



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

Número do Processo: BR 10 2017 021753 1

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 48031918000124

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Rua Quirino de Andrade, 215

Cidade: São Paulo

Estado: SP

CEP: 01049-010

País: Brasil

Telefone: 11 56270217

Fax: 11 56270103

Email: auin@unesp.br

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): BIOMEMBRANA DE LÁTEX NATURAL INCORPORADA COM EXTRATO DE STRYPHNODENDRON BARBATIMAN MART. PARA O TRATAMENTO DE ÚLCERAS CUTÂNEAS

Resumo: É descrita uma biomembrana de látex natural incorporada com extrato de Stryphnodendron barbatiman Mart. para o tratamento de úlceras cutâneas cujo sinergismo proporciona um alto grau de regeneração tecidual quando comparado com a aplicação da biomembrana de látex puro ou do extrato de barbatimão em forma de gel, compreendendo uma membrana contendo 50% de látex puro impregnada com 50% de extrato de barbatimão diluído numa proporção de 1%.

Figura a publicar: 3C

Dados do Procurador

Procurador:

Nome ou Razão Social: Sérgio Victor Mastrorocco

Numero OAB: 296946SP

Numero API: 1705

CPF/CNPJ: 02990560823

Endereço: Rua Voluntários da Pátria, 2525, 7º andar - Santana

Cidade: São Paulo

Estado: SP

CEP: 02401-000

Telefone: (11) 2639-7200

Fax: (11) 2973-5032

Email: sergio@mastrorocco.com.br

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 4

Nome: ROSÂNGELA GONÇALVES DA SILVA

CPF: 27856234873

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: RUA JOÃO BATISTA DANTAS, 182 - VILA FORTUNA

Cidade: ASSIS

Estado: SP

CEP: 19802-430

País: BRASIL

Telefone: (11) 562 70217

Fax: (11) 562 70103

Email: auin@unesp.br

Inventor 2 de 4

Nome: REGILDO MÁRCIO GONÇALVES DA SILVA

CPF: 00617268690

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: RUA GENERAL OSÓRIO, 370 - CENTRO

Cidade: ASSIS

Estado: SP

CEP: 19860-020

País: BRASIL

Telefone: (11) 562 70217

Fax: (11) 562 70103

Email: auin@unesp.br

Inventor 3 de 4

Nome: MATHEUS CARLOS ROMEIRO MIRANDA

CPF: 35781474862

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Estudante de Graduação

Endereço: RUA DOM PEDRO II, 1771 - CAMPOS ELISEOS

Cidade: RIBEIRÃO PRETO

Estado: SP

CEP: 14085-580

País: BRASIL

Telefone: (11) 562 70217

Fax: (11) 562 70103

Email: auin@unesp.br

Inventor 4 de 4

Nome: RONDINELLI DONIZETTI HERCULANO

CPF: 30561926840

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: RODOVIA ARARAQUARA-JAU, KM 1 - CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Cidade: Araraquara

Estado: SP

CEP: 14802-920

País: BRASIL

Telefone: (11) 562 70217

Fax: (11) 562 70103

Email: auin@unesp.br

Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Comprovante de pagamento de GRU 200	gru e comprovante de pagto.pdf
Documento de Cessão	cessão de direitos.pdf
Procuração	procuracao FUNDUNESP para o INPI.pdf
Relatório Descritivo	membrana latex com barbatimao_relatorio.pdf
Reivindicação	membrana latex com barbatimao_reivindicacao.pdf
Resumo	membrana latex com barbatimao_resumo.pdf
Desenho	membrana latex com barbatimao_desenhos.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.

001-9		RECIBO DO SACADO	
Local de Pagamento		Vencimento	
Pagável em qualquer Banco		Contra-apresentação	
Cedente		Agência/Código Cedente	
INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial		2234-9/333.028-1	
Data do Documento	Nº. documento	Especie do RC	Data Process.
22/09/2016	1607579825	RC	22/09/2016
Uso Banco	Carteira	Quantidade	Valor
18/027			
Número: NN Complementar:		Nosso Número	
200 - Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção		00.000.2.2.16.0757982.5	
Natureza: 10 - Patente de Serviço		(-) Valor Documento	
Cód. Serviço		RS 70,00	
200 - Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção, entrada na fase nacional do PCT		(-) Desconto/Abatimento	
OAB: 235031SP Procurador: Leopoldo Campos Zuanetti		(-) Outras deduções	
Governo Federal - Guia de Recolhimento da União. GRU - Cobrança		(-) Mora/Multa	
Sacado		(-) Outros Acréscimos	
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO		(-) Valor Cobrado	
Rua Quirino de Andrade, 215, São Paulo, BR/SP, 01049-010		RS 70,00	
Sacador/Avalista		Autenticação mecânica - Controle Cedente	
Corte na linha pontilhada			

001-9		00199.53637 10000.022169 07579.825212 9 00000000007000	
Local de Pagamento		Vencimento	
Pagável em qualquer Banco		Contra-apresentação	
Cedente		Agência/Código Cedente	
INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial		2234-9/333.028-1	
Data do Documento	Nº. documento	Especie do RC	Data Process.
22/09/2016	1607579825	RC	22/09/2016
Uso Banco	Carteira	Quantidade	Valor
18/027			
Instruções:		Nosso Número	
1. Valores expressos em reais.		00.000.2.2.16.0757982.5	
2. Pagamento em cheque, anotar no verso o 'Nosso Número'.		(-) Valor Documento	
3. Pagamento via SIAFI(OB-FATURA): Identificar na 'ob' o 'Nosso Número'.		RS 70,00	
4. Vencimento contra apresentação.		(-) Desconto/Abatimento	
OAB: 235031SP Procurador: Leopoldo Campos Zuanetti		(-) Outras deduções	
Governo Federal - Guia de Recolhimento da União. GRU - Cobrança		(-) Mora/Multa	
Sacado		(-) Outros Acréscimos	
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO		(-) Valor Cobrado	
Rua Quirino de Andrade, 215, São Paulo, BR/SP, 01049-010		RS 70,00	
Sacador/Avalista		Autenticação mecânica - Ficha de Compensação	
Corte na linha pontilhada			

- GRU ÚNICA: a GRU apresentada ao INPI, como comprovante da retribuição, deve ser única. Não utilize cópias desta GRU para outro pagamento. - PAGAMENTO: o pagamento da GRU deve ser providenciado no PRAZO ADMINISTRATIVO, regulamentado em lei ou Ato Normativo próprio.

FUNDACAO PARA O DESENVOLVIMENTO DA UNESP FUNDUNESP Agência: 0239 Conta Corrente: 13-002911-5

DETALHE DO COMPROMISSO

Convênio:	0033-0239-004900019792	Conta de Débito:	0239-000130027340
Tipo do Documento:	CNPJ	CPF/CNPJ do Fornecedor:	
Nome do Fornecedor:	000009853INPI - INST. NACIONAL		
No. compromisso banco:	1023666000200009	No. compromisso cliente:	757982/DS1 1011
Tipo de Pagamento:	BLQ Outros		
Código de Barras:	00199536371000002216907579825212900000000007000		
Valor Nominal:	70,00		
Desc./Abat.:	0,00	Juros:	0,00
Data de Vencimento:	10/10/2016		
Data de Pagamento:	10/10/2016		
Situação:	Efetivado	No. Protocolo:	PGTFORNB10102016900115620
No. Lista de Débito:			
Autenticação:			

Valor a Pagar: 70,00

Tipo de Serviço: Pagamento Fornecedor
Complemento do Tipo de Serviço:

Emitir Aviso: Não emitir

Central de Atendimento 4004-2125 (Regiões Metropolitanas)
Santander Empresarial 0800 726 2125 (Demais Localidades)

SAC 0800 762 7777
Ouvidoria 0800 726 0322

retornar

imprimir

TERMO DE CESSÃO DE DIREITOS SOBRE PROPRIEDADE INTELECTUAL

Cedentes: 1. **ROSÂNGELA GONÇALVES DA SILVA**, brasileira, casada, professora, inscrita no CPF/MF sob o nº 278.562.348-73, portadora do documento de identidade RG nº 29.335.003-6, SSP/SP, residente em Assis (SP), na Rua João Batista Dantas, 182, Vila Fortuna, CEP 19.802-430; 2. **REGILDO MÁRCIO GONÇALVES DA SILVA**, brasileiro, casado, professor, inscrito no CPF/MF sob o nº 000.617.268-690, portador do documento de identidade RG nº 22.232.450-8, SSP/SP, residente em Assis (SP), na Rua General Osório, 370, Centro, CEP 198.060-20; 3. **MATHEUS CARLOS ROMERO MIRANDA**, brasileiro, solteiro, estudante universitário, inscrito no CPF/MF sob o nº 357.814.748-62, portador do documento de identidade RG nº 32.593.990-1, SSP/SP, residente em Ribeirão Preto (SP), Rua Dom Pedro II, 1771, Campos Elíseos, CEP 14.085-580; 4. **RONDINELLI DONIZETTI HERCULANO**, brasileiro, casado, professor universitário, inscrito no CPF/MF sob o nº 305.619.268-40, portador do documento de identidade RG nº 33.800.776-3, SSP/SP, residente em Araraquara (SP), na Rodovia Araraquara-Jaú km 1, Câmpus Universitário, CEP 14.802-920.

Cessionária: **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO" - UNESP**, autarquia estadual de regime especial, criada pela Lei nº 952 de 30.01.1976, devidamente inscrita no CNPJ/MF sob o nº 48.031.918/0001-24, com sede na Rua Quirino de Andrade, 215, Centro, São Paulo (SP), CEP 01.049-010.

Pelo presente instrumento, nesta e na melhor forma de direito, os Cedentes autorizam a Cessionária a depositar o pedido de patente intitulado "**BIOMEMBRANA DE LÁTEX NATURAL INCORPORADA COM EXTRATO DE STRYPHNO DENDRON BARBATIMAN MART. PARA O TRATAMENTO DE ÚLCERAS CUTÂNEAS**" junto ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial, cedendo todos os direitos patrimoniais a ele relativos na forma e para os fins do disposto na Lei 9.279 de 14.05.1996 e Lei 8.666 de 21.06.1993, Artigo 111, a título gratuito, sem qualquer restrição quanto à forma, tempo ou lugar, desde já ficando autorizadas quaisquer alterações que venham a ser consubstanciadas em futuras atualizações, modificações ou derivações tecnológicas.

Por ser a expressão da verdade, este documento é firmado na presença de duas testemunhas que também o assinam.

Assis, 25 de AGOSTO de 2017.

Cedentes:


ROSÂNGELA GONÇALVES DA SILVA


MATHEUS CARLOS ROMERO MIRANDA


REGILDO MÁRCIO GONÇALVES DA SILVA


RONDINELLI DONIZETTI HERCULANO

Cessionária:

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO" – UNESP

Testemunhas:

1. Keyla Santos Bento
CPF/MF: 323.669.268-55

2. Vitor Garcia Kopp
CPF/MF: 375.214.338-07

17AUIN010

Agência UNESP de Inovação
Rua Dr. Bento Teobaldo Ferraz, 271 - Bloco II - Barra Funda
CEP: 01.140-070, São Paulo - Estado de São Paulo - Brasil
Fone: +55 11 3393-7901 / 7903 / 7904 - E-mail: auin@unesp.br

Página 1 de 1

P R O C U R A Ç Ã O

Por este instrumento, a **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO"**, autarquia estadual de regime especial, criada pela Lei nº 952 de 30/01/1976, com sede na Rua Quirino de Andrade, 215, Centro, CEP 01049-010, São Paulo/SP, inscrita no CNPJ do MF sob o nº 48.031.918/0001-24, doravante designada simplesmente **UNESP**, neste ato, representada por seu Magnífico Reitor, de acordo com o Art. 34, I de seu Estatuto, Prof. Dr. **SANDRO ROBERTO VALENTINI**, brasileiro, professor universitário, portador do RG nº 10.289.419-X SSP/SP, inscrito no CPF/MF sob o nº 083.891.058-02, ou quem legalmente o substitua, nomeia e constitui seus procuradores, **1) LEOPOLDO CAMPOS ZUANETI**, brasileiro, advogado, devidamente inscrito na Ordem dos Advogados do Brasil Seção de São Paulo sob o número 235.031; **2) SÉRGIO VICTOR MASTROROCCHO**, brasileiro, advogado, devidamente inscrito na Ordem dos Advogados do Brasil Seção de São Paulo sob o número 296.946, e **3) VITOR GARCIA KOPP**, brasileiro, engenheiro, portador do RG nº 36.688.444-X SSP/SP, inscrito no CPF/MF sob o nº 375.214.338-07, outorgando-lhes poderes para representá-la perante o Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, para o fim de requerer e processar direitos de propriedade intelectual, tais como patentes de invenção, de modelos de utilidade, desenhos industriais, registros de marcas de produto, de serviço, coletivas ou de certificação, de indicações geográficas, cultivares, direitos de autor, de programas de computador e mantê-los em vigor com amplos e ilimitados poderes para assinar petições, autorizações para cópia, termos de cessão de direitos, acordos de gestão e compartilhamento de propriedade intelectual, documentos diversos relacionados ao processo administrativo de proteção de direitos de propriedade industrial, incluindo, mas não se limitando aos documentos já utilizados pelo INPI, bem como àqueles que vierem a ser adotados e utilizados para instrução processual de patentes, modelos de utilidades, marcas, desenhos industriais e programas de computador, pagar taxas, retribuições, impostos, fazer prova de uso das invenções patenteadas ou das marcas registradas, efetuar pagamentos e receber restituições, dando as respectivas quitações, apresentar oposições, recursos, réplicas, desistir, renunciar, anotar, averbar contratos de licença e transferências de tecnologia, elaborar notificações extrajudiciais, requerer prorrogação dos prazos de proteção, fazer declarações, opor, protestar, impugnar, recorrer, pedir reconsideração, manifestar-se sobre oposições e recursos, obter vista de processos, cumprir exigências, apresentar defesas escritas ou orais, desistir, replicar, transigir, receber, juntar e retirar documentos, requerer caducidade e contestar pedido de caducidade, requerer e contestar nulidade administrativa e licença compulsória, preencher qualquer tipo de formalidade, requerer anotação e averbação de cessão, alterações de nome e de sede, proceder à publicação de editais de chamamento para instruir, elaborar, firmar e acompanhar contratos de transferência de tecnologia e/ou licenciamento com exclusividade ou não, e praticar para o fim mencionado todos os atos necessários perante as autoridades administrativas competentes no Brasil em benefício da Outorgante.

Este instrumento é válido até 30 de junho de 2018.

São Paulo, 27 de junho de 2017.


SANDRO ROBERTO VALENTINI

**BIOMEMBRANA DE LÁTEX NATURAL INCORPORADA COM
EXTRATO DE *STRYPHNODENDRON BARBATIMAN* MART. PARA
O TRATAMENTO DE ÚLCERAS CUTÂNEAS**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção descreve uma biomembrana de látex natural incorporada com extrato de *Stryphnodendron barbatiman* Mart. para o tratamento de úlceras cutâneas, onde a mistura de dois elementos naturais amplamente investigados no campo da cicatrização, foi propositalmente realizada com o objetivo de observar se sua eficácia seria diferente em relação aos produtos aplicados separadamente. O *Stryphnodendron barbatiman* Mart. e a *Hevea brasiliensis* são duas plantas arbóreas nativas brasileiras, sendo fornecedoras de matéria-prima rica em elementos capazes de beneficiar o ser humano em aspectos clínicos agudos ou crônicos. Os estudos envolvendo a matéria-prima do *Stryphnodendron barbatiman* Mart. já ultrapassam quatro décadas e iniciaram suas investigações a partir da validação do uso tradicional, sendo reconhecida pelo campo da ciência e há aproximadamente vinte anos, sendo comercializada para fins terapêuticos e atendendo às normas da ANVISA e outras agências reguladoras, trazendo inúmeros benefícios à população. A primeira pesquisa sobre o látex produzido pela *Hevea brasiliensis* como biomaterial ocorreu em 1996, contudo apresentou resultados tão satisfatórios que propagou o interesse na realização de diversos estudos, visto que apresentava grandes perspectivas no campo da recuperação tecidual, fato corroborado por resultados cada vez mais eficazes em diferentes tipos de tecidos, tanto em animais quanto em humanos. Frente a todo o exposto, surgiu o interesse em observar os resultados que a mistura dos dois elementos poderiam apresentar, considerando-se os estudos prévios para determinação das

concentrações do extrato de barbatimão a ser incorporada ao látex da seringueira para produção de membranas, assim como o potencial da membrana de látex em atuar como sistema de liberação controlada, sem interferir nos componentes do produto a ela adicionado e, sobretudo, considerando o potencial desta membrana no processo de regeneração tecidual. O estudo comparou os resultados entre três tipos de coberturas aplicadas em feridas crônicas de diversas etiologias, sendo elas: 1) extrato de barbatimão à 1% incorporado ao látex da seringueira. 2) cobertura de látex da seringueira; 3) cobertura de extrato de barbatimão a 1% em forma de gel. As três formas de coberturas foram aplicadas em feridas crônicas por um período mínimo de noventa dias e a cobertura (1) apresentou resultados muito superiores em comparação às coberturas (2) e (3), sugerindo que a mistura dos dois elementos podem apresentar suposto sinergismo. Este estudo comprova por meio de seus resultados, que a incorporação do extrato do barbatimão ao látex da seringueira apresenta grande potencial para aplicação na área da saúde em seus aspectos biológicos e econômicos, podendo ainda, ser conduzido para um estudo observacional retrospectivo que poderá identificar a bioatividade produzida por essa mistura e ampliar ainda mais as potencialidades de comercialização do produto. Assim, a presente invenção descreve uma biomembrana de látex natural incorporada com extrato de *Stryphnodendron barbatiman* Mart. para o tratamento de úlceras cutâneas, *onde foi possível observar que a mistura desses dois elementos validados e amplamente estudados no âmbito da aplicação destas lesões* proporcionam um alto grau de regeneração tecidual quando comparado com a aplicação da biomembrana de látex puro ou do extrato de barbatimão em forma de gel.

[002] ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[003] As feridas são eventos que podem afetar a fisiologia da pele, em especial aquelas que acometem a camada dérmica (Isaac *et al.* (2010) Com a ocorrência desta, o processo de cicatrização é estimulado e segue com a finalidade de cura das feridas, podendo ser dividido didaticamente em três fases que se superpõem: inflamatória, proliferativa e de remodelação..

[004] Logo após o trauma, inicia-se a fase Inflamatória, sendo esta uma reação imediata do organismo, que apresenta os clássicos sinais flogísticos da inflamação como rubor, calor, dor e perda de função (Malagutti e Kakiyama, 2010). O mesmo autor acrescenta ainda que as principais funções desta fase são: ativar o sistema de coagulação, defender a lesão de infecções, promover o desbridamento autolítico da lesão e o controle central da cicatrização.

[005] Segundo Dealey (2008) esta fase tem uma duração aproximada de 4 a 5 dias, podendo aumentar em decorrência do aparecimento de infecção, presença de corpo estranho ou lesão causada pelo curativo, ou ainda na existência de inadequado aporte energético e nutricional.

[006] Na Fase Proliferativa, o processo de cicatrização pode durar de 3 a 24 dias. Os capilares começam a crescer no interior da área lesada, atingindo seu auge por volta do oitavo dia. Este processo é conhecido como neovascularização, sendo importante para suprir com oxigênio e nutrientes a intensa atividade celular. Concomitantemente, ocorre a proliferação de fibroblastos que se originam do tecido conjuntivo, juntamente com os novos vasos que irão formar o tecido de granulação, que é uma forma precoce de tecido cicatricial. A epitelização começa ao mesmo tempo em que se inicia a neovascularização e formação do tecido de granulação. As células epiteliais migram sob a crosta, vindas das bordas em direção ao centro até se encontrarem formando uma ponte epitelial. Em seguida

o epitélio se diferencia para formar vários estratos da epiderme (Jorge e Dantas, 2005).

[007] Dealey (2008) apresenta alguns fatores sistêmicos que podem interferir nesta fase, tais como: a idade, perfusão local, estado nutricional, infecções locais e sistêmicas, tabagismo, diabetes mellitus, estresse, uso de esteróides, alguns aspectos psicológicos, como, ansiedade, educação e motivação do portador da ferida e seus familiares.

[008] Já na Fase Reparadora, ocorre a formação de um novo tecido conjuntivo e a epitelização do tecido. Em consequência deste processo, instala-se uma diminuição da capilarização e aumento de colágeno. O tecido cicatricial passa por um processo de remodelagem, objetivando reorganizar a estrutura para aumentar a resistência e reduzir a espessura da cicatriz, minimizando a deformidade. Concomitantemente, os fibroblastos secretam novo colágeno mais espesso e compacto. Esta remodelação do colágeno acontece na última fase da cicatrização, e pode durar de 24 dias a 1 ano. A aparência avermelhada do tecido de granulação vascular, muda para a aparência de um tecido cicatricial avascular, branco pálido (Jorge e Dantas, 2005).

[009] Isaac *et al.* (2010) reproduzem didaticamente a ocorrência de citocinas envolvidas em cada fase do processo de cicatrização, seus efeitos biológicos e células produtoras, acrescentam ainda que na presença de distúrbios como o Diabetes Mellitus, podem ocorrer ausência do processo de cicatrização fisiológico e estabelecer-se a ulceração crônica.

[010] Além do processo cicatricial fisiológico é necessário entender que também existem os tipos de cicatrização, e isso significa entender sobre a maneira pela qual a ferida é fechada, fato que influencia

diretamente no processo de cicatrização.

[011] Existem três formas pelas quais uma ferida pode cicatrizar, as quais dependem da quantidade de tecido perdido ou danificado e da presença ou não de infecção (Jorge e Dantas, 2005). Assim é pertinente reproduzir os tipos de cicatrização e as ocorrências clínicas que permeiam o processo cicatricial.

[012] Bare e Smeltzer (2002) relatam que as feridas são interrupções da integridade cutânea mucosa, e advém dos desequilíbrios e agravos da saúde das pessoas, podendo impedir ou dificultar aspectos básicos da vida como a locomoção, a convivência e as relações interpessoais, entre outros.

[013] Segundo Dealey (2008), as feridas podem ser classificadas em agudas, crônicas ou cirúrgicas, ou ainda conforme a profundidade da lesão tecidual. Sobre outro aspecto, Kingsley (2003) refere que tais lesões podem ser classificadas em limpas, contaminadas, colonizadas, criticamente colonizadas e infectadas, sendo este um tipo de classificação que permite a melhor prescrição para o tratamento da lesão. Contudo, sobrepõe-se ao interesse deste trabalho a identificação de feridas crônicas, representada por como uma ferida que apresenta longa duração e alto índice de recorrência, neste caso, o processo de cicatrização se caracteriza por uma resposta mais proliferativa do que exsudativa.

[014] As lesões crônicas podem causar dor, depressão, redução da movimentação, incapacidade para o trabalho, perda da auto-estima e isolamento social, acarretando graves transtornos tanto individuais quanto coletivos (Dealey, 2008).

[015] A cicatrização lenta é caracterizada a cronicidade da lesão e se dá na ocorrência da ausência ou insuficiência do fechamento da ferida, excedendo o período fisiológico da cicatrização de 2 a 3 semanas. As

razões para esta alteração são os distúrbios locais ou sistêmicos.

[016] Borges *et al.* (2008) apresenta as ocorrências ou distúrbios que podem influenciar no tempo e na qualidade da cicatrização, o que é inferido por condições clínicas apresentadas pelo indivíduo acometido pela lesão e pode variar em função das condições de saúde deste.

[017] Diversos estudos vem sendo realizados a fim de avaliar as propriedades farmacológicas de biomembranas à base de látex natural da seringueira (*H. brasiliensis*), principalmente quanto a sua aplicação em ferimentos e úlceras. O látex de borracha natural (NRL) é extraído da *Hevea brasiliensis*, uma árvore nativa da bacia do rio Amazonas no Brasil. O látex tem em sua constituição de 40 a 45% em peso de moléculas poliméricas que formam a borracha (cis-poliisopreno), 4 a 5% em peso de outros constituintes orgânicos, tais como proteínas, lipídios, carboidratos e açúcares, e 50% de água (Neves-Junior *et al.*, 2006).

[018] Mrue *et al.* (2004) utilizaram a membrana de látex natural pela primeira vez como prótese de um segmento do esôfago cervical de cães. Neste estudo, o látex funcionaria apenas como uma prótese. No entanto, os resultados mostraram que o látex teve propriedade indutora de regeneração tecidual, sendo totalmente eliminado após dez dias de pós-operatório nas fezes dos animais. No lugar da prótese, formou-se um “neo-esôfago”.

[019] Sader *et al.* (2000) estudaram o comportamento da membrana de látex natural como substituto parcial do pericárdio de cães. Os resultados mostraram que a membrana de látex foi satisfatória para a substituição parcial do pericárdio de cães.

[020] Segundo Rabelo *et al.* (2005), a técnica de implantação da membrana de látex, poliamida e polilisina a 0,1%, apresentou bons resultados na reparação de hérnias umbilicais em bovinos leiteiros.

Apesar de ser um material não absorvível, não foi observada reação inflamatória tipo corpo estranho ou demais complicações com o uso da membrana, possivelmente porque o material possui baixa antigenicidade.

[021] Balabanian *et al.* (2006) também avaliaram a biocompatibilidade do látex natural. Grânulos de látex foram implantados nas cavidades ósseas alveolares depois da extração dental em ratos. Os dados quantitativos confirmaram a aceleração da neoformação óssea e a diminuição da presença de tecido conjuntivo ao redor do implante. Foi demonstrado também que o material apresentou biocompatibilidade, promovendo progressiva integração com o osso alveolar e aceleração da neoformação óssea, sendo importante no processo de cicatrização.

[022] De Pinho (2004) pesquisaram o uso da membrana de látex natural com polilisina a 0,1% na reconstrução conjuntiva em coelhos neo-zelandeses adultos. Após análises histológicas, os cientistas observaram que a recuperação foi satisfatória em 60% dos olhos com membrana enquanto que, nos olhos do grupo sem membrana, ela foi satisfatória em apenas 20%. O número médio de vasos por campo óptico na ferida cirúrgica dos olhos com membrana foi o dobro desse mesmo número nos olhos com esclera nua (grupo controle). Esses dados sugeriram que a membrana de látex favorece a cicatrização conjuntival e a neoangiogênese.

[023] Paralelamente, Frade *et al.* (2011) pesquisaram possíveis reações alérgicas ao látex e demonstraram que a biomembrana de látex é segura como curativo para úlceras cutâneas, uma vez que não foi observada indução de reações de hipersensibilidade entre os voluntários de baixo e alto risco submetidos ao “patch test”, nem entre os pacientes ulcerados usuários da biomembrana, por meio de

avaliações clínicas e imunológicas.

[024] Alves (2003), mostrou que o látex possui a propriedade de a formação de novos vasos (angiogênese). Embasada nessas razões, Romeira *et al.* (2012) consideram que o látex da *H. brasiliensis* é um excelente material a ser utilizado como matriz sólida para o sistema de liberação prolongada (SLP).

[025] Herculano (2009) demonstra que a confecção e aplicação da biomembrana do látex de seringueira promovem importantes propriedades biológicas sobre tecidos lesionados e com processo inflamatório, tais como: formação de matriz celular, promoção de adesão celular e ativa formação de novos vasos sanguíneos (neoangiogênese). Tais propriedades elevam o potencial de reparação tecidual proporcionando considerável diminuição no tempo do tratamento (Mrue *et al.*, 2004).

[026] Quege *et al.* (2008) utilizaram como curativo uma biomembrana à base de látex natural da seringueira (*H. brasiliensis*), caracterizando-a como um polímero biocompatível, com aparência de uma membrana fina, elástica, opaca, sendo indicada para feridas limpas ou infectadas, em feridas crônicas de difícil cicatrização, além de feridas cutâneas agudas.

[027] As pesquisas revelam que a biomembrana de látex possui fator de crescimento vaso-vascular (VEGF), que proporciona aderência celular e propriedade angiogênica, estimulando a síntese e a liberação de citocinas para células inflamatórias, o que acelera a formação de tecido de granulação, epitelização e o processo cicatricial. Por estes motivos é capaz de aumentar a vascularização do tecido lesionado, além de manter o leito da ferida úmido, promovendo o desbridamento autolítico por meio da fibrinólise em áreas necrosadas, sendo indicada uma troca a cada 24 a 48 h.

[028] Ainda sobre a aplicação farmacológica do látex de seringueira, estudos recentes têm demonstrado que este látex é viável para confecção de uma matriz para teste de um “novo” sistema de liberação prolongada - SLP de compostos bioativos, tais como: biomoléculas (De Barros *et al.*), fármacos (Herculano *et al.*, 2011), fosfato de cálcio (Ca/P) (Borges *et al.*, 2015), nanopartículas, peptídeos e fitoterápicos, aumentando assim suas aplicações biomédicas em próteses, enxerto e lesões devido às suas características de compatibilidade biológica e ao estímulo natural de promover angiogênese.

[029] Embasada nessas relevantes informações sobre o látex da seringueira, Romeira *et al.* (2012) empregou este material para avaliar a liberação de extratos de origem exclusivamente natural, denominados fitoterápicos, devido as atividades cicatrizante, anti-inflamatória e antioxidante destes compostos. Desta forma, a agregação de *Stryphnodendron sp* em membranas de látex por meio de sua incorporação possibilitou a observação de uma liberação gradativa e prolongada.

[030] No que diz respeito à liberação de fármacos pelo látex de seringueira, estudos demonstraram que, com a agregação do diclofenaco de sódio utilizando sistema de liberação prolongada, foi possível observar uma liberação prolongada e nenhuma modificação físico-química e estrutural do composto neste biopolímero, possibilitando o emprego em processos anti-inflamatórios localizados, evitando complicações plausíveis desse processo (Aiello *et al.*, 2014).

[031] No processo cicatricial de feridas cutâneas, os taninos são os principais agentes efetores por possuírem a capacidade de formar pontes de hidrogênio ou ligações hidrofóbicas duradouras com proteínas, polissacarídeos ou ambos. Essa atividade é responsável

pela formação do complexo tanino-proteína ou tanino-polissacarídeo que, por serem insolúveis em água, formam uma camada protetora (crosta) sobre a lesão. Abaixo da camada, o processo de cicatrização ocorre naturalmente. Esta capacidade de precipitação de proteínas também favorece a hemostasia após a injúria (Haslam, 1996; Lima, 2010).

[032] Segundo a Farmacopéia Brasileira (2002) as cascas de *Stryphnodendron sp.*, especificamente, possuem teores de taninos e polifenóis na ordem 20% e seu extrato é rico em taninos condensados, conforme estudo de (Lopes *et al.*, 2005). Lima *et al.* (1998) referem que espécies do gênero *Stryphnodendron* são conhecidas popularmente como “barbatimão”, pertencente à família Fabaceae, são típicas do bioma cerrado. Apresentam grande distribuição, sendo empregadas na medicina popular principalmente devido às suas propriedades adstringentes e cicatrizantes e como agente anti-inflamatório, sendo que estas atividades estão diretamente associadas aos elevados teores de taninos (Panizza *et al.*, 1988; Castro *et al.*, 2009).

[033] Estudos realizados com *Stryphnodendron adstringens* demonstraram que esta espécie é tradicionalmente utilizada para a cicatrização de úlceras e feridas, por meio de sua aplicação em forma de extratos aquosos preparados a partir de sua entrecasca. Estes mesmos estudos demonstram que os extratos possuem uma significativa quantidade de taninos condensados, os quais são reconhecidamente ativos em processos de regeneração de tecidos da pele e atividade anti-inflamatória (Lima *et al.*, 1998; Lopes *et al.*, 2005).

[034] A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) concedeu o primeiro registro de um medicamento proveniente do barbatimão,

embasada no estudo clínico realizado por Minatel *et al.* (2010) onde comprovaram que houve cicatrização das úlceras de decúbito (Figura 27), promovida pelo uso da pomada de barbatimão, estando relacionada à presença de compostos fenólicos, principalmente taninos condensados.

[035] Estudos pré-clínicos com animais validaram a ação cicatrizante de *Stryphnodendron sp* e, adicionalmente, a atividade anti-inflamatória foi confirmada em modelos experimentais de inflamação subaguda e crônica demonstrados por Eurides *et al.* (2007).

[036] Diversos experimentos envolvendo a aplicação do barbatimão no processo cicatricial foram desenvolvidos com diferentes espécies de animais, como demonstrado por (Eurides *et al.*, 2007) que aplicou por via tópica, o extrato aquoso da casca de barbatimão em camundongos para o tratamento de feridas excisionais e obteve eficiência no processo cicatricial.

[037] (Lima, 2010) também utilizou a via tópica, contudo em coelhos, para aplicação da pomada a base de extrato aquoso da casca de barbatimão a 5%, com 20% de taninos totais e 50% de fenóis totais, resultando no auxílio da reparação tecidual de feridas induzidas e ausência de intercorrências pós-operatórias, como infecções.

[038] O documento CN101317963 descreve um método tradicional para a preparação de uma membrana composta por látex para a utilização no tratamento de úlceras gástricas.

[039] O documento US2014023738 descreve a utilização do extrato de *Stryphnodendron* no desenvolvimento de um composto utilizado no tratamento de infecções

[040] O documento JP2005289813 descreve uma composição à base de extrato bruto de barbatimão no tratamento de fibrose.

[041] O documento BR0305535 descreve uma composição

farmacêutica baseada em extrato de barbatimão para uso tópico, mas nada relata acerca da incorporação do mesmo em membrana de látex.

[042] No entanto, o estado da técnica não descreve nem sugere uma biomembrana de latex impregnada pelo extrato do "barbatimão" (*Stryphnodendron barbatiman Mart.*), cujo *sinergismo* proporciona um alto grau regeneração tecidual, provendo um curativo altamente seguro e hipoalergênico, podendo ser aplicado em diferentes tipos de lesões crônicas ou agudas de diferentes etiologias, com capacidade para estimular respostas fisiológicas que favorecem a cicatrização, além de apresentar reduzido custo para sua produção.

[043] BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[044] A figura 1A apresenta a imagem fotográfica do dia 1 de úlcera no maleolar externo de um portador desde 2010, utilizando a biomembrana de látex natural incorporada com extrato de *Stryphnodendron barbatimão mart.*, a figura 1B apresenta a imagem fotográfica no 30º dia e a figura 1C a imagem fotográfica no 60º dia.

[045] A figura 2A apresenta a imagem fotográfica do dia 1 de úlcera na região glútea de um portador desde 2009, utilizando a biomembrana de látex natural, a figura 2B apresenta a imagem fotográfica no 30º dia, a figura 1C a imagem fotográfica no 60º dia e a figura 1D

[046] A figura 3A apresenta a imagem fotográfica do dia 1 de úlcera venosa utilizando o hidrogel incorporado com extrato de barbatimão a 1%, a figura 3B apresenta a imagem fotográfica no 30º dia e a figura 3C a imagem fotográfica no 60º dia.

[047] DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[048] A biomembrana de látex natural incorporada com extrato de *Stryphnodendron barbatiman Mart.* para o tratamento de úlceras

cutâneas, objeto da presente invenção, compreende uma primeira etapa de preparo da membrana de látex natural, consistindo em deposição de 4, 6, 10, 15, 24 ou 40 mL de látex puro sobre a placa de Petri ou molde de vidro nas formas quadradas e retangulares. A produção da membrana incorporada com extrato de barbatimão, consistiu na deposição de 50% de látex puro e 50% de extrato de barbatimão diluído numa proporção de 1%.

[049] O comportamento da liberação foi observado retirando alíquotas da solução (onde a membrana esteve presente) durante 350 h. A liberação do *Stryphnodendron Mart.* foi caracterizada empregando a técnica por espectroscopia por UV-VIS no comprimento de onda de 295nm por Romeira et al. (2012).

[050] TESTES

[051] Testes foram realizados com três grupos de portadores de úlceras, onde o Grupo 1 (G1) recebeu a aplicação da Biomembrana de Látex Natural impregnada por barbatimão, que foi aderida ao leito da ferida, em toda sua extensão sem ultrapassar as bordas para evitar possíveis macerações teciduais, sendo protegida por cobertura secundária de gaze estéril em quantidade necessária e fixação por fita adesiva hipoalergênica ou atadura cirúrgica, sendo o curativo realizado em dias alternados; o Grupo 2 (G2) recebeu a aplicação de Biomembrana de Látex Natural que foi aderida ao leito da ferida, em toda sua extensão, sem ultrapassar as bordas para evitar possíveis macerações teciduais, sendo protegida por cobertura secundária de gaze estéril em quantidade necessária e fixação por fita adesiva hipoalergênica ou atadura cirúrgica, sendo o curativo realizado em dias alternados; e o Grupo 3 (G3) que recebeu a aplicação de extrato de barbatimão na totalidade da lesão, excetuando-se as áreas adjacentes, sendo protegida por cobertura secundária de gaze estéril

em quantidade necessária e fixação por atadura cirúrgica, sendo o curativo realizado diariamente.

[052] A área das úlceras (comprimento x largura) dos três grupos mensurada nos dias em que as imagens foram registradas.

[053] Para o cálculo do percentual de cicatrização foi utilizada a fórmula 1 a seguir:

[054] FÓRMULA 1: percentual de cicatrização

$$\text{[055]} \% = \frac{Ai - Af}{Ai} \times 100$$

[056] Onde:

[057] “Ai” corresponde à área inicial;

[058] “Af” corresponde à área final do mesmo período.

[059] Nos três grupos, foram removidas as ataduras do curativo anterior, seguida da lavagem da ferida com soro fisiológico aquecido à aproximadamente 37° C, usando gaze de algodão montada numa pinça ou com uso de luvas estéreis, ou em jato através da conexão de uma agulha 40x12mm, dependendo do tipo de tecido presente no leito da ferida. Em caso de presença de tecido necrosado em forma de esfacelo, foi realizado desbridamento mecânico e nova limpeza.

[060] O Grupo G1 (Biomembrana incorporada com extrato de barbatimão) apresentou resultados altamente positivos nas diferentes etiologias das úlceras tratadas, sendo este composto por 9 sujeitos com úlceras venosas, 4 com úlcera diabética e um com úlcera traumática. O menor tempo de ulceração foi de 7 meses e o de maior tempo foi de 24 anos. O menor tempo de tratamento foi de 20 dias e o maior tempo foi de 9 meses. O Índice de cicatrização das úlceras (ICU) final com menor porcentagem de cicatrização foi de 20% e o melhor ICU foi de 100%.

[061] TABELA 1 - Índice de cicatrização das úlceras (ICU%) do G1

(Biomembrana incorporada com extrato de barbatimão) de acordo com a etiologia da úlcera, tempo de ulceração e porcentagem de cicatrização.

etiologia	Tempo ulceração	Tempo tratamento	ICU até 90 dias (%)	ICU final (%)
diabética	9 anos	3 meses	70	100
diabética	14 anos	6 meses	75	95
venosa	24 anos	8 meses	30	100
diabética	14 anos	3 meses	40	40
venosa	18 anos	9 meses	45	90
venosa	16 anos	6 meses	90	100
trauma	7 meses	20 dias	100	-
venosa	13 anos	4 meses	20	20
venosa	17 anos	9 meses	40	70
diabética	6 meses	5 meses	60	100
venosa	21 anos	7 meses	20	50
venosa	6 anos	6 meses	20	30
venosa	5 anos	9 meses	20	40
venosa	7 anos	4 meses	30	100

[062] No Grupo G2 (biomembrana de látex natural), o menor tempo de ulceração foi de um ano e o de maior tempo foi de 12 anos. O menor tempo de tratamento foi de três meses e o maior tempo foi de 9 meses. O ICU final com menor porcentagem de cicatrização foi de 15% e o melhor ICU foi de 100%.

[063] TABELA 2 - Índice de cicatrização das úlceras (ICU%) do G1 (Biomembrana pura) de acordo com a etiologia, tempo de ulceração e porcentagem de cicatrização

etiologia	Tempo ulceração	Tempo tratamento	ICU até 90 dias (%)	ICU final (%)
pressão	1 ano	8 meses	20	30
pressão	4 anos	3 meses	50	100

venosa	7 anos	4 meses	40	40
pressão	5 anos	4 meses	90	100
diabética	11 naos	4 meses	10	15

[064] Frade *et al.* (2001) demonstraram que o emprego de biomembrana de látex na cicatrização das úlceras apresentaram resultados superiores ao produto controle utilizados (colagenase), tendo sido avaliados no 30º dia, a fim de detectar os resultados na fase inflamatória. Já no 90º e 120º dias apresentaram maior angiogênese seguida de reepitelização. Deste modo, foi possível concluir por meio de análise conjunta dos achados clínicos e histopatológicos que a biomembrana vegetal atuou como um fator indutor da cicatrização, especialmente na fase inflamatória, confirmada pela exsudação abundante das lesões, promovendo a transformação do microambiente das úlceras venosas crônicas e estimulando a angiogênese e a posterior reepitelização.

[065] O Grupo G3 (hidrogel incorporado com extrato de barbatimão a 1%) apresentou resultados pouco efetivos nas diferentes etiologias das úlceras tratadas, sendo este composto por três sujeitos com úlceras venosas, 1 com úlcera por pressão e 1 com úlcera traumática. O menor tempo de ulceração foi de oito meses e o de maior tempo foi de 17 anos. O menor tempo de tratamento foi de cinco meses e o maior tempo foi de 6 meses. O ICU final com menor porcentagem de cicatrização foi de 10% e o melhor ICU foi de 40%.

[066] TABELA 3 - Índice de cicatrização das úlceras (ICU%) do G3 (Extrato de barbatimão incorporado ao hidrogel) de acordo com a etiologia, tempo de ulceração e porcentagem de cicatrização.

etiologia	Tempo ulceração	Tempo tratamento	ICU até 90 dias (%)	ICU final (%)
pressão	3 anos	6 meses	10	20

trauma	8 meses	6 meses	10	10
venosa	17 anos	5 meses	30	15
venosa	7 anos	5 meses	20	40
venosa	2 anos	5 meses	20	20

[067] No Grupo G3, as reações foram atípicas em relação ao Grupo G1 e ao Grupo G2, ambos tratados com biomembrana. Mesmo tendo sido incorporado o extrato do barbatimão a 1% na biomembrana do G1, os participantes não relataram a ocorrência de desconforto doloroso em nenhum momento, ao contrário, referiram redução da dor.

[068] As lesões tratadas com extrato de barbatimão a 1% em gel por um período superior a uma semana apresentaram mudanças visíveis na tonalidade do leito da ferida provavelmente devido a aderência do extrato em forma de gel que possui coloração marrom/mel, assim as bordas ficaram bem delimitadas. Além disso, ocorreu a formação de crostas que foram retiradas uma vez por semana para melhor aderência do gel, uma vez que a crosta impede a penetração do extrato. Este fato também foi observado por Lima (2010) tendo concluído que o procedimento de remoção das crostas para a aplicação do fitoterápico poderia contribuir para a eficiência do produto, já que a crosta provavelmente dificulta sua absorção.

[069] Em relação à formação de crostas endurecidas sobre a superfície da ferida o estudo de Haslam (1996) corrobora o fato com a descrição de que os taninos tem alto potencial de interação com as proteínas através de ligações quimicamente bem definidas e esse complexo tanino/proteína e/ou polissacarídeo forma uma camada protetora sobre a pele ou mucosa danificada permitindo que sob essa camada ocorra o processo cicatricial de maneira naturalmente fisiológica, reparando as lesões, assim como reduzindo os processos inflamatórios.

[070] Minatel *et al.* (2010) atribuem o sucesso total na cicatrização das feridas ao que refere sobre os taninos presentes no extrato da entrecasca de *S. adstringens*, afirmando que são dos tipos prorobinetinidinas e prodelfinidinas, sendo que o epigallocatequina-3-O-galato (EGCG) é encontrado em maior abundância, sobretudo porque o EGCG é reconhecidamente uma substância que promove a reepitelização, angiogênese e reorganização do tecido de granulação, por processo de ativação do miofibroblasto (Kim *et al.*, 2008). Como não foi possível observar tais benefícios no grupo controle G3, cabe ressaltar que é necessário aprofundar o estudo sobre a formulação adequada do extrato do barbatimão para a aplicação em úlceras de humanos.

REIVINDICAÇÃO

1 - BIOMEMBRANA DE LÁTEX NATURAL INCORPORADA COM EXTRATO DE STRYPHNODENDRON BARBATIMAN MART. PARA O TRATAMENTO DE ÚLCERAS CUTÂNEAS caracterizada pelo fato de compreender uma membrana contendo 50% de látex puro impregnada com 50% de extrato de barbatimão diluído numa proporção de 1%.

RESUMO

BIOMEMBRANA DE LÁTEX NATURAL INCORPORADA COM EXTRATO DE STRYPHNODENDRON BARBATIMAN MART. PARA O TRATAMENTO DE ÚLCERAS CUTÂNEAS

É descrita uma biomembrana de látex natural incorporada com extrato de *Stryphnodendron barbatiman* Mart. para o tratamento de úlceras cutâneas cujo sinergismo proporciona um alto grau de regeneração tecidual quando comparado com a aplicação da biomembrana de látex puro ou do extrato de barbatimão em forma de gel, compreendendo uma membrana contendo 50% de látex puro impregnada com 50% de extrato de barbatimão diluído numa proporção de 1%.

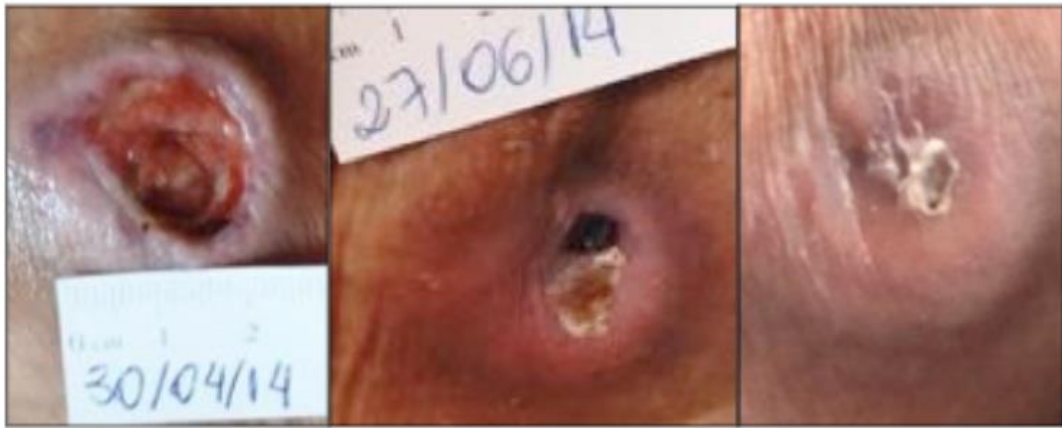


Figura 1A

Figura 1B

Figura 1C



Figura 2A

Figura 2B

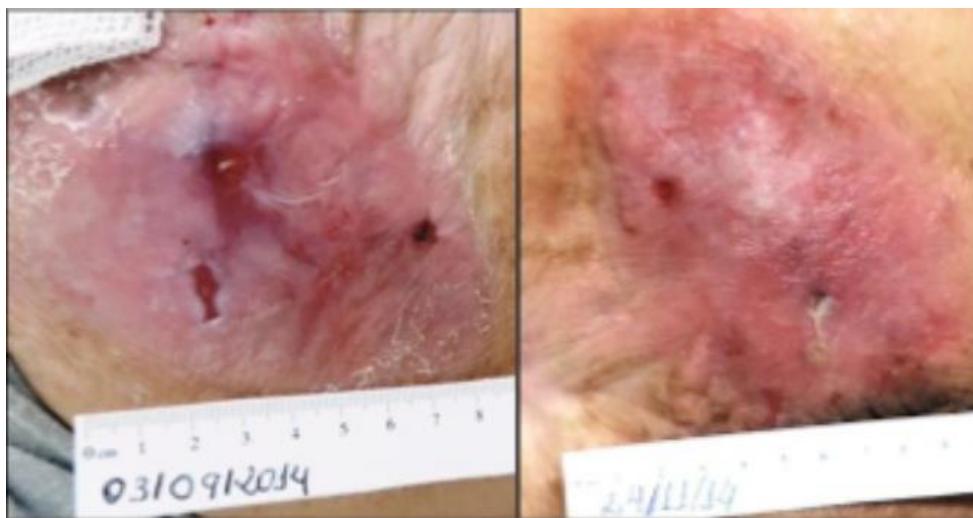


Figura 2C

Figura 2D

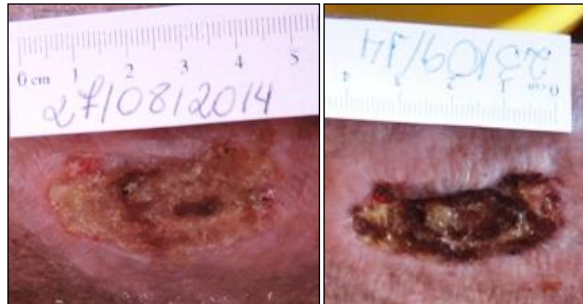


Figura 3A

Figura 3B

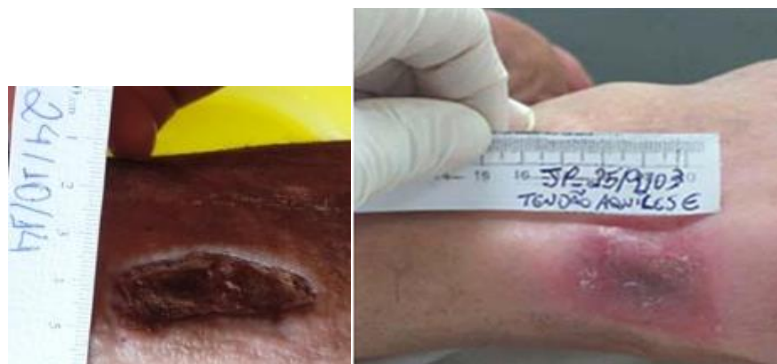


Figura 3C