

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

(21) **PI0620129-6 A2**

(22) Data de Depósito: 20/12/2006
(43) Data da Publicação: 01/11/2011
(RPI 2130)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/70
A61P 1/04

(54) Título: DROGA PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE GASTRITE OU ÚLCERA GÁSTRICA

(30) Prioridade Unionista: 20/12/2005 KR 10-20050126302, 14/12/2006 KR 10-20060128138, 14/12/2006 KR 10-20060128138, 20/12/2005 KR 10-20050126302

(73) Titular(es): SK Chemicals Co., Ltd.

(72) Inventor(es): Bong Cheol Kim, Chang-Kyun Han, Eun Jung Noh, Gi Uk Jang, Joo Hyon Kim, Se Jun Yun, Wie-Jong Kwak, Yong-Baik Cho

(74) Procurador(es): Bhering Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT KR2006005603 de 20/12/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/073096 de 28/06/2007

(57) Resumo: DROGA PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE GASTRITE OU ÚLCERA GÁSTRICA A presente invenção refere-se a um extrato de Momordicae semen eficaz na prevenção e tratamento de gastrite ou úlcera gástrica e saponina momordica 1 isolada a partir do mesmo. O extrato de Momordicae semen e a saponina momordica I isolada a partir do mesmo são eficazes na prevenção e tratamento de gastrite ou úlcera gástrica uma vez que evitam o dano da mucosa gástrica provocado por álcoois e inibem a secreção do ácido gástrico.



PI0620129-6

1/19

DROGA PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE GASTRITE OU ÚLCERA GÁSTRICA

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a um extrato de
5 *Momordicae semen* eficaz na prevenção e tratamento de
gastrite ou úlcera gástrica e saponina momordica I isolada
do mesmo.

TÉCNICA ANTERIOR

A camada da mucosa gástrica que protege o estômago
10 pode ser facilmente danificada por vários fatores. Fatores
típicos que incluem ácido gástrico, álcoois, drogas
antiinflamatórias não-esteroidais (NSAID) como aspirina,
bactérias como *Helicobacter pylori* [Suzuki. M. e S. Miura,
Nippon Rinsho, 15(12), 3154-3158, 1993], distúrbio de
15 microcirculação da mucosa gástrica e hipotensão provocada
por estresse [Tadaoki Mizuno, *Yokohama Med. Bull.*, 38(3,4),
87-97, 1987], etc. Quando a camada da mucosa é
danificada pelos fatores acima, ocorre inflamação, que é
acompanhada por dilatação, hemorragia e edema. Em casos
20 mais severos, esta camada pode levar a dano na submucosa e
na camada muscular, denominada úlcera gástrica. Além disso,
o duodeno que está em contato direto com o estômago pode
ter uma inflamação ou úlcera provocada por exposição a
fatores similares.

25 Para o tratamento da inflamação e úlcera do estômago e
do duodeno provocada por estes fatores, é essencial
desenvolver uma droga eficaz na inibição da secreção do
ácido gástrico, inibição da proliferação da *Helicobacter*
pylori, estimulação da secreção do muco, promoção da
30 regeneração das células epiteliais, combate à inflamação,
etc. Atualmente, os tratamentos mais típicos contra a
gastrite e úlcera gástrica são antagonistas H₂ e inibidores
da bomba de prótons, eficazes na inibição da secreção do
ácido gástrico. Estas drogas demonstram efeito clínico
35 superior [*J. Int. Med. Res.* 17(suppl.) 9A, 1989; *Meth.*
Find. Exp. Clin. Pharmacol. 11(suppl. 1) 87, 1989; *N. Eng.*

J. Med. 323: 1672, 1990]. Entretanto, estes inibidores de secreção de ácido gástrico têm uma desvantagem de recorrência da condição quando se suspende a administração das drogas [*Drug Intell. Clin. Pharm.* 21: 493, 1987, *Gut* 30: 449, 1989 *Yale J. Biol. Med.* 65: 649, 1992].

O meio de proteção da mucosa que promove a regeneração do tecido mucosal para assegurar proteção contra o re-ataque de fatores que induzem à gastrite para reduzir a recorrência da gastrite, é um componente importante no tratamento da gastrite. Atualmente, tais drogas como rebamipide, sofalcone, etc., estão disponíveis como protetores da mucosa gástrica. Entretanto, eles devem ser tomados em grande quantidade e por um longo período de tempo devido às ações bem lentas destas drogas, e assim há uma necessidade do desenvolvimento de drogas aperfeiçoadas.

Um dos métodos mais comumente utilizados na avaliação da eficiência do tratamento de gastrite utilizando um modelo animal é introduzir dano na mucosa gástrica com uso de drogas antiinflamatórias não-esteroidais (NSAID) ou etanol, e observar a taxa de recuperação. Através destes testes de modelo animal, vários extratos de ervas têm sido relatados como candidatos ao tratamento de gastrite. Em particular, o extrato de *Artemisia Sp.*, apresentando um efeito superior no tratamento de gastrite foi requerido como patente [Pedido de Patente Coreana N° 10-1995-0021957] e desenvolvido como droga comercial, denominada Stillen® por Dong-A Pharmaceutical.

O *Momordicae semen*, utilizado na presente invenção, é uma semente madura de *Momordica*, uma trepadeira perene que cresce amplamente no sul da China e Vietnam. Frutos colhidos entre setembro e novembro são cortados pela metade e as sementes são coletadas quando parcialmente secas. Ou, os frutos são colocados em jaras e as sementes são retiradas quando as cascas apodrecem. *Momordicae semen* é conhecida por possuir boa atividade antiinflamatória, e ser eficaz contra dores reumáticas, espasmo muscular, etc.

Atualmente, o extrato de *Momordicae semen* é conhecido por conter esterol, ácido oleanólico, ácido momórdico, etc.

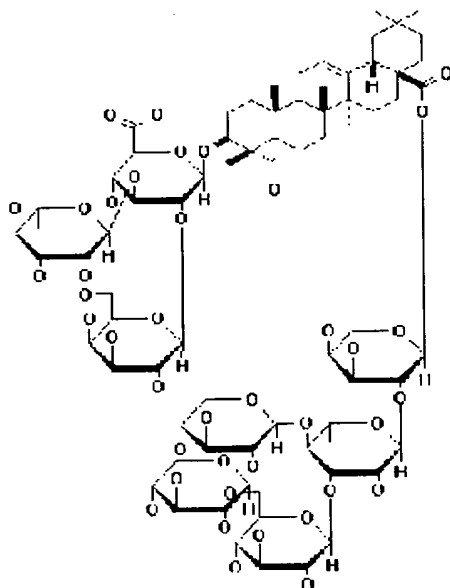
Os presentes inventores realizaram esforços intensos para desenvolver um tratamento para gastrite. Ao fazê-lo, eles descobriram que o extrato de *Momordicae semen* e a saponina momordica I, isolada a partir dele, reduzem os danos da mucosa gástrica induzida por diclofenaco e álcoois em ratos. Eles também descobriram que a administração do extrato de *Momordicae semen* e da saponina momordica reduz a acidez no estômago.

Conseqüentemente, um objeto da presente invenção é apresentar uma droga para a prevenção e tratamento de gastrite ou úlcera gástrica, compreendendo o extrato de *Momordicae semen* ou saponina momordica I como ingrediente ativo que é superior na proteção à mucosa gástrica e inibição do ácido gástrico.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma droga para prevenção e tratamento de gastrite ou úlcera gástrica compreendendo extrato de *Momordicae semen* como ingrediente ativo.

A presente invenção refere-se também a uma droga para a prevenção e tratamento de gastrite ou úlcera gástrica compreendendo saponina momordica I, que é representada pela seguinte fórmula (1), como ingrediente ativo.



Abaixo é fornecida uma descrição mais detalhada da presente invenção.

A presente invenção refere-se a uma droga compreendendo extrato de *Momordicae semen* e saponina momordica I, isolada da mesma, que são eficazes na prevenção e tratamento de gastrite ou úlcera gástrica com boa atividade de inibição contra o dano na mucosa gástrica provocado por álcoois e drogas antiinflamatórias não-esteroidais (NSAID), tais como diclofenaco e boa atividade de inibição contra a secreção de ácido gástrico.

O extrato de *Momordicae semen* da presente invenção, é obtido pela extração da erva *Momordicae semen* 3-10 equivalentes em peso de solução de água ou álcool, de acordo com o método comum utilizado para extrair ervas. Preferencialmente, o álcool é um álcool C₁-C₆, mais preferencialmente, metanol, etanol, butanol, etc.

O extrato de *Momordicae semen* é liofilizado para obter o extrato em forma de pó. Com boa atividade para a prevenção e tratamento dos danos da mucosa gástrica induzidos por diclofenaco e álcoois, espera-se que este extrato seja muito utilizado como droga na prevenção e tratamento de gastrite ou úlcera gástrica.

Além disso, a saponina momordica I da presente invenção, pode ser isolada de forma eficiente a partir do *Momordicae semen* pelo método comum utilizando solvente polar. Para o solvente polar, pode ser utilizada água destilada ou solução de álcool. Preferencialmente, o álcool é um álcool C₁-C₆, mais preferencialmente, metanol, etanol, butanol, etc.

Particularmente, a cromatografia de coluna pode ser realizada para obter saponina momordica I com melhor pureza. Mais especificamente, uma cromatografia de coluna é preparada utilizando resina de sílica octadecil sililada, etc. e um solvente adequado como solução aquosa de metanol 70% (v/v), etc. é utilizado para separar seletivamente a fração com alta concentração de saponina.

Com efeito superior na prevenção e tratamento dos danos de mucosa gástrica induzidos por álcool ou diclofenaco e bom efeito na prevenção da secreção de ácido gástrico, a saponina momordica I é uma boa candidata à droga para a prevenção e tratamento de gastrite ou úlcera gástrica.

O extrato de *Momordicae semen* ou saponina momordica I da presente invenção, é preparado em comprimido ou cápsula pelo método comum. No caso de comprimidos, um tendo atividade para a prevenção e tratamento de gastrite ou úlcera gástrica, pode ser preparado utilizando uma matriz compreendendo lactose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, etc., e um ingrediente ativo, ou o extrato de *Momordicae semen* ou saponina momordica I da presente invenção, em uma proporção de 2-10 para 1.

O ingrediente ativo pode ser utilizado isoladamente ou após mistura com um veículo aceitável farmacêuticamente, um agente de formação, um diluente para obter a formulação em forma de pó, grânulos, cápsulas, etc. A dosagem do extrato de *Momordicae semen* ou saponina momordica I, da presente invenção, pode variar, dependendo da taxa de absorção, peso do corpo, idade, sexo, condições físicas, dieta, tempo de administração, tipo de administração, gravidade da doença, e similares. Como regra geral, cerca de 0,1-10 mg por 1 kg de peso corporal é preferível para o extrato de *Momordicae semen* e cerca de 0,05-1 mg por 1 kg de peso corporal é preferível para a saponina momordica I. A droga, na forma de unidade de dosagem, pode ser administrada através de um plano de medicação customizado ou diversas vezes com intervalos predeterminados, em função da decisão de um especialista que monitora a administração ou a demanda do paciente.

MELHOR MODO DE REALIZAR A INVENÇÃO

As modalidades preferidas práticas e atuais da presente invenção são ilustrativas como mostrado nos seguintes exemplos. Entretanto, será reconhecido que

aqueles versados na técnica, em consideração desta revelação, podem fazer modificações e aperfeiçoamentos compreendidos no espírito e escopo da presente invenção.

EXEMPLO PREPARATIVO 1: Preparação do extrato de
5 ***Momordicae semen***

Para 1 kg (peso seco) de *Momordicae semen* adquirido no mercado de ervas foram acrescentados 5 L de solução de etanol aquoso a 50%. A extração foi realizada por 4 horas, enquanto mantém a temperatura em 80°C. Este procedimento
10 foi repetido duas vezes para obter o extrato herbal. O extrato foi filtrado e concentrado, sob pressão reduzida em 60°C, utilizando um evaporador giratório. Então, após remover totalmente o solvente em um forno a vácuo, obteve-se 21 g de extrato de etanol em forma de pó.

15 **EXEMPLO PREPARATIVO 2: Preparação de extrato contendo saponina momordica I**

1 kg (peso seco) de *Momordicae semen* adquirido no mercado de ervas, foi esmagado e acrescentados 5 L de solução aquosa de etanol a 10%. A extração foi realizada
20 por 3 horas em um banho de água mantida em 80°C. Este procedimento foi repetido duas vezes. O extrato foi filtrado e concentrado sob pressão reduzida a 60°C utilizando um evaporador giratório. Então, após remover completamente o solvente em um forno a vácuo, foram obtidos
25 35-45 g de extrato contendo saponina momordica I em forma de pó.

EXEMPLO PREPARATIVO 3: Preparação da fração de saponina momordica I

A saponina momordica I foi isolada efetivamente do
30 extrato preparado no Exemplo preparativo 2 através da precipitação utilizando solvente orgânico (acetona). 10 g de extrato preparado no Exemplo preparativo 2 foram dissolvidos em 100 mL de água purificada e 100 mL de acetona foram acrescentados para obter solução aquosa de
35 acetona a 50% (v/v). O precipitado foi filtrado e 400 mL de acetona foram ainda acrescentados ao filtrado para obter

uma solução aquosa de acetona a 80% (v/v). O precipitado recentemente formado foi separado utilizando um filtro de papel e seco.

EXEMPLO PREPARATIVO 4: Preparação da fração de saponina momordica I

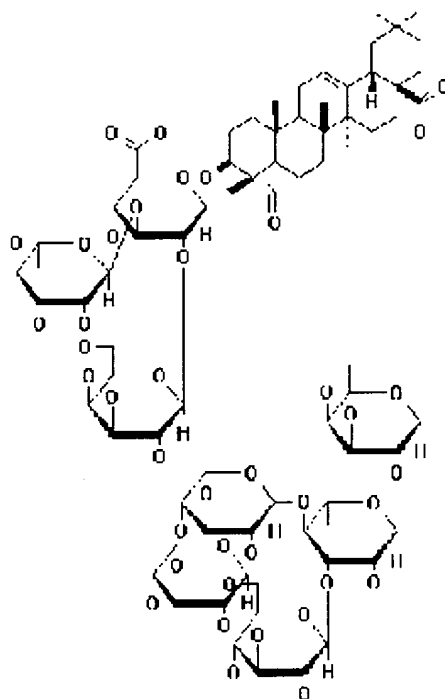
Uma cromatografia de coluna foi realizada no extrato preparado no Exemplo preparativo 2 ou na fração obtida na Exemplo preparativo 3 utilizando resina de sílica octadecil sililada (YMC*GEL ODS-A 12 nm, S-150 m). A quantidade de resina foi de 250 g, ou 25 vezes o peso do extrato ou da fração. Cada uma das soluções aquosas de metanol a 10% (v/v) e 40% (v/v), que tem de 2-3 vezes o volume de resina, foi fluída e então uma solução aquosa de metanol a 70% (v/v), que tem 2-3 vezes o volume de resina, foi fluída. A fração de eluição resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o solvente foi removido completamente em um forno a vácuo.

EXEMPLO PREPARATIVO 5: Isolamento de saponina momordica I

A saponina momordica I foi isolada da fração de solução aquosa de metanol a 70% (v/v) do Exemplo preparativo 4. A cromatografia líquida de alta performance foi realizada utilizando um solvente misto de acetonitrila e água (29:71, 0,1% de ácido trifluoracético). A eluição foi realizada em uma taxa de 9,5 mL/min e o pico de saponina foi tomado em cerca de 45 minutos. Esta fração foi concentrada sob pressão reduzida e o solvente foi completamente removido em um forno a vácuo. A coluna YMC J'Sphere ODS-H80 foi utilizada e a medição foi feita em 210 nm.

Dados de espectroscopia de massa e espectroscopia RMN foram comparados com aqueles apresentados na literatura [Iwamoto, Okabe, Yamauchi, Tanaka, Rokutani, Hara, Mihashi, Higuchi. Studies on the constituents of *Momordica cochinchinensis* Spreng. I. Isolation and characterization of the seed saponins, momordica saponin I and II. Chemical

& Pharmaceutical Bulletin 1985, 33(2):464-478]. Os dados coincidiram com aqueles da saponina momordica I (3-O-β-D-galactopiranosil(1→2)-[α-L-rhamnopiranosil(1→3)]-β-D-glucuronopiranosido-28-O-β-D-xilopiranosil(1→3)-β-D-glucopiranosil(1→3)-[β-D-xilopiranosil(1→4)]-α-L-rhamnopiranosil(1→2)-β-D-fucopiranosilgipsogenin), que são conhecidos como estando presentes na *Momordicae semen*.



(1)

Peso Molecular: 1673,77

Ponto de fusão: 241-244°C

Rotação Ótica: $[\alpha]_{19}^D = -14.8^\circ$ (C 0.7, MeOH:H₂O = 1:2)

Os teores de saponina saponin I no extrato ou fração dos Exemplos preparativos 2 a 4 são dados na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

Categoria	Exemplo preparativo 2	Exemplo preparativo 3	Exemplo preparativo 4
Teores de saponina momordica I (%)	7-14	13-25	40-50

EXEMPLO 1: Efeito protetor do extrato de *Momordicae*

semen contra danos no estômago induzidos por álcool

Um teste de modelo de ratos foi realizado utilizando 100% de etanol como fator de indução de dano ao estômago para avaliar o efeito protetor do extrato de *Momordicae semen* na mucosa gástrica. O extrato de *Momordicae semen* do Exemplo preparativo 1 foi dissolvido em solução aquosa de carboximetil celulose a 0,5% para 10 mg/mL e foi utilizado como droga de teste. Stillen (extrato de artemisia, Dong-A Pharmaceutical) e Mucosta (rebamipide, Korea Otsuka Pharmaceuticals) dissolvidos em solução aquosa de carboximetil celulose a 0,5% para 10 mg/mL foram utilizados como drogas de controle.

Ratos machos Sprague-Dawley, de sete semanas de idade, livres de patógenos específicos (SPF) foram adquiridos de Charles River. Após 1 semana de adaptação, ratos saudáveis com peso entre 220-225 g foram selecionados para o teste. Grupos de cinco ratos foram colocados em jejum por 18 horas com água potável à vontade. O extrato de *Momordicae semen* e as drogas de controle Stillen e Mucosta foram administrados em uma dosagem de 100 mg/kg. Após 1 hora, 1,5 mL de etanol a 100% foi administrado via oral. 6 horas após, os ratos foram anestesiados com éter e os estômagos foram retirados, de forma a avaliar o efeito da droga na prevenção do dano ao estômago. O estômago foi cortado, aberto ao longo da curvatura maior e observado a olho nu. O dano do estômago foi classificado em dilatação, congestão, hemorragia, inflamação e edema. A severidade do dano foi avaliada em pontos variando de 0 a 3.

Tabela 2

Dano da mucosa gástrica (índice de dano da mucosa gástrica)

Categoria	Dilatação	Hiperemia	Sangramento	Erosão	Edema	Total
Água	1.8 ± 0.2	1.6 ± 0.2	2.4 ± 0.4	1.8 ± 0.4	1.8 ± 0.4	9.4 ± 1.3
Stillen	1.8 ± 0.2	1.4 ± 0.2	1.0 ± 0.5	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.4	7.7 ± 1.2

Mucosta	1.3 ± 0.2	1.3 ± 0.4	1.5 ± 0.2	1.8 ± 0.2	1.3 ± 0.2	8.1 ± 0.8
Extrato de <i>Momordicae semen</i>	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.3	0.8 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.0 ± 0.3	6.4 ± 1.3

Como visto na Tabela 2, o extrato de *Momordicae semen* apresentou efeito superior na prevenção de dano da mucosa gástrica induzido pelo álcool.

EXEMPLO 2: Efeito protetor de saponina momordica I contra o dano do estômago induzido por álcool

Um modelo de teste em ratos foi realizado utilizando etanol a 100% como fator de indução de dano de estômago para avaliar o efeito protetor de saponina momordica da mucosa gástrica. A saponina momordica I isolada no Exemplo preparativo 5 foi dissolvida em solução aquosa de carboximetil celulose a 0,5% para 2 mg/mL e foi utilizada como droga de teste. Mucosta (rebamipide, Korea Otsuka Pharmaceuticals) dissolvida em solução aquosa de carboximetil celulose a 0,5% para 10 mg/mL foi utilizada como droga de controle.

Ratos machos Sprague-Dawley, de sete semanas de idade, livres de patógenos específicos (SPF) foram adquiridos de Charles River. Após 1 semana de adaptação, ratos saudáveis com peso entre 220-225 g foram selecionados para o teste. Grupos de cinco ratos foram colocados em jejum por 18 horas com água potável à vontade. A saponina momordica I foi administrada em uma dosagem de 20 mg/kg e a droga de controle, Mucosta, foi administrada em uma dosagem de 100 mg/kg. Após 30 minutos, 1,5 mL de etanol a 100% foi administrado via oral. 3 horas após, os ratos foram anestesiados com éter e os estômagos foram retirados de modo a avaliar os efeitos das drogas na prevenção de danos ao estômago. Os estômagos foram cortados e abertos ao longo da curvatura maior e foram observados a olho nu. Os danos ao estômago foram classificados em dilatação, congestão, hemorragia, inflamação e edema. A severidade do dano foi avaliada em pontos, variando de 0 a 3 (quanto mais alto o

ponto, mais severo o dano).

Tabela 3

Dano da mucosa gástrica (índice de dano à mucosa gástrica \pm desvio padrão)

Categoria	Dilatação	Hiperemia	Sangramento	Erosão	Edema	Total
Água	1.9 \pm 0.3	1.5 \pm 0.3	2.5 \pm 0.5	0.7 \pm 0.2	1.3 \pm 0.2	7.9 \pm 1.5
Mucosta	1.2 \pm 0.2	1.4 \pm 0.2	1.4 \pm 0.2	0.9 \pm 0.3	1.2 \pm 0.3	6.1 \pm 1.2
Saponina momordica I	1.1 \pm 0.2	0.9 \pm 0.3	0.9 \pm 0.2	0.5 \pm 0.1	1 \pm 0.3	4.4 \pm 1.1

5 Como visto na tabela 3, a saponina momordica apresentou efeitos superiores na prevenção de danos à mucosa gástrica induzidos por álcool.

EXEMPLO 3: Efeito cicatrizante do extrato de *Momordicae semen* no dano estomacal induzido por diclofenaco

10 Um modelo de teste em ratos foi realizado utilizando diclofenaco, uma droga antiinflamatória não-esteroidal representativa (NSAID) como fator de indução de dano no estômago para avaliar o efeito do extrato de *Momordica semen*, do Exemplo 1, para o tratamento de gastrite. O
 15 extrato de *Momordica semen* foi dissolvido em solução aquosa de carboximetil celulose a 0,5% para 10 mg/mL e foi utilizada como droga de teste. Stillen (extrato de artemísia, Dong-A Pharmaceuticals) e Mucosta (rebamipide, Korea Otsuka Pharmaceuticals), dissolvidos em solução
 20 aquosa de carboximetil celulose a 0,5% para 10 mg/mL foram utilizados como droga de controle.

Ratos machos Sprague-Dawley, de sete semanas de idade, livres de patógenos específicos (SPF) foram adquiridos de Charles River. Após 1 semana de adaptação, ratos saudáveis,
 25 com peso entre 220-225 g foram selecionados para o teste. Grupos de cinco ratos foram colocados para jejuar por 18 horas com água potável à vontade e foi administrado diclofenaco, via oral, na dosagem de 40 mg/kg. Após 6 horas da indução do dano estomacal, o extrato de *Momordicae semen*
 30 e as drogas de controle Stillen e Mucosta foram

administrados em uma dosagem de 100 mg/kg. 18 horas após, os ratos foram anestesiados com éter e os estômagos foram retirados de modo a avaliar os efeitos das drogas no tratamento de gastrite. Os estômagos foram cortados e abertos ao longo da curvatura maior e foram observados o olho nu. Os danos ao estômago foram classificados em dilatação, congestão, hemorragia, inflamação e edema. A severidade do dano foi avaliada em pontos, variando de 0 a 3.

Tabela 4

Dano da mucosa gástrica (Índice do Dano da mucosa gástrica)

Categoria	Dilatação	Hiperemia	Sangramento	Erosão	Edema	Total
Água	2.6 ± 0.2	2.4 ± 0.4	2.6 ± 0.2	2.6 ± 0.2	2.2 ± 0.2	12.4 ± 0.7
Stillen	1.0 ± 0.4	1.8 ± 0.2	1.4 ± 0.2	3.0 ± 0.0	2.6 ± 0.2	9.8 ± 0.5
Mucosta	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.4	1.2 ± 0.2	2.4 ± 0.2	2.2 ± 0.2	7.4 ± 0.7
Extrato de <i>Momordicae semen</i>	0.0 ± 0.0	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.4	3.6 ± 0.2

Como visto na tabela 4, o extrato de *Momordicae semen* do Exemplo preparativo 1 apresentou efeito superior no tratamento à mucosa gástrica danificada.

EXEMPLO 4: Efeito protetor do extrato de *Momordicae semen* contra o dano estomacal induzido por diclofenaco

Diferentemente do Exemplo 3, o diclofenaco e a droga teste foram administrados simultaneamente e o dano da mucosa gástrica foi observado 6 horas após. De forma a evitar a interação direta entre o diclofenaco e a droga teste, a droga teste foi administrada pelo abdômen. De forma similar ao Exemplo 3, o diclofenaco e a droga teste foram dissolvidos em solução aquosa de carboximetil celulose a 0,5% em 10 mg/mL.

Ratos machos Sprague-Dawley, de sete semanas de idade, livre de patógenos específicos (SPF), foram adquiridos de

Charles River. Após 1 semana de adaptação, ratos saudáveis com peso entre 220-225 g foram selecionados para o teste. Grupos de cinco ratos cada foram colocados para jejuar por 18 horas com água potável disponível livremente, e diclofenaco foi administrado via oral em uma dosagem de 40 mg/kg e, ao mesmo tempo, a droga teste, ou extrato de *Momordicae semen*, e as drogas de controle Stillen e Mucosta foram administrados via abdominal em uma dosagem de 100 mg/kg. 6 horas após, os ratos foram anestesiados com éter e os estômagos foram retirados, de modo a avaliar os efeitos das drogas no tratamento de gastrite. Os estômagos foram cortados e abertos ao longo da curva maior e foram observados a olho nu. O dano do estômago foi classificado em dilatação, congestão, hemorragia, inflamação e edema. A severidade do dano foi avaliado em pontos, variando de 0 a 3.

Tabela 5

Dano da mucosa gástrica (Índice de Dano da mucosa gástrica)

Categoria	Dilataçã o	Hiperemia	Sangra- mento	Erosão	Edema	Total
Água	2.2 ± 0.4	1.4 ± 0.2	2.4 ± 0.4	2.4 ± 0.4	2.0 ± 0.3	10.4 ± 1.4
Stillen	1.8 ± 0.5	0.8 ± 0.2	1.4 ± 0.2	1.8 ± 0.2	1.6 ± 0.2	7.4 ± 1.2
Mucosta	2.6 ± 0.2	2.2 ± 0.4	1.4 ± 0.5	2.4 ± 0.4	1.2 ± 0.2	9.8 ± 1.2
Extrato de <i>Momordicae semen</i>	1.6 ± 0.4	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.4	1.2 ± 0.2	1.4 ± 0.2	5.8 ± 1.4

Como visto na tabela 5, o extrato de *Momordicae semen* teve o efeito de tratar o dano da mucosa gástrica em acréscimo à capacidade de reduzir o dano da mucosa gástrica induzido por NSAIDs, quando administrado juntamente com NSAIDs tal como o diclofenaco.

EXEMPLO 5: Efeito protetor da saponina momordica I contra dano no estômago induzido por diclofenaco

O diclofenaco e a droga teste foram administrados

simultaneamente e o dano da mucosa gástrica foi observado 4 horas após. O diclofenaco foi dissolvido em solução aquosa de carboximetil celulose a 0,5% para 40 mg/mL e a droga teste foi preparada como no Exemplo 2.

5 Ratos machos Sprague-Dawley, de sete semanas de idade, livres de patógenos específicos (SPF) foram adquiridos de Charles River. Após 1 semana de adaptação, ratos saudáveis com peso entre 220-225 g foram selecionados para o teste. Grupos de cinco ratos foram colocados para jejuar por 18
10 horas com água potável à vontade e o diclofenaco foi administrado via oral em uma dosagem de 40 mg/kg, ao mesmo tempo, a droga teste, ou saponina momordica I, foi administrada via oral em uma dosagem de 20 mg/kg e a droga de controle, Mucosta, foi administrada, via oral, em uma
15 dosagem de 100 mg/kg. 4 horas após, os ratos foram anestesiados com éter e os estômagos foram retirados de modo a avaliar os efeitos das drogas na prevenção de gastrite. Os estômagos foram cortados e abertos ao longo da curvatura maior e foram observados a olho nu. Os danos ao
20 estômago foram classificados em dilatação, congestão, hemorragia, inflamação e edema. A severidade do dano foi avaliada em pontos, variando de 0 a 3 (quanto mais alto o ponto, mais severo o dano).

Tabela 6

25 Dano da mucosa gástrica (índice de dano à mucosa gástrica \pm desvio padrão)

Categoria	Dilatação	Hiperemia	Sangramento	Erosão	Edema	Total
Água	2 \pm 0.3	1.5 \pm 0.3	2.6 \pm 0.3	2.8 \pm 0.5	1.4 \pm 0.2	10.3 \pm 1.6
Mucosta	2.3 \pm 0.3	1.3 \pm 0.4	1.5 \pm 0.3	2.2 \pm 0.4	1.2 \pm 0.1	8.5 \pm 1.5
Saponina Momordica I	1.3 \pm 0.2	0.9 \pm 0.3	0.7 \pm 0.2	1.3 \pm 0.3	1 \pm 0.2	5.2 \pm 1.2

Como visto na tabela 6, a saponina momordica I teve a capacidade de reduzir o dano da mucosa gástrica provocado por NSAIDs como o diclofenaco.

EXEMPLO 6: Teste para inibição de secreção de ácido gástrico por saponina momordica I em ratos

Saponina momordica I foi administrada via oral em ratos Sprague-Dawley e a acidez no estômago foi medida de modo a avaliar o efeito da saponina momordica I na secreção de ácido gástrico. A saponina momordica I isolada no Exemplo preparativo 4 foi dissolvida em solução aquosa de carboximetil celulose a 0,5% em concentrações de 0,5, 1,5 and 4,5 mg/mL. Ratos machos Sprague-Dawley, de 7 semanas de idade, livres de patógenos específicos (SPF), foram adquiridos de Charles River. Após 1 semana de adaptação, ratos saudáveis com peso entre 220-225 g foram selecionados para o teste. Grupos de dois ratos foram colocados em jejum por 18 horas com água potável à vontade e a saponina momordica I foi administrada em dosagens de 5, 15 e 45 mg/kg. 1 hora após, os ratos foram anestesiados com éter. 0,5 mL do suco gástrico retirado do estômago e diluído 10 vezes com água destilada para obter uma amostra de 5 mL. O pH do suco gástrico diluído foi medido com um medidor de pH.

Tabela 7

Acidez no estômago dos ratos (pH \pm desvio padrão)

Veículo	Saponina momordica I		
	5 mg/kg	15 mg/kg	45 mg/kg
2.3 \pm 0.6	3.3 \pm 0.1	4.3 \pm 0.8	5.2 \pm 0.6

Como visto na tabela 7, a saponina momordica I reduziu efetivamente a acidez do suco gástrico e assim pode ser utilizado no tratamento de gastrite ou úlcera gástrica.

EXEMPLO 7: Teste de toxidez aguda para administração oral de extrato de *Momordicae semen* em ratos

O teste de toxidez aguda foi realizado como segue, utilizando ratos Sprague-Dawley, com idade de seis semanas, livres de patógenos específicos (SPF).

Para grupos de dois ratos, o extrato de *Momordicae semen* preparado no Exemplo preparativo 1 foi administrado, via oral, uma vez, em dosagem de 1 g/kg. Foram observados

sobrevivência, manifestações clínicas e mudança de peso corporal e foram realizadas análises bioquímica do soro e hematológica. Autópsias foram realizadas para observar anormalidades nos órgãos abdominal e torácico. Não
5 ocorreram manifestações clínicas perceptíveis ou morte. Além disso, não foi encontrada toxicidade na mudança de peso corporal, na análise de soro e hematológica e na autópsia. O extrato de *Momordicae semen* da presente invenção não demonstrou toxicidade em todos os ratos, até a
10 dosagem de 2.000 mg/kg e provou ser uma substância segura com uma dose letal de administração via oral mínima (LD₅₀) de 2.000 mg/kg ou superior.

EXEMPLO 8: Teste de toxidez aguda para administração via oral de saponina momordica I em ratos

15 O teste de toxidez agudo foi realizado como segue, utilizando ratos Sprague-Dawley, com idade de 6 semanas, livres de patógenos específicos (SPF).

Dois ratos para cada grupo, a saponina momordica I isolada no Exemplo preparativo 5 foi administrada, via
20 oral, uma vez na dosagem de 400 mg/kg. Foram observadas sobrevivência, manifestações clínicas e mudança de peso corporal e foram realizadas análises bioquímicas de soro e hematológicas. Foi realizada autópsia para observar anormalidades nos órgãos abdominal e torácico. Não foram
25 observadas manifestações clínicas perceptíveis ou morte. Além disso, não foi encontrada toxicidade na mudança de peso corporal, análise bioquímica de soro e hematológica e na autópsia. A saponina momordica I da presente invenção não demonstrou nenhuma toxicidade em todos os ratos em
30 dosagem até 400 mg/kg e a substância provou ser uma substância segura com uma dose letal de administração via oral mínima (LD₅₀) de 400 mg/kg ou superior.

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 1: Preparação do comprimido contendo extrato de *Momordicae semen*

35 O extrato de *Momordicae semen* da presente invenção foi preparado em comprimidos para administração, via oral,

através de granulação úmida e granulação seca.

COMPOSIÇÃO

Extrato de *Momordicae semen* (200 mg), ácido de sílica anidro leve (10 mg), estereato de magnésio (2 mg), celulose microcristalina (50 mg), glicolato de amido de sódio (25 mg), amido de milho (113 mg), etanol anidro (adequado).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 2: Preparação de comprimido contendo saponina momordica I

A saponina momordica I da presente invenção foi preparada em comprimido para administração via oral por granulação úmida e granulação seca.

COMPOSIÇÃO

Saponina momordica I (20 mg), ácido de sílica anidro leve (10 mg), estereato de magnésio (2 mg), celulose microcristalina (50 mg), glicolato de amido de sódio (25 mg), amido de milho (113 mg), etanol anidro (adequado).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 3: Preparação de pomada contendo extrato de *Momordicae semen*

O extrato de *Momordicae semen* da presente invenção foi preparado em pomada.

COMPOSIÇÃO

Extrato de *Momordicae semen* (5 g), palmitato de cetil (20 g), cetanol (40 g), álcool de estearila (40 g), miristato isopropílico (80 g), monoesterato sorbitano (20 g), polisorbato (60 g), propil *p*-hidróxi benzoato (1 g), metil *p*-hidróxi benzoato (1 g), ácido fosfórico e água purificada (adequada).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 4: Preparação de injeção contendo extrato de *Momordicae semen*

O extrato de *Momordicae semen* da presente invenção foi preparado em forma de injeção.

COMPOSIÇÃO

Extrato de *Momordicae semen* (100 mg), manitol (180 mg), difosfato sódico dibásico (25 mg), água para injeção (2974 mg).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 5: Preparação de agente

transdérnico contendo extrato de *Momordicae semen*

O extrato de *Momordicae semen* da presente invenção foi preparado em um agente transdérnico.

COMPOSIÇÃO 1

5 Extrato de *Momordicae semen* (0,4 g), poliacrilato de sódio (1,3 g), glicerina (3,6 g), hidróxido de alumínio (0,04 g), metilparabeno (0,2 g), água (14 g).

COMPOSIÇÃO 2

10 Extrato de *Momordicae semen* (0,8 g), propileno glicol (1,6 g), parafina líquida (0,8 g), miristato de isopropil (0,4 g), gelba 1430 (16,4 g).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 6: Preparação de agente transdérnico contendo saponina momordica I

15 A saponina momordica I da presente invenção foi preparada em um agente transdérnico.

COMPOSIÇÃO 1

Saponina momordica I (20 mg), poliacrilato de sódio (1,3 g), glicerina (3,6 g), hidróxido de alumínio (0,04 g), metilparabeno (0,2 g), água (14 g).

20 **COMPOSIÇÃO 2**

Saponina momordica I (40 mg), propileno glicol (1,6 g), parafina líquida (0,8 g), miristrato de isopropil (0,4 g), gel bar 1430 (16,4 g).

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

25 Como se torna aparente na descrição acima, o extrato de *Momordicae semen*, de acordo com a presente invenção e a saponina momordica I isolada a partir do mesmo são muito úteis para a prevenção e tratamento de gastrite ou úlcera gástrica por seu efeito superior na prevenção de danos à
30 mucosa gástrica induzida por álcoois e drogas antiinflamatórias não-esteroidais (NSAID) e também por inibir a secreção do ácido gástrico.

Aqueles versados na técnica reconhecerão que os conceitos e as modalidades específicas reveladas na
35 descrição acima podem ser prontamente utilizados como base para modificar ou projetar outras modalidades para atingir

os mesmos fins desta invenção. Aqueles versados na técnica também reconhecerão que modalidades equivalentes não se afastam do espírito e escopo da presente invenção, de acordo com as reivindicações anexas.

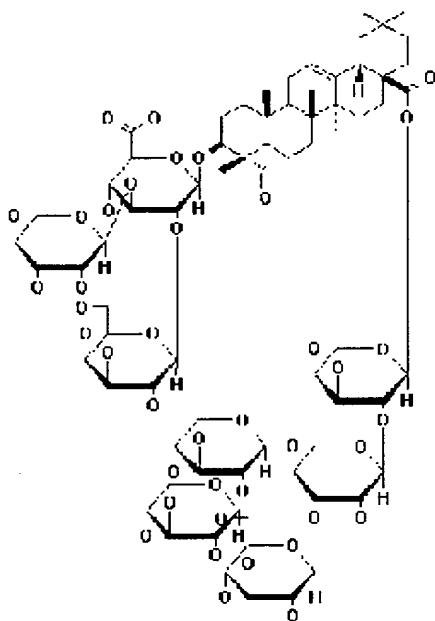
REIVINDICAÇÕES

1. Droga para prevenção e tratamento de gastrite ou úlcera gástrica, **caracterizada** por compreender um extrato de *Momordicae semen* como um ingrediente ativo.

5 2. Droga, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o extrato de *Momordicae semen* é obtido por extrair *Momordicae semen* com água ou solução alcoólica.

3. Droga, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizada** pelo fato de que o álcool é um álcool C₁-C₆.

10 4. Droga para prevenção e tratamento de gastrite ou úlcera gástrica, **caracterizada** por compreender a saponina momordica I representada pela seguinte fórmula (1),



25 como um ingrediente ativo.

5. Droga, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizada** por conter de 0,05-1 mg de saponina momordica I por 1 kg of peso do corpo.

R062 01 24-6

**DROGA PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE GASTRITE OU ÚLCERA
GÁSTRICA**

A presente invenção refere-se a um extrato de *Momordicae semen* eficaz na prevenção e tratamento de gastrite ou úlcera gástrica e saponina momordica I isolada a partir do mesmo. O
5 extrato de *Momordicae semen* e a saponina momordica I isolada a partir do mesmo são eficazes na prevenção e tratamento de gastrite ou úlcera gástrica uma vez que evitam o dano da mucosa gástrica provocado por álcoois e inibem a secreção do
10 ácido gástrico.