano como definido no código de
10 regulamentação federal tais como 21 CFR 347 e 21 CFR 348.

O termo "quantidade efetiva" refere-se àquela quantidade de um extrato / composto / composição da presente invenção que é suficiente para efetuar tratamento, como aqui definido, quando administrada a um mamífero em necessidade de tal tratamento. A quantidade efetiva variará dependendo
15 do sujeito e condição de doença sendo tratada, o peso e idade do sujeito, a severidade da condição de doença, o particular extrato escolhido, o regime de dosagem a ser seguido, e similares, todos os quais podem ser facilmente determinados por aqueles versados na técnica.

O termo "ingredientes ativos antipruríticos, e anestésicos, anal-
20 gésicos externos" inclui, mas não é limitado a, benzocaína, picrato de butamabeno, dibucaína, cloridrato de dibucaína, cloridrato de dimetiosiquina, cloridrato de diclonina, lidocaína, cloridrato de lidocaína, cloridrato de pramoxina, tetracaína, cloridrato de tetracaína, álcool benzílico, cânfora, meta-
25 cresol canforado, alcatrão de junípero, mentol, fenol, fenolato de sódio resorcinol, cloridrato de tripelenamina, aspirina, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, e cloridrato de difenidramina.

O termo "inflamação" refere-se à resposta protetora localizada elicitada pela destruição de tecidos. Ela é caracterizada por sinais de dor, calor, vermelhidão, e/ou intumescimento.

30 O termo "farmaceuticamente aceitável" refere-se àqueles extratos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo de julgamento médico, apropriadas para contato com os tecidos de

seres humanos e animais sem excessiva toxidez, irritação, resposta alérgica, ou outras complicações comensuráveis com uma razoável razão de benefício / risco.

5 O termo "produtos de cuidados de pele" pode incluir, mas não é limitado a, ingredientes ativos protetores de pele, ingredientes ativos adstringentes, analgésicos externos, ingredientes ativos antipruríticos e anestésicos como publicados em 21 CFR 347.10, 347.12 e 348.10, e outros ingredientes como publicado em 55 FR 3370, ou suas misturas.

10 O termo "ingredientes ativos protetores de pele" incluem mas não são limitados a alantoína, gel de hidróxido de alumínio, manteiga de cacau, óleo de fígado de bacalhau, farinha de aveia coloidal, dimeticona, glicerina, gordura dura, caulín, lanolina, óleo mineral, petrolatum, bicarbonato de sódio, amido tópico, petrolatum branco, acetato de zinco, e óxido de zinco. Ingredientes ativos protetores de pele também podem incluir agentes filtros
15 solares.

O termo "filtro solar" pode incluir, mas não é limitado a, filtros solares inorgânicos ou orgânicos, bloqueador solar óxido de titânio e óxido de zinco, e protetores de pele e/ou suas misturas. Produtos filtros solares provendo um valor SPF mínimo de não menos que 2, incluem mas não são
20 limitados a, ácido aminobenzóico (PABA); avobenzona, cinoxato, dioxibenzona, homosalato, antranilato de mentila, metoxi cinamato, octocrileno, metoxi cinamato de octila, salicilato de octila, oxibenzona, padimato O, ácido fenil benzimidazol sulfônico, sulisobenzona, dióxido de titânio, salicilato de trolamina, óxido de titânio, e óxido de zinco.

25 O termo "aplicação tópica" significa deposição diretamente sobre ou espalhamento sobre pele externa usando, por exemplo, as mãos ou um aplicador tal como um pano, puff, rolo ou spray. Como aqui usado, "carreador tópico" significa um ou mais diluentes materiais de enchimento sólidos ou líquidos compatíveis que são apropriados para administração tópica a um
30 mamífero. Exemplos de carreadores tópicos incluem, mas não são limitados a, água, ceras, óleos, emolientes, emulsificantes, agentes espessantes, agentes gelificantes, e suas misturas.

O termo "tratamento" ou "tratando" significa qualquer tratamento de uma doença ou distúrbio em um mamífero, incluindo: (i) inibição de doença ou distúrbio, ou seja, impedimento ou supressão de desenvolvimento de sintomas clínicos da doença ou distúrbio; e/ou (ii) alívio de doença ou distúrbio, ou seja, causando uma regressão ou cura de sintomas clínicos da doença ou distúrbio, e/ou (iii) aceleração de cura das lesões, e/ou (iv) prevenção ou proteção contra a doença ou distúrbio, ou seja, fazendo com que os sintomas clínicos não se desenvolvam. Será entendido por aqueles versados na técnica que em medicina humana, não é sempre possível distinguir entre "prevenção" e "supressão" uma vez que o último e ventos ou eventos indutores podem ser desconhecidos, latentes, ou o paciente não é verificado até bem após a ocorrência do evento ou eventos. Por isso, como aqui usado o termo "profilaxia" ou "profilático" é pretendido como um elemento ou "tratamento" para abranger ambas "prevenção" e "supressão" como aqui definidas. O termo "proteção", como aqui usado, é pretendido incluir "profilaxia" e "prevenção". Exemplos incluem, mas não são limitados a, supressão de recorrência ou severidade de sintomas de infecções virais, tais como lesões.

O termo "lesões virais" refere-se a todas as lesões que foram afetadas por distúrbios virais tais como todos os herpes, incluindo, mas não restrito a, herpes simplex, herpes genital, herpes zoster, catapora, formas de zoster, e outros distúrbios de natural viral. Este termo não é restrito a lesões orofaciais e inclui manifestações sobre todas as partes do corpo.

Extratos da Invenção

As composições da presente invenção incluem um extrato de romã e um extrato de chá verde. O que é pretendido por um "extrato" é uma combinação de compostos isolados da planta (por exemplo, o chá verde ou romã). Tais compostos podem ser isolados de uma ou mais partes da planta (por exemplo, a planta inteira, flor, semente, raiz, rizoma, caule, fruto e/ou folha da planta) através de remoção física de uma peça de tal planta, tal como trituração de uma flor da planta. Tais compostos também podem ser isolados da planta usando procedimentos de extração bem-conhecidos na técnica (por exemplo, o uso de solventes orgânicos como álcoois C₁₋₈, alquil

polióis C₁₋₈, alquil cetonas C₁₋₈, alquil éteres C₁₋₈, alquil ésteres C₁₋₈ de ácido acético, e clorofórmio, e/ou solventes inorgânicos como água, ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, e bases inorgânicas como hidróxido de sódio). Exemplos de tais compostos, incluem, mas não são limitados a, ácido elági-

5

co, taninos, cafeína, e catequinas como galato de epigallocatequina.

As composições da presente invenção contém um extrato de chá verde. O que é pretendido por um "extrato de chá verde" é um extrato de uma planta do gênero *Camellia*. Exemplos de espécies *Camellia* incluem, mas não são limitados a, *sinensis*, *taliensis*, *irrawadiensis* e *japonica*. Extra-

10

tos de *Camellia* são descritos em *Chemistry and Applications of Green Tea* por Takehiko Yamamoto, Lekh Raj Juneja, D.C. Chu, Mujo Kim, L.R. Juneja, M. Kim (CRC-Press 1997).

A composição da presente invenção também contém um extrato de romã. O que é pretendido por um "extrato de romã" é um extrato de uma

15

planta do gênero *Punica*. Exemplos de espécies *Punica* incluem, mas não são limitados a, *granatum*. Extratos de romã são descritos em *Medicinal Plants of the World, Volume 1* por Ross, Ivan A. (Humana Press 2003).

Em uma modalidade, o extrato de planta está presente na composição em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 20% em peso,

20

Utilidade, Testes e Administração

Utilidade Geral

25

Extratos, composições / formulações e processos da presente invenção são úteis no tratamento ou gerenciamento de doenças virais, e/ou seus sintomas. Doenças virais podem incluir, mas não são limitadas a: moluscum contagiosum; vírus linfotrópico de célula-T humana (HTLV); vírus de imunodeficiência humana (HIV); vírus de imunodeficiência adquirida (AIDS);

30

papilomavírus humano; vírus de herpes; herpes; disenteria viral; arnavírus; coronavírus; enterovírus; resfriado comum; gripe; sarampo, rubéola; catapora; caxumba; pólio; raiva; mononucleose; ebola; vírus sincicial respiratório;

febre de dengue; febre amarela; febre de Lassa; bunyavírus; filovírus; flavivírus; hantavírus; rotavírus; febre do Oeste do Nilo; arbovírus; parainfluenza; varíola; vírus Epstein-Barr; citomegalovírus; gastroenterite viral; apendicite aguda; hepatite (A-E; X); herpes simples, meningite; encefalite; herpes zoster; pneumonia; febre do Vale Rift; febre hendra; roseola; febre de mosca de areia; síndrome respiratória aguda severa (SARS); verrugas; doença de coceira de gato; síndrome de tapa-bochecha; ectima; doença mão, pé e boca; e pityarisis rósea.

É um objetivo desta invenção controlar doenças virais tais como vírus herpes simplex (HSV-1, HSV-2, ou HSV-3). É um outro objetivo desta invenção aperfeiçoar os sintomas associados com infecções virais, tais como, mas não limitado a, febre, dores musculares, glândulas intumescidas, mal-estar, coceira, inflamação, irritação, dor, intumescimento e queimação.

É um objetivo desta invenção prover aperfeiçoadas composições e processos para o tratamento ou gerenciamento de HSV-1 e HSV-2 durante a fase ativa do vírus. É um outro objetivo desta invenção prover composições que possam ajudar a limpar e/ou reduzir o número e herpes simplex resultante de HSV-1 e HSV-2. É um outro objetivo desta invenção prover composições que ajudam a prevenir o surto de novo herpes simples resultante de HSV-1 e HSV-2. É um outro objetivo desta invenção reduzir o tempo de cura do herpes simplex.

É um outro objetivo desta invenção controlar crescimento viral e/ou replicação resultante de HSV-1 e HSV-2.

É um outro objetivo desta invenção prover composições e ingredientes para composições que podem ser usadas em combinação com convencionais medicações de lesão viral para reduzir seu aparecimento. É também um objetivo da invenção prover processos para uso de composições da invenção com convencionais tratamentos de lesão viral para novas terapias de combinação que maximizam gerenciamento de lesão viral. É um correspondente objetivo aliviar os impactos psicológicos e sociais negativos frequentemente sofridos por pessoas afligidas com HSV-1 e HSV-2.

É um objetivo desta invenção prover composições e processos

aperfeiçoados para o tratamento e gerenciamento de HSV-3 durante a fase ativa do vírus. É um outro objetivo desta invenção prover composições que podem ajudar a limpar e/ou reduzir o número de catapora resultante de HSV-3.

5 É um outro objetivo desta invenção prover composições e ingredientes para composições que podem ser usadas em combinação com convencionais medicações de catapora para reduzir seu aparecimento e/ou reduzir associadas inflamação e irritação, incluindo coceira. É também um outro objetivo da presente invenção prover processos para uso de composi-
10 ções da invenção com convencionais tratamentos de catapora para prover novas terapias de combinação que maximizam manutenção de catapora.

 É um outro objetivo desta invenção prover composições que podem ajudar a limpar e/ou reduzir o número de herpes zoster resultante de HSV-3. É um outro objetivo da invenção prover composições e ingredientes
15 para composições que podem ser usadas em combinação com convencionais medicações de herpes zoster para reduzir o aparecimento e/ou reduzir sintomas associados variando de coceira suave a dor severa e intensa. É um outro objetivo da invenção prover processos para uso de composições da invenção com convencionais tratamentos de herpes zoster para prover
20 novas terapias de combinação que maximizam manutenção de herpes zoster.

Testes

Esta seção descreve como composições incorporando extratos da presente invenção são selecionadas.

25 Avaliação in vitro de atividade antiviral pode ser determinada por redução em placa como reportado em J. Nat. Prod. (1990) 53, 340-344; ou como descrito no Exemplo 1. A células Vero pré-crescidas (ATCC CCL-81 é adicionada uma suspensão de vírus (ATCC VR-260) misturada com meio completo contendo várias concentrações do extrato teste e a mistura é incu-
30 bada até efeito citopático máximo (CPE) ser observado na cultura controle de vírus não-tratada. A inibição de CPE é determinada pela adição de um procedimento de tomada de corante ((MTS, (3-[4,5-dimetil tiazol-2-il-5]-[3-

carboximetoxifenil]-2-[4-sulfofenil]-2H-tetrazólio) (Promega's Cell Titer Aqueous One Solution). Este processo mede viabilidade de célula e é baseado na redução do MTS baseado em tetrazólio por enzimas mitocondriais de células hospedeiras viáveis para MTS formazan. A cor púrpura do MTS formazan é então medida espectrofotometricamente. O valor de densidade ótica (OD) de cada cultura é uma função da quantidade de formazan produzida que é proporcional ao número de células viáveis. Extratos da presente invenção mostraram superior atividade antiviral como descrito na Tabela 1.

Avaliação in vivo de atividade anti-inflamatória pode ser determinada por ensaios bem caracterizados medindo edema de pata induzido por carragenina e através de resposta inflamatória de orelha de camundongo a TPA tópico (Gabor, M., Mouse Ear Inflammation Models and their Pharmacological Applications, 2000). Edema de pata induzido por carragenina é um modelo de inflamação, que causa formação de edema dependente de tempo seguindo administração de carragenina na superfície intraplantar de uma pata de rato. A aplicação de 12-O-tetradecanoil forbol-13-acetato (TPA) às orelhas de camundongo produz imediata vasodilatação e eritema, seguido por abrupto desenvolvimento de edema, que é máximo em 5-6 horas. O início de edema coincide com o extravazamento de proteína e leucócitos. Este ensaio mede um teste de habilidade de extrato tratar estes processos inflamatórios via rota sistêmica ou tópica de administração.

Administração

Em uma modalidade, os extratos da invenção são administrados em uma quantidade terapeuticamente efetiva, por exemplo, uma dosagem suficiente para prover tratamento para os estados de doença previamente descritos. Administração dos extratos da invenção pode ser através de qualquer um dos modos aceitos de administração para agentes que servem utilidades similares.

No emprego de extratos desta invenção para tratamento das condições acima, qualquer modo farmacologicamente aceitável de administração pode ser usado. Os extratos da invenção podem ser administrados sozinhos ou em combinação com outros excipientes farmacologicamente a-

ceitáveis, incluindo formas de dosagem sólida, semi – sólida, líquida, ou aerossol, tais como, por exemplo, comprimidos, cápsulas, pulverizados, grânulos, cachets, líquidos, suspensões, soluções, supositórios, aerossóis, ou similares. Os extratos da presente invenção também podem ser administrados

5 em formas de dosagem de liberação sustentada ou controlada, incluindo injeções depósito, bombas osmóticas, pílulas grandes, emplastros transdérmicos (incluindo eletrotransporte), e similares, para a administração prolongada do extrato em uma taxa predeterminada, isto é, em formas de dosagem unitária apropriadas para administração simples de precisas dosagens.

10 As composições tipicamente incluirão um convencional carreador ou excipiente farmacêutico e um extrato da presente invenção. Em adição, estas composições podem incluir outros agentes medicinais, agentes farmacêuticos, carreadores, adjuvantes, e semelhantes, incluindo, mas não limitado a, aperfeiçoadores de permeabilidade e formulações de liberação lenta.

15 Composições e processos da invenção podem ser empregados em aplicações de cuidados de pele onde tratamento ou melhora de lesões virais é desejável. Por exemplo, extratos e composições da invenção podem ser incorporados em preparações de deixar – sobre: lenços; toalhinhas; esfregões; loções; salvas; géis; cremes; óleos; pomadas; pastas; bálsamos;

20 tinturas; emulsões; suspensões coloidais; batons e composições de bastão.

Composições úteis para administração tópica das composições da presente invenção formuladas como soluções tipicamente incluem um solvente aquoso ou orgânico farmaceuticamente aceitável. O termo solvente orgânico farmaceuticamente aceitável refere-se a um solvente que é capaz

25 de ter uma composição da presente invenção ali dispersa ou dissolvida, e de possuir aceitáveis propriedades de segurança (por exemplo, características de irritação e sensibilização). Exemplos de apropriados solventes orgânicos incluem: propileno glicol; polietileno glicol (200-600); polipropileno glicol (425-2025); glicerol; 1,2,4-butanotriol; sorbitol ésteres; 1,2,6-hexanotriol; etanol; isopropanol; butanotriol; sorbitol ésteres; 1,2,6-hexanotriol; etanol; iso-

30 propanol; butanodiol; e suas misturas.

Formulações tópicas da presente invenção tipicamente contêm a

nova composição da invenção e opcionalmente, um solvente polar. Solventes apropriados para uso nas formulações da presente invenção incluem qualquer solvente polar capaz de dissolver a nova composição da invenção. Apropriados solventes polares incluem: água; álcoois (como etanol, álcool propílico, álcool isopropílico, hexanol, e álcool benzílico); polióis (tais como propileno glicol, polipropileno glicol, butileno glicol, hexileno glicol, sorbitol, e glicerina); e pantenol dissolvido em glicerina, óleos aromatizantes e suas misturas. Misturas destes solventes também podem ser usadas. Solventes polares exemplares são álcoois poliídricos e água, tais como, mas não limitados a, glicerina, pantenol em glicerina, glicóis tais como propileno glicol e butileno glicol, polietileno glicóis, água e suas misturas.

Um emoliente também pode ser adicionado às composições tópicas da presente invenção. O componente emoliente pode incluir gorduras, óleos, álcoois graxos, ácidos e ésteres graxos que auxiliam aplicação e adesão, rendem brilho, e mais importantemente, proporcionam umedecimento oclusivo. Apropriados emolientes para uso são derivados de ácido isoesteárico, palmitato de isopropila, óleo de lanolina, dimerato de diisopropila, óleo de soja maleado, palmitato de octila, isoestearato de isopropila, lactato de cetila, ricinoleato de cetila, acetato de tocoferila, álcool lanolínico acetilado, acetato de cetila, fenil trimeticona, oleato de glicerila, linoleato de tocoferila, glicerídeos de germe de trigo, propionato de araquidila, lactato de miristila, oleato de decila, ricinoleato de propileno glicol, lanolato de isopropila, tetra estearato de penta eritritila, dicaprilato / dicaprato de neopentil glicol, glicerídeos de coco hidrogenados, isononanoato de isononila, isononanoato de isotridecila, miristato de mirital, citrato de triisocetila, álcool cetílico, octil dodecanol, álcool oleílico, pantenol, álcool lanolínico, ácido linoléico, ácido linolênico, sacarose ésteres de ácidos graxos, hidróxi estearato de octila, e suas misturas. Exemplos de outros emolientes apropriados podem ser encontrados no Cosmetic Bench Reference, pp. 1.19-1.22 (1996), aqui incorporado por referência. Apropriados emolientes incluem emulsificantes emolientes polares (como poliglicerol ésteres de cadeia linear ou ramificada) e emolientes não-polares.

Por "emoliente polar", como aqui usado, é pretendido qualquer emulsificante emoliente tendo pelo menos uma metade polar e onde a solubilidade (a 30°C) do composto no emoliente polar é maior que cerca de 1,5%, maior que cerca de 2%, ou maior que cerca de 3%. Apropriados emolientes incluem, mas não são limitados a, poliol éster e poliol éteres tais como poliglicerol ésteres de cadeia linear ou ramificada e poliglicerol éteres. Exemplos não-limitantes de tais emolientes incluem 3-diisoestearato de poliglicerila, 2-sesquisoestearato de poliglicerila, 5-diesterato de poliglicerila, 10-diesterato de poliglicerila, 10-diisoestearato de poliglicerila, monoglicéridos acetilados, glicerol ésteres, tricaprilato / caprato de glicerol, ricinoleato de glicerila, isoestearato de glicerila, miristato de glicerila, linoleato de glicerila, polialquilenos glicólicos como PEG 600, monoglicéridos, 2-mono laurina, ésteres de sorbitano e suas misturas.

Por "emoliente não-polar", como aqui usado, é pretendido qualquer emulsificante emoliente não possuindo momentos elétricos permanentes. Apropriados emolientes não-polares incluem, mas não são limitados a, ésteres e hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada. Exemplos não-limitantes de tais emolientes incluem, mas não são limitados a, isononanoato de isononila, isoestearato de isopropila, hidróxi esterato de octila, dimerato de diisopropila, óleo de lanolina, palmitato de octila, palmitato de isopropila, parafinas, isoparafinas, lanolina acetilada, ésteres de ácido graxo de sacarose, miristato de isopropila, esterato de isopropila, óleo mineral, óleos de silicone, dimeticona, alantoína, isoexadecano, isododecano, petrolatum, e suas misturas. A solubilidade do composto em emolientes polares ou não-polares é determinada de acordo com processos conhecidos na técnica.

Óleos que atuam como emolientes também proporcionam viscosidade, pegajosidade e propriedades de arrasto para composições cosméticas como batons. Exemplos de óleos apropriados incluem, mas não são limitados a, triglicéridos caprílicos; triglicéridos cápricos; triglicéridos isoesteáricos; triglicérido adípico; miristil acetato de propileno glicol; lanolina; óleo de lanolina; polibuteno; palmitato de isopropila; miristato de isopropila; isoesterato de isopropila; sebacato de dietila; adipato de diisopropila; acetato de

tocoferila; linoleato de tocoferila; estearato de hexadecila; lactato de etila; oleato de cetila; ricinoleato de cetila; álcool oleílico; álcool hexadecílico; hidróxi estearato de octila; octil dodecanol; óleo de germe de trigo; óleos vegetais hidrogenados; óleo de mamona; petrolatum; lanolinas modificadas; hidrocarbonetos de cadeia ramificada; álcoois e ésteres; óleo de milho; óleo de semente de algodão; óleo de oliva; óleo de núcleo de palma; óleo de semente de colza; óleo de açafrão; óleo de jojoba; óleo de prímula da noite; óleo de abacate; óleo mineral; manteiga shea; palmitato de octila; óleo de soja maleado; trioctanoato de glicerol; dimerato de diisopropila; e óleos de silicone voláteis e não-voláteis incluindo fenil trimeticona.

Óleos apropriados para uso aqui são acetil glicerídeos, octanoatos, e decanoatos de álcoois e poliálcoois, tais como aqueles de glicol e glicerol, os ricinoleatos de álcoois e poli álcoois tais como ricinoleato de cetila, 3-diisoestearato de poliglicerila, poliglicerol éteres, poliglicerol ésteres, triglicerídeos caprílicos, triglicerídeos cápricos, triglicerídeo isoesteárico, triglicerídeo adípico, fenil trimeticona, óleo de lanolina, polibuteno, palmitato de isopropila, isoestearato de isopropila, ricinoleato de cetila, octil dodecanol, álcool oleílico, óleos vegetais hidrogenados, óleo de mamona, lanolinas modificadas, palmitato de octila, óleo de lanolina, óleo de soja maleado, ricinoleato de cetila, trioctanoato de glicerila, dimerato de diisopropila, derivados sintéticos de lanolina e álcoois de cadeias ramificadas, ésteres de sacarose de ácidos graxos, hidróxi estearato de octila, e suas misturas.

Um tensoativo também pode ser adicionado a composições da invenção, de modo a conferir benéficas propriedades de aplicação. Tensoativos apropriados para uso são aqueles que podem formar emulsões e/ou estruturas de associação. Tensoativos apropriados para uso não apresentam problemas dermatológicos ou toxicológicos. Tensoativos aniônicos, tensoativos não-iônicos, tensoativos catiônicos, tensoativos anfotéricos, e suas misturas são apropriados para uso. Por exemplo, tensoativos aniônicos, tensoativos não-iônicos, tensoativos catiônicos, tensoativos anfotéricos, e suas misturas tendo um ponto Krafft em ou abaixo de cerca de temperatura ambiente, são usados.

As composições desta invenção podem conter um ou mais materiais, aqui simplesmente ou coletivamente referidos como um "agente de solidificação", que é efetivo para solidificar os particulares materiais de base líquida a serem usados em uma composição cosmética. Como aqui usado, o

5 termo "solidificar" refere-se à alteração física e/ou química do material base líquido de modo a formar um sólido ou semi – sólido em condições ambientes, isto é, formar uma composição final que tem uma estrutura física estável e pode ser depositada sobre a pele sob condições normais de uso. Como é

10 apreciado por aqueles versados na técnica, a seleção do particular agente de solidificação para uso nas composições cosméticas dependerá do particular tipo de composição desejado, isto é, gel ou baseado em cera, a desejada reologia, o material base líquido usado e os outros materiais a serem usados na composição.

Formulações lipossomais também podem ser úteis para as composições da presente invenção. Tais composições podem ser preparadas

15 através de combinação de uma composição da presente invenção com um fosfolípideo, tal como dipalmitoil fosfatidil colina, colesterol e água de acordo com processos conhecidos, por exemplo, como descrito em Mezei et al., J. Pharm. Pharmacol. 34:473-474 (1982), ou uma sua modificação. Lipídeos

20 apropriados para formação de lipossomas podem ser substitutos para o fosfolípideo, assim como também lecitina. A preparação de lipossomas é então incorporada em uma das formulações tópicas acima (por exemplo, um gel ou uma emulsão óleo-em-água) de modo a produzir a formulação lipossomal. Outras composições e usos farmacêuticos de lipossomas aplicados topica-

25 mente são descritos, por exemplo, em Mezei, M. Topics in Pharmaceutical Sciences, Breimer et al. eds., Elsevier Science, New York, N.Y., pp. 345-358 (1985).

Composições tópicas da presente invenção também podem ser aplicadas à cavidade oral quando incorporadas em rinsagens bucais ou la-

30 vagens bucais, ou podem ser usadas para tratamento oftálmico incorporadas em lavagens oculares, gotas oculares, ou esfregaços oculares.

Uma outra maneira de administração para as condições deta-

lhadas acima é oral, usando um conveniente regime de dosagem diária que pode ser ajustado de acordo com o grau de doença. Para tal administração oral, uma composição não-tóxica, farmacêuticamente aceitável é formada pela incorporação de qualquer um dos excipientes normalmente empregados, tais como, por exemplo, manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, talco, celulose, sódio crosscarmelose, glicose, gelatina, sacarose, carbonato de magnésio, e similares. Tais composições tomam a forma de soluções, suspensões, comprimidos, comprimidos dispersáveis, pílulas grandes, cápsulas, pulverizados, formulações de liberação sustentada e similares.

Composições podem tomar a forma de uma pílula grande ou comprimido, e assim a composição pode conter, junto com o ingrediente ativo, um diluente tal como lactose, sacarose, fosfato de di-cálcio, ou similares; um lubrificante tal como estearato de magnésio ou similares; e um ligante como amido, goma acácia, polivinil pirrolidina, gelatina, celulose e seus derivados, e similares.

Na preparação de uma formulação, pode ser necessário moer os extratos para prover o apropriado tamanho de partícula antes de combinação com os outros ingredientes. Se o extrato ativo é substancialmente insolúvel,, ele comumente é moído para um apropriado tamanho de partícula de menos que 200 mesh. Se o extrato ativo é substancialmente solúvel em água, o tamanho de partícula é normalmente ajustado por moagem para prover uma distribuição substancialmente uniforme na formulação, por exemplo, cerca de 40 mesh.

Alguns exemplos de apropriados excipientes para preparações orais incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinil pirrolidona, celulose, água, xarope, e metil celulose. As formulações adicionalmente podem incluir: agentes lubrificantes como, estearato de magnésio, talco, e óleo mineral; agentes umectantes; agentes emulsificantes e de suspensão; agentes conservantes como hidróxi benzoatos de metila e propila; agentes adoçantes; e agentes flavorizantes.

As composições da invenção podem ser formuladas de modo a proverem liberação rápida, sustentada ou retardada do ingrediente ativo após administração ao paciente através de emprego de procedimentos conhecidos na técnica.

5 O termo "formas de dosagem unitária" refere-se a unidades fisicamente discretas apropriadas como dosagens unitárias para sujeitos humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade determinada de material ativo calculada para produzir o desejado efeito terapêutico, em associação com um apropriado excipiente farmacêutico.

10 Para preparação de composições sólidas como comprimidos, o ingrediente ativo principal é misturado com um excipiente farmacêutico para formar uma composição de pré-formulação sólida contendo uma mistura homogênea dos extratos da presente invenção. Quando referindo a estas composições de pré-formulação como homogêneas, é pretendido que o in-
15 grediente ativo é uniformemente disperso por toda a composição de modo que a composição pode ser facilmente subdividida em formas de dosagem unitária igualmente efetivas como comprimidos, pílulas grandes e cápsulas. Esta pré-formulação sólida é então subdividida em formas de dosagem unitária do tipo descrito acima contendo de, por exemplo, 0,1 a cerca de 500
20 mg do ingrediente ativo da presente invenção.

Os comprimidos ou pílulas grandes da presente invenção podem ser revestidos ou de outro modo compostos para provimento de uma forma de dosagem proporcionando a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula grande pode incluir um componente de dosagem in-
25 terna e dosagem externa, o último estando na forma de um envelope sobre o anterior. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permite o componente interior passar intacto no duodeno ou ser de liberação retardada. Uma variedade de materiais podem ser usados para tais camadas entéricas
30 ou revestimentos, tais materiais incluindo um número de ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com materiais tais como shellac, álcool cetílico, e acetato de celulose.

Composições líquidas farmacêuticamente administráveis podem, por exemplo, ser preparadas através de dissolução, dispersão, etc., de um extrato ativo como definido acima e opcionais adjuvantes farmacêuticos em um carreador, tal como, por exemplo, água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, glicóis, etanol e similares, para pelo que formar uma solução ou suspensão. Se desejado, a composição farmacêutica a ser administrada também pode conter menores quantidades de substâncias auxiliares não-tóxicas tais como agentes umectantes; agentes emulsificantes; agentes solubilizantes; agentes de tamponamento de pH e similares, por exemplo, acetato de sódio, citrato de sódio, derivados de ciclodextrina, mono laurato de sorbitano, acetato de trietanol amina, oleato de trietanol amina, etc. Reais processos de preparação de tais formas de dosagem são conhecidos, ou serão visíveis, para aqueles versados na técnica; por exemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15th Edition (1975). A composição ou formulação a ser administrada conterá, em qualquer caso, uma quantidade do extrato ativo efetiva para aliviar os sintomas do sujeito sendo tratado.

As formas líquidas nas quais as novas composições da presente invenção podem ser incorporadas para administração oral incluem soluções aquosa apropriadamente aromatizadas com xarope; suspensões aquosas ou oleosas; e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis como óleo de semente de algodão, óleo de sésamo, óleo de coco, ou óleo de amendoim, assim como elixires e/ou veículos farmacêuticos similares.

Alternativamente, formulações orais líquidas ou semi – sólidas podem ser preparadas através de dissolução ou dispersão de extrato ativo em óleos vegetais, glicóis, triglicerídeos, ésteres de propileno glicol (por exemplo, carbonato de propileno) e similares, e enpasulando estas soluções ou suspensões em conchas de cápsulas de gelatina dura ou macia.

Esta invenção inclui composições associadas com carreadores farmacêuticamente aceitáveis. Na fabricação de composições desta invenção, o ingrediente ativo é usualmente misturado com um excipiente, diluído por um excipiente ou encerrado em um tal carreador que pode estar na for-

ma de uma cápsula, sachet, papel ou outro recipiente. Quando o excipiente serve como um diluente, ele pode ser um material sólido, semi – sólido, ou líquido, que atua como um veículo, carreador ou meio para o ingrediente ativo. Assim, as composições orais discutidas acima podem estar na forma

5 de comprimidos, pílulas grandes, pulverizados, losangos, sachets, cachets, elixires, suspensões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou em um meio líquido), pomadas contendo, por exemplo, até 10% em peso do extrato ativo, cápsulas de gelatina dura ou macia, supositórios, soluções injetáveis estéreis, e pulverizados embalados estéreis.

10 Administração parenteral pode empregar a implantação de um sistema de liberação lenta ou liberação sustentada, de modo que um nível constante de dosagem seja mantido. A porcentagem de extrato ativo contida em tais composições parenterais é altamente dependente de sua específica natureza, assim como a atividade do extrato e as necessidades do sujeito.

15 Composições da presente invenção podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um ou mais adicionais agentes benéficos, por exemplo, com um agente anestésico, analgésico, anti-infecção, antibacteriano, ou antifungo, ou suas misturas. Alguns exemplos de apropriados anestésicos que podem ser adicionados às composições da presente invenção de

20 modo a prover alívio de dor e coceira incluem, mas não são limitados a, benzocaína, lidocaína, tetracaína, diclonina, pramoxina, butambeno, cânfora, mentol, eucaliptol, timol, dibucaína, bupivocaína, carbocaína, ropivocaína, procaína, cocaína, novocaína, xilocaína, mepivocaína, cloreto de benzetônio, anetol, hexetidina, eugenol, cafeína, nicotina, combinação de lidocaína e

25 prilocaína, óleo de cravo, óleo de árvore de chá, cloridrato de lidocaína, cloridrato de dibucaína, cloridrato de tetracaína, tronotano, cloridrato de diclonina, cloridrato de pramoxina, diperodon, picrato de butambeno, sulfato de ciclo meticaína, cloridrato de ciclo meticaína, cloridrato de dimetisoquina, analgésicos opióides como morfina e seus derivados, e drogas psicoativas

30 incluindo drogas antidepressivas tricíclicas (TCAs).

Alguns exemplos de apropriados analgésicos que podem ser adicionados às composições da presente invenção de modo a prover alívio

de febre, dores que podem estar associados com o vírus, incluem, mas não são limitados a, acetaminofeno, ibuprofeno, aspirina, salicilamida, salicilato de trolamina, salicilato de metila, sais salicilato, ácido N,N-dimetil aspártico, ácido N,N-dimetil glutâmico, cloridrato de tripelenamina, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, e antipirina.

Alguns exemplos de apropriados anti-infecção e antibacterianos que também podem ser adicionados às composições da presente invenção de modo a inibir a disseminação de infecção que pode estar associada com o vírus, incluem brometo de benzalcônio, cloreto de benzalcônio, cloridrato de clorhexidina, triclosan, ácido sórbico, cloreto de benzetônio, cloreto de metil benzetônio, álcool, cloreto de cetil piridínio, cloro xilenol, hexa clorofeno.

Exemplos de antifungos tópicos que podem ser adicionados às composições da presente invenção de modo a controlar crescimento de fungos que pode estar associado com o herpes simplex, incluem, mas não são limitados a, haloprogina, ciclopirox, flucitosina, miconazol, econazol, clotrimazol, oxiconazol, sulconazol, metronidazol, itraconzaol, cetoconazol, butaconzaol, terconazol, nistatina, povidona – iodo, tolnaftato, cloridrato de terbinafina, micatina, nistatina, anforericina B, griseofulvina, ácido benzóico, ácido salicílico, óxido mercúrico, resorcinol, triacetina, ácido undecilênico e seus sais de cálcio, cobre e zinco.

Exemplos

As seguintes preparações e exemplos são dados para permitir que aqueles versados na técnica entendam mais claramente e pratiquem a presente invenção. Eles não devem ser considerados como limitantes do escopo da invenção, mas meramente como sendo ilustrativos e representativos da mesma.

Exemplo 1

Ensaio de HSV-1

Células Vero (ATCC CCL-81) são pré-crescidas em placas de cultura de tecido de 96 cavidades usando meio Eagle modificado Dulbecco (DMEM) suplementado com soro fetal bovino termo – inativado 10%

(FBS), L-glutamina, penicilina e streptomomicina.

A cada réplica da cultura de células são adicionados 50 µL da solução artigo teste e 50 µL de suspensão de vírus (ATCC VR-260). A multiplicidade de infecção usada é cerca de 0,05 unidade de formação de placa (PFU) por célula. Células controles contendo meio sozinho, controles infectados com vírus contendo meio e vírus, controles de citotoxicidade de fármaco contendo meio e cada concentração de fármaco, controles de reagentes contendo somente meio de cultura (sem células), e os controles colorimétricos de artigo teste contendo o artigo teste e meio (sem células) são corridos simultaneamente com as amostras testes. As placas são incubadas a 37°C em uma atmosfera umedecida contendo 5% de CO₂ até CPE (efeito citopático) máximo ser observado nas culturas de controle de vírus não-tratadas (Dia 5).

Inibição de CPE é determinada por um procedimento de tomada de corante (MTS) (Promega's Cell Titer Aqueous One Solution). Este processo mede viabilidade de célula e é baseado na redução de MTS baseado – tetrazólio por enzimas mitocondriais de células hospedeiras viáveis para MTS formazan. MTS (10 µL) é adicionado a cada uma das cavidades de placa. As placas são incubadas a 37°C por 4 horas. A cor púrpura do MTS formazan é então medida espectrofotometricamente em 490/650 nm. O valor de densidade ótica (OD) de cada cultura é uma função da quantidade de formazan produzida, que é proporcional ao número de células viáveis.

A porcentagem de redução de CPE (efeito citopático) das cavidades infectadas com vírus (eficácia antiviral) foi medida e calculada, seguindo o que uma IC₅₀ (concentração inibidora na qual o extrato provê 50% de redução de CPE) foi então calculada.

O extrato de romã (*Punica granatum*) foi fabricado das partes aéreas e obtido de PhytoMyco Research Corporation (Greenville, NC). O extrato de chá verde (*Camellia sinensis*) foi obtido de LKT Labs Inc. (St. Paul, MN).

Extratos da presente invenção quando testados como descrito acima mostraram redução de replicação viral como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1

Extrato	IC ₅₀ μg/mL
Extrato de chá verde	72,4
Extrato de romã	86,5
Chá verde + Romã (1:1)	52,2

Como mostrado na Tabela 1, extratos da presente invenção testados separadamente exibiram moderada atividade de replicação anti-herpes. Entretanto, combinação de extratos da presente invenção resultou em uma inesperada maior redução sinérgica de CPE.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para o tratamento de uma lesão viral compreendendo administração ao sujeito em necessidade de tal tratamento, de uma composição compreendendo um extrato de romã e um extrato de chá verde.
- 5 2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a lesão viral é causada por herpes simplex.
3. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a lesão viral é herpes simples.
4. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a composição é administrada topicamente à lesão.
- 10 5. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a composição é administrada oralmente.
6. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a composição ainda compreende pelo menos um agente selecionado de um dos seguintes grupos: (i) um ingrediente ativo protetor de pele selecionado de alantóina, gel de hidróxido de alumínio, calamina, manteiga de cacau, óleo de fígado de bacalhau, farinha de aveia coloidal, dimeticona, glicerina, gordura dura, caulin, lanolina, óleo mineral, petrolatum, bicarbonato de sódio, amido tópico, petrolatum branco, acetato de zinco, e/ou óxido de zinco, e (ii) um
- 15 ingrediente analgésico externo, anestésico ou antiprurítico selecionado de benzocaína, picrato de butamabeno, dibucaína, cloridrato de dibucaína, cloridrato de dimetiosquina, cloridrato de diclonina, lidocaína, cloridrato de lidocaína, cloridrato de pramoxina, tetracaína, cloridrato de tetracaína, álcool benzílico, cânfora, metacresol canforado, alcatrão de junípero, mentol, fenol,
- 20 fenolato de sódio resorcinol, cloridrato de tripelenamina, aspirina, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, e/ou cloridrato de difenidramina.
7. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a composição ainda compreende pelo menos um outro agente selecionado do grupo consistindo em agentes antimicrobianos, outros agentes antivirais, agentes
- 25 antifungos, antioxidantes, agentes tamponantes, filtros solares, agentes cosméticos, fragrâncias, lubrificantes, umectantes, agentes secantes, e agentes espessantes.
- 30

8. Processo para o tratamento de um sintoma associado com infecção viral em um sujeito em necessidade de tal tratamento, compreendendo administração ao sujeito de uma composição compreendendo um extrato de romã e um extrato de chá verde.

5 9. Processo de acordo com a reivindicação 8, em que a lesão viral é causada por herpes simplex.

10 10. Processo de acordo com a reivindicação 8, em que o sintoma é selecionado do grupo consistindo em febre, dores musculares, glândulas intumescidas, mal-estar, coceira, inflamação, irritação, dor, inchaço e queimação.

11. Processo de acordo com a reivindicação 8, em que a composição é administrada topicamente à lesão.

12. Processo de acordo com a reivindicação 8, em que a composição é administrada oralmente.

15 13. Processo de acordo com a reivindicação 8, em que a composição ainda compreende pelo menos um agente selecionado de um dos seguintes grupos: (i) um ingrediente ativo protetor de pele selecionado de alantoína, gel de hidróxido de alumínio, calamina, manteiga de cacau, óleo de fígado de bacalhau, farinha de aveia coloidal, dimeticona, glicerina, gordura dura, caulin, lanolina, óleo mineral, petrolatum, bicarbonato de sódio, amido tópico, petrolatum branco, acetato de zinco, e/ou óxido de zinco, e (ii)
20 um ingrediente analgésico externo, anestésico ou antiprurítico selecionado de benzocaína, picrato de butamabeno, dibucaína, cloridrato de dibucaína, cloridrato de dimetiosquina, cloridrato de diclonina, lidocaína, cloridrato de lidocaína, cloridrato de pramoxina, tetracaína, cloridrato de tetracaína, álcool
25 benzílico, cânfora, metacresol canforado, alcatrão de junípero, mentol, fenol, fenolato de sódio resorcinol, cloridrato de tripelenamina, aspirina, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, e/ou cloridrato de difenidramina.

30 14. Processo de acordo com a reivindicação 8, em que a composição ainda compreende pelo menos um outro agente selecionado do grupo consistindo em agentes antimicrobiais, outros agentes antivirais, agentes antifungos, antioxidantes, agentes tamponantes, filtros solares, agentes

cosméticos, fragrâncias, lubrificantes, umectantes, agentes secantes, e agentes espessantes.

15. Processo para controle de crescimento e replicação viral resultantes de vírus herpes simplex compreendendo administração ao sujeito em necessidade de tal tratamento, de uma composição compreendendo um extrato de romã e um extrato de chá verde.

16. Processo de acordo com a reivindicação 15, em que a lesão viral é causada por herpes simplex.

17. Processo de acordo com a reivindicação 15, em que a composição é administrada topicamente.

18. Processo de acordo com a reivindicação 15, em que a composição é administrada oralmente.

19. Processo de acordo com a reivindicação 15, em que a composição ainda compreende pelo menos um agente selecionado de um ou mais dos seguintes grupos: (i) um ingrediente ativo protetor de pele selecionado de alantoína, gel de hidróxido de alumínio, calamina, manteiga de cacau, óleo de fígado de bacalhau, farinha de aveia coloidal, dimeticona, glicerina, gordura dura, caulín, lanolina, óleo mineral, petrolatum, bicarbonato de sódio, amido tópico, petrolatum branco, acetato de zinco, e/ou óxido de zinco, e (ii) um ingrediente analgésico externo, anestésico ou antiprurítico selecionado de benzocaína, picrato de butamabeno, dibucaína, cloridrato de dibucaína, cloridrato de dimetiosquina, cloridrato de diclonina, lidocaína, cloridrato de lidocaína, cloridrato de pramoxina, tetracaína, cloridrato de tetracaína, álcool benzílico, cânfora, metacresol canforado, alcatrão de junípero, mentol, fenol, fenolato de sódio resorcinol, cloridrato de tripelenamina, aspirina, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, e/ou cloridrato de difenidramina.

20. Processo de acordo com a reivindicação 15, em que a composição ainda compreende pelo menos um outro agente selecionado do grupo consistindo em agentes antimicrobianos, outros agentes antivirais, agentes antifungos, agentes antioxidantes, agentes tamponantes, filtros solares, agentes cosméticos, fragrâncias, lubrificantes, umectantes, agentes secantes, e agentes espessantes.

RESUMO

Patente de Invenção: **"USO DE EXTRATOS PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS VIRAIS"**.

5 A presente invenção refere-se a extratos de plantas e composições contendo tais extratos de plantas no tratamento de distúrbios virais, incluindo mas não limitado ao tratamento de lesões virais resultantes de vírus tais como vírus herpes simplex.