



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102020018643-4 A2



(22) Data do Depósito: 11/09/2020

(43) Data da Publicação Nacional: 22/03/2022

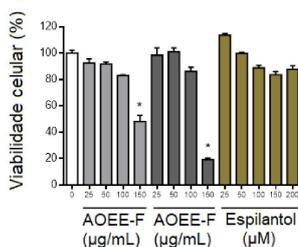
(54) **Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO EXTRATOS DE ACMELLA OLERACEA OU DE ESPILANTOL E USO DOS MESMOS

(51) **Int. Cl.:** A61K 36/28; A61P 29/00.

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL; HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA.

(72) **Inventor(es):** EDUARDO LUIS KONRATH; RENAN STEIN; MARKUS BERGER OLIVEIRA; PAULA TERRACIANO BARROS; WALTER ORLANDO BEYS DA SILVA.

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO EXTRATOS DE ACMELLA OLERACEA OU DE ESPILANTOL E USO DOS MESMOS. A presente invenção descreve formulações compreendendo extratos de partes aéreas, incluindo folhas e inflorescências de *Acmella oleracea*, planta medicinal de ocorrência na flora brasileira, conhecida como jambu, e com espilantol, que apresentam atividade anti-inflamatória significativa. A atividade farmacológica destas formulações foi comprovada a partir de resultados obtidos com ensaios biológicos realizados *in vitro* e pré-clínico com ratos sem aparente toxicidade. A relevância desta invenção consiste em apresentar um produto farmacológico feito a partir de uma planta brasileira que apresenta atividade antiinflamatória com mecanismo de ação misto, incluindo atividade inibitória sobre proteases inflamatórias como a quimase e efeito antioxidante.



## **Relatório Descritivo de Patente de Invenção**

### COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO EXTRATOS DE *ACMELLA OLERACEA* OU DE ESPILANTOL E USO DOS MESMOS

#### **Campo da Invenção**

**[001]** Este pedido de patente de invenção trata-se de formulações feitas com extratos de partes aéreas de *Acmella oleracea*, denominada como jambu, e com espilantol, que apresentam atividade anti-inflamatória significativa. A atividade farmacológica destas formulações foi comprovada a partir de resultados obtidos com ensaio biológicos realizados *in vitro* e pré-clínico com ratos sem aparente toxicidade. A relevância desta invenção consiste em apresentar produtos farmacológicos feitos a partir de uma planta de ocorrência no Brasil que apresenta atividade anti-inflamatória com mecanismo de ação multialvo, incluindo a inibição de proteases inflamatórias, com ênfase para a quimase. A presente invenção se situa nos campos da Farmácia e da Biologia.

#### **Antecedentes da Invenção**

**[002]** A inflamação é um processo fundamentalmente protetivo, ocasionado a partir de uma resposta não-específica e complexa em tecidos vascularizados com o objetivo de propiciar uma defesa a agentes infecciosos e nocivos (SOUZA, L.P. et al. Pharmacological strategies to resolve acute inflammation. Curr. Opin. Pharmacol. 2013, v. 13, p. 1-7). Tais sinais são decorrentes de alterações nos vasos sanguíneos, ocasionando um extravasamento de plasma para o tecido, seguido de infiltração celular (NATHAN, C. Points of control in inflammation. Nature 2002, v. 420, p. 19-26).

**[003]** O processo inflamatório é caracterizado principalmente pela infiltração de neutrófilos e macrófagos, associado a produção de quimiocinas e citocinas, tais como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6. A produção de mediadores inflamatórios e a adesão de neutrófilos aos vasos sanguíneos pode ocasionar seu recrutamento para o sítio inflamatório. Além disso, macrófagos e mastócitos são células que

produzem uma variedade de mediadores inflamatórios como citocinas, aminas vasoativas e eicosanoides.

**[004]** Além disso, a liberação dos grânulos dos mastócitos durante esse processo ocorre de acordo com o tipo de tecido sob influência da injúria, do receptor estimulado através de ligação de imunoglobulinas e do estímulo inflamatório. As proteases são um dos principais componentes liberados na degranulação de mastócitos, sendo classificadas como específicas (quimase, triptase e carboxipeptidase A3) e não-específicas (catepsinas lisossomais, renina, calicreína, metaloproteinases de matriz-MMP). Dentre elas, a quimase possui grande relevância na participação de reações no ambiente metabólico, podendo ser considerada como um marcador para monitoramento ou alvo farmacológico de terapias em certas condições patológicas (POWELL, P.C. Chymase uptake by cardiomyocytes results in myosin degradation in cardiac volume overload. *Heliyon*. 2019, v. 5, p.1-27).

**[005]** A atividade biológica da quimase está relacionada principalmente com o efeito sobre a angiotensina no tecido cardíaco. Também possui ações relacionadas com a inflamação, na liberação e estimulação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-18 e TGF- $\beta$ , promovendo a liberação de radicais livres, provocados pela atração de neutrófilos, monócitos, eosinófilos, linfócitos e basófilos (MIYAZAKI, M. et al. Pathological roles of angiotensin II produced by mast cell chymase and the effects of chymase inhibition in animal models. *Pharmacol. Ther.* 2006, v. 112, p. 668-676).

**[006]** Apesar de se constituir em um processo fisiológico de defesa, as respostas inflamatórias contínuas e não controladas contribuem para a patogênese de uma série de doenças, tais como asma, aterosclerose, doença de Alzheimer, neurodegeneração, câncer e diabetes (NATHAN, C.; DING, A. Nonresolving inflammation. *Cell* 2010, v. 140, p. 871-882). Além disso, afetam um número significativo de pessoas no mundo inteiro, trazendo um alto custo econômico para os sistemas de saúde e governo (JACOBS, P. et al.

Socioeconomic burden of immune-mediated inflammatory diseases focusing on work productivity and disability. *J Rheumatol. Suppl.* 2011, v. 88, p. 55-61).

**[007]** Dentre os agentes anti-inflamatórios comumente empregados na terapêutica, os mais comuns são os fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais, com efeito antipirético e analgésico, e que possuem efeito inibidor sobre a biossíntese de eicosanoides. Além destes, os fármacos glicocorticoides são empregados na supressão de doenças inflamatórias crônicas através de seu efeito agonista sobre os receptores glicocorticoides. Outra categoria são as moléculas com efeito inibitório sobre a síntese de citocinas pro-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e interleucina (IL-1) (KISHORE, N. et al. Human disorders associated with inflammation and the evolving role of natural products to overcome. *Eur. J. Med. Chem.* 2019, v. 179, p. 272-309).

**[008]** No entanto, os efeitos adversos provenientes destas categorias de fármacos podem limitar seu uso por grande parte da população, além de poucos serem efetivos para processos inflamatórios crônicos (WHITEHOUSE, M.W. Anti-inflammatory glucocorticoid drugs: reflections after 60 years. *Inflammopharmacol.* 2011, v. 19, p. 1–19). Os inibidores seletivos da enzima cicloxigenase-2 (COX-2), por exemplo, não produzem os efeitos gastrointestinais decorrentes da inibição da COX-1, porém seu uso em longo prazo pode levar a danos cardiovasculares provenientes do desequilíbrio entre a prostaciclina antitrombótica PGI<sub>2</sub> e o tromboxano (Tx)A<sub>2</sub>. Além disso, sendo as doenças inflamatórias caracterizadas como processos patológicos complexos e controlados por múltiplas rotas de sinalização, compostos capazes de atuarem em vários alvos simultaneamente são mais eficientes para seu tratamento, contribuindo com uma menor incidência de efeitos adversos e maior eficiência (KOEBERLE, A.; WERZ, O. Multi-target approach for natural products in inflammation. *Drug Discov. Today* 2014, v. 19, p. 1871-1882).

**[009]** Este cenário favorece o desenvolvimento de novas investigações com alvo para fármacos anti-inflamatórios, focando em compostos multialvos e que causem menor toxicidade sistêmica. Nesse sentido, os produtos naturais

despertam importante atenção devido ao fato de serem fontes de moléculas contendo estruturas privilegiadas do ponto de vista químico e que podem desempenhar atividades farmacológicas através de múltiplos mecanismos de ação (HARVEY, A.L. Natural products in drug discovery. Drug Discov. Today 2008, v. 13, p. 894–901).

**[010]** Segundo definições da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), planta medicinal é definida uma espécie vegetal, cultivada ou não, contendo substâncias que possam ser usadas para propósitos terapêuticos e que possa servir como fonte de fitofármacos e seus precursores para a síntese químico-farmacêutica ou mesmo medicamentos fitoterápicos. Atualmente, as plantas medicinais e suas preparações representam uma das alternativas entre as diversas fontes de insumos necessários para o bem-estar da população, tendo como principal vantagem o fato de ser, também, uma fonte renovável.

**[011]** A medicina popular é baseada em conhecimentos empíricos provenientes de diversos grupos étnicos presentes em determinado local. No Brasil, a diversidade destes grupos como povos indígenas, escravos e imigrantes resultaram em uma cultura rica e variada em relação à utilização de plantas. A grande biodiversidade existente no Brasil, cerca de 15 a 20% do total mundial (ANVISA), também reflete o imenso potencial e uso de plantas na medicina popular.

**[012]** Neste sentido, o conhecimento tradicional é importante na investigação de novos fármacos, além disso, investigações baseadas a partir de dados etnofarmacológicos resultam em um número muito maior de compostos ativos do que empregando o métodos aleatório.

**[013]** *Acmella oleracea* (*Spilanthes oleracea*; *Spilanthes acmella* var. *oleracea*) é uma espécie vegetal herbácea da família Asteraceae popularmente conhecida como jambu e amplamente distribuída na região norte do Brasil, presente nos biomas Amazônia e Mata Atlântica. A espécie é empregada na culinária em pratos típicos, porém também possui diferentes propriedades medicinais

descritas. O uso popular do jambu em preparações de uso caseiro como agente afrodisíaco, analgésico e para condições inflamatórias sugere um potencial emprego terapêutico em formulações para o tratamento de efeitos relacionados a doenças inflamatórias (PRACHAYASITTIKUL, S. et al. Bioactive metabolites from *Spilanthes acmella* Murr. Molec. 2009, v. 14, p. 850-867).

**[014]** A principal classe de metabólitos secundários descritos em *Acmella oleracea* são as N-alquilamidas, moléculas caracterizadas por conterem uma cadeia alifática poli-insaturada oriunda de ácidos graxos ligada a um grupamento amino, com baixo peso molecular. Dentre esses compostos encontra-se o espilantol, substância de característica pungente e responsável pela sensação de salivação e formigamento ocasionados após a ingestão da planta (PAULRAJ, J. et al. The genus *Spilanthes* Ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacological properties: a review. Adv. Pharmacol. Sci. 2013. v. 2013, p. 1-22).

**[015]** O espilantol é a N-alquilamida encontrada em maior quantidade em extratos vegetais e preparações desenvolvidas com o jambu, sendo também considerado o composto responsável pelas atividades biológicas descritas para a espécie. Estudos prévios em modelos pré-clínicos *in vitro* em macrófagos (células RAW 264.7) com frações do extrato de *Spilanthes acmella* e com espilantol demonstraram sua ação anti-inflamatória após estimulação com lipopolissacarídeo (LPS), pela inibição da produção de óxido nítrico (NO) e da expressão da COX-2 (WU, L.C. et al. Anti-inflammatory effect of spilanthol from *Spilanthes acmella* on murine macrophage by down-regulating LPS-induced inflammatory mediators. J. Agric. Food Chem. 2008, v. 56, p. 2341-2349).

**[016]** Em vista disso, esta invenção reporta pela primeira vez a atividade anti-inflamatória sistêmica de formulações contendo extratos etanólicos de *Acmella oleracea*, planta herbácea da família Asteraceae e presentes nos biomas brasileiros Amazônia e Mata Atlântica contendo um fitocomplexo de N-alquilamidas. As formulações feitas com os extratos de partes aéreas, incluindo folhas e inflorescências de *A. oleracea* e com o espilantol, objeto do atual pedido

de patente, reduziram significativamente o edema em pata de ratos previamente inoculadas com formalina 2%, além de importante atividade antioxidante e efeito inibitório sobre a protease inflamatória quimase e sobre a produção de óxido nítrico em células vasculares de músculo liso cultivadas em meio hiperglicêmico.

**[017]** Alguns documentos do estado da técnica descrevem composições a base de jambu, as quais não se assemelham com a invenção aqui proposta.

**[018]** No documento BR112018016965 (A1), *Composição e uso e uma Composição*, é descrita uma formulação para uso oral no qual os ativos incluem extrato de *Acmella oleracea* para a prevenção e/ou tratamento de inflamação e dor osteoarticular e danos às cartilagens. O primeiro diferencial do invento proposto é a indicação deste produto, que é específico para distúrbios inflamatórios relacionados apenas às articulações. Além disso, trata-se de uma formulação em associação com outros extratos e também com *N*-acetilglicosamina, esclarecendo que o potencial anti-inflamatório do jambu é insuficiente para atuar na prevenção e/ou reversão do desenvolvimento da patologia. A invenção aqui proposta faz uso das propriedades farmacológicas do fitocomplexo de *Acmella oleracea* ou de espilantol isolado, e com indicação genérica de efeito anti-inflamatório, associado a um mecanismo de ação estabelecido, com inibição da atividade de proteases inflamatórias, de liberação de óxido nítrico e efeito antioxidante.

**[019]** A tecnologia descrita em EP3417846 (A1), *Food and/or Nutraceutical Composition* propõe uma composição nutracêutica ou alimentar contendo um composto endocanabinoide e um composto ativo, sendo que este pode ser *Acmella oleracea* e/ou espilantol, incorporados em um complexo de micropartículas, na forma de lipossomos. O presente invento diferencia-se deste, pois aqui não há a incorporação dos extratos ou mesmo do espilantol em nanoemulsões ou micropartículas, e a presente composição não se relaciona a uso alimentar ou nutracêutico. Além disso, a atividade anti-inflamatória proposta no documento citado relaciona-se aos endocanabinoides presentes, ao passo que no presente pedido de invento a atividade relaciona-se às *N*-alquilamidas

presentes no fitocomplexo de *Acmella oleracea*, incluindo o espilantol.

**[020]** O documento W0201010394 (A2), *Local Pharmaceutical Compositions* se refere a uma composição farmacêutica no qual o ativo é um extrato hidroalcoólico obtido a partir de partes aéreas de *Spilanthes oleracea*. A dita composição pode ter diversas apresentações farmacêuticas, sendo elas comprimidos, pastilhas, gel, supositórios ou soluções com indicação para o tratamento de feridas, dor inflamatória, dor neuropática e dor nociceptiva. Fundamentalmente, a presente proposta de pedido de patente se refere a formulações produzidas a partir de extratos etanólicos e com ação anti-inflamatória sistêmica, enquanto que o invento citado menciona apenas composições com ação preferencialmente analgésica e de rápida ação local, incluindo via bucal, tópica e retal, sem a menção de atividade farmacológica produzida após administração por via oral. Tampouco há menção no documento descrito com relação ao mecanismo de ação para os extratos de *Spilanthes acmella*, presentemente detalhado na proposta de patente.

**[021]** Assim, do que se depreende da literatura pesquisada, não foram encontrados documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção, de forma que a solução aqui proposta possui novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

### **Sumário da Invenção**

**[022]** Dessa forma, a presente invenção difere do estado da técnica, compreendendo a utilização de extratos de *Acmella oleracea* contendo *N*-alquilamidas na forma de fitocomplexos e de espilantol puro em formulações, com usos, via de utilização e mecanismo de ação distintos dos mencionados no estado da técnica para administração sistêmica, tendo como alvo as desordens inflamatórias.

**[023]** Além disso, a invenção tem como objetivo resolver problemas constantes no estado da técnica a partir de uma composição farmacêutica compreendendo extratos de jambu e espilantol.

**[024]** Em um primeiro objeto, a presente invenção apresenta composições farmacêuticas que compreendem extratos obtidos das partes aéreas do jambu e espilantol, como substâncias responsáveis pela ação farmacológica.

**[025]** Em um segundo objeto, a presente invenção apresenta o uso de composições farmacêuticas, que compreendem extratos obtidos das partes aéreas do jambu e espilantol no preparo de um medicamento para o tratamento de processos inflamatórios e desordens relacionadas.

**[026]** Em um terceiro objeto, a presente invenção apresenta o uso de composições farmacêuticas, que compreendem extratos obtidos das partes aéreas do jambu e espilantol, por ter mecanismo de ação principal a inibição de proteases inflamatórias, como a quimase.

**[027]** Ainda, o conceito inventivo comum a todos os contextos de proteção reivindicados são as composições farmacêuticas contendo extratos obtidos das partes aéreas do jambu e espilantol.

**[028]** Esses e outros objetos da invenção serão imediatamente valorizados pelos versados na arte e pelas empresas com interesses no segmento, e serão descritos em detalhes suficientes para sua reprodução na descrição a seguir.

### **Breve Descrição das Figuras**

**[029]** Para obter uma total e completa visualização do objeto desta invenção, são apresentadas as figuras as quais se faz referências, conforme se segue:

**[030]** A Figura 1 mostra o efeito das formulações contendo os extratos de flores e folhas de *Acmella oleracea* (AOEE-F e AOEE-L) e espilantol sobre a viabilidade de VSMC após incubação durante o período de 24h na faixa de concentrações de 25-150 µg/mL e de 25-200 µM, respectivamente. A taxa de 100% de viabilidade é relativa ao controle, sem formulações.

**[031]** A Figura 2 mostra o efeito das formulações contendo (A) os extratos de folhas e de flores de *A. oleracea* (LE e FE) na concentração de 100 µg/mL sobre a atividade de proteases pró-inflamatórias e (B) do espilantol na concentração de 100 µM sobre a quimase. As formulações foram incubadas durante 20 min.

com as proteases quimase, quimiotripsina, tripsina, elastase, trombina e plasmina, na concentração de 100 nM. Valores relativos à atividade enzimática sem a presença das formulações.

**[032]** A Figura 3 mostra o efeito das formulações contendo (A) os extratos de *A. oleracea* (AOEE-F e AOEE-L) e (B) de espilantol sobre a inibição da atividade da enzima quimase em VSMC após incubação durante o período de 24 h com estímulo com meio hiperglicêmico. Valores relativos à atividade enzimática em meio hiperglicêmico sem a presença das formulações.

**[033]** A Figura 4 evidencia o efeito das formulações contendo os extratos de *A. oleracea* (AOEE-F e AOEE-L) e de espilantol sobre a inibição da expressão da enzima quimase em VSMC após estímulo com meio hiperglicêmico. A inibição sobre a atividade da enzima quimase foi quantificada por eletroforese pela técnica de Western Blot após o contato das formulações com as células A7r5 pelo período de 24 h.

**[034]** A Figura 5 demonstra o efeito das formulações contendo (A) os extratos de *A. oleracea* (AOEE-F e AOEE-L) e (B) de espilantol sobre os níveis da produção de nitritos e nitratos em VSMC após incubação durante o período de 24 h com estímulo com meio hiperglicêmico. Valores relativos à atividade em meio hiperglicêmico sem a presença das formulações.

**[035]** A Figura 6 mostra o efeito das formulações contendo (A) os extratos de *A. oleracea* (AOEE-F e AOEE-L) e (B) de espilantol sobre a produção do radical ânion superóxido em VSMC após incubação durante o período de 24 h com estímulo com meio hiperglicêmico. Valores relativos à atividade enzimática em meio hiperglicêmico sem a presença das formulações.

**[036]** A Figura 7 mostra o efeito das formulações contendo (A) os extratos de *A. oleracea* (AOEE-F e AOEE-L) e (B) de espilantol sobre a atividade da enzima catalase em VSMC após incubação durante o período de 24 h com estímulo com meio hiperglicêmico. Valores relativos à atividade enzimática em meio hiperglicêmico sem a presença das formulações.

**[037]** A Figura 8 apresenta o efeito da administração por via intraperitoneal

(i.p.) das formulações contendo os extratos de *A. oleracea* (A) AOEE-L, (B) AOEE-F e (C) de espilantol sobre a evolução do edema em pata de ratos Wistar 30 min antes da administração de formalina 2% por via intraplantar. O volume do edema nas patas foi mensurado com o uso de pletismômetro. Valores relativos ao edema na pata de ratos administrados apenas com a solução de formalina. O fármaco anti-inflamatório indometacina foi empregado como controle positivo dos experimentos.

**[038]** A Figura 9 evidencia o efeito da administração por via intraperitoneal (i.p.) das formulações contendo os extratos de *A. oleracea* (A) AOEE-L, (B) AOEE-F e (C) de espilantol sobre a produção de nitritos quantificados no plasma sanguíneo dos ratos. Valores relativos aos níveis de nitritos no plasma de ratos administrados apenas com a solução de formalina.

#### **Descrição Detalhada da Invenção**

**[039]** Neste contexto, considerando-se o panorama atual da patogênese das desordens inflamatórias, os efeitos adversos associados aos fármacos anti-inflamatórios disponíveis no mercado e a conseqüente busca constante por novos medicamentos com atividade anti-inflamatória, a expressiva gama de fármacos obtidos a partir de fontes naturais e o número significativo e crescente de trabalhos científicos apontando para propriedades terapêuticas dos compostos presentes em *Acmella oleracea*, isolados ou associados a outras substâncias, a presente invenção refere-se ao uso de composições contendo extratos de jambu e com espilantol isolado, para emprego na terapia anti-inflamatória associada a outras substâncias. As associações referidas compreendem o espilantol com outras *N*-alquilamidas do fitocomplexo ou preparações contendo extratos de *Acmella oleracea*. As composições descritas na presente invenção são caracterizadas por compreenderem formulações farmacêuticas sólidas, líquidas e semissólidas.

**[040]** Esta invenção descreve três diferentes formulações anti-inflamatórias de uso sistêmico compreendendo fitocomplexos de *N*-alquilamidas, incluindo

o espilantol, obtidas a partir de uma planta medicinal de ocorrência na flora brasileira.

**[041]** Em um primeiro objeto, a presente invenção apresenta composições farmacêuticas que compreendem extratos de jambu (*Acmella oleracea*) ou espilantol isolado.

**[042]** Em um segundo objeto, a presente invenção apresenta o uso de composições farmacêuticas, que compreendem espilantol e extratos de folhas ou inflorescências da planta *Acmella oleracea*, na preparação de um medicamento anti-inflamatório sistêmico.

**[043]** Em um terceiro objeto, a presente invenção apresenta o uso de composições farmacêuticas, que compreendem espilantol e extratos de folhas ou inflorescências da planta *Acmella oleracea*, com atividade anti-inflamatória e mecanismo de ação sobre a inibição de proteases inflamatórias, com ênfase para a enzima quimase.

**[044]** Em uma concretização, a presente invenção apresenta composições farmacêuticas que compreendem extrato de folhas e inflorescências do jambu, bem como espilantol puro.

**[045]** Em uma concretização, a presente invenção apresenta composições farmacêuticas que compreendem extrato de folhas e inflorescências do jambu e um veículo farmacêuticamente aceitável.

**[046]** A presente invenção compreende o uso em formulações anti-inflamatórias sistêmicas, podendo ser associadas a doenças que promovam distúrbios inflamatórios, tais como osteoartrite, diabetes, doenças do sistema cardiovascular, neuropatias, doenças pulmonares, esclerose múltipla e câncer.

**[047]** Em uma concretização, o espilantol descrito na presente invenção é obtido através de isolamento a partir de um extrato de *Acmella oleracea*. Particularmente, a metodologia de isolamento desta molécula é proposta por Prachayasittikul et al. (2009) e, por esse motivo, não será detalhada na presente invenção (PRACHAYASITTIKUL, S. et al. Bioactive Metabolites from *Spilanthes*

*acmella* Murr. *Molecules* 2009, v.14, p. 850-867).

**[048]** O termo “composição” compreende um produto contendo substâncias especificadas em quantidades ou proporções pré-determinadas.

**[049]** O termo “composição farmacêutica” compreende a um produto contendo uma ou mais substâncias ativas e pelo menos um excipiente farmacêutico aceitável, farmacologicamente inerte, sendo este líquido, sólido ou semissólido. Neste documento, o termo “composição farmacêutica” compreende a “formulação farmacêutica”.

**[050]** As formulações farmacêuticas da presente invenção são administradas preferentemente por via parenteral (por exemplo, intravenosa, intraperitoneal, intratecal, intravertebral, subcutânea, cutânea ou intramuscular). Em algumas situações, as vias oral, traqueal, broquial, intranasal, pulmonar ou transdérmica podem ser empregadas.

**[051]** A administração das formulações farmacêuticas da presente invenção pode ser sistêmica ou local.

### **Exemplos - Concretizações**

**[052]** Os exemplos aqui mostrados têm o intuito somente de exemplificar uma das inúmeras maneiras de se realizar a invenção, contudo sem limitar o escopo da mesma.

**[053]** Os inventores realizaram experimentos de cunho biológico e farmacológico visando avaliar, de forma comparativa, as propriedades anti-inflamatórias de extratos de folhas e de inflorescências de *Acmella oleracea*, juntamente com o composto isolado espilantol, frente a A7r5, uma linhagem de células vasculares de músculo liso (VSMC) e em ratos. O estudo inicialmente demonstrou que os extratos possuem atividade inibitória sobre as proteases inflamatórias, e que a presença de *N*-alquilamidas parece ser responsável por esse efeito. Ambos os extratos resultaram em uma inibição próxima a 40% para a enzima quimase na concentração de 100 µg/mL, enquanto que o espilantol na concentração de 100 µM produziu cerca de 50% de inibição. A atividade anti-

inflamatória avaliada nas células após estímulo em meio hiperglicêmico demonstrou ser similar para ambos os extratos, porém o extrato de inflorescências possui uma atividade inibitória significativamente maior frente à quimase, alcançando um valor próximo a 65% para a inibição de sua expressão. Após o tratamento em células estimuladas com glicose, o espilantol demonstrou uma importante atividade anti-inflamatória, através da atividade antioxidante sobre o radical ânion superóxido e catalase, redução da produção de nitritos, e inibição da atividade da enzima quimase. A fim de comprovar o efeito anti-inflamatório em modelo animal, foi realizado um ensaio pré-clínico com ratos inoculados por via intraplantar com formalina 2% e tratados com as formulações contendo os extratos de jambu e espilantol. O volume no edema das patas foi significativamente inibido em todos os tempos testados para todas as concentrações ensaiadas. Ainda, o composto espilantol na concentração de 6,2 mg/kg (equimolar à de indometacina, fármaco anti-inflamatório empregado como controle positivo) demonstrou abolir a presença de edema até o tempo final, de 240 min. Os resultados foram promissores, pois além de reduzir significativamente a formação de edema nas patas dos animais, as formulações não alteraram os parâmetros bioquímicos do fígado e rins, evidenciando que esta formulação não apresenta efeitos tóxicos. Assim, conclui-se que as *N*-alquilamidas presentes nos extratos de folhas e flores de *A. oleracea* possuem efeito anti-inflamatório observado em VSMC cultivadas em meio hiperglicêmico e *in vivo* em ratos, pois inibiu significativamente a formação do edema nas patas. Além disso, o espilantol é o principal composto presente em *A. oleracea* (SHARMA, V. et al. *Spilanthes acmella* ethanolic flower extract: LC-MS alkylamide profiling and its effects on sexual behavior in male rats. *Phytomedicine* 2011; 18: 1161-1169) e demonstrou efeito anti-inflamatório tanto *in vitro* como *in vivo*, sendo este efeito significativamente superior ao controle positivo indometacina ( $p < 0,001$ ).

**[054]** Para permitir uma melhor compreensão da presente invenção e demonstrar claramente os avanços técnicos obtidos, são apresentados abaixo,

como exemplos, os resultados dos diferentes ensaios efetuados com relação a esta invenção.

**[055] Exemplo 1: Obtenção dos extratos de folhas (AOEE-L), inflorescências (AOEE-F) e das formulações**

**[056]** Os extratos etanólicos de folhas (AOEE-L) e de inflorescências (AOEE-F) foram obtidos separadamente pelo método de maceração (MCCLLOUD, T.G. High throughput extraction of plant, marine and fungal specimens for preservation of biologically active molecules. *Molecules* 2010, v. 15, 4526-4563). Dessa forma, os materiais vegetais secos e triturados foram extraídos com etanol absoluto em 4 ciclos durante 7 dias. Os extratos, após a completa retirada do solvente, foram liofilizados e armazenados em frascos de vidro a baixa temperatura (-20°C).

**[057]** O método de extração das folhas e flores de *Acmella oleracea* com etanol absoluto se mostrou eficiente pelos rendimentos de 5,24% e de 2,35%. Compostos químicos chamados de *N*-alquilamidas já foram isoladas das partes aéreas de *A. oleracea*, com ênfase para o espilantol, considerado o produto bioativo da espécie e o mais abundante nas flores (RAMSEWAK, R., et al. Bioactive *N*-isobutylamides from the flower buds of *Spilanthes acmella*. *Phytochem.* 1999; 51: 729-732). Dessa forma, acredita-se que os produtos naturais presentes nos extratos de *Acmella oleracea* responsáveis pela atividade biológica sejam as *N*-alquilamidas.

**[058] Exemplo 2: Avaliação da atividade citotóxica para as formulações contendo AOEE-L, AOEE-F e o composto isolado espilantol frente à A7r5, linhagem de células vasculares de musculo liso**

-Cultura celular e tratamentos

**[059]** Para monitorar a atividade citotóxica das formulações, foi utilizada a linhagem de células vasculares de musculo liso A7r5 (VSMC), cultivada em meio DMEM suplementado com Soro Fetal Bovino (SFB, 10%), penicilina (50 U/ml), estreptomicina (100 µg/mL) e glicose (5 mM). Estas células foram mantidas em garrafas de cultivo, incubadas em estufa a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub> e 95% de umidade

relativa. Para a realização dos ensaios, as células foram desprendidas das garrafas com tripsina e EDTA (0,1%/ 0,01%). Os extratos e o espilantol previamente solubilizados foram avaliados em concentrações que variaram de 25-150 µg/mL e de 25-200 µM, respectivamente.

#### -Avaliação da viabilidade celular

A atividade citotóxica foi avaliada pelo ensaio de redução do reagente brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT) em microplacas de 96 poços (MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. J. Immunol. Met. 1983, v. 16: 693-697).

**[060]** Em relação aos ensaios de toxicidade, como mostrado na **Figura 1**, os extratos de *A. oleracea* (AOEE-F e AOEE-L) foram citotóxicos para as VSMC a partir de 150 µg/mL, fornecendo viabilidade celular de 47% e 19%, respectivamente. O espilantol não demonstrou citotoxicidade nas concentrações testadas, de forma que foi possível delinear o desenho experimental *in vitro*.

#### **[061] Exemplo 3: Avaliação da atividade inibitória sobre as proteases inflamatórias, incluindo a quimase, para as formulações contendo AOEE-L, AOEE-F e o composto isolado espilantol**

##### -Avaliação das formulações frente a diferentes proteases

**[062]** As formulações contendo AOEE-F, AOEE-L (100 µg/mL) e espilantol (100 µM) foram incubadas em placas de 96 poços durante 20 min a 37 °C com as proteases inflamatórias quimase, quimiotripsina, tripsina, elastase, trombina e plasmina a uma concentração de 100 nM (BERGER, M. et al. Purification and functional characterization of bothrojaractivase, a prothormbin-activating metalloproteinase isolated from *Bothrops jararaca* snake venom. Toxicon 2008; 51: 488–501). Em seguida, foram adicionados os seguintes substratos: Ala-Ala-Pro-Phe-*p*-nitroanilida (quimase e quimiotripsina), H-D-Phe-Pip-Arg- *p*-nitroanilida (trombina), *N*-succinil-Ala-Ala-Ala-*p*-nitroanilida (elastase), H-D-Val-Leu-Lys- *p*-nitroanilida (plasmina) e *N*-benzoil-DL-Arg- *p*-nitroanilida (tripsina). A cinética de formação do composto *p*-nitroanilida foi monitorada a 405 nm em

espectrofotômetro. A atividade residual enzimática foi expressa em mOD/min por mg de proteína.

-Atividade inibitória das formulações sobre a atividade da enzima quimase

**[063]** As células foram cultivadas em placas de 6 poços, incubadas em meio normoglicêmico (5 mM de glicose) ou hiperglicêmico (25 mM de glicose) contendo 1% de FCS. Após 24 h de incubação com as formulações em atmosfera contendo 5% CO<sub>2</sub> a 37 °C, a extração da enzima quimase foi realizada por maceração das células em tampão Tris-HCl, pH 8.0, contendo NaCl 2 M (LAVRENTYEV, E.N. et al. Mechanism of high glucose-induced angiotensin II production in rat vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 2007; v. 101: 455–464). A determinação cinética da atividade enzimática foi feita com a adição de Ala-Ala-Pro-Phe-*p*-nitroanilida (2 mM) em placas de 96 poços e monitorada a 405 nm, em um total de 30 minutos em espectrofotômetro.

-Atividade inibitória das formulações sobre a expressão da enzima quimase

**[064]** A expressão da quimase foi determinada nas células cultivadas em meio hiperglicêmico tratadas com as formulações. Após 24 h de incubação a 37° C em atmosfera contendo 5% CO<sub>2</sub>, foi adicionado tampão de radioimunoprecipitação (RIPA) às células. Uma quantidade de 30 µg de proteínas totais foram separadas por eletroforese em gel de poliacrilamida 12% (SDS-PAGE), sendo transferidas para uma membrana de nitrocelulose pelo método de transferência semisseco. A membrana foi bloqueada com albumina de soro bovino (3%) e incubada com o anticorpo monoclonal anti-quimase (1:400). As membranas foram incubadas com o anticorpo secundário conjugado com a enzima horseradish peroxidase e reveladas empregando um kit colorimétrico. A expressão de proteínas foi normalizada com β-actina e quantificadas usando o software Image J.

**[065]** Como resultados, no ensaio de *screening* para diferentes proteases anti-inflamatórias (**Figura 2A**), foi evidenciada a capacidade dos extratos de jambu em inibir diferentes proteases envolvidas com o processo inflamatório, com ênfase para as serino-proteases do tipo quimiotripsina. O espilantol na

concentração de 100 µM inibiu a atividade da enzima quimase em cerca de 50% (**Figura 2B**). As VSMC, quando estimuladas com uma elevada concentração de glicose, podem originar uma série de eventos inflamatórios e levar a uma superexpressão da enzima quimase, com sua liberação em altos níveis (DUENGEN, H., et al. Effects of the chymase inhibitor fulacimstat on adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction – Results of the CHIARA MIA 2 trial. Am. Heart J. 2020; 224: 129-137). No ensaio de inibição da enzima quimase nas células cultivadas em meio hiperglicêmico, todas as concentrações das composições contendo AOEE-L e AOEE-F promoveram uma significativa inibição enzimática ( $p < 0,05$ ), chegando a 52 % e 51%, respectivamente, na concentração de 25 µg/mL, quando comparados ao controle (sem a presença dos tratamentos), conforme a **Figura 3A**. A expressão enzimática também foi inibida significativamente ( $p < 0,05$ ), diminuindo em 50% sua expressão induzida pelo estímulo hiperglicêmico durante incubação na presença de ambos os extratos, conforme observado na **Figura 4**. O espilantol inibiu significativamente ( $p < 0,05$ ) tanto a atividade (41,7%) (**Figura 3B**) quanto a expressão enzimática para a quimase após tal estímulo.

**[066] Exemplo 4: Avaliação da atividade antioxidante para as formulações contendo AOEE-L, AOEE-F e o composto isolado espilantol frente às células A7r5, linhagem de células vasculares de musculo liso estimuladas em meio hiperglicêmico**

-Avaliação das formulações frente ao efeito sobre o radical ânion superóxido, enzima catalase e produção de nitritos

**[067]** Homogenatos celulares foram produzidos após a incubação das células com as formulações após cultivo em meio hiperglicêmico. O efeito sobre a produção de radical ânion superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) foi baseado no ensaio de redução de NBT (*nitroblue tetrazolium*) (Hohmann, M.S.N., et al. 5-Lipoxygenase deficiency reduces acetaminophen induced hepatotoxicity and lethality. Biomed Res. Int. 2013, v. 2013: 627046). A atividade da catalase foi avaliada nos homogenatos de VSMC seguido do decaimento da absorbância em 25 °C e 240

nm pela decomposição de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (SANTI, L., et al. Conidial surface proteins of *Metarhizium anisopliae*: Source of activities related with toxic effects, host penetration and pathogenesis. *Toxicon* 2010, v. 55, 874–880). Os níveis totais de nitratos e nitritos foram determinados nos homogenatos resultantes das células coletadas (MIRANDA, K.M., et al. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric oxide* 2011, v. 5: 62-71).

**[068]** Como resultados, nos ensaios de determinação de atividade antioxidante, o estímulo hiperglicêmico resultou em um aumento na produção de radicais ânion superóxido e em uma diminuição na atividade da enzima catalase nas VSMC, como uma resposta aos danos celulares por inflamação e estresse oxidativo proporcionados pela elevada concentração de glicose (YANG, Q., et al. HDAC6 inhibitor Cay10603 inhibits high glucose-induced oxidative stress, inflammation and apoptosis in retinal pigment epithelial cells via regulating NF- $\kappa$ B and NLRP3 inflammasome pathway. *Gen. Physiol. Biophys.* 2020; 39: 169-177). Em todas as concentrações testadas, AOEE-L, AOEE-F (**Figura 6A**) e espilantol (**Figura 6B**) inibiram significativamente ( $p < 0,05$ ) a produção do radical O<sub>2</sub><sup>•</sup> em 49,2 – 60,2%, 74,7 – 75,8% e 35,2 -39%, respectivamente, em comparação ao grupo controle. A atividade da enzima catalase nas células, previamente diminuída pelo estímulo hiperglicêmico, foi revertida e aumentada pela presença dos extratos (50 e 100  $\mu$ g/mL), conforme **Figura 7A**, e do espilantol (100 e 200  $\mu$ M), conforme a **Figura 7B**. No ensaio de inibição da produção de óxido nítrico (NO), as formulações contendo AOEE-L e AOEE-F nas concentrações de 50 e 100  $\mu$ g/mL inibiram significativamente ( $p < 0,05$ ) a produção de nitritos/nitratos após exposição das VSMC ao meio hiperglicêmico durante 24 h, em 69,7% e 70,7%, e 67,5% e 70,3%, respectivamente (**Figura 5A**). O espilantol inibiu significativamente ( $p < 0,05$ ) a produção de nitritos/nitratos em todas as concentrações testadas (50, 100 e 200  $\mu$ M) em níveis de 65-70%, quando comparadas ao controle (somente veículo), conforme a **Figura 5B**.

**[069] Exemplo 5: Avaliação da atividade anti-inflamatória *in vivo* para as**

**formulações contendo AOEE-L, AOEE-F e o composto isolado espilantol em modelo de edema de pata de rato e análise da toxicidade**

**- Avaliação da atividade anti-inflamatória das formulações em ratos**

**[070]** O potencial anti-inflamatório de formulações foi avaliado em um modelo animal. Ratos machos da raça Wistar (*Rattus norvegicus*) com idade entre 4-6 semanas e peso corporal variando de 120-200 g foram mantidos no biotério sob condições padrões de temperatura (22°C) e luz artificial (12h com luz e 12h sem luz), recebendo água e ração para roedores à vontade. Todos os procedimentos realizados com os animais foram autorizados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (CEUA/UFRGS), sob o número de protocolo 37119/2019. O modelo utilizado consistiu na administração prévia dos tratamentos, através de via intraperitoneal, seguido da indução do edema em uma das patas do animal 30 min após os tratamentos, através da injeção intraplantar de formalina a 2% na superfície plantar da pata traseira direita e salina na pata traseira esquerda (GUILHON-SIMPLICIO, F. et al. Chemical composition and antioxidant, antinociceptive, and anti-inflammatory activities of four Amazonian *Byrsonima* species. *Phytother. Res.* 2017; 31: 1686-1693). A formação de edema foi medido por meio de pletismômetro nos tempos 0, 30, 60, 120, 180 e 240 min após a administração de formalina.

**[071]** Os animais foram divididos em 8 grupos (n=6). As formulações contendo AOEE-F e AOEE-L nas concentrações de 10, 30 e 100 mg/kg PC (Peso Corporal) e espilantol 6,2 mg/kg foram administrados pela via intraperitoneal. Nos grupos controle, os animais receberam indometacina na concentração de 10 mg/kg (VASCONCELOS, A.G. et al. Lycopene rich extract from red guava (*Psidium guajava* L.) displays anti-inflammatory and antioxidant profile by reducing suggestive hallmarks of acute inflammatory response in mice. *Food Res. Int.* 2017; v. 99: 959-968), além de 100 µL de solução de NaCl 0,9% contendo Tween 80 (3%).

**[072]** Como resultados, a **Figura 8** evidencia uma diminuição significativa ( $p < 0,001$ ) na formação do edema em todos os tempos analisados nos animais

tratados com todas as doses das formulações contendo os extratos de jambu pela via intraperitoneal, em comparação com as patas dos animais não-tratados (grupo controle) que receberam apenas veículo (100% de edema). Os resultados confirmam que AOEE-L inibiu a formação de edema em 80% até o tempo final de 240 min (**Figura 8A**), enquanto que AOEE-F alcançou 90% de inibição no edema em 240 min, em ambos os casos para a dose de 100 mg/kg (**Figura 8B**). O espilantol apresentou também um importante efeito anti-inflamatório em ratos quando administrado na dose de 6,2 mg/kg, equimolar à dose do anti-inflamatório padrão indometacina 10 mg/kg, chegando a abolir o edema nas patas no tempo de 240 min (**Figura 8C**).

- Avaliação da toxicidade e da produção de nitritos no plasma coletado dos ratos

**[073]** No final do experimento, os animais foram anestesiados, sedados e eutanasiados. Amostras de sangue coletadas através de punção cardíaca foram centrifugadas e armazenadas sob refrigeração (-80 °C). Parâmetros bioquímicos do fígado (alanina aminotransferase/ALT e aspartato aminotransferase/AST) e rim (creatinina/CRE e ureia/URE) foram analisados utilizando-se kits, seguindo protocolo do fabricante e usando espectrofotômetro previamente calibrado com padrões para os diferentes parâmetros bioquímicos quantificados. A quantificação de nitritos também foi realizada com o plasma do sangue dos animais, a partir da técnica de Griess.

**[074]** A partir do plasma sanguíneo coletado dos ratos Wistar ao final do experimento, foram quantificados marcadores bioquímicos relacionados a função hepática (alanina amino-transferase/ALT e aspartato amino-transferase/AST) e renal (ureia/URE e creatinina/CRE). As enzimas ALT e AST são encontradas no fígado, mas quando presentes no plasma sanguíneo em altas concentrações são um indicativo de injúria ou necrose no tecido hepático (PAREEK A, et al. Antioxidant and hepatoprotective activity of *Fagonia schweinfurthii* (Hadidi) Hadidi extract in carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in HepG2 cell line and rats. J. Ethnopharmacol. 2013; 150: 973-981). Como mostrado na **Tabela 1**, os parâmetros bioquímicos analisados

mantiveram-se similares ao grupo controle após o tratamento com as formulações feitas com os extratos de jambu e com espilantol, confirmando a não toxicidade da formulação. Além disso, conforme a **Figura 9**, o pré-tratamento com a dose de 100 mg/kg de AOEE-F, as doses de 30 e 100 mg/kg de AOEE-L, e espilantol (6,2 mg/kg) causaram uma redução na produção de óxido nítrico na ordem de 79, 58,5, 76,1 e 94,5%, respectivamente, quando comparados ao grupo controle (ratos tratados com solução salina e que receberam injeção intraplantar de formalina a 2%).

### Tabela 1

Valores dos marcadores bioquímicos do fígado e rins dosados no plasma sanguíneo dos ratos após administração das formulações contendo os extratos de jambu e de espilantol pela via intraperitoneal. Valores comparativos aos marcadores quantificados em plasma de ratos após a administração apenas de solução de formalina.

Tratamento	ALT (U/ml)	AST (U/mL)	CRE (mg/dL)	URE (mg/dL)
Formalina	52.3 ± 2.5	81.2 ± 4.1	0.6 ± 0.01	55.2 ± 5.2
INDO 10 mg/kg	71.2 ± 3.2*	107.5 ± 5.2*	0.4 ± 0.02	56.5 ± 2.3
EEAO-F 10 mg/kg	56.8 ± 4.4	84.1 ± 3.2	0.5 ± 0.01	56.3 ± 3.2
EEAO-F 30 mg/kg	55.4 ± 1.4	83.9 ± 3.3	0.7 ± 0.02	45.4 ± 5.9
EEAO-F 100 mg/kg	44.2 ± 5.1*	86.8 ± 4.8	0.6 ± 0.02	43.9 ± 7.6
EEAO-L 10 mg/kg	49.2 ± 2.3	81.0 ± 5.3	0.5 ± 0.02	33.1 ± 7.6
EEAO-L 30 mg/kg	52.0 ± 3.6	84.2 ± 5.3	0.5 ± 0.02	26.7 ± 6.4
EEAO-L 100 mg/kg	55.3 ± 1.1	85.6 ± 6.2	0.4 ± 0.02	34.7 ± 2.5
SPIL 6.2 mg/kg	56.2 ± 4.1	84.4 ± 3.2	0.4 ± 0.03	39.5 ± 3.6

**[075]** Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outras variantes, abrangidas no escopo das reivindicações anexas.

### **Reivindicações**

1. Composições farmacêuticas **caracterizadas por** compreenderem os extratos orgânicos da espécie *Acmella oleracea* ou espilantol isolado.

2. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 1, **caracterizadas por** compreenderem 10 a 30% *p/p* do extrato seco de folhas ou inflorescências de *Acmella oleracea* contendo um fitocomplexo de *N*-alquilamidas, ou 5 a 30% *p/p* de espilantol isolado.

3. Composições à base de extratos de *Acmella oleracea* e espilantol de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizadas por** compreenderem adicionalmente pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.

4. Uso das composições farmacêuticas conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado por** ser na preparação de medicamento anti-inflamatório de uso sistêmico.

4. Uso das composições farmacêuticas conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizadas por** serem veiculadas sob as formas de emulsão, solução, cápsula e/ou comprimido e administradas pelas vias oral ou injetável, podendo ser intravenosa, intramuscular, e intraperitoneal.

5. Uso dos extratos de *Acmella oleracea* e espilantol **caracterizados por** serem no preparo de agentes para o tratamento de distúrbios inflamatórios, mais especificamente com mecanismo de ação inibidor de proteases inflamatórias, com ênfase para a enzima quimase.

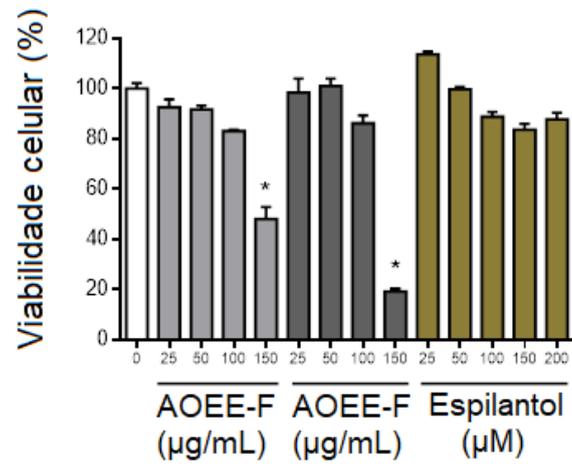
**FIGURAS**

Figura 1

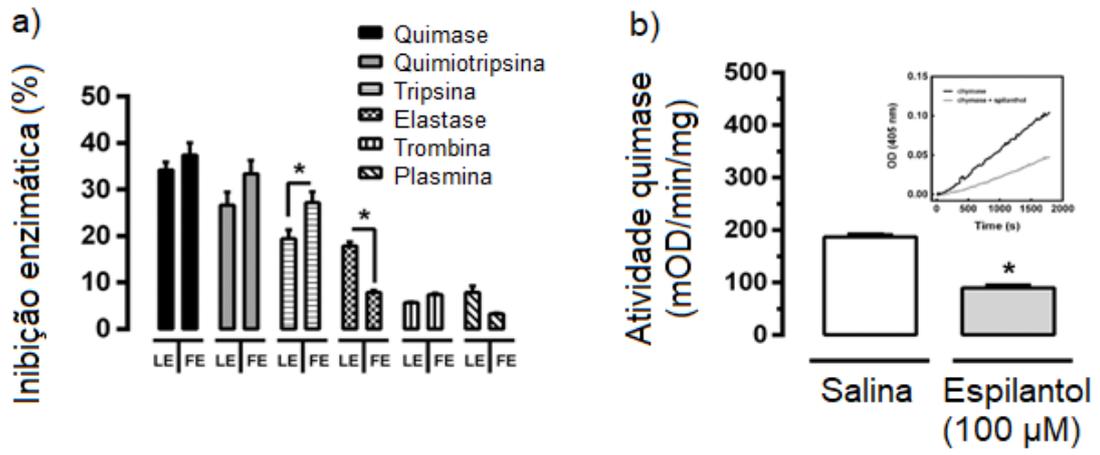


Figura 2

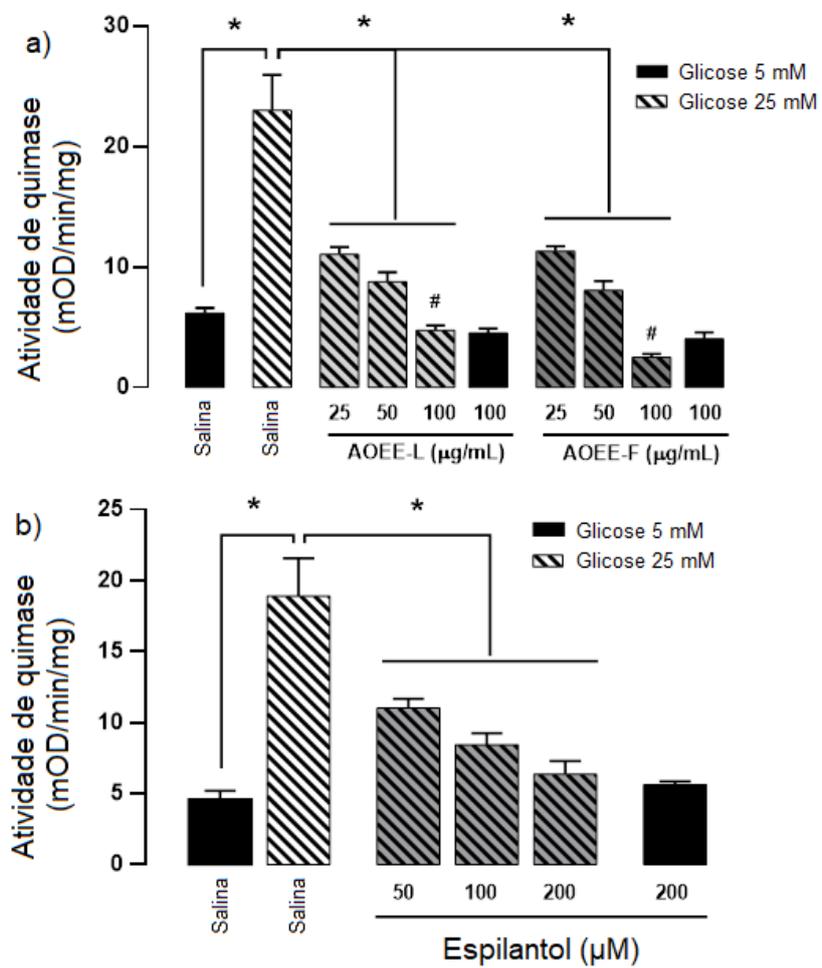


Figura 3

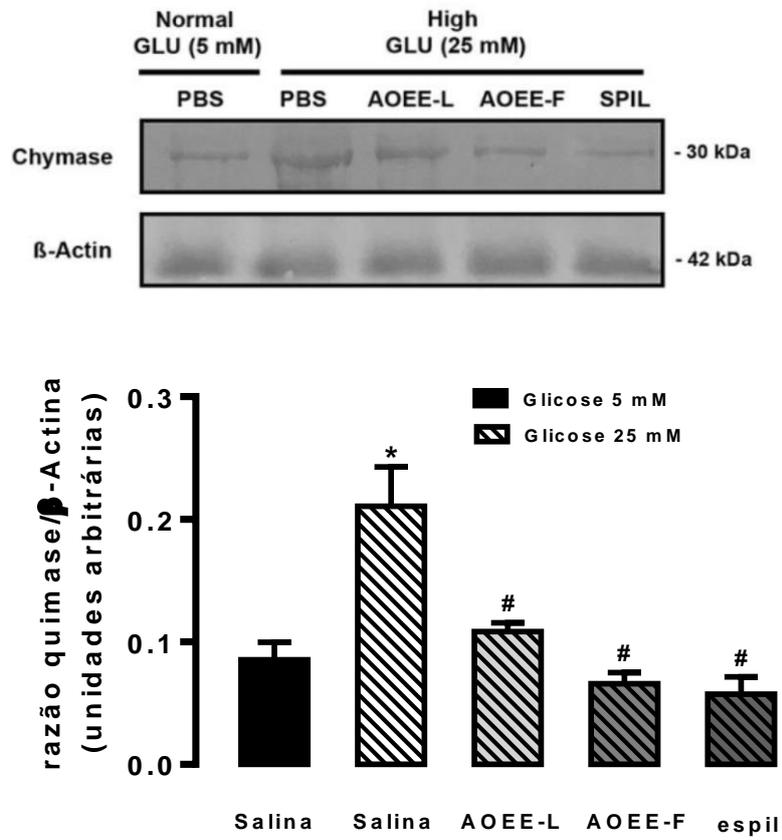


Figura 4

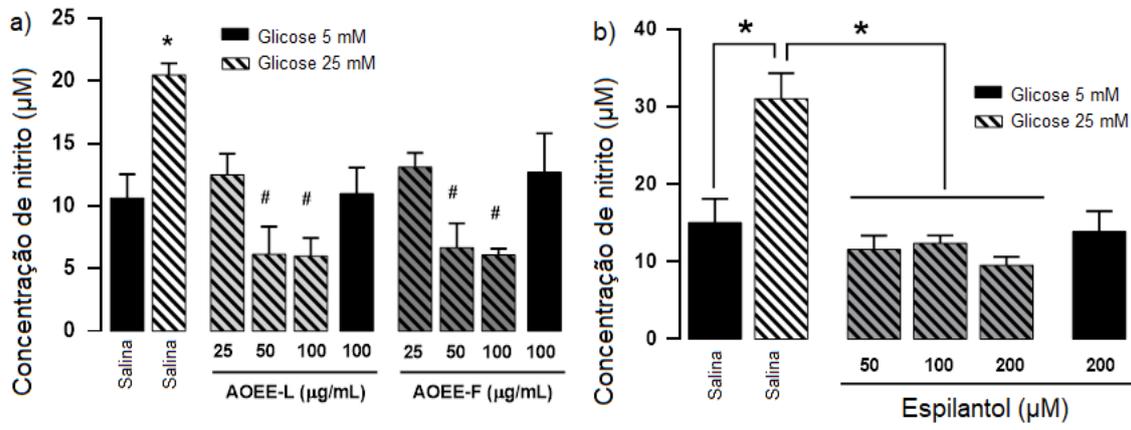


Figura 5

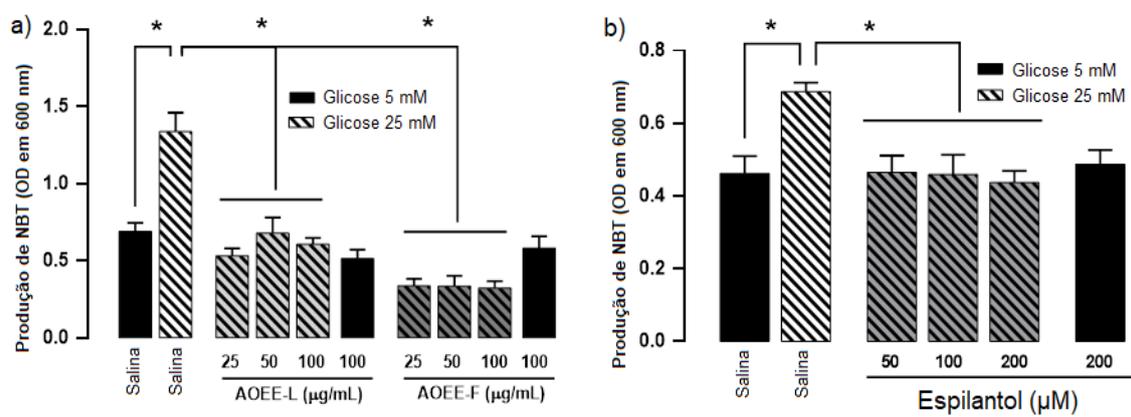


Figura 6

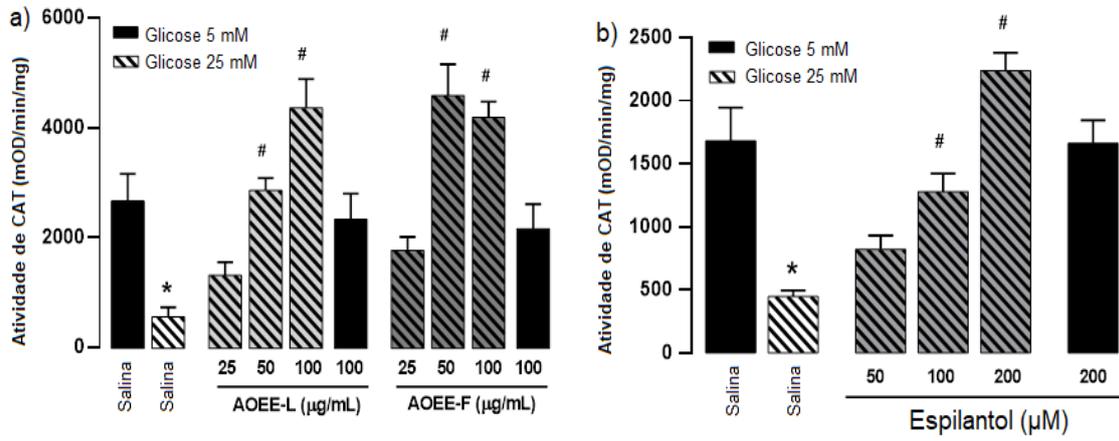


Figura 7

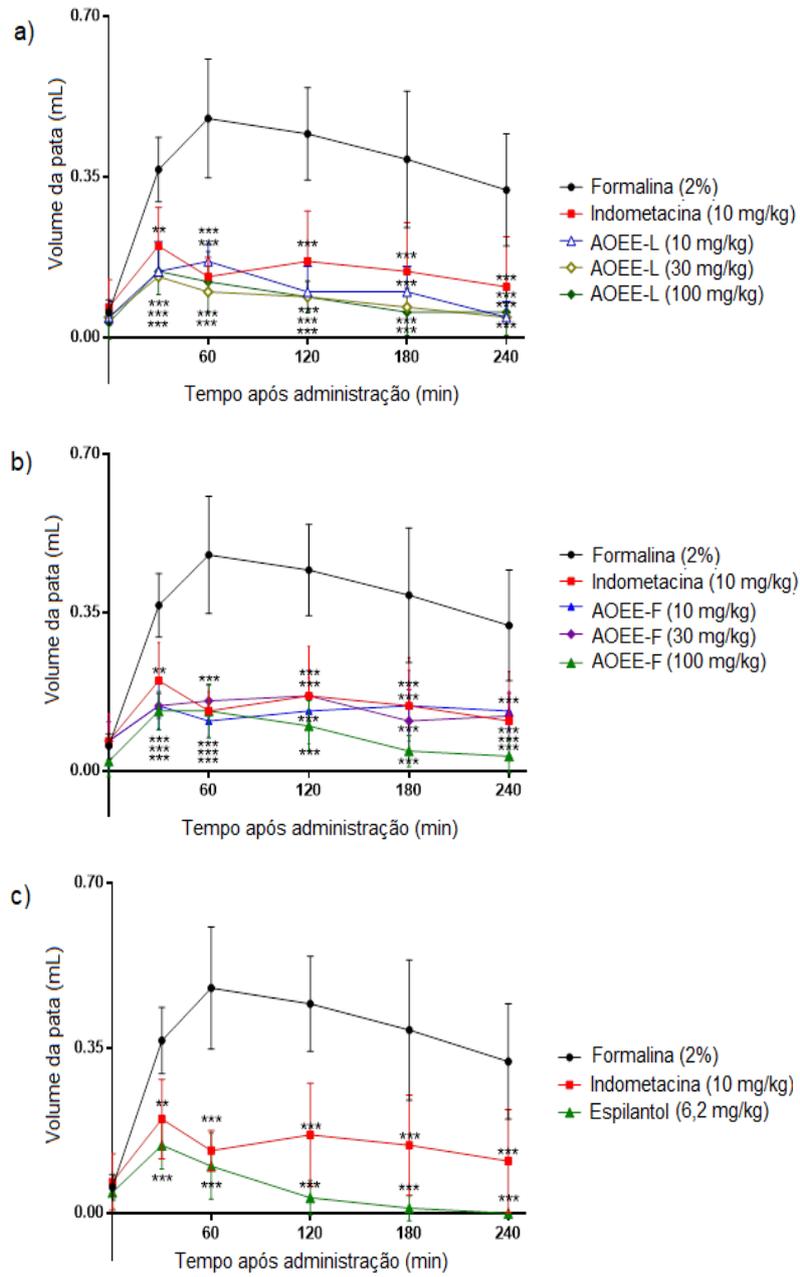


Figura 8

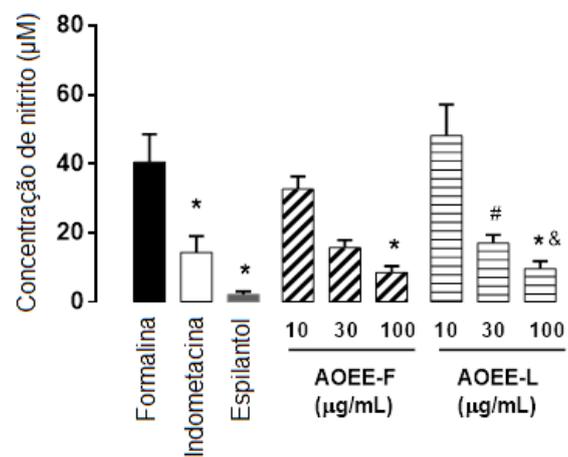


Figura 9

**Resumo****COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO EXTRATOS DE *ACMELLA OLERACEA* OU DE ESPILANTOL E USO DOS MESMOS**

A presente invenção descreve formulações compreendendo extratos de partes aéreas, incluindo folhas e inflorescências de *Acmella oleracea*, planta medicinal de ocorrência na flora brasileira, conhecida como jambu, e com espilantol, que apresentam atividade anti-inflamatória significativa. A atividade farmacológica destas formulações foi comprovada a partir de resultados obtidos com ensaios biológicos realizados *in vitro* e pré-clínico com ratos sem aparente toxicidade. A relevância desta invenção consiste em apresentar um produto farmacológico feito a partir de uma planta brasileira que apresenta atividade anti-inflamatória com mecanismo de ação misto, incluindo atividade inibitória sobre proteases inflamatórias como a quimase e efeito antioxidante.