

» Consultar por: [Base Patentes](#) | [Finalizar Sessão](#)**Depósito de pedido nacional de Patente**

(21) Nº do Pedido: PI0203521-9 A2

Leia-me
antes

(22) Data do Depósito: 04/09/2002

(51) Classificação: [A61K 35/78](#) ; [A61P 17/00](#)

(54) Título: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DE AFECÇÕES CUTÂNEAS CAUSADAS POR CANDIDA SPP E FUNGOS DERMATÓFITOS E USO DO ÓLEO VOLÁTIL DE C. CITRATUS NAS DITAS COMPOSIÇÕES

(57) Resumo: "COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DE AFECÇÕES CUTÂNEAS CAUSADAS POR Candida spp E FUNGOS DERMATÓFITOS E USO DO ÓLEO VOLÁTIL DE C. citratus NAS DITAS COMPOSIÇÕES". São descritas composições farmacêuticas sob forma de emulsões, géis e nanocápsulas contendo uma proporção farmacologicamente ativa de óleo volátil de Cymbopogon citratus, as composições sendo úteis para o tratamento de afecções cutâneas causadas por leveduras de Candida spp. e vários fungos dermatófitos como Epidermophyton floccosum, Microsporium canis e Trichophyton rubrum. O processo de tratamento das afecções cutâneas se faz pelo contato das leveduras ou fungos com as formulações da invenção e envolve a inibição do crescimento ou morte das leveduras de Candida spp. e/ou dos fungos dermatófitos.

(71) Nome do Depositante: Universidade Federal do Rio Grande do Sul (BR/RS)

(72) Nome do Inventor: [Cristiane da Silva Rauber](#) / [Amelia Teresinha Henriques](#) / [Sílvia Stanisquaski Guterres](#) / [Elfrides Eva Scherman Schapoval](#)

(74) Nome do Procurador: Paulo Afonso Pereira Cons. em Marcas e Patentes Ltda S/C

**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DE
AFECÇÕES CUTÂNEAS CAUSADAS POR *Candida spp* E FUNGOS
DERMATÓFITOS E USO DO ÓLEO VOLÁTIL DE *C. citratus* NAS
DITAS COMPOSIÇÕES**

5 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a composições farmacêuticas para o tratamento de afecções cutâneas causadas pela levedura *Candida spp.* e fungos dermatófitos e ao uso do óleo volátil de *C. citratus* nas composições da invenção. Mais especificamente a presente invenção diz respeito a novas composições farmacêuticas semi-sólidas (emulsões e géis) e suspensões de nanocápsulas contendo óleo volátil de *Cymbopogon citratus*, bem como ao uso do dito óleo no tratamento de afecções cutâneas causadas por *Candida spp* e dermatomicoses utilizando tais composições.

15 FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

As formulações mais comuns empregadas no tratamento tópico de afecções causadas por fungos se apresentam na forma de pomadas, cremes, géis e pastas, que são formas farmacêuticas semi-sólidas, destinadas à aplicação local sobre a pele e em determinadas mucosas, podendo exercer um efeito local ou de realizar a penetração percutânea do fármaco.

As formulações empregadas no tratamento tópico de afecções causadas por fungos são constituídas por excipientes variados, de origem natural ou sintética. A composição da formulação varia de acordo com as bases escolhidas e o constituinte ativo a ser incorporado. A escolha da base adequada para cada formulação é definida individualmente, com o objetivo de proporcionar textura desejada, velocidade de liberação do constituinte ativo e tempo de

permanência adequado do medicamento após a aplicação.

Atualmente diversos fármacos são utilizados no tratamento de afecções causadas por fungos e leveduras. O tratamento das afecções causadas por *Candida albicans* e fungos dermatófitos é realizado através da administração tópica ou oral, dependendo do tipo de patologia e local infectado, com medicamentos antifúngicos. Os principais fármacos utilizados são nistatina, derivados imidazólicos (miconazol e cetoconazol), derivados triazólicos (itraconazol), terbinafina, entre outros.

Devido à resistência medicamentosa apresentada por fungos e leveduras, novas alternativas são constantemente pesquisadas para o tratamento de afecções causadas por fungos.

O desenvolvimento de novos produtos de origem vegetal com atividade terapêutica, constitui objeto de pesquisa de diversos trabalhos, resultando no desenvolvimento de um medicamento fitoterápico, podendo ser empregado na prevenção e no tratamento de doenças do homem e animais.

A obtenção de novos medicamentos fitoterápicos está relacionada com o desenvolvimento tecnológico de formas farmacêuticas adequadas para uma determinada via de administração, bem como aos ensaios de controle de qualidade, tanto de suas matérias-primas, quanto dos produtos tecnologicamente acabados.

De um modo geral o desenvolvimento de um medicamento fitoterápico inicia-se com a caracterização e análise da composição qualitativa e quantitativa da matéria-prima vegetal. Após a comprovação da atividade farmacológica de um ou mais constituintes presentes na espécie vegetal procede-se o desenvolvimento das novas

formas farmacêuticas contendo os constituintes com atividade farmacológica. O medicamento fitoterápico pode ser apresentado sob diversas formas farmacêuticas como soluções, xaropes, extratos, cremes, pomadas, comprimidos, granulados, pós, extratos secos, entre outras.

O gênero *Cymbopogon* apresenta propriedades farmacológicas interessantes para a produção de medicamentos: analgésica, antibacteriana, anti-séptica, inseticida, entre outras.

A medicina popular utiliza o chá ou abafado, preparado a partir das folhas da espécie *Cymbopogon citratus*, como calmante, analgésico, em dores de estômago, abdominais e de cabeça, antifebril, anti-reumático, carminativo, antitussígeno, diurético, diaforético e em distúrbios digestivos. Componentes presentes nesta espécie (hidrolato, pseudo-hidrolato e citral) são responsáveis por sua atividade antiespasmódica, relaxante da musculatura lisa em animais, esquelética e cardíaca, na pressão arterial e na diurese em cães.

Além destas, o *C. citratus* apresenta atividade hipotensora, analgésica, antibacteriana e antifúngica, esta última devido à presença do óleo volátil e seu principal componente – citral, para uma ampla gama de bactérias e fungos.

O óleo volátil de *C. citratus* apresenta propriedades desodorantes e anti-oxidantes, sendo empregado como fragrância na indústria de cosméticos.

Industrialmente, o *C. citratus* é utilizado como fonte de citral, que é empregado como aromatizante na indústria de alimentos e em cosméticos, na preparação de colônias, desodorantes e sabonetes. Além disso, o citral é empregado como matéria-prima na síntese de vitamina A e iononas.

Estudos realizados no Laboratório de Controle de Qualidade da Faculdade de Farmácia da UFRGS demonstraram a acentuada atividade antifúngica do óleo volátil de *C. citratus* e o padrão de citral frente à levedura de *C. albicans*, sendo esta atividade superior à da nistatina, substância química de referência.

Além disso, outros trabalhos foram realizados, empregando-se as formulações descritas no presente pedido, objetivando a avaliação de sua atividade antifúngica frente à levedura de *C. albicans* e fungos dermatófitos (*Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis* e *Trichophyton rubrum*). Os resultados obtidos comprovaram a acentuada atividade da substância ativa incorporada às bases semi-sólidas, especialmente para os fungos dermatófitos testados até o momento, uma vez que as formulações inibiram totalmente o crescimento do microrganismo.

As patentes US 6090389 e US 5837254 ensinam o tratamento de afecções causadas por *Candida* e *Cryptococcus* com auxílio de composições onde o ingrediente ativo é extraído da planta *Radix gentianae Longdancao*.

A patente US 6358708 discute os fungos mais comuns encontrados nos E. Unidos e os agentes utilizados para o tratamento desses fungos.

A patente US 6130253 descreve composições fungicidas para carrapatos e ácaros contendo citral, obtido de *Cymbopogum citratus*.

A patente US 3940476 ensina composições anti-placa bacteriana contendo citral, isolado ou combinado com outros agentes anti microbianos.

A patente JP 05070360 199930323 ensina que os extratos obtidos de diferentes espécies vegetais, incluindo *Cymbopogon citratus* podem

ser utilizados para a prevenção e tratamento de várias doenças relacionadas com os hormônios androgênicos, como a acne, dermatite seborreica e alopecia. No entanto, a patente JP 05070360 não aborda a atividade antifúngica da espécie *Cymbopogon citratus*.

5 A patente JP072277920 19951024 ensina que o óleo volátil de *Cymbopogon citratus* pode ser utilizado em formulações farmacêuticas por conter excelente fragrância e conferir excelentes efeitos sobre a pele e cabelos. No entanto a patente JP072277920 19951024 não define uma composição farmacêutica para o tratamento de afecções
10 cutâneas causadas por fungos.

Verifica-se assim que as publicações disponíveis não descrevem nem sugerem, nem isoladamente nem em combinação, o uso do óleo volátil de *C. citratus* conforme o conceito da invenção.

Portanto, a literatura técnica apresenta diversas soluções para o
15 tratamento de afecções cutâneas causadas por fungos e resolvem o problema parcialmente, mas ainda existe a necessidade de minimizar custos e reduzir efeitos colaterais. Deste modo a literatura aberta não sugere uma composição farmacêutica à base de óleo volátil de *Cymbopogon citratus* e processo alternativo para o tratamento de
20 afecções cutâneas causadas por *Candida spp* e fungos dermatófitos (*Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis* e *Trichophyton rubrum*) com custos de produção reduzidos e menores efeitos colaterais conforme descrito e reivindicado no presente pedido.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

25 De um modo geral a presente invenção compreende novas composições farmacêuticas para o tratamento de afecções cutâneas causadas por *Candida spp* e fungos dermatófitos.

As composições farmacêuticas para o tratamento de afecções

cutâneas causadas por *Candida spp* e fungos dermatófitos de acordo com a invenção compreendem:

a) Uma proporção farmacologicamente ativa de óleo volátil de *Cymbopogon citratus*;

5 b) Uma proporção de uma base e aditivos que proporcione adequada absorção do dito óleo volátil pela pele a ser tratada.

Para as composições sob forma de emulsões e géis a quantidade farmacologicamente ativa está entre 5,0 e 10,0% m/v do óleo volátil.

10 Para as composições sob forma de nanocápsulas a quantidade farmacologicamente ativa está entre 1,0 e 5,0 g de óleo no total da composição.

A presente invenção provê composições farmacêuticas úteis para o tratamento de afecções cutâneas causadas por *Candida spp.*, ditas composições contendo uma proporção farmacologicamente ativa de
15 óleo volátil de *Cymbopogon citratus*.

A presente invenção provê ainda composições farmacêuticas úteis para o tratamento de afecções cutâneas causadas por fungos dermatófitos, ditas composições contendo uma proporção farmacologicamente ativa de óleo volátil de *Cymbopogon citratus*.

20 A presente invenção provê composições farmacêuticas semi-sólidas contendo uma proporção farmacologicamente ativa de óleo volátil de *Cymbopogon citratus*.

A presente invenção provê também composições farmacêuticas de suspensões de nanocápsulas contendo uma proporção
25 farmacologicamente ativa de óleo volátil de *Cymbopogon citratus*.

Deste modo a presente invenção provê o uso das composições da invenção para o tratamento de afecções cutâneas causadas por *Candida spp.* e fungos dermatófitos.

A presente invenção provê ainda o uso das composições da invenção para a inibição do crescimento ou morte de leveduras de *C. albicans* colocando ditas leveduras em contato com uma formulação da invenção contendo o óleo volátil.

5 A presente invenção provê também o uso das composições da invenção para a inibição do crescimento ou morte de fungos dermatófitos *Epidermophyton floccusum*, *Microsporum canis* e *Trichophyton rubrum*.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

10 A FIGURA 1 anexa ilustra a espalhabilidade das formulações em função da massa de carga adicionada (g).

A FIGURA 2 anexa é uma representação gráfica da viscosidade em função da velocidade para as emulsões.

15 A FIGURA 3 anexa é uma representação gráfica da viscosidade em função da velocidade para o gel hidrofílico.

A FIGURA 4 é uma representação gráfica da viscosidade em função da velocidade para o gel lipofílico (GLO1).

DESCRIÇÃO DETALHADA

20 A presente invenção se refere, portanto, a composições farmacêuticas à base de óleo volátil de *Cymbopogon citratus*.

A presente invenção se refere ainda ao processo de tratamento de afecções cutâneas pela administração tópica de uma formulação da invenção sobre a pele infectada por *C. albicans* ou uma série de fungos dermatófitos.

25 A espécie *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf, da família das gramíneas, é conhecida, popularmente, no Brasil como capim-cidró, capim cheiroso, erva cidreira, capim-cidreira, e em inglês como *lemon grass*. É amplamente distribuída no Rio Grande do Sul, sendo de fácil

cultivo e obtenção.

A espécie *Cymbopogon citratus* apresenta como constituinte majoritário o óleo volátil, sendo o citral seu principal componente. O teor de citral presente no óleo encontra-se na faixa de 60 a 80% em volume, dependendo do local de coleta do vegetal. O óleo volátil de *Cymbopogon citratus* apresenta propriedades antibacteriana e antifúngica para uma ampla gama de microrganismos, destacando-se sua acentuada atividade antifúngica, em especial contra a levedura *Candida albicans*, conforme trabalhos realizados em laboratórios da Requerente.

O óleo volátil é extraído a partir das folhas frescas de *C. citratus* através da destilação por arraste de vapor em processo contínuo com aparelho de Clevenger. O rendimento percentual em óleo volátil obtido é 0,5 – 0,6 em volume em relação ao peso das folhas. É importante salientar que o rendimento de óleo volátil obtido do vegetal se refere à Quantidade de óleo obtida através do processo de extração, que é bastante satisfatório, em comparação com outras espécies vegetais, bem como dados da literatura. O teor de 60 a 80% em volume corresponde ao conteúdo de citral no óleo, relativo a sua composição química, independente da quantidade obtida.

O óleo volátil apresenta coloração amarela, odor forte e característico. Para sua conservação, o mesmo deve ser acondicionado em frascos de vidro âmbar, envoltos com papel alumínio, hermeticamente fechados, conservados em freezer até o momento de seu uso. Após a extração, procede-se a análise de sua composição química (quali e quantitativa), através da cromatografia gasosa (GC/FID e GC/MS).

Os principais componentes presentes no óleo são citral – 3,7-dimetil-2,6-octadienal (60 a 80% v/v), mirceno (2-metil-6-metileno-2,7-

octadieno) e geraniol (3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ol).

Além disso, a atividade antifúngica do óleo volátil é, também, analisada, através do método de difusão em ágar com discos de papel frente à *C. albicans* para a sua caracterização.

5 As composições de acordo com a invenção podem apresentar várias modalidades de formulações tópicas, conforme será detalhado a seguir.

Para a definição das composições farmacêuticas realizaram-se diversos experimentos para determinar as características físico-
10 químicas e atividade antifúngica do produto acabado. As formulações propostas foram comparadas com amostras controle, ou seja, formulações que não apresentavam em sua composição o óleo volátil de *Cymbopogon citratus*.

Os testes empregados na caracterização das propriedades físico-
15 químicas das formulações compreenderam: análise macroscópica (cor, odor e aspecto), determinação de pH, determinação da espalhabilidade, teste de viscosidade e avaliação do comportamento reológico, teste de centrifugação e testes preliminares de estabilidade física.

20 A seguir é feita a descrição detalhada dos testes empregados:

1) Análise macroscópica: foram avaliadas as características visuais das formulações em estudo, no que refere-se a cor, odor e aspecto.

As formulações da invenção apresentaram-se homogêneas em
25 relação à cor, odor e aspecto, mantendo as características específicas de cada tipo de forma farmacêutica empregada. Em função da presença do óleo volátil, o qual possui coloração amarela, as formulações apresentaram coloração levemente amarelada, bem como odor

pronunciado do mesmo.

2) Determinação do pH: a medida dos valores de pH das formulações foi realizada em potenciômetro previamente calibrado (Hanna - 8417), após a diluição das amostras em água, a uma
5 concentração de 10% (m/v).

As formulações: emulsão aniônica (EAO), emulsão não-iônica (ENIO2 – preparada com o conservante imidazolidiniluréia) e o gel hidrofílico (GHO) apresentaram valores de pH próximos à neutralidade (de 6,0 a 6,8), compatíveis com a aplicação destes produtos na pele,
10 cujos valores de pH se situam na faixa de 4,5 a 6,5, dependendo da região a ser tratada. O gel lipofílico preparado com o polímero metacrílico de glicerila (GLO2) apresentou valores de pH na faixa de 5,8 a 5,9. Em virtude da utilização de ácido sórbico como agente conservante na base não-iônica (ENIO1), esta apresentou valor de pH
15 ácido (4,2). O ácido sórbico é usualmente empregado em produtos cosméticos, alimentícios e medicamentos de uso oral ou tópico, sendo, inclusive, mais efetivo em valores de pHs ácido, além de apresentar maior atividade contra fungos. Para o gel lipofílico (GLO1) com o polímero poliacrilamida (Sepigel[®]) o valor de pH encontrado foi 4,44.
20 Esta característica ácida pode ser útil, uma vez que, de acordo com a literatura, preparações tópicas na faixa de pH entre 3,0 a 5,5 podem ser empregadas no tratamento de infecções vaginais.

3) Determinação da espalhabilidade: a espalhabilidade das amostras foi determinada através de metodologia modificada por
25 Knorst, em “Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de *Achyrocline satureoides* Lam.) DC. Compositae (marcela)”, Porto Alegre, Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, Dissertação de

Mestrado, 1991. 228p. Uma placa-molde, circular, de vidro (20 cm de diâmetro e 0,2 mm de espessura), com orifício central de 1,2 cm de diâmetro, foi colocada sobre uma placa-suporte de vidro (20 cm x 20 cm). Sob estas placas posicionou-se uma folha de papel milimetrado. A amostra foi introduzida no orifício central da placa e a superfície foi nivelada com espátula. Após, a placa molde foi cuidadosamente retirada. Sobre a amostra colocou-se uma placa de vidro de peso pré-determinado. Após um minuto, calculou-se a superfície abrangida, através da medida do diâmetro em duas posições opostas, com posterior cálculo do diâmetro médio. Repetiu-se este procedimento, acrescentando-se novas placas, em intervalos de um minuto, registrando-se a cada determinação a superfície abrangida e o peso da placa adicionada, até a obtenção de valores constantes.

A espalhabilidade foi determinada através da equação:

$$E_i = \frac{d^2 \times \pi}{4}$$

Os valores de espalhabilidade (E_i) em função da massa de carga adicionada foram plotados em gráfico. A espalhabilidade foi determinada a $25 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$.

A determinação da consistência das formulações, através da medida da espalhabilidade, demonstrou que a emulsão aniônica (EAO) apresentou maior espalhabilidade que as demais formulações, necessitando de um menor esforço para alcançar a espalhabilidade máxima, uma vez que apresentou maior área abrangida, para uma mesma massa de carga adicionada, conforme ilustrado na Figura 1.

4) Avaliação do comportamento reológico: as características reológicas das amostras foram avaliadas com o auxílio dos

viscosímetros rotacionais Brookfield, modelos DV-II+, série LV (para as emulsões) e DV-I+, série RV (para os géis), utilizando-se *spindle* SC₄-29. Um minuto após ajuste de cada fator de velocidade, efetuou-se a leitura dos valores de viscosidade e tensão de cisalhamento. Os reogramas foram obtidos pela representação gráfica de viscosidade (η) e tensão de cisalhamento (τ) em função da velocidade de cisalhamento (rpm). A viscosidade foi determinada a $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

A análise dos perfis de viscosidade obtidos para as formulações indicou que todas apresentaram fluxo não-newtoniano, uma vez que os valores de viscosidade alteraram com o aumento da velocidade e do tempo.

As emulsões (aniônicas e não-iônicas) apresentaram valores de viscosidade inferiores aos do gel hidrofílico (Carbopol 940[®]), porém superiores aos do gel lipofílico preparado com o polímero poliacrilamida (Sepigel[®]).

De acordo com o modelo de comportamento observado para as formulações em estudo, as emulsões e os géis podem ser classificadas como sistemas não-newtonianos plásticos e pseudoplásticos, respectivamente, caracterizados pela diminuição da viscosidade com o aumento da velocidade de cisalhamento, conforme ilustrado nas Figuras 2, 3 e 4.

5) Teste de centrifugação: a avaliação da estabilidade das formulações frente à centrifugação foi realizada empregando-se 5 g das amostras em estudo, centrifugando-as a 3000 rpm, durante 30 minutos.

No teste de centrifugação, empregado para avaliar a estabilidade de formulações semi-sólidas, em especial emulsões, não se verificou separação de fases.

◆ Determinação da Atividade antifúngica

◆ **Frente a *Candida albicans***

Para a determinação da atividade antifúngica determinou-se a atividade biológica *in vitro*.

O ensaio foi realizado pelo método microbiológico de difusão em 5 ágar com pocinhos, frente a *Candida albicans* ATCC 10231, desenvolvida em ágar Sabouraud dextrose (tubo inclinado), a 25 °C, por 48 horas. O inóculo utilizado foi a 1%, após o preparo da suspensão do microrganismo em caldo Sabouraud, a uma concentração de 25% ± 1% de transmitância, lida em fotocolorímetro, a 580 nm. O padrão utilizado 10 foi a nistatina, na concentração de 0,3 mg/ml. As quantidades de amostras testadas foram 0,05; 0,10 e 0,20 g, colocadas, individualmente, em cada orifício. Em todos os ensaios formulações controle (sem o óleo volátil) foram empregadas para posterior 15 comparação com as formulações teste. Utilizaram-se grupos de seis placas de Petri para cada quantidade de amostra empregada, as quais continham 20 ml de meio Sabouraud dextrose a 4% como camada base e 5 ml de inóculo. Após solidificação do meio nas placas, foram feitos orifícios de 5,43 mm de diâmetro para 0,05 g de amostras e, 9,34 mm para as Quantidades de 0,10 e 0,20 g das amostras e solução padrão. 20 As placas foram incubadas a 37 °C, por 24 horas, e, após este período, procedeu-se a leitura do diâmetro dos halos de inibição, com o auxílio de paquímetro digital.

Os ensaios foram realizados empregando meios de cultura e 25 soluções previamente esterilizados em autoclave (121 °C, durante 15 minutos) e a vidraria em estufa (200 °C, durante uma hora).

Os ensaios da atividade antifúngica *in vitro* demonstraram que todas as formulações ensaiadas apresentaram ação antifúngica frente à levedura de *C. albicans*, para as diferentes quantidades testadas.

Observa-se que os géis demonstraram uma atividade mais acentuada, obtendo-se halos de inibição superiores a 30 mm para o gel hidrofílico (GHO) e na faixa de 25 a 30 mm para o gel lipofílico com o polímero poliacrilamida (GLO), empregando-se 0,20 g de cada
5 formulação. Além disso, estes valores foram superiores aos obtidos para a solução padrão (nistatina). Formulações controle, as quais não continham o óleo volátil, não apresentaram atividade.

A maior atividade antifúngica apresentada pelos géis contendo o óleo volátil, em especial o gel hidrofílico, pode ser devida aos
10 excipientes empregados na preparação de tais formulações. Através dos resultados obtidos, a forma farmacêutica gel proporcionou uma melhor difusão (ou volatilização) do óleo na placa, obtendo-se, assim, maiores halos de inibição.

Já a menor atividade apresentada para as emulsões pode estar
15 relacionada com a presença do óleo volátil na fase interna da emulsão (oleosa), dificultando, desta forma, a difusão (ou volatilização) do mesmo.

Dentre os fármacos empregados no tratamento de infecções tópicas causadas por *C. albicans*, a nistatina é utilizada, na forma de
20 cremes ou pomadas, na concentração de 25.000 UI/g. Com o objetivo de comparar a atividade antifúngica das formulações contendo o óleo volátil utilizado nas composições da invenção, avaliou-se, também, a ação antifúngica de uma formulação contendo nistatina (gel hidrofílico, designada GHN), na concentração mencionada acima.

25 Os resultados obtidos demonstraram que os géis contendo a matéria-prima vegetal da invenção apresentaram maior atividade antifúngica, uma vez que foram obtidos halos de inibição superiores para as mesmas quantidades de amostras empregadas. Desta forma,

os resultados encontrados sugerem que as formulações contendo o óleo volátil das formulações da invenção apresentam atividade antifúngica superior à da formulação contendo nistatina (GHN).

5 A Tabela 1 abaixo lista os valores de diâmetro dos halos de inibição (mm) obtidos para as formulações contendo o óleo volátil de capim-cidró (10% m/v) bem como os halos obtidos para uma formulação do estado da técnica contendo a mesma quantidade em gramas de uma formulação de nistatina, através do ensaio microbiológico de difusão em ágar – pocinhos frente à *C. albicans*. A
10 coluna “solução padrão” corresponde à solução padrão de nistatina descrita na metodologia do ensaio. a qual é utilizada, também, para referência na comparação de resultados.

TABELA 1

Quantidade de amostra empregada (g)	EAO*	ENIO1*	ENIO2*	GHO*	GLO1*	GHN – Estado da Técnica	Solução padrão (100 µl)**
0,20	18-19	19-21	17-19	30-40	25-27	15-17,5	21-23
0,10	16-17	18-21	15-17	25-28	21-24	15-16,5	
0,05	11-13	10-12	8-10	16-18	15-17	11-13	

*: média de 9 determinações; **: média de 6 determinações

15 A *C. albicans* é o microrganismo protótipo para a avaliação da atividade antifúngica de substâncias. Desta forma, os resultados obtidos para esta levedura comprovam a atividade antifúngica das formulações estudadas para fungos causadores de patologias.

◆ Atividade frente a fungos dermatófitos

Adicionalmente, a atividade antifúngica das preparações farmacêuticas está sendo avaliada contra fungos dermatófitos

(*Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis* e *Trichophyton rubrum*), empregando-se a metodologia descrita acima.

Os fungos são cultivados em ágar Sabouraud dextrose 4% (tubo inclinado), a temperatura de 28-30 °C, por um período de 7 a 10 dias.

5 Após, os fragmentos de micélios e microconídios são coletados e suspensos em solução salina estéril 0,9%. A suspensão é, então, filtrada com o auxílio de gaze esterilizada para remover os agregados e a densidade da mesma é padronizada em fotocolorímetro, a 580 nm.

O padrão utilizado foi a nistatina, na concentração de 0,3 mg/ml.

10 As formulações empregadas foram o gel hidrofílico (GHO) e a emulsão não-iônica (preparada com o conservante imidazolidiniluréia – ENIO2). As quantidades de amostras testadas foram 0,05; 0,10 e 0,20 g, colocadas, individualmente, em cada orifício.

15 Em todos os ensaios formulações controle (sem o óleo volátil) foram empregadas para posterior comparação com as formulações teste.

20 Utilizaram-se grupos de seis placas de Petri para cada quantidade de amostra empregada, as quais continham 20 ml de meio Sabouraud dextrose a 4% como camada base e 5 ml de inóculo. Após solidificação do meio nas placas, foram feitos orifícios de 5,43 mm de diâmetro para 0,05 g de amostras e, 9,34 mm para as quantidades de 0,10 e 0,20 g das amostras e solução padrão. As placas foram incubadas a 37 °C, por 24 horas, e, após este período, procedeu-se a leitura do diâmetro dos halos de inibição, com o auxílio de paquímetro digital.

25 • **Substância ativa**

A determinação da concentração da substância ativa foi definida através da comparação da concentração de nistatina empregada em formulações comerciais na forma de pomadas e cremes (25.000 UI/g).

A nistatina é o antifúngico de referência utilizado nos ensaios de atividade biológica e no tratamento de afecções causadas por *Candida spp.*

5 Foi realizado um doseamento microbiológico, utilizando diferentes concentrações de nistatina e 1,0 microlitro de óleo volátil de *Cymbopogon citratus* e através dos resultados encontrados, extrapolou-se para a concentração comercial do fármaco, obtendo-se a faixa de concentração para o óleo volátil entre 5 e 10% em peso.

10 Metodologia: para determinar a potência e a quantidade de óleo volátil a ser incorporada nas formulações, foi determinada curva padrão de nistatina (antifúngico de referência) pelo método microbiológico de difusão em ágar, com discos de papel (USP 23), nas concentrações de 130, 160, 200, 250 e 300 UI/ml (P1, P2, P3, P4 e P5, respectivamente), frente ao microrganismo *Saccharomyces cerevisiae*
15 ATCC 1600. O inóculo empregado foi a 1% e as quantidades de óleo testadas foram 0,5; 1,0 e 2,0 µl. Os discos de papel foram impregnados com 20 µl das amostras e soluções padrões empregadas. As placas foram incubadas a $29\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, após este período, fez-se a leitura do diâmetro dos halos de inibição, com paquímetro digital.

20 Resultados: neste ensaio obteve-se melhores resultados com 1,0 µl, que corresponde a, aproximadamente, 200 UI/ml de nistatina. A Tabela 2 abaixo lista os valores encontrados na determinação da potência do óleo volátil de *C. citratus* frente ao *S. cerevisiae*. Desta forma, a quantidade de óleo definida para a preparação das
25 formulações correspondeu a 10% (m/v), uma vez que a quantidade usual de nistatina empregada em formulações tópicas é de 25.000UI/g. A validade do método foi comprovada pela análise de variância (ANOVA).

TABELA 2

Padrão	Diâmetro médio dos halos de inibição (mm)*
P1	13,55
P2	13,58
P3	15,12
P4	16,58
P5	17,22
Quantidades de óleo testadas (µl)	
0,5	9,32
1,0	16,06
2,0	23,61

*: média de 10 determinações para as soluções padrão e 4 para as amostras de óleo

- **Emulsionantes e agentes de consistência**

5 Composições farmacêuticas para uso externo em geral contêm emulsionantes e agentes de consistência. Úteis como emulsionantes de acordo com a invenção são:

- cera autoemulsionante aniônica (Lanette N[®]): composta por álcool cetoestearílico (90 g), lauril sulfato de sódio (10 g) e água (10 ml) – faixa de concentração 8,0 a 15,0 % m/v.

10 - monoestearato de glicerila (MEG): faixa de concentração 5,0 a 8,0 % m/v.

Úteis como agentes de consistência de acordo com a invenção são:

15 - álcool cetoestearílico etoxilado (Eumulgin B2[®]): faixa de concentração 2,0 a 5,0 % m/v.

- álcool cetílico : faixa de concentração 3,0 a 5,0 % m/v.

- oleato de decila (Cetiol V[®]): faixa de concentração 5,0 a 7% m/v.

- octil-dodecanol (Eutanol G[®]): faixa de concentração 4,0 a 5,0 % m/v.

- **Conservantes**

5 Um conservante útil na preparação de cosméticos e medicamentos é a mistura dos parabenos nipagin/nipazol (metil e propil parabeno, respectivamente) na concentração de 0,3% ; entretanto, com o objetivo de desenvolver uma formulação na faixa de pH ácido, empregou-se ácido sórbico como conservante na formulação não-iônica (ENIO1). A faixa de concentração empregada para o ácido sórbico foi 0,1 a 0,2% m/v.

10 Uma outra alternativa foi a utilização de imidazolidinil uréia (Germall 115[®]) como conservante para as formulações: emulsão não-iônica (ENIO2), gel hidrofílico (GHO) e géis lipofílicos (GL1 e GL2), na faixa de concentração 0,1 a 0,2% m/v.

15

- **Polímeros formadores de géis**

- Carboxipolimetileno (Carbopol 940[®]): faixa de concentração 1,0 a 1,5% m/v.

- poliacrilamida (Sepigel 305[®]): faixa de concentração 2,5 a 3,0% m/v.

20 - polímero metacrílico de glicerila (Lubragel MS[®]): faixa de concentração 10 a 25% m/v.

- hidroxietilcelulose (Natrosol[®]): faixa de concentração 2,0 a 3,5% m/v.

25

- **Polímeros utilizados na preparação das suspensões de nanocápsulas**

- Poli(ácido metacrílico, metacrilato de metila (Eudragit S 100[®]).

- poli-ε-caprolactona

A seguir serão descritas as várias modalidades de composições farmacêuticas de acordo com a invenção.

De acordo com as várias modalidades da invenção, as composições da invenção são preparadas sob forma de emulsão aniônica, emulsão não iônica, géis (hidrofílico e lipofílico) e suspensões de nanocápsulas.

O modo de preparo das composições da invenção segue em geral o estado da técnica e compreende adicionar o óleo volátil às bases (emulsões e géis) após a preparação das mesmas, a frio, dada a condição de volatilidade do óleo a temperatura ambiente.

- **Emulsões**

- **Emulsão Aniônica EAO**

As emulsões são preparadas conforme a técnica usual de preparação, ou seja, as fases hidrofílica e lipofílica são aquecidas, separadamente, a temperatura de 70°C e emulsificadas em geral, após fusão dos componentes oleosos e a dissolução dos componentes hidrossolúveis, vertendo-se, lentamente, a fase hidrofílica sobre a fase lipofílica e posterior homogeneização e resfriamento.

A Tabela 3 abaixo ilustra os componentes e proporções típicas utilizados na preparação de uma formulação EAO ou emulsão aniônica óleo/água em cada fase da preparação.

Deve ficar bem claro que os componentes utilizados nesta e outras formulações apresentadas podem variar sem alterar o escopo da invenção, este aspecto não sendo um aspecto crítico da mesma.

TABELA 3

Componentes	% (m/v)
Fase 1 (lipofílica)	
Cera emulsionante aniônica (Lanette N [®])	8,0-15,0
Octil-dodecanol (Eutanol G [®])	4,0-5,0
Álcool cetosteárico etoxilado (Eumulgin B2 [®])	2,0-5,0
Propil parabeno (Nipazol [®])	0,15
Butil-hidroxi-tolueno (BHT)	0,01-0,05
Fase 2 (hidrofílica)	
Metil parabeno (Nipagin [®])	0,15
Água	q.s.p. 100,0 ml
Fase 3	
Óleo volátil	5,0-10,0

Lanette N[®]: álcool cetosteárico (90 g), lauril sulfato de sódio (10 g) e água (10 ml). invenção, este aspecto não sendo um aspecto crítico da mesma.

5 A quantidade de emulsionantes utilizada nas emulsões foi definida através da análise visual, até a formação de creme, não admitindo-se a característica de emulsão líquida. Assim, foram obtidas algumas formulações com diferentes concentrações de emulsionantes e agentes de consistência.

10 Técnica de preparação: primeiro, pesar, individualmente, os componentes de cada fase. Após, colocar as substâncias da fase 1 (lipofílica) em gral e aquecer em banho maria até completa fusão dos mesmos, e, separadamente, aquecer os componentes da fase 2(hidrofílica) a temperatura de 70 °C, em béquer, até completa dissolução. A fase 2 é, então, vertida lentamente sobre a fase 1, com 15 posterior homogeneização e resfriamento. Após, o óleo volátil (fase 3) é incorporado à base, com posterior homogeneização. Nesta formulação empregou-se como conservante a mistura metil e propil parabeno,

na concentração de, aproximadamente, 0,3% (m/v).

Os cremes são acondicionados em frascos de polipropileno com tampa rosqueável.

♦ **Emulsão Não Iônica ENIO**

5 ♦ **ENIO1**

Na preparação das emulsões não-iônicas, embora a mistura nipagin / nipazol (parabenos) seja aceitável como conservante na concentração de 0,3%; a fim de desenvolver uma formulação alternativa na faixa de pH ácido, foi usado ácido sórbico como conservante na formulação não-iônica ENIO1. A faixa de concentração empregada foi 0,1 a 0,2% m/v.

10 Outra característica observada se refere ao valor de pH encontrado, uma vez que as formulações contendo ácido sórbico apresentam valores de pH em torno de 4,0 (4,17). Com o objetivo de obter outra emulsão não-iônica, porém, com um valor de pH um pouco mais elevado (acima de 5,5), foi proposta outra composição de formulação contendo os mesmos excipientes e substituindo o conservante por imidazolidiniluréia.

15 Assim, foram preparadas emulsões não-iônicas O/A: utilizando-se ceras, óleos e tensioativos não iônicos em proporções adequadas, determinadas após o estabelecimento do Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo (EHL) requerido para a fase oleosa.

Dois tipos de emulsões não-iônicas foram formuladas.

25 A Tabela 4 abaixo ilustra os componentes e proporções típicas utilizados na preparação de uma formulação de emulsão não iônica ENIO1 em cada fase da preparação.

TABELA 4

Componentes	% (m/v)
Fase 1 (lipofílica)	
Monoestearato de glicerila (MEG)	5,0-8,0
Álcool cetoestearílico etoxilado (Eumulgin B2 [®])	2,0-5,0
Álcool cetílico	3,0-5,0
Oleato de decila (Cetiol V [®])	5,0-7,0
Ácido sórbico	0,1-0,2
Butil-hidroxi-tolueno (BHT)	0,01-0,05
Fase 2 (hidrofílica)	
Propilenoglicol	5,0-8,0
Água	q.s.p. 100,0 ml
Fase 3	
Óleo volátil	5,0-10,0

E a Tabela 5 abaixo ilustra os componentes e proporções típicas utilizados na preparação de uma formulação de emulsão não iônica ENIO2 em cada fase da preparação.

TABELA 5

Componentes	% (m/v)
Fase 1 (hidrofílica)	
Monoestearato de glicerila	5,0-8,0
Álcool cetoestearílico etoxilado (Eumulgin B2 [®])	2,0
Álcool cetílico	3,0-4,0
Oleato de decila (Cetiol V [®])	5,0
Butil-hidroxi-tolueno (BHT)	0,01-0,05
Fase 2 (lipofílica)	
Propilenoglicol	5,0
Imidazolidiniluréia (Germall 115 [®])	0,1-0,2
Água	q.s.p. 100,0 ml
Fase 3	
Óleo volátil	5,0-10,0

Técnica de preparação: primeiro, pesar, individualmente, os componentes de cada fase. Após, colocar as substâncias da fase 1 (lipofílica) em gral e aquecer em banho-maria até completa fusão dos

mesmos, e, separadamente, aquecer os componentes da fase 2 (hidrofílica) a temperatura de 70 °C, em béquer, até completa dissolução. A fase 2 é, então, vertida lentamente sobre a fase 1, com posterior homogeneização e resfriamento. Após, o óleo volátil (fase 3) é incorporado à base, com posterior homogeneização.

Os cremes são acondicionados em frascos de polipropileno com tampa rosqueável.

- **Géis**

- **Géis hidrofílicos**

10 A Tabela 6 abaixo ilustra os componentes e proporções típicas utilizados na preparação de uma formulação de gel hidrofílico GHO em cada fase da preparação.

15 A concentração de trietanolamina no gel de carboxipolimetileno (Carbopol 940[®]) foi definida até obter a neutralização do gel (pH próximo ou igual a 7,0). Além disto a composição inicial do gel apresentava como conservante a mistura nipagin /nipazol (parabenos); entretanto, verificou-se que a utilização do tensioativo polissorbato 80 (tensioativo não-iônico) acarreta a inativação dos conservantes do tipo nipagin/nipazol. A composição desta formulação foi alterada utilizando-se imidazolidiniluréia, usualmente empregada em preparações

20 farmacêuticas. A concentração desta substância foi definida através de dados da literatura, bem como as avaliações relatadas para o ácido sórbico.

TABELA 6

Componentes	% (m/v)
Carboxipolimetileno (Carbopol 940 [®])	1,0-1,5
Trietanolamina	0,5-1,5
Polissorbato 80 (Tween 80 [®])	0,5-1,0
Óleo volátil	5,0-10,0
Imidazolidiniluréia (Germall 115 [®])	0,1-0,2
Água	q.s.p. 100,0 ml

Técnica de preparação: preparar uma dispersão com o polímero (Carbopol 940[®]), após mistura completa do conservante (imidazolidiniluréia) em água, deixando-a em repouso durante 24 horas. Após, adicionar trietanolamina, até neutralização (pH 7,0),
5 homogeneizando a mistura em gral. Separadamente, colocar as Quantidades requeridas de óleo volátil e Tween 80 em gral, homogeneizar e incorporar ao gel formado, com posterior homogeneização.

- **Géis lipofílicos**

- **Gel lipofílico 1 ou GLO1**

A Tabela 7 abaixo ilustra os componentes e proporções típicas utilizados na preparação de uma formulação de gel lipofílico GLO1 em cada fase da preparação.

TABELA 7

Componentes	% (m/v)
Poliacrilamina (Sepigel 305 [®])	2,5-3,0
Polissorbato 80 (Tween 80 [®])	0,5-1,0
Óleo volátil	5,0-10,0
Imidazolidiniluréia (Germall 115 [®])	0,1-0,2
Água	q.s.p. 100,0 ml

Técnica de preparação: solubilizar em água o conservante (imidazolidiniluréia (Germall 115[®])) de acordo com a quantidade requerida, e, após, dispersar o polímero, até completa mistura e homogeneização. Em geral, colocar o óleo volátil e Tween 80[®], e, após

5

- **Gel lipofílico 2 ou GLO2**

A Tabela 8 abaixo ilustra os componentes e proporções típicas utilizados na preparação de uma formulação de gel lipofílico GLO2 em cada fase da preparação.

TABELA 8

Componentes	% (m/v)
Polímero metacrílico de glicerila (Lubragel MS [®])	10-25
Solução de Carbopol 940 [®] (1,0-1,5%)	0,3-1,0
Polissorbato 80 (Tween 80 [®])	0,5-1,0
Óleo volátil	5,0-10,0
Imidazolidiniluréia (Germall 115 [®])	0,1-0,2
Água	q.s.p. 100,0 ml

Técnica de preparação: solubilizar em água o conservante (imidazolidiniluréia (Germall 115[®])) de acordo com a quantidade requerida, e, após, dispersar o polímero, misturando-o com o Carbopol940[®] na quantidade desejada, até completa mistura e Homogeneização e adicionar. Em geral, colocar o óleo volátil e Tween

10

15

80[®], e, após mistura, incorporar ao gel formado, com posterior homogeneização.

- **Suspensões de nanocápsulas**

Em virtude da característica de volatilidade apresentada pelo óleo volátil, foram também preparadas suspensões coloidais de nanocápsulas poliméricas, contendo o óleo volátil como núcleo oleoso

20

das nanoestruturas, considerando-se, em hipótese, que a estrutura vesicular seja capaz de protegê-lo da volatilidade.

As suspensões de nanocápsulas foram preparadas através do método de deposição interfacial de polímero pré-formado contendo o óleo volátil em quantidades de 1,0 a 5,0 g no total da composição.

Testes referentes ao diâmetro médio particular destas estruturas vesiculares foram realizados e estão relacionados com a estabilidade físico-química das formulações. Os valores médios de diâmetro de partícula obtidos foram de 150 a 200 nm, compatíveis com sistemas coloidais preparados pela técnica de nanoprecipitação (300 a 500 nm).

A presença de óleo volátil nas suspensões preparadas foi analisada através de cromatografia gasosa acoplada à técnica de headspace. Através do cromatograma obtido para a suspensão de NC (nanocápsulas) em comparação com o cromatograma do óleo volátil, verificou-se a presença de seus constituintes, principalmente, citral (neral e geranial).

A Tabela 9 abaixo ilustra os componentes e proporções típicas utilizados na preparação de uma formulação de suspensão de nanocápsulas em cada fase da preparação.

TABELA 9

Fase orgânica	
Óleo volátil	1,0 – 5,0 g
Monoestearato de sorbitano (Span 60 [®])	0,7-1,0 (% m/v)
Poli(ácido metacrílico, metacrilato de metila-Eudragit S 100 [®])	0,75-1,0 (% m/v)
Acetona	40,0 ml
Fase aquosa	
Polissorbato 80 (Tween 80 [®])	0,75-1,0 (% m/v)
Água	80,0 ml

Técnica de preparação: pesar, individualmente, os componentes. A fase orgânica é colocada em béquer, agitada com auxílio de agitador magnético, a temperatura ambiente, até completa solubilização de seus componentes; a fase aquosa é solubilizada, separadamente, e, após, a fase orgânica é vertida, lentamente, sobre a fase aquosa, agitando-se a mistura a temperatura ambiente, por 10 minutos. As nanocápsulas são formadas imediatamente após mistura. A suspensão coloidal é, então, concentrada sob pressão reduzida, a temperatura de, no máximo, 40°C, empregando-se evaporador rotatório.

10 • Avaliação da estabilidade física das formulações

Para a avaliação da estabilidade física das formulações foram realizados testes preliminares. As formulações foram submetidas às temperaturas de 5 °C (em geladeira) por 7 dias, 45 °C por 45 dias (em estufa) e oscilando entre 5 e 45 °C por 15 dias. Após a realização dos testes foram observadas as características visuais (cor, odor e aspecto) das formulações. A Tabela 10 abaixo lista as propriedades físico-químicas relativas à estabilidade física dos produtos armazenados em diferentes temperaturas e tempo.

TABELA 10

Formulações	5 °C – 7 dias	45 °C – 45 dias	5/45 °C – 15 dias
Emulsão aniônica	Sem alterações na cor, odor e aspecto (estáveis)	Odor forte e característico do óleo, coalescência	odor de óleo volátil (menos pronunciado), coalescência
Emulsões não-iônicas	Sem alterações na cor, odor e aspecto (estáveis)	Aumento da intensidade da cor, odor de óleo volátil (menos pronunciado), coalescência	sem alterações na cor, odor; aspecto menos consistente

Formulações	5 °C – 7 dias	45 °C – 45 dias	5/45 °C – 15 dias
Gel hidrofílico	Sem alterações na cor, odor e aspecto (estáveis)	odor forte e característico do óleo, sem alterações na cor e aspecto	Aumento da intensidade da cor, odor de óleo volátil (menos pronunciado), certa quantidade de óleo fora da dispersão
Gel lipofílico – polímero poliacrilamina	Sem alterações na cor, odor e aspecto (estáveis)	leve aumento da intensidade da cor, diminuição da viscosidade	Separação de fases, amostras apresentavam-se líquidas

A quantificação das suspensões poliméricas, bem como das formulações semi-sólidas, é realizada através da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), após dissolução das mesmas em álcool etílico (grau cromatográfico) e posterior diluição em n-hexano, empregando-se como sistema eluente n-hexano: etanol, na proporção 85:15, coluna de fase normal (CLC-CN), detecção UV no comprimento de onda 233 nm e fluxo de 0,3 ml/min.

Esta metodologia está sendo desenvolvida, com o objetivo de avaliar a estabilidade das formulações semi-sólidas propostas nesta invenção, de modo a quantificar a concentração da substância ativa (citral) presente nas preparações.

O óleo volátil de *Cymbopogon citratus* pode ser utilizado para a preparação de composições farmacêuticas com atividade antifúngica. Portanto, as composições farmacêuticas propostas no presente pedido podem ser empregadas no tratamento de afecções cutâneas causadas por fungos, mais especificamente para o tratamento de afecções cutâneas causadas por *Candida spp* e dermatomicoses.

As composições farmacêuticas propostas no presente pedido fornecem uma alternativa ao tratamento de afecções cutâneas causadas por *Candida spp* e dermatomicoses,

apresentando eficácia comprovada e menores custos de fabricação.

REIVINDICAÇÕES

1. Composições farmacêuticas para o tratamento de afecções cutâneas causadas por *Candida spp* e fungos dermatófitos, caracterizadas por que compreendem:

- 5 a) Uma proporção farmacologicamente ativa de óleo volátil de *Cymbopogon citratus* (capim limão);
- b) Uma proporção de uma base e aditivos que proporcione adequada absorção do dito óleo pela pele a ser tratada.

2. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas por que o óleo volátil é extraído de folhas de capim limão por destilação com arraste a vapor com rendimento de 0,5-0,6% em volume em relação ao peso seco das folhas.

10

3. Composições farmacêuticas de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizadas por que o óleo volátil de *Cymbopogon citratus* compreende citral (60 a 80% v/v), mirceno e geraniol.

15

4. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas por que a formulação está na forma de emulsões contendo, como proporção farmacologicamente ativa, entre 5,0 e 10,0% m/v do óleo volátil.

20 5. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 4, caracterizadas por que as emulsões são aniônicas.

6. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 4, caracterizadas por que as emulsões são não iônicas.

7. Composições farmacêuticas de acordo com as reivindicações 4, 5 e 6, caracterizadas por que o preparo das emulsões compreende pesar, individualmente, os componentes de cada fase, colocar as substâncias da fase 1 (lipofílica) em gral e aquecer em banho-maria até completa fusão dos mesmos, e, separadamente, aquecer os

25

componentes da fase 2 (hidrofílica) a temperatura de 70°C, em béquer, até completa dissolução, e verter então a fase 2 lentamente sobre a fase 1, com posterior homogeneização e resfriamento, e incorporar o óleo volátil (fase 3) à base, com posterior homogeneização.

5 **8.** Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas por que a formulação está na forma de géis hidrofílicos e lipofílicos contendo, como proporção farmacologicamente ativa, entre 5,0 e 10,0% m/v do óleo volátil.

10 **9.** Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 8, caracterizadas por que o preparo dos géis hidrofílicos compreende preparar uma dispersão com polímero (Carbopol 940[®]), após mistura completa do conservante imidazolidiniluréia em água, deixando-a em repouso durante 24 horas, adicionar trietanolamina, até neutralização (pH 7,0), homogeneizando a mistura em gral; separadamente, colocar
15 as quantidades requeridas de óleo volátil e Tween 80 em gral, homogeneizar e incorporar ao gel formado, com posterior homogeneização.

20 **10.** Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 8, caracterizadas por que o preparo dos géis lipofílicos compreende solubilizar em água o conservante imidazolidiniluréia (Germall 115[®]) de acordo com a quantidade requerida, e, após, dispersar o polímero, até completa mistura e homogeneização; em gral, colocar o óleo volátil e Tween 80[®], e, após mistura, incorporar ao gel formado, com posterior homogeneização.

25 **11.** Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas por que estão sob forma de nanocápsulas e contêm, como proporção farmacologicamente ativa, entre 1,0 e 5,0 g de óleo volátil no total da composição.

12. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 11, caracterizadas por que o preparo das nanocápsulas compreende pesar, individualmente, os componentes; separadamente, a temperatura ambiente, a fase orgânica é agitada e solubilizada completamente; a
5 fase aquosa é solubilizada, e, então a fase orgânica é vertida, lentamente, sobre a fase aquosa, com formação imediata das nanocápsulas, enquanto a mistura é agitada a temperatura ambiente por um período de cerca de 10 minutos.

13. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 12,
10 caracterizadas por que adicionalmente a suspensão coloidal obtida após o período de agitação das nanocápsulas é concentrada sob pressão reduzida, a temperatura de, no máximo, 40°C, com auxílio de evaporador rotatório.

14. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 1,
15 caracterizadas por que são ativas contra *C. albicans*.

15. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas por que são ativas contra fungos dermatófitos.

16. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 15,
20 caracterizadas por que os fungos dermatófitos compreendem *Epidermophyton floccusum*, *Microsporum canis* e *Trichophyton rubrum*.

17. Uso do óleo volátil de *C. citratus* nas composições de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser para o tratamento de afecções cutâneas causadas por levedura *C. albicans* e fungos dermatófitos *Epidermophyton floccusum*, *Microsporum canis* e
25 *Trichophyton rubrum*.

18. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por que compreende expor dita levedura e ditos fungos dermatófitos às composições farmacêuticas contendo óleo volátil de *C. citratus* de

acordo com a reivindicação 1.

19. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por que as composições são emulsões, géis e nanocápsulas que compreendem uma proporção farmacologicamente ativa de óleo volátil de *C. citratus*.

5 **20.** Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por que envolve a inibição do crescimento ou morte de leveduras de *C. albicans* pelo contato de ditas leveduras com uma formulação da invenção contendo o óleo volátil.

10 **21.** Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por que envolve a inibição do crescimento ou morte de fungos dermatófitos *Epidermophyton floccusum*, *Microsporum canis* e *Trichophyton rubrum* pelo contato de ditos fungos com uma formulação da invenção contendo o óleo volátil.

RESUMO**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DE AFECÇÕES CUTÂNEAS CAUSADAS POR *Candida spp* E FUNGOS DERMATÓFITOS E USO DO ÓLEO VOLÁTIL DE *C. citratus* NAS
5 DITAS COMPOSIÇÕES**

São descritas composições farmacêuticas sob forma de emulsões, géis e nanocápsulas contendo uma proporção farmacologicamente ativa de óleo volátil de *Cymbopogon citratus*, as composições sendo úteis para o tratamento de afecções cutâneas
10 causadas por leveduras de *Candida spp.* e vários fungos dermatófitos como *Epidermophyton floccusum*, *Microsporum canis* e *Trichophyton rubrum*. O processo de tratamento das afecções cutâneas se faz pelo contato das leveduras ou fungos com as formulações da invenção e envolve a inibição do crescimento ou morte das leveduras de *Candida*
15 *spp.* e/ou dos fungos dermatófitos.

FIGURA 1

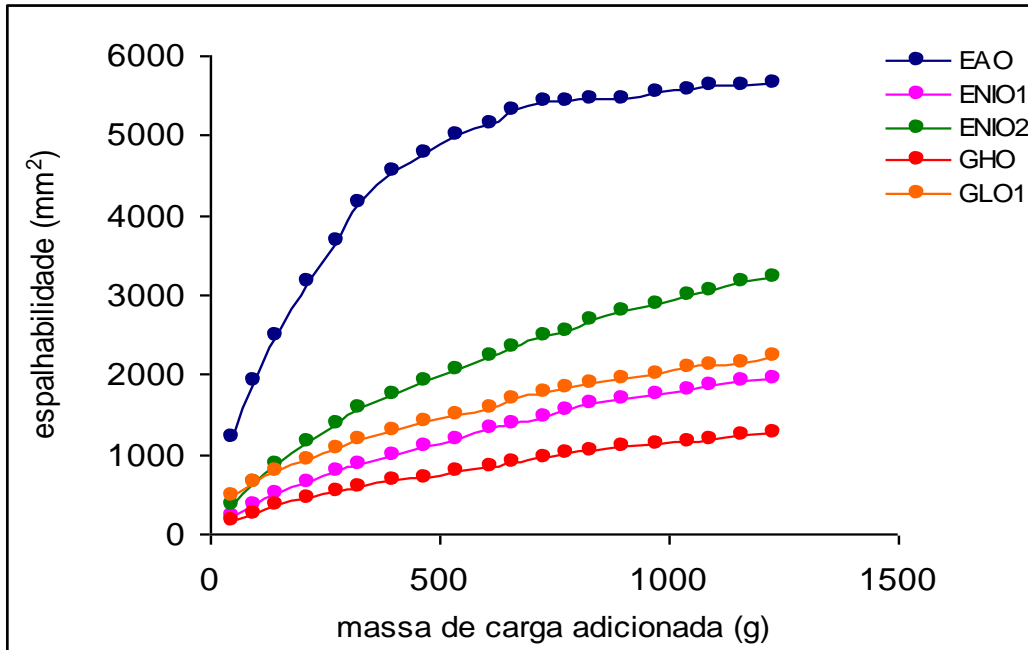


FIGURA 2

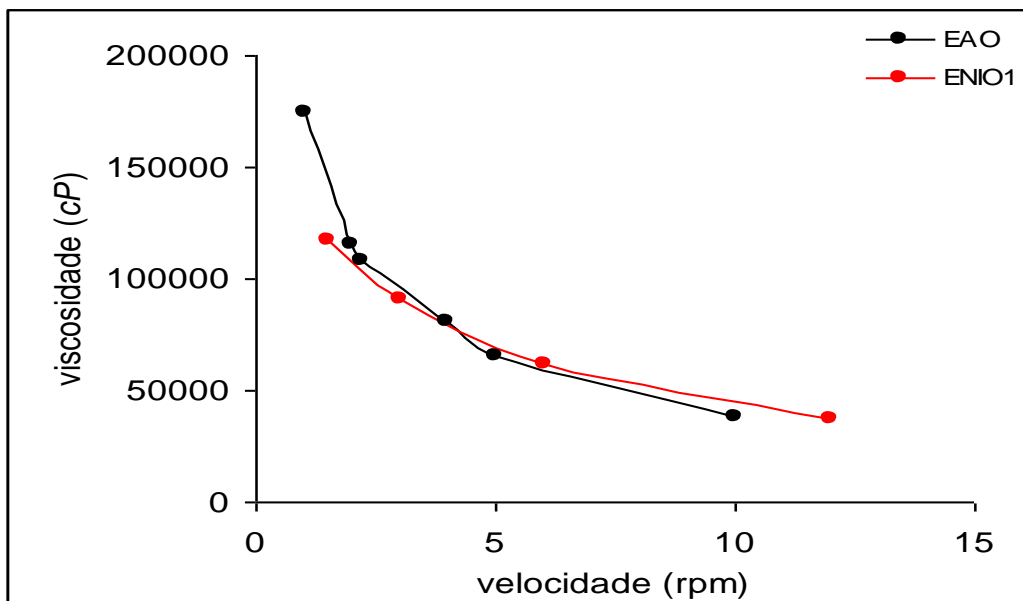


FIGURA 3

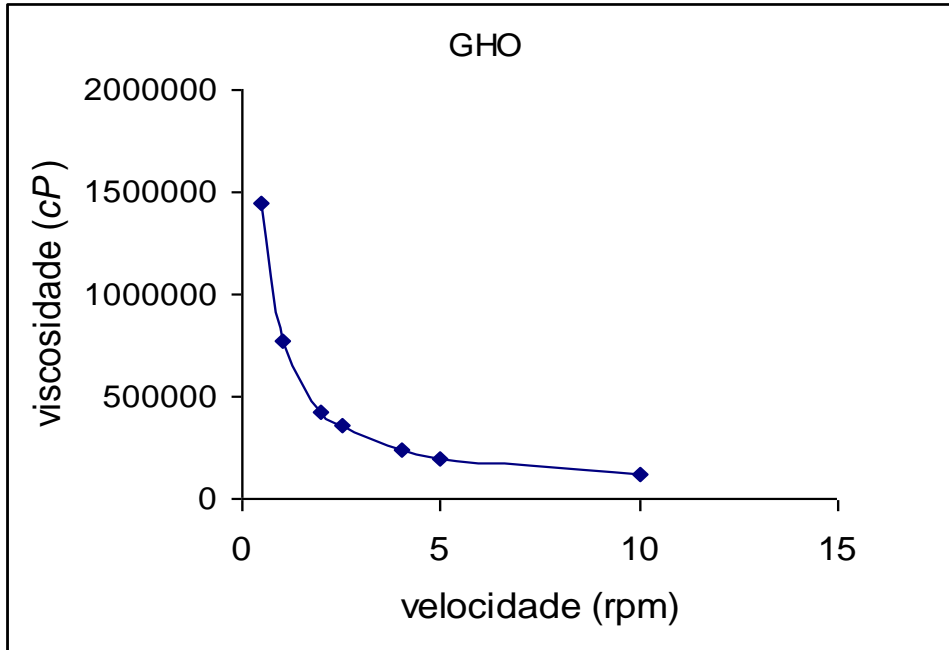
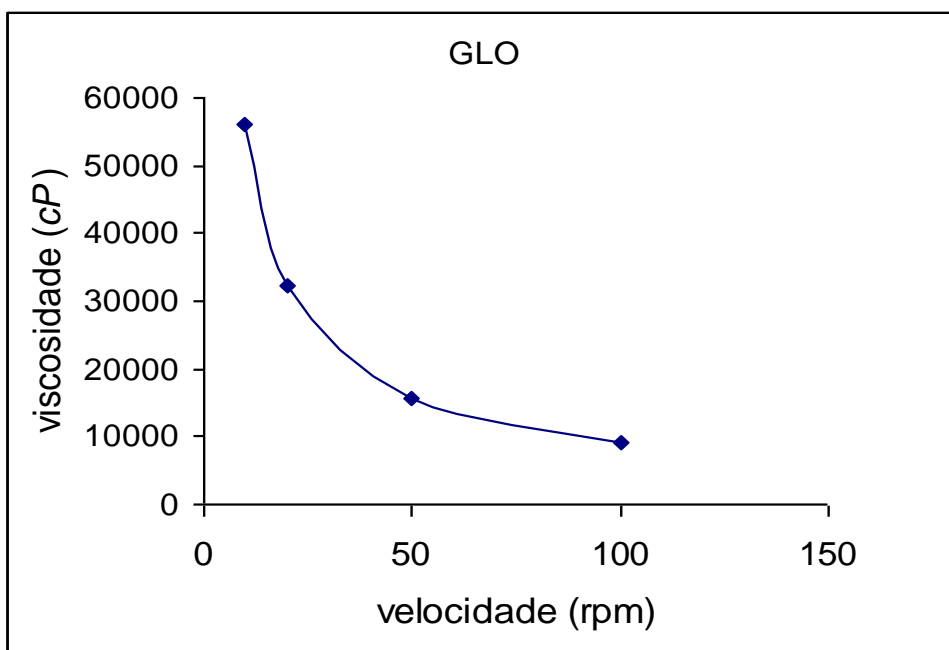


FIGURA 4



1/x