



Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2022 006667 1

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: FUNDACAO DE ENSINO SUPERIOR DO VALE DO SAPUCAI

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 23951916000203

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Avenida Prefeito Tuany Toledo, 470 - Bairro Fátima I

Cidade: Pouso Alegre

Estado: MG

CEP: 37550-000

País: Brasil

Telefone: (35) 3449-9218

Fax:

Email: nit@univas.edu.br

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de GEL A BASE DO EXTRATO Acmella oleracea PARA ANALGESIA

Utilidade (54): DURANTE O EXAME DE TOQUE RETAL

Resumo: O presente pedido de patente de invenção diz respeito a formulação em gel a base de extrato aquoso de Acmella oleracea, de coloração acastanhada, na proporção de 60 % de extrato aquoso de Acmella oleracea, Hidroxietilcelulose 2%, Mistura de Isotiazolinona e Fenoxietanol 0,5%, Propilenoglicol 5%, Carboximetilcelulose 1% e H₂O QSP 30ml, com a finalidade de diminuir significativamente a intensidade da dor relatada durante exame de toque retal.

Figura a publicar: 1

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 2

Nome: FABRIZIA SERRA PEREIRA GUERRIERI

CPF: 29939338848

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Estudante de Pós Graduação

Endereço: Rua Pedro Caldas Rebelo nº 101 Ap. 302 Santa Dorotéia

Cidade: Pouso Alegre

Estado: MG

CEP: 37553-623

País: BRASIL

Telefone: (35) 999 262109

Fax:

Email: fabriziaserra@hotmail.com

Inventor 2 de 2

Nome: TAYLOR BRANDÃO SCHNAIDER

CPF: 18425348749

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Av. Francisca Ricardina de Paula, 289, Medicina

Cidade: Pouso Alegre

Estado: MG

CEP: 37553-057

País: BRASIL

Telefone: (35) 988 828959

Fax:

Email: sormanti@uai.com.br

Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Comprovante de pagamento de GRU 200	Comprovante de pagamento.pdf
Desenho	FIGURA.pdf
Reivindicação	REIVINDICAÇÃO.pdf
Relatório Descritivo	Relatorio Descritivo .pdf
Resumo	RESUMO.pdf

Acesso ao Patrimônio Genético

- Declaração Negativa de Acesso - Declaro que o objeto do presente pedido de patente de invenção não foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, o acesso foi realizado antes de 30 de junho de 2000, ou não se aplica.

Declaração de veracidade

- Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.


Comprovante de pagamento de boleto

Dados da conta debitada / Pagador Final

Agência/conta: 0676/91643-0 CPF/CNPJ: 23.951.916/0002-03 Empresa: FUND ENS SUP VALE DO SAPUCAI

Dados do pagamento

Identificação no meu comprovante: GEL BASE DO EXTRATO ACMELLA OLERACEA

		00190 00009 02940 916196 47633 480174 8 89540000007000
Beneficiário:	INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIED	CPF/CNPJ do beneficiário:
Razão Social:	INSTITUTO NACIONAL DA PROPRI	42.521.088/0001-37
		Data de vencimento:
		13/04/2022
		Valor do boleto (R\$):
		70,00
		(-) Desconto (R\$):
		0,00
		(+)Mora/Multa (R\$):
		0,00
Pagador:	FUNDAÇÃO DE ENSINO SUPERIOR DO	CPF/CNPJ do pagador:
		23.951.916/0002-03
		(=) Valor do pagamento (R\$):
		70,00
		Data de pagamento:
		06/04/2022
Autenticação mecânica	FDDC53B2CB2A0C52A07FC024E5DE960A6C8FDE63	Pagamento realizado em espécie:
		Não

Operação efetuada em 06/04/2022 às 11:55:35 via Sispag, CTRL 160608455000014.

FIGURAS

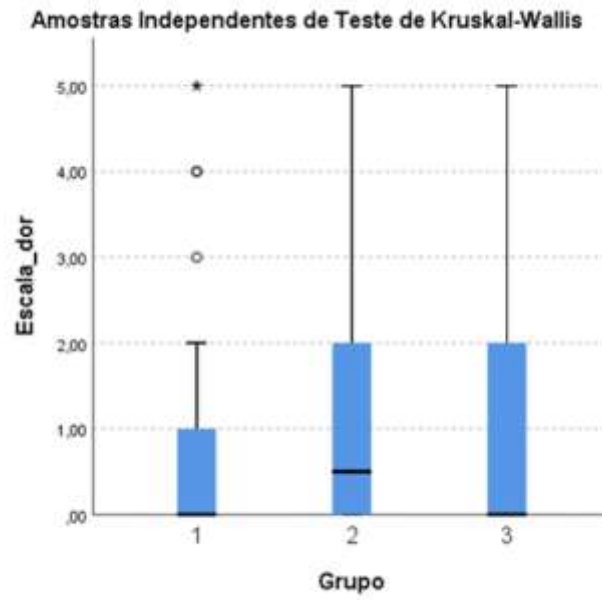


Figura 1 – Box Plot

REIVINDICAÇÕES

- 1) “GEL A BASE DO EXTRATO *Acmella oleracea* PARA ANALGESIA DURANTE O EXAME DE TOQUE RETAL”, caracterizado por ser uma composição anestésica, em forma de gel.
- 2) “GEL A BASE DO EXTRATO *Acmella oleracea*“ de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por, a composição ser a base de extrato aquoso de *Acmella oleracea*, de coloração acastanhada, na proporção de 60 % de extrato aquoso de *Acmella oleracea*, Hidroxietilcelulose 2%, Mistura de Isotiazolinona e Fenoxietanol 0,5%, Propilenoglicol 5%, Carboximetilcelulose 1% e H2O QSP 30ml.
- 3) USO DO “GEL A BASE DO EXTRATO *Acmella oleracea* “, na área da saúde conforme definido nas reivindicações de 1 e 2, caracterizado por a composição na forma de gel, ter a finalidade de diminuir significativamente a intensidade da dor relatada durante exame de toque retal.

“GEL A BASE DO EXTRATO *Acmella oleracea* PARA ANALGESIA DURANTE O EXAME DE TOQUE RETAL”

Campo de aplicação

[001] O presente pedido de patente de invenção diz respeito de formulação em gel a base de extrato aquoso de *Acmella oleracea* com finalidade de proporcionar analgesia durante o exame de toque retal.

Estado da técnica

[002] O câncer de próstata é a maior causa de morbidade e mortalidade entre homens, especialmente em países industrializados, com estimativa de incidência de 1.276.000 novos casos e 356.000 mortes no mundo todo em 2018.

[003] No Brasil, O câncer de próstata é o segundo mais comum entre os homens (atrás apenas do câncer de pele não-melanoma). Em valores absolutos e considerando ambos os sexos, é o segundo tipo mais comum. Estima-se 65.840 casos novos para cada ano do triênio 2020-2022. Esse valor corresponde a um risco estimado de 62,95 casos novos a cada 100 mil homens.

[004] A detecção precoce do câncer de próstata é muito importante para alcançar alta taxa de cura e controle da doença local. Tradicionalmente o diagnóstico clínico do câncer de próstata é baseado no exame de toque retal e/ou aumento do nível sérico do antígeno prostático específico (PSA).

[005] Exame de toque retal alterado está associado ao risco aumentado de detecção de câncer de próstata, classificação da Sociedade Internacional de Patologia Urológica de Gleason mais elevada e indicação de realizar biópsia prostática independentemente dos níveis séricos do PSA.

[006] Muitos homens ainda recusam se a serem submetidos ao exame de toque retal, isso ocorre por várias razões, desde falta de conhecimento sobre a doença até por questões culturais relacionadas ao exame. Os principais motivos dos pacientes do sexo masculino recusarem o exame de toque retal são ausência de queixas urológicas e antecipação de dor ou desconforto ao exame.

[007] Anestésicos locais são substâncias que bloqueiam a condução nervosa de

forma reversível quando entram em contato com as fibras nervosas se usados em concentração apropriadas.

[008] Anestésicos locais afetam a membrana da fibra nervosa e as membranas de todas as células induzíveis de maneira dose dependente. Gel contendo lidocaína é o mais utilizado na prática clínica em urologia tanto para anestesia local como para lubrificação.

[009] Atraindo grande interesse no campo da fitoterapia e nutracêuticos devido seu potencial anestésico, antioxidante, atividades anti-inflamatórias e tantas outras aplicações no surgimento de novas patentes, o Jambu vem demonstrando seu grande potencial em cosméticos e aplicações farmacêuticas.

[010] O extrato aquoso da *Acmella oleracea* foi estudado em modelos animais e verificado sua ação anestésica local. Devida sua baixa toxicidade e seu uso vastamente conhecido na cultura popular, seu extrato é um bom candidato para anestesia tópica em mucosa.

[011] Diante desses dados, nota-se necessidade de desenvolvimento, com comprovação científica de novos medicamentos baseados na medicina tradicional, utilizando produtos naturais que proporcionem menor risco e maior efetividade terapêutica. Assim este gel tem como principal importância tornar um procedimento de rastreio de câncer de próstata, o exame de toque retal, menos incômodo para o paciente levando a diminuição da aversão popular, a esse exame de relevância tão significativa à saúde masculina.

Problemas do estado da técnica:

[012] O gel padrão utilizado é a lidocaína 2%, sua ação em mucosa já foi experimentalmente comprovada, sendo descrito como tendo tempo de ação inicial média de cinco minutos. O exame de toque retal é realizado em menos de um minuto, portanto esses dados corroboram que nesse exame clínico ele seja utilizado apenas como lubrificante, não atingindo certamente seu potencial anestésico.

Vantagens da invenção

[013] O gel desenvolvido a base do extrato aquoso de *Acmella oleracea* mostrou-se eficaz na analgesia do exame de toque retal, e superior ao gel de Lidocaína

2% utilizado rotineiramente. Essa nova formulação poderá ser uma opção mais eficaz durante as avaliações prostáticas de rotina, diminuindo ou quiçá anulando as queixas alérgicas do paciente durante este exame, e conseqüentemente, poderá aumentar a adesão dessa população ao exame de toque retal anual.

[014] Não foi observado nenhuma reação alérgica ou efeito adverso no uso da nova fórmula, com perspectiva de ela ser testada posteriormente em novos estudos, para avaliação do seu efeito anestésico. Tornando-se gel anestésico promissor em procedimentos urológicos endoscópicos ambulatoriais, como a cistoscopia, dilatações uretrais entre outros.

Breve descrição das Figuras

[015] Figura 1 - Box Plot – Amostras independentes de testes de Kruskal-Wallis.

Descrição detalhada da invenção

[016] O presente pedido de patente de invenção diz respeito a formulação em gel a base de extrato aquoso de *Acmella oleracea*, de coloração acastanhada, na proporção de 60 % de extrato aquoso de *Acmella oleracea*, Hidroxietilcelulose 2%, Mistura de Isotiazolinona e Fenoxietanol 0,5%, Propilenoglicol 5%, Carboximetilcelulose 1% e H₂O QSP 30ml, com a finalidade de diminuir significativamente a intensidade da dor relatada durante exame de toque retal.

[017] Foram utilizados 20 gramas das flores secas e trituradas de *A. oleracea*, feito “dedal/papelote” em papel filtro e transferido o mesmo para câmara central do extrator de Soxhlet, acrescido de 400ml de água destilada, utilizada como solvente. Realizada extração por 6 ciclos completos, aquecido com auxílio de manta térmica, em temperatura de 60 a 90°C. Com resultado 300ml de produto, extrato aquoso, armazenado em frasco âmbar em refrigeração á 5°C. A escolha do tipo de extração foi embasada na utilização do produto desenvolvido em mucosa anal e por tanto optado pelo meio aquoso.

[018] Formulação do gel a base de *Acmella oleracea*, em farmácia de manipulação, sob supervisão de farmacêutica responsável foi realizado testes para produção de gel a base do extrato de *Acmella oleracea*, na maior concentração possível. Sendo definido 60% a maior quantidade de extrato capaz de ser incorporada à forma

farmacêutica em gel e manter sua estabilidade. Obtendo-se a formulação final constituída de Hidroxietilcelulose 2%, Mistura de Isotiazolinona e Fenoxietanol 0,5%, Propilenoglicol 5%, Carboximetilcelulose 1%, extrato aquoso de *Acmella oleracea* 60% e água purificada na quantidade suficiente (QSP) para 30ml de produto. As formulações foram acondicionadas em frascos plásticos branco tipo pump.

Descrição do Experimento

[019] Realizado ensaio clínico, aleatorizado, duplo encoberto, com 150 participantes alocados em três grupos: Grupo A – Gel *Acmella oleracea* (n=50), Grupo B – Gel Lidocaína 2% (n=50), Grupo C – Gel de Ultrassom (n=50) - controle. Aleatorização gerada através do site <http://www.randomization.com>, pelo orientador Prof. Dr. Taylor Brandão Schnaider, alocados em envelopes pardos selados e numerados (Anexo 2). Realizado em duas etapas, primeiramente aleatorização de 01 a 150.

[020] A coleta de dados ocorreu nos meses de março a outubro de 2021, no ambulatório de Urologia do Hospital das Clínicas Samuel Libânio (HCSL), e no ambulatório de Urologia do Consórcio Intermunicipal de Saúde dos Municípios do Médio Sapucaí (CISAMESP), ambos na cidade de Pouso Alegre – MG, com anuência dos responsáveis técnicos de cada instituição.

[021] Durante a pesquisa foram observadas e seguidas às diretrizes e normas regulamentadoras envolvendo pesquisa em seres humanos, determinadas pelas resoluções nº 466/12 e nº 510/2016, do Conselho Nacional de Saúde. O início da coleta de dados ocorreu após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Vale do Sapucaí – CEP, sob parecer de número 4.705.210. O estudo foi registrado no Clinical Trials sob ID NCT05141864.

[022] Amostragem e cálculo amostral: Para o cálculo do tamanho da casuística, o bioestatístico utilizou o estudo de Resck (2017), relativo à *Acmella oleracea* na dispareunia em mulheres após menopausa, como base. Para um melhor poder de teste e considerando possíveis perdas chegou-se ao número de 150 participantes.

[023] Critérios de Inclusão: Pacientes do sexo masculino com idade entre 45 a 80 anos, sem restrição quanto à etnia, escolaridade e classe social, que aceitarem

participar da pesquisa assinando o Termo de consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

[024] Critérios de não inclusão: Pacientes diabéticos, renais crônicos, com infecções urogenitais, em uso de sonda vesical de demora, com história de doenças ou cirurgias anorretais, em uso de psicofármacos e que se recusaram a participar da pesquisa.

[025] Critérios de exclusão: Aqueles que solicitaram ser retirados da pesquisa.

[026] Extração da *Acmella oleracea*: Cultivada em estufa no viveiro do Curso de Ciências Biológicas, na Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVÁS) localizadas nos seguintes dados geográficos: Latitude 22° 13' 11, 548" S Longitude 45° 54' 53, 051" W Altitude 816,9863. Foram colhidas suas inflorescências, lavadas em água corrente e secas em estufa a 45°C por 48 horas. Desidratação realizada para maior concentração da amostra, em seguida foram trituradas e armazenadas em potes de vidro em local protegido de luz.

[027] Exame de toque retal: Verificando a necessidade do exame de toque retal para avaliação prostática, os participantes foram orientados sobre o estudo. Após consentimento para participação, expresso por meio da assinatura do TCLE, foram orientados sobre o procedimento e a necessidade de baixar a roupa até o nível dos joelhos. Submetidos ao exame de toque retal em posição de litotomia modificada (paciente deitado de costas com os joelhos flexionados e as coxas fletidas e abduzidas), sempre pelo mesmo examinador, com a utilização do gel contido no envelope opaco lacrado correspondente ao número do voluntário.

[028] Avaliação da dor: Imediatamente após o exame os participantes foram orientados a assinalarem em uma escala unidimensional, escala visual numérica (EVN). Todos os dados foram registrados e anexados na ficha de coleta de dados dos participantes e mantidas em seus respectivos envelopes. A EVN é uma escala de 11 pontos consistindo dos inteiros de 0 a 10, onde 0 representa “nenhuma dor” e 10 representa “pior dor imaginável”.

[029] Análise estatística: Os dados foram tabulados no Microsoft Excel 365, utilizadas medidas de tendência central para variáveis quantitativas e frequência absoluta e relativa para variáveis categóricas. Utilizado o programa Minitab versão 19.1 e Statistical Package for the Social Sciences, inc. (SPSS)

Chicago, USA, versão 26.0, com nível de significância como critério de aceitação ou rejeição nos testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$). Os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão quando variáveis em distribuição normal, ou mediana e intervalo interquartil se a distribuição da variável foi não normal. O teste de correlação ordinal de Spearman é utilizado para avaliar as correlações entre as variáveis estudadas, para a comparação entre os Grupos Gel de Acemella oleracea, Grupo Gel de Lidocaína 2% e Grupo Gel de Ultrassom. Em relação a escala de dor foi utilizado o teste não paramétrico Kruskal-Wallis.

[030] Descrição dos resultados: No período do estudo, 153 pacientes dos ambulatórios de urologia utilizados, preencheram os critérios de elegibilidade para participarem do estudo, porém três deles se recusaram a realizar o exame de toque retal, referindo não acreditar na necessidade do procedimento já que haviam realizado outros exames laboratoriais e de imagem. Dos 150 restantes, após entregue TCLE e orientação sobre estudo, todos deram sua anuência assinando o termo. Os participantes foram distribuídos nos três Grupos de acordo com a ordem crescente dos seus atendimentos, seguindo a aleatorização previamente realizada.

[031] A maior pontuação da escala EVN assinalada foi cinco, representando uma dor moderada, marcado por oito participantes correspondendo apenas 5,3% da amostra. O maior número de participantes, descrito por 90 indivíduos (60%), assinalaram zero, referindo ausência de dor durante o procedimento de exame de toque retal (Tabela 1).

[032] Tabela 1- Nível de dor relatado pelo paciente

Escala de Dor	Frequência	Porcentagem
0,00	90	60,0
1,00	14	9,3
2,00	24	16,0
3,00	11	7,3
4,00	3	2,0
5,00	8	5,3
Total	150	100,0

Para avaliar se houve diferença estatística entre os três Grupos em relação a escala

de dor, foi utilizado o teste não paramétrico Kruskal-Wallis, utilizado na comparação de três ou mais amostras independentes. Ele indica se há ou não diferença estatística entre pelo menos dois deles. No presente estudo, demonstrado na Tabela 2, foi observado que existiu diferença estatística entre os Grupos Gel de Acmella oleracea, Grupo Gel de Lidocaína 2% e Grupo Gel de Ultrassom com resultado de $p = 0,048$, onde o nível de significância utilizado foi de 5% ($p > 0,05$). A principal diferença foi entre o Grupo Gel de Acmella oleracea, em relação ao Grupo Gel de Ultrassom ($p = 0,030$), seguidas pelo Grupo Acmella oleracea em relação ao Grupo Gel de Lidocaína 2% ($p = 0,036$) e não houve diferença estatística significativa entre os Grupos Gel de Lidocaína 2% e Grupo Gel de Ultrassom ($p = 0,939$) expresso pela Tabela 3.

[033] Tabela 2 - Comparação individual das amostras

Grupo	N	Mediana	Posto médio	P
<i>A. oleracea</i>	50	0,0	64,6	0,048
Lidocaína 2%	50	0,5	80,7	
Gel de Ultrassom	50	0,0	81,3	
Global	150		75,5	

[034] Tabela 3 - Comparação entre as amostras

Amostras	Estatística do teste	Erro Padrão	Estatística do teste Padrão	Valor de p
<i>A. oleracea</i> x Lidocaína 2%	-16,070	7,667	-2,096	0,036
<i>A. oleracea</i> x Gel de Ultrassom	-16,660	7,667	-2,173	0,030
Lidocaína 2% x Gel de Ultrassom	-0,590	7,667	-0,077	0,939

Através do Box Plot (Figura 1), consegue-se observar que as medianas do Grupo A (Gel de Acemella oleracea) e Grupo C (Gel de Ultrassom) foram zero, porém, a mediana do Grupo B (Gel de Lidocaína 2%) foi mais elevada chegando a 0,5. Apesar da presença de dor máxima assinalada nesse estudo, igual a cinco, ter aparecido pelo menos uma vez em cada um dos três Grupos, pode-se verificar que a intensidade da dor foi significativamente menor no Grupo A (1), em comparação aos outros dois Grupos.

RESUMO

“GEL A BASE DO EXTRATO *Acmella oleracea* PARA ANALGESIA DURANTE O EXAME DE TOQUE RETAL”

O presente pedido de patente de invenção diz respeito a formulação em gel a base de extrato aquoso de *Acmella oleracea*, de coloração acastanhada, na proporção de 60 % de extrato aquoso de *Acmella oleracea*, *Hidroxietilcelulose* 2%, Mistura de *Isotiazolinona* e *Fenoxietanol* 0,5%, *Propilenoglicol* 5%, *Carboximetilcelulose* 1% e H₂O QSP 30ml, com a finalidade de diminuir significativamente a intensidade da dor relatada durante exame de toque retal.