

(11) Número de Publicação: **PT 1395271 E**

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

A61K 36/35 (2006.01) **A61K 36/185** (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01) **A61K 36/00** (2006.01)
A61K 36/18 (2006.01) **A61K 36/23** (2006.01)
A61K 36/328 (2006.01) **A61K 36/38** (2006.01)
A61K 36/53 (2006.01) **A61K 36/82** (2006.01)
A61K 36/88 (2006.01) **A61K 36/8962**
(2006.01)
A61P 31/00 (2006.01) **A61P 31/12** (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(22) Data de pedido: **2002.05.22**

(30) Prioridade(s): **2001.05.23 IL 14331801**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.03.10**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.12.17**
057/2009

(73) Titular(es):

IZUN PHARMACEUTICAIS CORPORATION
ROCKEFELLER PLAZA CENTER, 7TH FLOOR,
AVENUE OF THE AMERICAS 1230, NEW YORK
NY 10020 **US**

(72) Inventor(es):

WILLIAM Z. LEVINE **IL**
ARON J. SAFFER **IL**
MINA FARAN **IL**

(74) Mandatário:

JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES À BASE DE PLANTAS PARA O TRATAMENTO DE LESÕES DE MUCOSAS**

(57) Resumo:

Resumo

"Composições à base de plantas para o tratamento de lesões de mucosas"

A presente invenção disponibiliza composições terapêuticas compreendendo extractos das espécies de plantas *Echinacea purpurea* e *Sambucus nigra* e o(s) extracto(s) de pelo menos uma outra planta seleccionada a partir do grupo constituído por *Hypericum perforatum*, *Commiphora molmol* e *Centella asiatica*. As composições da invenção são de particular utilidade no tratamento de doenças inflamatórias de mucosas tanto de origem viral como não viral.

Descrição

"Composições à base de plantas para o tratamento de lesões de mucosas"

Campo da Invenção

A presente invenção diz respeito a composições à base de plantas úteis para o tratamento de lesões de mucosas. Apesar de se destinar principalmente para uso oral a composição também pode ser utilizada nas superfícies labiais, genitais e outras superfícies de mucosas, assim como na pele.

Antecedentes da Invenção

Historicamente o mundo vegetal tem sido a fonte mais importante de agentes medicinais para o tratamento das doenças humanas e animais e para utilização como agentes profilácticos para manter uma boa saúde. Contudo, durante pelo menos os últimos 150 anos, a medicina ocidental tem sido dominada por agentes químicos sintéticos e/ou altamente purificados.

Contudo, tem sido agora cada vez mais reconhecido que os extractos de plantas podem ser agentes altamente eficazes para a prevenção e para o tratamento de doenças. Isto é particularmente verdade, quando se considera a baixa toxicidade e a incidência muito reduzida de efeitos adversos associados aos medicamentos baseados em plantas, quando comparados com muitos fármacos sintéticos ou altamente purificados. Além disso, como a planta possui um grande número de princípios activos farmacêuticos os extractos obtidos a partir delas exercem as suas

actividades sobre uma variedade de processos fisiológicos, aumentando a gama do efeito terapêutico desejado.

Apesar das fontes de referência tradicionais da medicina à base de plantas fornecerem orientações valiosas para utilização segura e eficaz de extractos de plantas, a selecção apropriada e a combinação do material extraído é ainda um grande desafio para o desenvolvimento de novos medicamentos à base de plantas altamente eficazes. A escala deste desafio pode ser mais claramente apreciada, quando se constata que existem aproximadamente 750000 plantas que florescem na terra, apenas muito poucas foram estudadas cientificamente, quanto ao seu potencial valor terapêutico.

Doenças orais constituem um grupo diversificado de condições que são responsáveis por muito do sofrimento humano. Para além das doenças dos tecidos duros da cavidade oral (por ex. cáries dentárias) existem muitas condições patológicas que afectam a mucosa oral e tecidos periodontais. Este grupo inclui as condições habitualmente encontradas tais como a gengivite, a doença periodontal, ulceração aftosa de lesões e *Herpes simplex*, assim como manifestações orais de doenças vesiculares-bolhosas menos comuns, tais como penfigoide bolhoso, penfigos, eritema multiforme e líquen plano, assim como outras doenças autoimunitárias.

A importância de factores relacionados com o hospedeiro na patogénese de doenças tais como a doença periodontal tem sido cada vez mais reconhecida. Longe de serem um receptor passivo de agentes patogénicos libertados pelas bactérias da placa, sabe-se agora que os próprios tecidos (incluindo os factores bioquímicos e imunológicos aí contidos) contribuem activamente para a iniciação da doença e para a sua progressão. Um grupo de factores hospedeiros que receberam recentemente alguma atenção em relação à patogénese da doença periodontal é o grupo

constituído por várias enzimas que destroem o tecido e que remodelam o tecido. De particular interesse é o grande grupo das metaloproteínases de matriz (Page, R. C. (1999) J. Periodontal. Res. 34: 331-339). É agora considerado como certo, que são de particular importância para o desenvolvimento e progressão da doença periodontal, determinadas metaloproteínases tais como as metaloproteínases de matriz 1-9.

Apesar de terem sido utilizados muitos agentes farmacêuticos no tratamento de lesões em mucosas, muitos destes têm sido relativamente ineficazes, enquanto que outros (em particular, os regimes sistémicos) encontram-se associados a efeitos adversos inaceitáveis. Existe por isso a necessidade de novos modos de tratamento eficazes e seguros para muitas das doenças das mucosas anteriormente mencionadas. Existe uma necessidade particular de um tratamento tópico seguro e eficaz.

É objectivo da presente invenção responder à necessidade anteriormente mencionada disponibilizando composições à base de plantas para o tratamento de doenças das mucosas.

É outro objectivo da invenção disponibilizar composições anti-virais à base de plantas para serem utilizadas no tratamento de lesões orais e genitais.

É ainda um outro objectivo da invenção disponibilizar composições para o tratamento de doenças em mucosas que possuam uma eficácia mais elevada e uma actuação mais rápida do que as composições anteriormente conhecidas no estado da técnica.

É ainda um outro objectivo da invenção disponibilizar composições que possuem uma toxicidade mais baixa e incidência de efeitos adversos do que composições farmacêuticas para o tratamento de doenças de mucosas que foram anteriormente descritas no estado da técnica.

Outros objectivos e vantagens da presente invenção tornar-se-ão visíveis à medida que a memória descritiva avança.

Sumário da invenção

Foi agora surpreendentemente verificado que determinadas composições compreendendo combinações particulares de extractos de plantas que são altamente eficazes no tratamento de determinadas lesões de mucosas, particularmente aquelas da mucosa oral, anal e genital, assim como o tratamento de determinadas lesões da pele. Deverá ser salientado que inesperadamente se constatou que as composições, medicamentos e métodos de tratamento da presente invenção que será agora revelada, descrita e exemplificada provocaram uma melhoria dramática em dois parâmetros críticos significativos associados com as lesões da mucosa e da pele que com elas são tratadas. Primeiro, verificou-se que surpreendentemente as ditas composições, medicamentos e métodos de tratamento conduzem a uma resolução inesperadamente rápida das lesões da mucosa e da pele que estão a ser tratadas. Em segundo lugar, verificou-se também surpreendentemente que as composições, medicamentos e métodos de tratamento da presente invenção provocam uma redução dramática na dor associada às lesões da mucosa e da pele que com eles são tratados.

A presente invenção disponibiliza uma composição terapêutica compreendendo extractos da espécie da planta *Echinacea purpurea* e *Sambucus nigra* conjuntamente com um extracto da espécie da planta *Centella asiatica*.

Numa concretização preferida da invenção a composição terapêutica imediatamente anterior é destinada ao tratamento de doenças da mucosa oral. Numa concretização mais preferida da invenção, a dita composição terapêutica

destina-se a ser utilizada no tratamento de uma doença da mucosa oral seleccionada a partir do grupo constituído por doença periodontal, gengivite, ulceração aftosa, trauma mecânico, trauma térmico, líquen plano, penfigoide bolhoso, penfigo vulgar, dermatite herpetiforme, queilite angular, e herpes recorrente.

Numa outra concretização preferida, a composição terapêutica acima é destinada à utilização no tratamento de lesões da pele. Numa concretização preferida da invenção, a dita composição terapêutica é destinada à utilização no tratamento do trauma dérmico. Numa outra concretização preferida, a composição terapêutica destina-se à utilização no tratamento de mordeduras de insectos e outras irritações superficiais locais.

Numa outra concretização preferida da invenção, a composição terapêutica acima é destinada à utilização no tratamento de lesões anais. Numa concretização da invenção mais preferida a dita composição terapêutica é destinada para a utilização no tratamento de lesões anais associadas com uma doença seleccionada a partir do grupo constituído por fissuras anais, hemorróidas e irritação não específica.

Enquanto que não se pretende que o mecanismo de acção da composição terapêutica para tratar doenças de mucosas que é aqui revelado imediatamente acima esteja associado a qualquer mecanismo farmacológico ou patofisiológico, ou mecanismos, é considerado que a dita composição exerce pelo menos alguns dos seus efeitos desejados inibindo uma ou várias enzimas metaloproteinases (MMP) que se encontram presentes na mucosa oral e nos tecidos periodontais, e/ou através do aumento da produção de colagénio em ou próximo do local da mucosa ao qual a dita composição é aplicada. Em particular é considerado que as composições terapêuticas podem exercer pelo menos alguns dos seus efeitos desejados, através da inibição específica de determinadas enzimas

específicas do grupo MMP. Mais especificamente é considerado que as composições terapêuticas da presente invenção são inibidores específicos de sub-classes MMP 1-9, ainda mais especificamente das sub-classes 1,2,8 e 9.

Assim, a invenção encontra-se também dirigida para uma composição terapêutica compreendendo extractos das espécies de plantas *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* e *Centella asiatica* descritos acima para a inibição de uma ou várias metaloproteinases da matriz.

Deverá ser salientado que se pretende que o termo "inibição de uma ou várias metaloproteinases da matriz", como utilizado imediatamente acima signifique a inibição da actividade destas enzimas nos seus substractos.

Numa concretização preferida deste aspecto da invenção, uma ou várias das metaloproteinases de matriz a serem inibidas são seleccionadas a partir do grupo constituído pelas proteinases da matriz 1-9. Numa concretização mais preferida as ditas uma ou mais metaloproteinases da matriz são seleccionadas a partir do grupo constituído pelas metaloproteinases da matriz 1,2,8 e 9. Ainda mais preferencialmente, a metaloproteinase da matriz a ser inibida é a metaloproteinase 2 da matriz. Ainda numa outra concretização preferida deste aspecto da presente invenção, as composições terapêuticas que inibem a metaloproteinase da matriz descritas imediatamente acima são destinadas à utilização no tratamento de uma doença da mucosa oral seleccionada a partir do grupo constituído por doença periodontal e ulceração aftosa.

Numa outra concretização preferida da invenção, as composições terapêuticas acima mencionadas para tratar doenças dos tecidos das mucosas oral ou anal, assim como as composições terapêuticas anteriormente mencionadas para inibir as metaloproteinases da matriz compreendem ainda extractos de plantas seleccionadas a partir do grupo

constituído por *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camelia sinensis* e *Krameria triandra*.

Numa outra concretização preferida, a invenção também disponibiliza a utilização da combinação acima de extractos de planta na preparação de um medicamento para o tratamento de uma lesão da pele. Numa concretização preferida a lesão da pele a ser tratada é uma lesão provocada por um trauma dérmico. Numa outra concretização preferida a lesão da pele a ser tratada é uma mordedura de insecto.

Numa outra concretização preferida da invenção, a combinação de extractos de plantas acima mencionada é utilizada na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença da mucosa anal. Numa concretização da invenção, a dita doença da mucosa anal é seleccionada a partir do grupo constituído por fissuras anais, hemorróidas e irritação não específica.

Num outro aspecto a invenção disponibiliza o uso de uma combinação de extractos da espécie de planta *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* e *Centella asiatica* na preparação de um medicamento para inibir uma ou várias metaloproteinasas de matriz. Preferencialmente, as ditas proteinasas de matriz são seleccionadas a partir do grupo constituído pelas metaloproteinasas 1 a 9. Mais preferencialmente uma ou as várias metaloproteinasas a serem inibidas são seleccionadas a partir do grupo constituído por metaloproteinasas de matriz 1,2,8 e 9. Numa concretização preferida, o medicamento que inibe as metaloproteinasas acima referido é utilizado para tratar uma doença da mucosa oral seleccionado a partir do grupo constituído pela doença periodontal e ulceração aftosa.

Numa outra concretização preferida, a invenção é direccionada ao uso da combinação acima dos extractos de plantas numa combinação com outros extractos de plantas seleccionadas a partir do grupo constituído por *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligustrum porterii-osha*, *Gaultheria procunibens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis* e *Krameria triandra*, na preparação de medicamentos para o tratamento de uma doença dos tecidos de mucosas oral e/ou anal e na preparação de medicamentos para inibir uma ou as várias metaloproteinases de matriz acima mencionadas.

A combinação dos extractos é disponibilizada para a utilização como medicamento para o tratamento de doenças da mucosa oral. Enquanto que a dita combinação de extractos de plantas pode ser utilizada como um medicamento para o tratamento de muitas condições diferentes da mucosa oral, numa concretização preferida, a doença a ser tratada é seleccionada a partir do grupo constituído por doença periodontal, gengivite, ulceração aftosa, trauma mecânico, trauma térmico, líquen plano, penfigoide bolhoso, penfigo vulgaris, dermatite herpetiforme, queilite angular, e herpes recorrente. Numa outra concretização preferida, a combinação dos extractos de plantas é fornecida para ser utilizada como um medicamento para o tratamento de lesões da pele. Numa concretização preferida, as lesões da pele, são lesões provocadas por trauma dérmico. Numa outra concretização preferida as lesões da pele são mordeduras de insectos. Ainda numa outra concretização preferida, a combinação acima mencionada de extractos é fornecida para ser utilizada como um medicamento para o tratamento de doenças da mucosa anal. Enquanto a dita combinação de extractos de plantas pode ser utilizada como medicamento

para o tratamento de muitas diferentes doenças da mucosa anal, numa concretização preferida, a doença a ser tratada é seleccionada a partir do grupo constituído por fissuras anais, hemorróidas e irritação não específica.

Num outro aspecto, a combinação de extractos acima descrita é utilizada como medicamento para inibir uma ou várias metaloproteinases da matriz. Preferencialmente, uma ou várias metaloproteinases da matriz são seleccionadas a partir do grupo constituído pelas metaloproteinases de matriz 1 a 9. Mais preferencialmente, as ditas metaloproteinases são seleccionadas a partir do grupo constituído por metaloproteinases de matriz 1, 2, 8 e 9. Numa concretização preferida a combinação de extractos acima mencionada para inibir metaloproteinases é utilizada no tratamento de uma doença da mucosa oral seleccionada a partir do grupo constituído por doença periodontal e ulceração aftosa.

Ainda numa outra concretização da invenção os extractos de planta utilizados na combinação anteriormente mencionada de extractos são ainda suplementadas por extractos de plantas seleccionadas a partir do grupo constituído por *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camelia sinensis* e *Krameria triandra*.

Num outro aspecto, a presente invenção é direccionada para um método de inibir uma ou várias metaloproteinases de matriz em lesões da mucosa e/ou da pele de um sujeito que necessita de um tal tratamento, compreendendo a aplicação de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma mistura de extractos das espécies de plantas *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* e *Centella asiatica* nas ditas lesões da

mucosa e/ou da pele e tecido circundante. Preferencialmente, uma ou várias das metaloproteinasas de matriz 1,2,8 e 9 são seleccionadas a partir do grupo constituído por metaloproteinasas de matriz de 1 a 9. Mais preferencialmente, uma ou várias metaloproteinasas da matriz são seleccionadas a partir do grupo constituído por metaloproteinasas de matriz 1,2,8 e 9. Numa concretização preferida deste aspecto da invenção, a inibição anteriormente mencionada de uma ou várias metaloproteinasas da matriz é utilizada no tratamento da doença periodontal. Noutra concretização preferida, a inibição de uma ou de várias metaloproteinasas da matriz é utilizada no tratamento da ulceração aftosa.

Em cada um dos métodos acima descritos, a mistura de extractos de plantas utilizados podem ainda compreender extractos de plantas seleccionados a partir do grupo constituído por *Gotu kola*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis* e *Krameria triandra*.

Num outro aspecto, a presente invenção também compreende um método para inibir uma ou várias metaloproteinasas de matriz *in vitro*, compreendendo fazer contactar uma quantidade eficaz de uma mistura de extractos de plantas das espécies *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* e *Centella asiatica* com uma ou várias das ditas metaloproteinasas da matriz. Numa concretização deste aspecto da invenção uma ou mais metaloproteinasas a serem inibidas são seleccionadas a partir do grupo constituído por metaloproteinasas de matriz de 1 a 9. Numa outra concretização, uma ou várias das metaloproteinasas a serem

inibidas são seleccionadas a partir do grupo constituído por metaloproteinases 1,2,8 e 9.

Todas as características acima e outras características e vantagens da presente invenção serão melhor compreendidas a partir dos exemplos ilustrativos e não limitativos seguintes das suas concretizações preferidas.

Breve Descrição das Figuras

Fig.1 ilustra graficamente a redução da dor associada à úlcera a seguir ao tratamento com uma composição à base de plantas da invenção.

Fig.2 apresenta um zimograma típico de gelatina indicando os efeitos inibidores da composição da invenção na actividade de uma mistura de metaloproteinases de matriz.

Fig. 3 ilustra graficamente a redução da dor associada à mordedura de insectos e irritação após o tratamento com uma composição à base de plantas da invenção.

Descrição Detalhada das Concretizações Preferidas

As composições e medicamentos da presente invenção encontram-se baseadas na mistura de extractos de plantas. É de salientar que o termo "extracto", é aqui utilizado para incluir todos os muitos tipos de preparações contendo alguns ou todos os princípios activos encontrados em plantas relevantes. Assim, os extractos podem ser produzidos por técnicas de extracção a frio utilizando uma variedade de diferentes solventes de extracção incluindo, mas não limitados a, água, solventes gordos (tais como azeite), e solventes alcoólicos (por ex. 70% de etanol). As

técnicas de extracção a frio são habitualmente aplicadas a partes moles das plantas, tais como folhas e flores, ou em casos em que os componentes activos desejados da planta são lábeis ao calor. Alternativamente, os solventes anteriormente mencionados podem ser utilizados para produzir extractos das plantas desejadas, através de uma técnica de extracção a quente, em que os ditos solventes são aquecidos até a uma temperatura elevada, encontrando-se o valor preciso da dita temperatura dependente das propriedades do solvente escolhido e mantido aquela temperatura durante o processo de extracção. Técnicas de extracção a quente são habitualmente aplicadas às partes mais duras e rijas da planta, tais como tronco, ramos lenhosos e raízes maiores. Nalguns casos é necessário realizar extracções sequenciais em mais do que um solvente, e a diferentes temperaturas. Procedimentos padrão para produzir extractos de plantas (incluindo extracção a quente, extracção a frio e outras técnicas) são descritas em muitas publicações incluindo "Medicinal plants: a field guide to the medicinal plants of the Land of Israel (em hebraico), autor: N. Krispil, Har Gillo, Israel, 1986" e "Making plant medicine, autor: R. Cech, pub. por Horizon Herbs, 2000".

De forma semelhante, as composições da invenção utilizadas para tratar as doenças da mucosa compreendem preferencialmente extractos de *Centella asiatica*, *Echinacea purpurea* e *Sambucus nigra* na gama seguinte de proporções em peso:

0,5-3: 0,5:3 :2 :15.

Mais preferencialmente estes extractos encontram-se presentes na gama de 1,5:1,5:7.

Para tratar um doente com uma composição terapêutica ou medicamento contendo uma mistura de extractos vegetais como aqui descrito acima é necessário administrar a dita

composição ou dito medicamento numa quantidade terapeuticamente eficaz, isto é, numa quantidade que irá fornecer uma concentração dos extractos vegetais no local de tratamento que é capaz de exercer o efeito terapêutico desejado. Verificou-se, em termos gerais que composições e medicamentos da presente invenção necessitam de ser administrados em quantidade tais que tipicamente, cada dose tópica contém entre 0,1 mg e 10 mg (peso seco) de cada extracto vegetal, dependendo os valores precisos da combinação em particular de extractos utilizados, e do modo de administração tópica. Assim, no caso da composição terapêutica da presente invenção que é utilizada no tratamento das lesões em mucosas, os pesos do material vegetal original utilizado para preparar um dispositivo para administração controlada (como descrito no Exemplo 2, abaixo) são:

<i>Centella asiatica</i>	1,6 mg
<i>Echinacea purpurea</i>	1,6 mg
<i>Sambucus nigra</i>	7,56 mg

No caso das composições e medicamentos destinados basicamente para uso tópico (tais como aqueles da presente invenção), é necessário administrar as ditas composições e medicamentos durante períodos de tempo que são suficientes para permitirem o contacto óptimo de quantidades terapeuticamente eficazes dos extractos vegetais com lesões a serem tratadas. Quando as composições e medicamentos são para ser administradas por incorporação num dispositivo de libertação controlada intra-oral (como descrito no Exemplo 2 abaixo), o dito dispositivo necessita de permanecer em contacto com a lesão a ser tratada durante um período entre 1 e 5 horas. Este tratamento pode ser repetido até 5 vezes

em cada dia, conforme necessário e de acordo com o determinado por um clínico competente.

Soluções para lavagem de boca contendo as composições e medicamentos da presente invenção deverão ser tomadas em quantidades entre 5 ml e 15 ml e deixadas permanecer em contacto com as lesões a serem tratadas durante períodos entre 30 segundos e um minuto. Este regime de tratamento pode ser repetido até 5 vezes por dia.

Losangos, pastilhas, rebuçados e outras formulações sólidas solúveis são para ser colocadas na boca, se possível em proximidade com as lesões a serem tratadas, e deixadas a dissolver à velocidade natural determinada pelos aditivos presentes nas ditas formulações.

As composições e medicamentos da presente invenção como revelados acima e exemplificado acima podem ser preparadas e administradas em várias formas diferentes.

Numa concretização preferida da invenção, medicamentos e composições são destinados a aplicação tópica no local da lesão da mucosa.

Numa concretização preferida da invenção, medicamentos e composições são destinados a aplicação tópica no local da lesão da mucosa. Formas farmacêuticas adequadas a aplicação tópica a superfícies de mucosas incluem unguentos, pastas, loções, cremes, soluções para lavagem de boca, losangos, rebuçados, pastilhas elásticas, soluções, geles e sprays. Assim, para além dos princípios activos, as composições da presente invenção podem também conter excipientes, tais como zinco, óxido de zinco, silicões, silicato de cálcio, hidróxido de alumínio, polietileno glicóis, gorduras de origem animal ou vegetal, óleos, ceras, gomas, amido e celulose ou derivados de celulose.

Noutras concretizações da invenção, composições para administração vaginal ou para administração anal podem ser preparadas misturando os componentes activos derivados das

plantas com veículos não tóxicos não irritantes, tal como cera de supositório, polietileno glicol, ou manteiga de cacau.

Numa concretização preferida da invenção, as composições e medicamentos são administrados através de um sistema de administração localizado que permite a libertação tópica dos constituintes activos das ditas composições e medicamentos. Qualquer dispositivo adequado de administração local pode ser utilizado para administrar composições e medicamentos da superfície da mucosa. Contudo, numa concretização particularmente preferida da invenção o dispositivo para administração local é um dispositivo para administração controlada, tal como o ilustrado abaixo no Exemplo 2.

São fornecidos os exemplos seguintes para fins ilustrativos e para explicar e descrever de forma mais detalhada a presente invenção. A presente invenção contudo não se encontra limitada às concretizações particulares reveladas nos exemplos.

Exemplo 1 (apenas para fins de referência)

Efeito da composição anti-viral na formação de placas virais *in vitro*

Método:

A composição anti-viral foi preparada como se segue: 2 ml de um extracto hidroalcoólico 1:1 de *Echinacea purpurea* foi misturado com 7,5 ml de um extracto hidroalcoólico 1:5 de *Sambucus nigra*, 8 ml de um extracto hidroalcoólico 1:4 de *Commiphora molmol*, 10 ml de uma preparação de um extracto hidroalcoólico 1:4 de *Uncaria tomentosa* e 20 ml de um extracto hidroalcoólico 1:10 de *Hypericum perforatum*. O termo “ um extracto hidroalcoólico 1:x” quando aqui

utilizado indica que 1 g de material vegetal foi extraído com x volumes de meio de extracção alcoólico. No caso de todos os extractos de planta utilizados no presente exemplo, o meio de extracção foi um "hidroálcool". Para os presentes fins, o termo "hidroálcool" é definido como uma solução aquosa de um álcool inferior. Preferencialmente o álcool inferior utilizado foi o etanol, que foi geralmente preparado como uma solução a 50%. Nalgumas preparações, o etanol foi preparado com uma diluição aquosa diferente na gama de 25-90% (v/v) no que respeita ao etanol. A proporção em peso de E. purpurea: S. nigra :C. molmol: U. tomentosa H: perforatum nesta mistura é 4:3:4:5:4. Os extractos alcoólicos acima mencionados foram adquiridos à Herbal Apothecary, Syston, Leicester, R.U. ou de Analit Extracts Ltd, M.P. Hefer 38100, Israel.

Discos de papel de filtro 3MM (Whatman Inc.) (5 mm diâmetro) foram impregnados numa solução das composições a serem testadas e colocadas num meio de cultura contendo agar semi-sólido que cobre uma monocamada de células BSC-1 (células de rim de macaco verde) infectadas com uma dose confluyente parcial de vírus de Herpes simplex tipo I (HSV-1), ou vírus de Herpes simplex tipo 2 (HSV-2). A seguir a 3-4 dias de incubação a 37°C, as células foram fixadas com formaldeído (solução aquosa a 20%) e coradas com violeta de cristal (solução 0,1% em ácido cítrico 1 M). A presença de uma cor branca na área central da cultura indicou danos tóxicos nas células cultivadas devido às composições anti-virais. Inibição da formação da placa viral indicou que a composição testada possui actividade anti-viral.

Aciclovir (ACG), um fármaco conhecido e habitualmente utilizado contra os vírus herpes foi incluído no ensaio como um controlo positivo.

Resultados:

Os resultados de um ensaio típico de uma placa são indicados abaixo.

Extracto	Toxicidade	Anti-HSV1	Anti-HSV2
Virosyn	0-10	2-11	3-11
Hiperição	5	4-7	3-12
Uncaria	0	0-8	7-8
Nota 1:	Virosyn é a composição vegetal descrita acima compreendendo os extractos das seguintes cinco espécies de plantas: <i>Echinacea purpurea</i> , <i>Hypericum perforatum</i> , <i>Commiphora molmol</i> , <i>Uncaria tomentosa</i> e <i>Sambucus nigra</i> .		
Nota 2:	Os resultados numéricos na tabela acima são os diâmetros das placas (em mm) após o tratamento das culturas de células com os discos impregnados com extractos. Cada experiência de inibição do vírus ou toxicidade celular foi efectuada em triplicado.		
Nota 3:	A toxicidade de cada extracto foi avaliada medindo o diâmetro da placa corada de azul no centro das culturas celulares que não receberam o vírus.		

Os resultados acima indicaram que a mistura de extractos vegetais possuía actividade anti-viral tanto para HSV1 e HSV2 com toxicidade mínima para as células cultivadas de mamíferos.

Exemplo 2Dispositivo para libertação tópica controlada das composições para a mucosa oral

Este exemplo demonstra a preparação de um dispositivo de administração controlada e incorporação neste dispositivo de uma mistura de extractos de planta contendo *Centella*, *Echinacea* e *Sambucus*.

O dispositivo de libertação controlada é constituído por uma mistura de carbomer (carbopol), hidróxipropilcelulose e estearato de magnésio misturado como descrito abaixo. O estearato de magnésio é utilizado como um revestimento protector para reduzir a solubilidade e grau de adesão do dispositivo.

O dispositivo é preparado como se segue:

1. A mistura de extractos de plantas é preparada misturando 6 ml de um extracto hidroalcoólico 1:4 de *Centella asiatica* com 1,5 ml de um extracto hidroalcoólico 1:1 de *Echinacea purpurea* e 35 ml de um extracto hidroalcoólico 1:5 de *Sambucus nigra*. A proporção em peso de *C. asiatica*: *E. purpurea*: *S. nigra* nesta mistura é de 15:15:70. Os extractos hidroalcoólicos de *Centella asiatica* e *Echinacea purpurea* foram adquiridos à Herbal Apothecary, Syston, Leicester, R.U., enquanto que o extracto hidroalcoólico de *Sambucus nigra* foi adquirido à Analit Extracts Ltd, M.P. Hefer 38100, Israel. É de salientar que os valores dos extractos acima mencionados da forma 1:x indicam que 1 g do material vegetal foi dissolvido em x litros de solvente. O termo "extracto hidroalcoólico" indica que o material vegetal foi extraído utilizando etanol a concentrações entre 25% e 50% em água.

2. A mistura de extractos de plantas é misturada com 2 g de sacarose e evaporação até à secura a 40°C. O resíduo é dissolvido em 2 ml de água, é adicionado mais um pequeno volume de água, e a solução é liofilizada de um dia para o outro.

3. Uma mistura do composto carbomer Carbopol® 934 P (B. F. Goodrich, Cleveland, OH, EUA) (2 g) e hidróxipropilcelulose

(tipo Klucel HF, Hercules BV, Rijswijk, Holanda) (1 g) é preparado esmagando os dois componentes.

4. Uma alíquota de 1 g da mistura de carbomer-hidróxipropil celulose (preparada no passo 3) é misturada conjuntamente com 100 mg de pó do extracto de planta liofilizado (preparado no passo 2).

5. Estearato de magnésio (grau farmacêutico obtido da Riedel-De-Haen, Alemanha) (1 g) é misturado mecanicamente com 2 g de mistura de carbomer-hidróxipropil celulose.

6. 14 mg da mistura estearato de magnésio-polímero (passo 5.) é colocada no fundo do pistão (13 mm de diâmetro fabricado por Perkin-Elmer, R.U.) de uma prensa mecânica (Spex Industries, Mutuchen, NJ, EUA) e coberta com 70 mg da mistura de extracto de planta-polímero (passo 4). Pressão (10 toneladas de força) é aplicada durante 30 segundos.

Para além dos princípios activos vegetais, vários aromas, excipientes e corantes podem ser adicionados de modo a modificar o gosto, consistência e cor da preparação.

O lado do dispositivo contendo os ingredientes vegetais (i.e o lado que não contém o estearato de magnésio) é aplicado directamente à superfície da mucosa contendo a lesão a ser tratada. Alternativamente, a superfície da mucosa pode ser pré-humedecida com água ou soro antes da aplicação do dispositivo. Após a aplicação, o dispositivo foi mantido no lugar com uma pressão suave durante aproximadamente 10 segundos. Após a libertação da pressão suave, o dispositivo adere ao tecido da mucosa durante um período até às cinco horas.

Dependendo da lesão da mucosa a ser tratada, o dispositivo contendo a mistura à base de plantas descrita acima pode ser utilizado várias vezes por dia (por ex. 3

vezes por dia) durante períodos ou entre dois dias e um mês.

Exemplo 3

Uso da composição à base de plantas da invenção para reduzir a dor associada a lesões da mucosa oral

Uma amostra conveniente aleatória de 57 doentes dentários que apresentam numa clínica dentária privada úlceras orais dolorosas de origem traumática ou aftosa foram tratados aplicando ao local afectado um dispositivo de libertação controlada contendo uma composição à base de plantas da invenção (como descrita no Exemplo 2 acima). O dispositivo foi deixado no local durante um período de 24 horas. A dor associada à úlcera experimentada pelos doentes foi registada e expressa numa escala visual análoga (S. Chrubasik et al. (2000) Am. J. Med. 109: 9-14), como descrito na Fig. 1. As correlações clínicas dos valores do índice de dor utilizadas nesta escala são os seguintes: 0=sem dor; 50= necessita de analgésico; 100= necessita de analgésico. O índice de dor mais elevado registado por um doente individual neste estudo era 90.

Pode ser verificado a partir destes resultados que os doentes experimentaram quase uma diminuição imediata da dor (com uma diminuição média maior do que 50%). Esta diminuição nos níveis de dor continuaram ao longo das 6 horas seguintes, conseguindo uma diminuição da dor média maior do que 70%. Os sintomas dolorosos não sofreram recidiva após a cessação do tratamento.

Exemplo 4

Efeito de uma composição à base de plantas da invenção na dimensão das lesões da mucosa

Operando como no estudo apresentado no Exemplo 3, o efeito da composição à base de plantas aqui utilizada para curar a ulceração oral experimentada pelos doentes foi determinado pela quantificação do tamanho da lesão utilizando um sistema de análise de imagem Scion. Resumidamente, as lesões foram fotografadas e digitalizadas utilizando uma câmara digital e Smartcard associado. Os ficheiros de imagem obtidos deste modo foram processados utilizando o pacote de software Photoshop (Adobe Systems Inc.) que corre num computador da Microsoft Windows ME num computador pessoal IBM-compatível. A periferia de cada lesão foi delineada e copiada para uma nova janela do software de imagem NIH (National Institutes of Health, Bethesda, MD), onde após inicialização a área da lesão foi calculada automaticamente.

Resultados de um estudo sequencial de 45 doentes com ulceração oral demonstra que o tratamento com a composição à base de plantas provocou uma diminuição média de 60% no tamanho da lesão ao longo de um período de 24-36 horas.

Exemplo 5

Actividade anti-colagenase de uma composição à base da invenção

Teste da anti-colagenase:

Procedimento:

A actividade da protease foi avaliada em zimogramas de gelatina. Geles de doze por cento de poliacrilamida (0,75

mm de espessura) foram vazados contendo 10% de gelatina como um substrato para as enzimas de colagenase que foram aplicadas aos geles sob condições não redutoras sem aquecimento. Os geles foram corridos impregnados em 200 ml de 2% de Triton X-100 em água destilada num agitador giratório (0,5 horas, 20°C), e incubados em tampão de desenvolvimento (50 mM Tris (pH 8,0), CaCl₂ 1 mM), a não ser que indicado de outro modo, durante 15 horas a 37°C. Os geles foram examinados após terem sido corados com azul de Coumassie. A actividade de protease aparece como bandas claras (indicativas da clivagem do substrato de gelatina) num fundo azul. Para estudos de inibição foi adicionado ao tampão de desenvolvimento inibidores específicos da protease (DFP (1 mM), EDTA (5 mM), BBI (1,0 mg/ml), fluoreto de fenilmetilsulfonilo (PMFS) (50 mM) ou tetraciclinas (0,1 e 0,25 mM) ou uma composição compreendendo uma mistura de *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* e *Centella asiatica* (preparada de acordo com o descrito no Exemplo 2, acima) depois da corrida mas antes de o gel ser incubado no dito tampão de desenvolvimento. No último caso, a composição à base de plantas foi adicionada ao tampão a uma concentração de um volume de composição para 50 volumes de tampão. Para determinar a actividade da protease como uma função do pH, as amostras foram corridas em zimogramas e posteriormente incubadas no tampão adequado (50 mM de tampão citrato fosfato (pH 5), 50 mM de tampão ADA (pH 6 e 7), Tris 50 mM (pH 8 e 9) ou 50 mM de CAPS (pH10)), contendo CaCl₂ 1 mM.

Resultados:

Os resultados preliminares demonstraram efeitos inibitórios fortes de baixas concentrações dos extractos vegetais num cocktail de proteases (contendo concentrações elevadas de

metaloproteinases de matriz 2, 3, 8 e 9). Estes resultados demonstraram um efeito inibidor directo de extractos vegetais em baixas dosagens em metaloproteinases comuns.

Os resultados representativos são apresentados no zimograma da gelatina representado na Fig. 2, em que as proteases activas são indicadas como bandas brancas num fundo escuro. Linha 1: 50 ng de metaloproteases activas são claramente detectáveis. Linha 2 demonstra uma inibição definitiva do mesmo cocktail de metaloprotease presente na linha 1 numa diluição 1/50 da composição à base de plantas anteriormente mencionada.

Exemplo 6

Tratamento *in vivo* de inflamação gengival utilizando uma composição à base de plantas da invenção: efeitos na actividade de MMP

Este estudo forma uma parte de um ensaio clínico de três partes, de amostra emparelhada controlada de dupla ocultação (dezasseis doentes) de utilização de uma composição à base de plantas da invenção para controlar inflamação gengival 1, 4 e 7 dias após colocação de um emplastro adesivo transmucosal contendo uma composição contendo *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* e *Centella asiatica* (preparada como descrito no Exemplo 2, acima). Nos sujeitos de controlo, foi utilizado um tratamento com placebo compreendendo um emplastro adesivo transmucosal contendo um corante alimentar.

Tecido gengival removido durante cirurgia periodontal foi imediatamente colocado sobre gelo e posteriormente congelado e armazenado a -80 graus C, antes de efectuar uma análise à actividade da metaloproteinase de matriz (MMP), como descrito acima no Exemplo 5. A amostra gengival foi

preparada para esta análise por homogeneização do tecido congelada em PBS e centrifugando a [10000gx10 min].

Os resultados preliminares obtidos (dados não apresentados) demonstraram que foram encontradas bandas nas áreas consistentes com MMP 2,9 que foram identificadas como proteases associadas à doença periodontal. Amostras de tecidos retiradas dos locais experimentais não apresentaram actividade da protease, indicando inibição completa pela composição à base de plantas da invenção.

Exemplo 7

Efeito *in vivo* de uma composição à base de plantas da invenção sobre uma irritação localizada a seguir a uma mordedura de insecto

Um sujeito que possui uma mordedura dolorosa de insecto na pele sobre o antebraço foi tratado durante um período de 24 horas com um emplastro adesivo compreendendo uma composição contendo *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* e *Centella asiatica* (preparada de acordo com o descrito no Exemplo 2, acima). A dor associada à mordedura de insecto experimentada pelo doente foi registada e expressa numa escala análoga visual, como representado na Fig. 3. As correlações dos valores do índice de dor utilizados nesta escala são os seguintes: 0=assintomático; 50= necessita de medicação; 100= desconforto localizado extremo. O índice mais elevado de dor registado reportado neste estudo era 38.

Pode ser verificado a partir destes resultados que foi obtido um alívio quase instantâneo da irritação localizada.

Formulações

As formulações seguintes compreendendo composições à base de plantas da invenção são fornecidas apenas para fins ilustrativos e exemplificativos e não se pretende que de algum modo limitem o âmbito da invenção. Assim, a concentração de princípio activo em cada formulação pode ser alterada sem remover a dita formulação do âmbito da invenção. De forma semelhante, outras formulações compreendendo as composições à base de plantas aqui reivindicadas que contêm diferentes veículos, diluentes, excipientes, corantes, aromas e outros adesivos ainda são para serem considerados como estando no âmbito da presente invenção.

O termo "princípio activo" utilizado nos seguintes quadros de formulação refere-se a qualquer combinação de extractos à base de plantas que se encontram no âmbito da invenção. A percentagem em peso do princípio activo é calculada em termos do peso seco da composição à base de plantas. Exemplos representativos de tais combinações são:

A) composição compreendendo *Echinacea purpurea*, *Hypericum perforatum*, *Commiphora molmol*, *Uncaria tomentosa* e *Sambucus nigra* numa proporção ponderal de 4:4:4:5:3 (para referência)

B) composição compreendendo *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* e *Centella asiatica* (numa proporção ponderal de 15:70:15).

Formulação 1

<u>Lavagem de boca</u>	
Ingrediente	% em peso
Princípio activo	0,15
Glicerina USP	10000

(continuação)

Ingrediente	% em peso
Etanol, prova-190 USP	7500
Aroma	0,040
Polióxido de etileno (20) monoestearato de sorbitano	0,200
Sacarina de sódio, N. P.	0,050
Ácido bórico USP	0,075
Verde FD&C (solução a 1%)	0,045
Água destilada	Equilibrante

Formulação 2

<u>Losangos</u>	
Ingrediente	% em peso
Princípio activo	0,25
Sorbitol	17,5
Manitol	17,5
Amido	13,6
Substituto do Açúcar	1,2
Aroma	11,7
Cor	0,1
Xarope de milho	Equilibrante

Formulação 3

<u>Pastilha Elástica</u>	
Ingrediente	% em peso
Princípio activo	0,25
Goma base (30 partes de Eastergum®, 45 partes de resina de Coumarone, 15 partes de latex anidro, 10 partes de cera de parafina)	30,00
Açúcar	50,00
Xarope de milho	18,00
Ácido cítrico	1,00
Aroma	equilibrante

Formulação 4

<u>Pasta de Dentes</u>	
Ingrediente	% em peso
Princípio activo	0,5
Sorbitol	33,00
Sacarina	0,46
Sílica	22,00
NaF	0,243
Glicerina	9,00
NaOH(50%)	0,20
Carbopol	0,20
Keltrol	0,60
TiO ₂	0,50
Sulfato de alquilo de sódio (solução a 28%)	4,00
PEG 6	3,00
Azul #1 de FD&C (solução a 1%)	0,05
Aroma	1,1
Água	Equilibrante

Enquanto que as concretizações específicas da invenção foram descritas com um objectivo ilustrativo deverá ser entendido que a invenção seja efectuada na prática por peritos no estado da técnica com muitas modificações, variações e adaptações.

Lisboa, 13 de Março de 2009

Reivindicações

1. Composição terapêutica compreendendo extractos da espécie da planta *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* e *Centella asiatica*.
2. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 1 para ser utilizada no tratamento de doenças da mucosa oral ou doenças da mucosa anal.
3. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 1, compreendendo ainda extractos de plantas seleccionados a partir do grupo constituído por *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis* e *Krameria triandra*.
4. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 2, em que a doença da mucosa oral a ser tratada é seleccionada a partir do grupo constituído por doença periodontal, gengivite, ulceração aftosa, trauma mecânico, trauma térmico, líquen plano, penfigoide bolhoso, penfigo vulgaris, dermatite herpetiforme, queilite angular, e herpes recorrente, ou em que a doença da mucosa anal a ser tratada é seleccionada a partir do grupo constituído por fissuras anais, hemorróidas e irritação não específica.
5. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 1 para a inibição de uma ou várias metaloproteinases de matriz.

6. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 5, em que uma ou várias metaloproteinasas de matriz a serem inibidas são seleccionadas a partir do grupo que consiste nas metaloproteinasas 1-9.

7. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 5 ou reivindicação 6 para ser utilizada no tratamento de uma doença da mucosa oral seleccionada a partir do grupo constituído por uma doença periodontal e ulceração aftosa.

8. Uso de uma combinação de extractos da espécie de planta *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* e *Centella asiatica* na preparação de um medicamento.

9. Uso de uma combinação de extractos de plantas de acordo com a reivindicação 8 para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças da mucosa oral ou para o tratamento da mucosa anal.

10. Uso de acordo com a reivindicação 9, em que a doença da mucosa oral a ser tratada é seleccionada a partir do grupo constituído pela doença periodontal, gengivite, ulceração aftosa, trauma mecânico, trauma térmico, líquen plano, penfigoide bolhoso, penfigo vulgaris, dermatite herpetiforme, queilite angular, e herpes recorrente, ou em que a doença da mucosa anal a ser tratada é seleccionada a partir do grupo constituído por fissuras anais, hemorróidas e irritação não específica.

11. Uso de acordo com a reivindicação 8 na preparação de um medicamento para a inibição de uma ou várias metaloproteinasas de matriz.

12. Uso de acordo com a reivindicação 11, em que uma ou várias metaloproteinasas de matriz a serem inibidas são seleccionadas a partir do grupo constituído por metaloproteinasas de matriz 1 a 9.

13. Uso de acordo com a reivindicação 11, ou reivindicação 12 para a preparação de um medicamento em que a inibição de uma ou várias metaloproteinasas é utilizada para tratar uma doença da mucosa oral seleccionada a partir do grupo constituído por doença periodontal e ulceração aftosa.

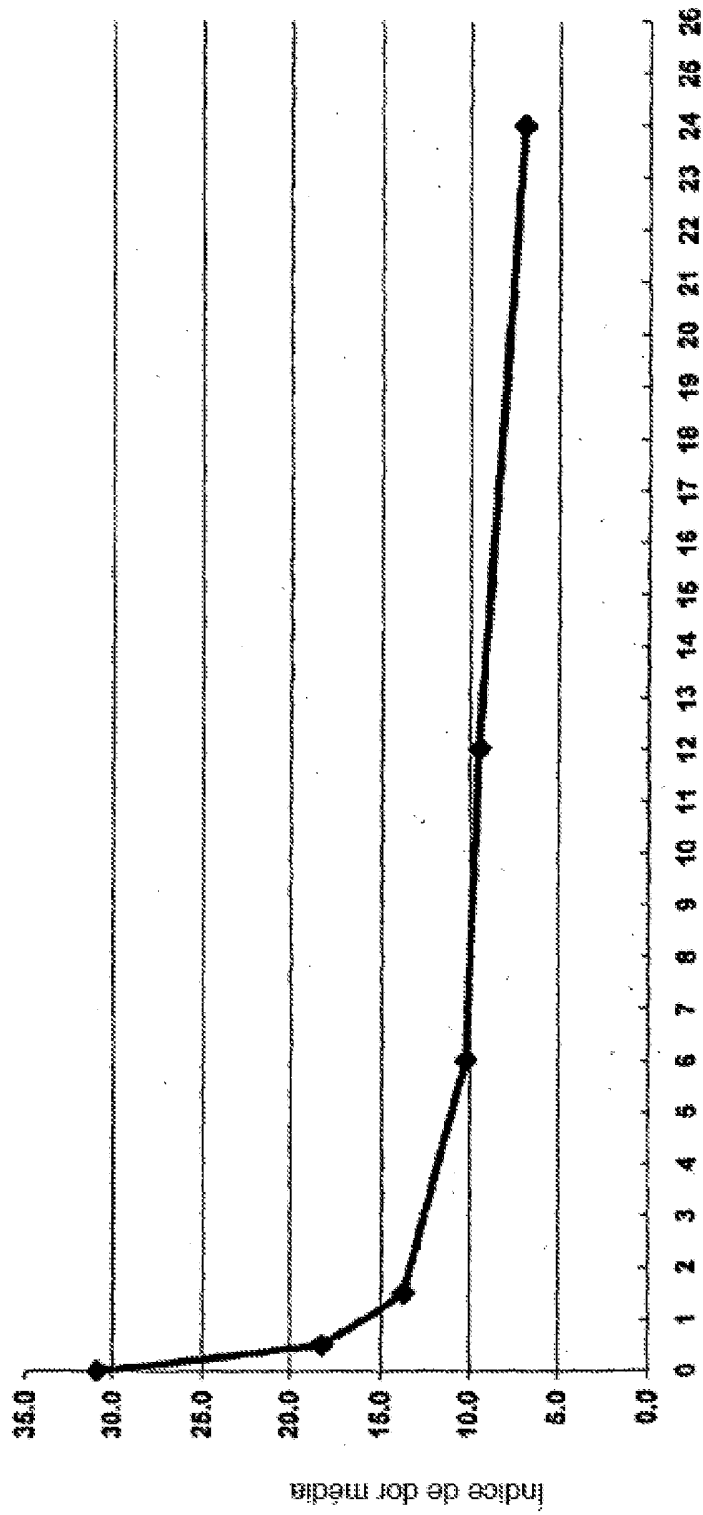
14. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 13, em que a combinação dos extractos de plantas é ainda suplementada com extractos de plantas seleccionadas a partir do grupo constituído por *Gotu kola*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camelia sinensis* e *Krameria triandra*.

15. Uso de uma mistura de extractos da espécie de planta *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* e *Centella asiatica* para a preparação de um medicamento para o tratamento de lesões de mucosas que é para ser aplicado às lesões de mucosas e ao tecido circundante de um sujeito com necessidade desse tratamento.

16. Processo para inibir uma ou várias metaloproteinasas de matriz *in vitro*, compreendendo fazer contactar uma quantidade eficaz de uma mistura de extractos da espécie de plantas *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* e *Centella asiatica* com uma ou várias das ditas metaloproteinasas de matriz.

17. Processo de acordo com a reivindicação 16, em que uma ou várias metaloproteinases de matriz a serem inibidas são seleccionadas a partir do grupo constituído por metaloproteinases de matriz 1 a 9.

Lisboa, 13 de Março de 2009



Horas após tratamento

Fig.1

1

2

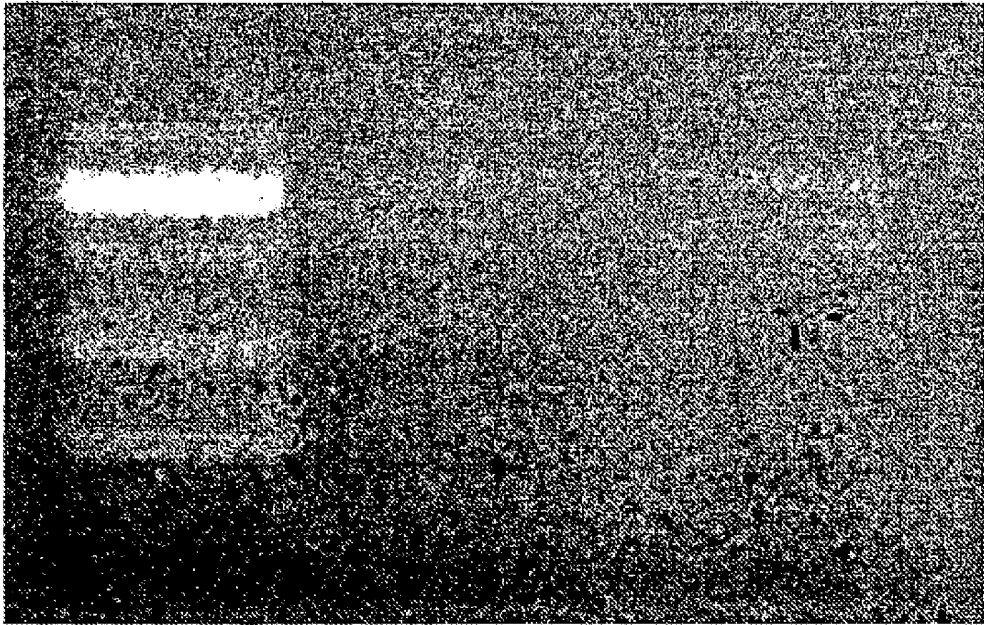
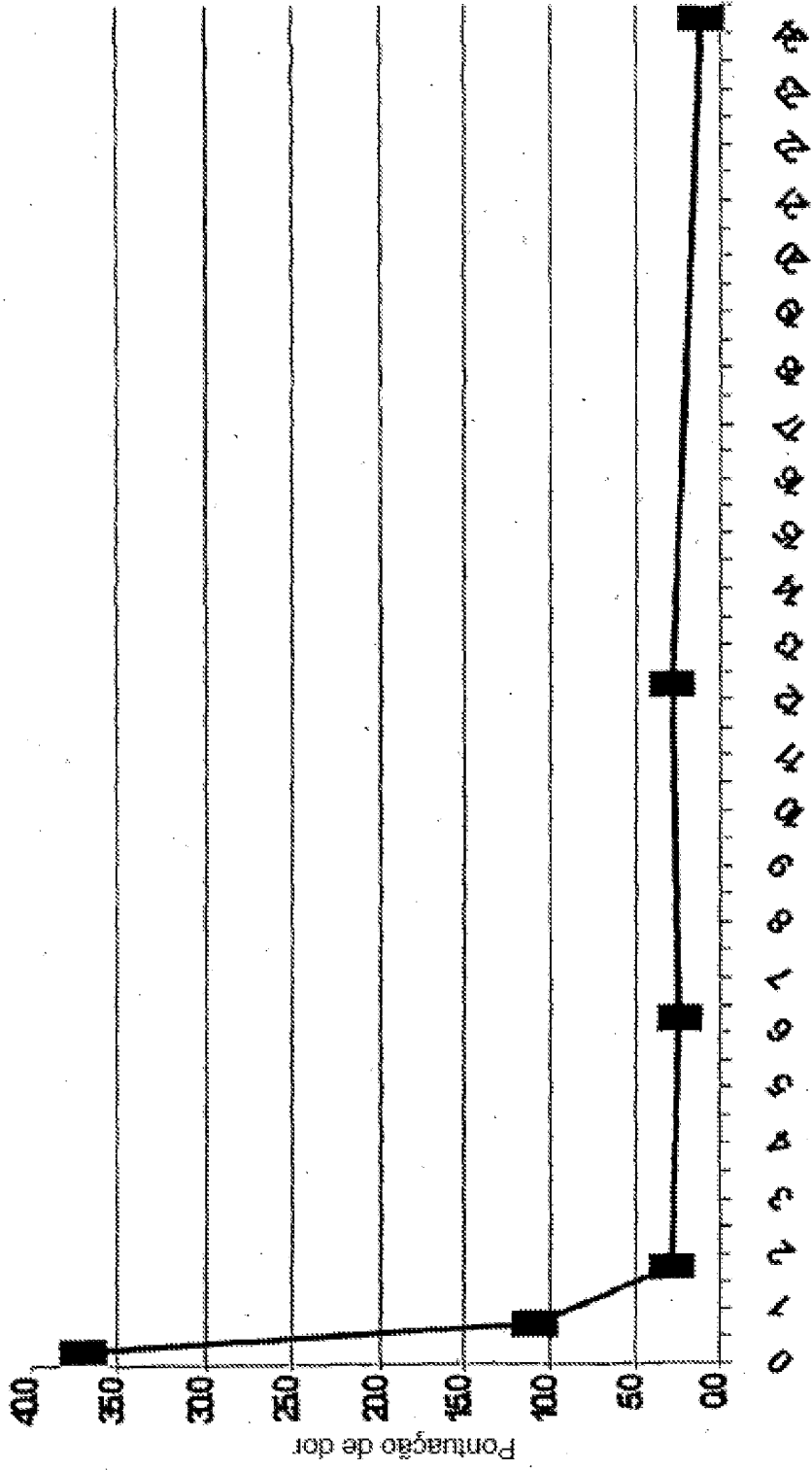


Fig. 2



Horas após tratamento

Fig. 3