



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº BR 102017000897-5

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: BR 102017000897-5

(22) Data do Depósito: 16/01/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 31/07/2018

(51) Classificação Internacional: A61K 36/185; A61P 17/00.

(54) Título: PROCESSO PARA A OBTENÇÃO DE UM GEL A PARTIR DA OZONIZAÇÃO DE ÓLEOS VEGETAIS

(73) Titular: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL., Instituição de Ensino e Pesquisa. CGC/CPF: 15461510000133. Endereço: CIDADE UNIVERSITÁRIA, Campo Grande, MS, BRASIL(BR), 79001-000, Brasileira

(72) Inventor: ADILSON BEATRIZ; NATHALIA RODRIGUES DE ALMEIDA; EDUARDO JOSÉ DE ARRUDA; DÊNIS PIRES DE LIMA; LINCOLN CARLOS SILVA DE OLIVEIRA.

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 16/01/2017, observadas as condições legais

Expedida em: 21/06/2022

Assinado digitalmente por:

Alexandre Dantas Rodrigues

Diretor Substituto de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados



PROCESSO PARA A OBTENÇÃO DE UM GEL A PARTIR DA OZONIZAÇÃO DE ÓLEOS VEGETAIS

Campo da Invenção

[001] A presente invenção está de acordo com os índices A61K, A61P e C07C da classificação internacional de patentes, constituindo um produto obtido a partir da modificação química de óleos vegetais para finalidades farmacêuticas, veterinárias, cosméticas e saneantes. A invenção relata o processo de obtenção de uma forma farmacêutica caracterizada como organogel (oleogel) produzido a partir da mistura óleo/água seguida da ozonização de óleos vegetais. O produto possui atividade antimicrobiana, antifúngica, adesivas, propriedades de regeneração e reparo do tecido, apresentando um grande interesse farmacêutico para o tratamento de patologias dermatológicas.

Antecedentes (Estado da Técnica)

[002] Os óleos vegetais são ricos em ácidos graxos mono- e poli-insaturados, sendo que estes compostos contêm ligações duplas carbono-carbono disponíveis para modificações químicas/estruturais, especialmente via processos oxidativos. O ozônio é um poderoso agente oxidante que reage com as ligações duplas dos ácidos graxos presentes nos óleos vegetais formando em especial os ozonídeos (1,2,4 trioxolanos) e espécies peroxídicas como hidroperóxidos, peróxidos de hidrogênio, peróxidos poliméricos e outros peróxidos orgânicos.

[003] A reação de ozonólise é uma das reações mais limpas e reprodutíveis e tem sido muito utilizada na academia e na indústria. Isto se deve a facilidade com que o ozônio oxida as ligações insaturadas (duplas e triplas). Criegee dedicou sua atenção ao estudo dos produtos oxigenados provenientes da reação da ozonólise e em 1975 propôs o mecanismo da reação (Figura 1).

[004] A etapa inicial da reação ocorre via Cicloadição 1,3 dipolar do ozônio ($4s + 2s$) a olefina, formando o malozonídeo instável, chamado também de intermediário de Criegee, (Fig. 1-1) que é seguido por uma cicloreversão, formando o zwitterion (Fig. 1-2) e um composto carbonílico (Fig. 1-3). Na presença de um solvente reativo, o zwitterion interage com o solvente para formar hidroperóxidos (Fig. 1-4) em alto rendimento, desde que a concentração do solvente exceda qualquer outra substância na qual o zwitterion possa reagir. Na presença de um solvente inerte, o zwitterion (Fig. 1-2) reage com o composto carbonila (Fig. 1-3) para formar anéis 1,2,4 trioxolanos ou ozonídeos (Fig. 1-5) como produto

principal e ozonídeos poliméricos, se o composto carbonila for um aldeído. Se o composto carbonila for uma cetona, menos susceptível ao ataque nucleofílico, o zwitterion (Fig. 1-2) pode dimerizar formando o composto (Fig. 1-6) ou polimerizar.

[005] As atividades biológicas dos produtos dessa reação são conhecidas a muito tempo. Patentes publicadas há aproximadamente 100 anos relatam o emprego terapêutico dos compostos oxigenados obtidos a partir da reação do ozônio com moléculas orgânicas. A patente US Pat. N^o.925,509, aceita em 1909 relata a produção de um novo medicamento para doenças do sangue e do trato respiratório, a invenção consiste no contato de um agente oxidante, o ozônio, com o hidrocarboneto de um grupo terpênico na ausência de água, o produto resultante é administrado na forma de inalação.

[006] A primeira patente que relata o processo de ozonização de um óleo vegetal foi aceita em 1911 (US Pat. N^o. 984,722), de acordo com a invenção o óleo de coco foi ozonizado sem uso de solventes, a uma temperatura superior a 28°C, até a saturação. O composto pode ser aplicado em tecido humanos com finalidade terapêutica e profilática, principalmente no tratamento de infecções nasais.

[007] Outras patentes descrevem a ozonólise de óleos vegetais até a saturação, William J. Knox relata o método de produção de um composto medicinal a partir da ozonização do ácido ricinoleico, conhecido como óleo de mamona (Castor oil) e recomenda o seu uso como laxante e para o tratamento de infecções intestinais e laxante. Além da formação do ozonídeo ricinoleico, responsável pela atividade biológica, o ozônio destrói a propriedade tóxica do óleo pela oxidação do rícino livre. (US Pat. N^o 1,210,949, publicada em 2 de janeiro de 1917)

[008] DeVillez (US Pat. N^o. 4.591.602) relata composições tópicas contendo compostos ozonizados lipossolúveis, preparados a partir da ozonólise de óleos, ésteres, álcoois, éteres e ácidos graxos insaturados, principalmente o óleo de Jojoba. O óleo de Jojoba ozonizado é um creme considerado cosmeticamente especial e com propriedades de regeneração celular e as formulações desenvolvidas podem ser aplicadas em lesões resultantes da acne.

[009] A patente WO 01/37829 A1, publicada em 31 de maio de 2001 por Gomez Moraleda e colaboradores descreve o preparo de formulações contendo óleo ozonizado, a composição da invenção se caracteriza pela associação entre óleos ozonizados e produtos naturais ou sintéticos ozonizados com ácido lipóico e uma ou mais substâncias ativas. A associação representa um efeito potencializador das atividades do óleo ozonizado para uso farmacêutico, cosmético, dietético ou suplementos alimentares. Entre as substâncias ativas

associadas estão aminoácidos, ácidos orgânicos, microelementos e oligoelementos, vitaminas, glutatona e seus derivados, ácidos graxos essenciais, fitoestrógenos e compostos formadores de película como polifluorocarbono - que forma uma película protetora na pele e permitem o intercâmbio de oxigênio.

[010] A patente US Pat. N^o.5,183,911 descreve o processo para produção de óleos ozonizados estáveis a partir de óleos vegetais insaturados, pela introdução de uma mistura de gases ozônio-oxigênio até a saturação do óleo. Após a ozonização, foi realizada extração em meio ácido em presença de sistema redox para remoção de subprodutos da reação como aldeídos de baixa massa molecular.

[011] A patente cubana (Pat. PI N^o. 0309256-1 A), publicada em 2005, estabelece um procedimento para a obtenção de óleos e gorduras vegetais ozonizados que podem ser aplicados em diversas especialidades da medicina como: oftalmologia, estomatologia, gastroenterologia, dermatologia, ginecologia e parasitologia. Incluindo o desenvolvimento de cremes cosméticos cujo principio ativo são óleos e gorduras vegetais ozonizados. Segundo o procedimento estabelecido nessa patente, a ozonização ocorre em emulsão, formada por 10 litros de óleo e 3 litros de água. A reação foi continuada até a obtenção de valores de índice de peróxido entre 600 - 800 unidades e índice de acidez menor que 15 mg/g para o óleo de girassol; índice de peróxido entre 1000 - 1200 unidades e índice de acidez menor que 30 mg/g para o óleo de cacau, utilizado na preparação das formulações de cremes terapêuticos e cosméticos. Diferente de outros processos descritos anteriormente, a reação não ocorreu até a oxidação total das insaturações das cadeias de ácido graxos presentes no óleo vegetal. Utilizou-se uma relação de fluxo de gás (L/h) para volume de óleo (L) entre 100 e 500, segundo o inventor essa relação elevada permite reduzir a concentração dos compostos mais voláteis, durante o próprio processo de ozonização, favorece a formação de α -hidroxi-hidroxiperóxidos e retarda a formação de polímeros, permitindo a obtenção de altos índices de peróxido e baixos valores de viscosidade.

[012] A reação do ozonólise em presença de água já havia sido descrita anteriormente como ferramenta na síntese de ácidos e aldeídos nono- e bifuncionais com três, seis e nove átomos de carbono. Na patente publicada em 1958 (US N^o 2865937), Maggiolo descreveu um processo para a produção de ácidos dibásicos e monobásicos, a reação de ozonólise de ácidos graxos ocorreu a baixas temperaturas em presença de água, seguida pela decomposição oxidativa dos ozonídeos, em altas temperaturas. Robert Beal descreveu o processo de ozonização em meio aquoso, na presença de aldeídos e dimetilacetais, sendo seu

objetivo a obtenção de aldeídos com alto rendimento (US N° 3504038). Em ambos os trabalhos foi utilizada grande quantidade de água no meio reacional (2,5 - 3,0 vezes em volume de água/óleo).

[013] Devido às propriedades antimicrobianas dos óleos vegetais ozonizados, a literatura de patentes relata a sua utilização para o tratamento de doenças infecciosas como: dermatites, acne, úlceras, escaras, queimaduras e outras lesões de pele (Pat.(s) US N° 4451480, US N° 4591602 , US N° 984722, WO 0137829 A1); além do tratamento da asma (US N° 925590), uso como laxante e no tratamento infecções intestinais, contra microrganismos patógenos do intestino (US N° 1210949), úlceras gastroduodenais (WO 0137829 A1) e no tratamento da infecção por *Giardia lamblia* (CU N° 22749). Recentemente foi descrito sua utilização para o tratamento de infecções provocadas por oxiúros, herpes simples genital, vírus do papiloma humano (HPV) e fungos, como exemplo encontra-se microrganismos do gênero *Candida* (WO 03085072).

[014] Os óleos vegetais ozonizados possuem propriedades estimulantes de regeneração celular e reparo do tecido, oxigenação de células, além de contribuem para a flexibilidade e a suavização da pele no processo de cicatrização.

[015] De forma geral, na literatura existem poucas informações sobre a composição química dos óleos ozonizados, mecanismos de síntese e degradação e de suas características; devido à complexidade da mistura de compostos formados durante a reação. Diferentes procedimentos e condições de ozonização de óleos vegetais, bem como suas aplicações médicas têm sido descritas em patentes. Em nenhuma das patentes consultadas possuem estudos aprofundados sobre a caracterização química e características físico-químicas dos óleos ozonizados e/ou resultados/propostas de estudos mais acurados do mecanismo de síntese e degradação. Esse aspecto constituiu uma grande limitação para o registro desses produtos como medicamentos.

Sumário da Invenção

[016] É descrito um processo inovador para a obtenção de um organogel de óleo ozonizado, a partir da reação de ozonólise de óleos vegetais (girassol, linhaça, baru e outros óleos vegetais com cadeias graxas insaturadas) e água, o produto obtido pode ser aplicado diretamente na pele ou nas lesões, não necessitando ser incorporado em um veículo ou base para formulações farmacêuticas. Através do procedimento simples e de baixo custo proposto nessa patente, são obtidos produtos de fácil aplicação na pele e em lesões, com excelente propriedade antimicrobiana e de regeneração e reparo do tecido.

[017] Os óleos vegetais ozonizados (OVO) obtidos pelo procedimento descrito nessa patente são úteis no tratamento de infecções decorrentes de longos períodos de repouso ou imobilidade, como as escaras, úlceras de membros inferiores causadas por insuficiência venosa, feridas crônicas e infecções de pele devido ao elevado poder oxidante das espécies peroxídicas que os compõem.

Descrição Detalhada da Invenção

[018] O processo de ozonização em óleo vegetal, ora descrito, ocorre em presença de água a 9%, sem a formação de emulsão. Utiliza-se um reator de borbulhamento de vidro resistente ao ozônio, com distribuidor de gás cerâmico, em banho de água a temperatura ambiente (25 a 30 °C). A maioria dos óleos e gorduras vegetais são ozonizados a temperaturas entre 30 - 40°C.

[019] O ozônio é produzido a partir de oxigênio medicinal através de um gerador de bancada, com fluxo de entrada de oxigênio de 1L/minuto e concentração de ozônio a 60 µg/mL. A mistura de gases oxigênio-ozônio atravessa o óleo em todo o seu volume de forma contínua durante todo o processo, sendo dispersas por um difusor cerâmico em pequenas bolhas de gás. A reação é mantida por várias horas (6, 12, 24 e 36 horas; em outros casos mais específicos pode ser mantido até 100 horas de ozonização). A saturação das ligações duplas presentes nos ácidos graxos ocorre aproximadamente em 24 horas, comprovado por espectros de infravermelho e de RMN de ¹H.

[020] O fato da reação **não ocorrer em emulsão** e a utilização de pequena quantidade de água (9%), constitui aspectos inovadores dessa patente. O produto obtido não apresenta a característica oleosa (oleogel), é translúcida e possui alta viscosidade.

[021] Nos últimos anos, os produtos semi sólidos tem adquirido grande importância nas indústrias farmacêuticas, cosméticas, alimentícia e nutracêutica. Os métodos de obtenção desses produtos muitas vezes são complexos, preparações semi sólidas que tem ambos componentes sólidos (agentes gelificantes) e líquidos em suas estruturas são consideradas como géis. Em geral, produtos baseados em géis podem ser classificados como hidrogel, emulgel, organogel ou oleogel, dependendo da polaridade do componente líquido.

[022] Os hidrogéis são redes tridimensionais de polímeros que podem intumescer em meio aquoso e reter uma grande quantidade de água na sua estrutura. Os hidrogéis possuem propriedades de termofusão e liberação controlada.

[023] Os organogéis ou oleogéis tem meio de dispersão apolar como óleos fixos, minerais e solventes orgânicos, constituem uma base semi-sólida promissora para drogas de

formulação tópica, o que pode ser atribuído à facilidade de preparação e estabilidade dos produtos.

[024] O produto gelificado desenvolvido e descrito nessa patente constitui diferencial por não necessitar de agentes gelificantes, o óleo vegetal é quimicamente modificado através da reação de ozonólise e a base semi-sólida (oleogel) e o princípio ativo (compostos oxigenados; trioxolanos e outros) estão na mesma molécula/estrutura. A Tabela 1 apresenta características dos óleos vegetais ozonizados em presença de água já descrito em patentes anteriores e do oleogel proposto nessa patente.

	Óleo Vegetal Ozonizado	Oleogel
Condições Reacionais	Reação ocorre em emulsão água óleo vegetal 1- 50% em volume. (PI 0309246-1A)	A reação não ocorre em emulsão e utiliza-se 9 % de água, com tempo reacional de 24 horas.
Produto	Formação preferida de α -hidroxi-hidroperóxidos. (PI 0309246-1A)	Formação preferida de 1,2,4-trioxolanos.
Características	Baixos valores de viscosidade (PI 0309246-1A)	Translúcido, adesivo, alta viscosidade.
Estabilidade	Óleo de girassol ozonizado se mantém estável por mais de um ano, mas não estabelece em que temperatura. (PI 0309246-1A)	Mostrou-se estável até 67°C.
Índice de Peróxido	Índice de peróxido: 600-800 mEq Kg ⁻¹ (PI 0309246-1A)	Índice de Peróxido: 1900 mEq Kg ⁻¹

Tabela 1. Características dos óleos vegetais ozonizados em presença de água e do oleogel.

[025] Segundo o mecanismo proposto por Criegee, a ozonólise em presença de água leva a formação de α -hidroxi-hidroperóxidos e aldeídos, devido ao ataque nucleofílico da água ao intermediário de Criegee (Figura 2).

[026] As modificações químicas que ocorreram nos óleos vegetais antes e após o processo de ozonização, na presença ou ausência de água foram analisadas pelos grupos funcionais presentes nas amostras de óleo através dos espectros de infravermelho (IV). O espectro do óleo de girassol antes de ser submetido ao processo de ozonização apresenta bandas características das ligações duplas carbono-carbono em 3006, 1652 cm⁻¹ e de carbonila de éster em 1745 cm⁻¹. O espectro do óleo de girassol ozonizado por 24 horas sem a presença

de água apresenta uma banda característica de deformação C-O do ozonídeo em 1105 cm^{-1} e ausência das bandas correspondentes à ligação dupla C=C. O espectro do óleo de girassol ozonizado por 24 horas em presença de água possui uma banda adicional em 3446 cm^{-1} , evidenciando a presença de grupos hidroxila, presente nos α -hidroxi-hidroperóxidos, bem como de água ligada através de ligações de hidrogênio.

[027] Através da análise dos espectros de RMN ^1H , foi possível confirmar a formação de α -hidroxi-hidroperóxidos com um singlete em 7.98 ppm (-OOH), formação de aldeídos com multiplete em 9.73 ppm (R-COH) e multipletos em 5.12 e 5.39 ppm pertencentes aos hidrogênios do anel 1,2,4 trioxolano ou ozonídeos. Não foram observadas bandas correspondentes a aldeídos no espectro de Infravermelho, mas os espectros de RMN ^1H indicaram a presença de aldeído em concentração muito baixa devido à alta sensibilidade da técnica de RMN.

[028] Para o entendimento das propriedades físico-químicas e a determinação da qualidade dos produtos ozonizados, métodos analíticos como índices de iodo, acidez e peróxido foram utilizados.

[029] O índice de iodo para o óleo de girassol antes o processo de ozonização é de 114,15 (de acordo com certificado limite de análise 103-116) e após o processo de ozonização o índice diminui para 7,50. Como o índice de iodo é a medida do número total de ligações duplas presentes na amostra, ele indica que aproximadamente todos os grupos insaturados reagiram com o ozônio, de acordo com o desaparecimento das ligações duplas.

[030] Foi observado aumento dos valores de acidez e peróxido após o processo de ozonização. O índice de acidez aumentou de $0,25\text{ mg KOH g}^{-1}$ para $39,06\text{ mg KOH g}^{-1}$, o que pode ser explicado pela decomposição dos compostos peroxídicos à ácidos carboxílicos.

[031] Devido a evidências na literatura a respeito da caracterização de amostras com alto índice de peróxido e da baixa reatividade dos dialquilperóxidos com o iodeto de potássio, o índice de peróxido foi determinado utilizando-se dois métodos; o método oficial de análise (Métodos Oficiais e Práticas Recomendadas pela American Oil Chemists' Society - A.O.C.S.) e através de mudanças introduzidas no método oficial, onde após a adição da solução de iodeto de potássio a amostra de óleo foi mantida sobre refluxo a 60°C por 2 horas para que todo o peróxido pudesse reagir com o iodeto de potássio e ser quantificado. Após a titulação, as amostras foram extraídas e secas para serem analisadas por RMN ^1H .

[032] O índice de peróxido determinado pelo método oficial de análise foi de $1.093,39\text{ mEq Kg}^{-1}$ amostra, mas o espectro de RMN ^1H da mistura titulada apresentou sinais

correspondentes aos hidroxi-hidroperóxidos em 7.98 ppm (-OOH) e ozonídeos em 5.12 e 5.39 ppm, indicando que apenas parte dos compostos peroxídicos presentes na amostra foram quantificados. Após as duas horas de refluxo, o índice de peróxido determinado foi de 1.933,11 mEq Kg⁻¹ e o espectro de RMN ¹H obtido não apresentou sinais correspondentes aos compostos peroxidicos (Tabela 2).

Amostras	Índice de Iodo g 100g ⁻¹	Índice de Acidez mg KOH g ⁻¹	Índice de peróxido (método oficial) mEq Kg ⁻¹	Índice de peróxido (método adaptado) mEq Kg ⁻¹
Óleo de girassol	114,15 ± 1,53	0,25 ± 0,02	39,68 ± 2,60	127,28 ± 10,38
Óleo ozonizado	7,50 ± 2.99	39,06 ± 0,94	1.093,39 ± 7,24	1.933,11 ± 9,12

Tabela 2. Valores índices de iodo, acidez e peróxido expressos em média da triplicata ± desvio padrão para o produto gelificado (OVO)

[033] Foram realizadas análises térmicas por Termogravimetria (TG) e Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC). As amostras do produto gelificado O.V.O e do óleo ozonizado por 24 horas sem adição de água foram avaliadas em atmosferas de nitrogênio e ar sintético, com razão de aquecimento de 10°C/min. (Figura 3). A curva TG do produto gelificado e do óleo ozonizado em atmosfera de nitrogênio mostram perdas de massa em 3 etapas principais. Na curva TG do produto gelificado, a primeira perda de massa inicia em 70°C e está subdividida em mais duas etapas, a primeira provavelmente é corresponde ao processo de desidratação, o que não ocorre com o óleo ozonizado. Após 182°C, houve duas perdas principais com reações consecutivas, até 475°C.

[034] A curva de análise térmica do produto gelificado em atmosfera de ar sintético mostra decomposição em 4 etapas. O produto gelificado apresentou estabilidade até aproximadamente 67°C (Figura 4).

[035] As análises por DSC foram realizadas com razão de aquecimento de 10 °C/min., entre (-) 80 a 100 °C. A curva do produto gelificado (Figura 5) apresentou uma transição vítrea (Tg), característica de materiais como polímeros e de substâncias com intensas interações intermoleculares fortes do tipo ligações de hidrogênio. A transição vítrea foi seguida por um pico endotérmico, correspondente à temperatura de fusão, com temperatura inicial de (-) 30 °C e temperatura final de 12° C e calor de fusão (ΔH) de 19,78 J/g.

EXEMPLO 1**Óleo Vegetal Ozonizado (OVO) usando-se óleo de girassol**

[036] Em um reator contendo 200 mL de óleo girassol comercial e 20 mL de água destilada, foi borbulhado a mistura de gases oxigênio/ozônio com uma concentração de ozônio de 60 µg/mL por 24 horas. Após a reação o óleo foi borbulhado com gás nitrogênio por 5 minutos para remoção do excesso de ozônio e armazenadas sob-refrigeração para análises posteriores.

[037] Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT foram obtidos no espectrômetro da Bruker 300 MHz e 75 MHz com trimetilsilano (TMS) como referência interna e CDCl_3 como solvente.

EXEMPLO 2**Métodos analíticos do óleo de girassol ozonizado****[038] *Índice de Iodo***

[039] Em um erlenmeyer contendo 0,25 gramas de amostra, foi adicionado com uma pipeta volumétrica 10 ml de ciclo-hexano, e 20 mL de solução de iodo cloro – Reagente de Wijs, com auxílio uma bureta. Após agitação, foi mantido em repouso ao abrigo da luz e a temperatura ambiente por 30 minutos. Foram adicionados 10 mL da solução de iodeto de potássio a 15% e 100 mL de água destilada, recentemente fervida e resfriada até atingir a temperatura ambiente. Procedeu-se titulando com solução de tiosulfato de sódio 0,1M padronizada, sob agitação moderada, até uma fraca coloração amarela. Neste ponto adicionou-se de 1 a 2 mL de solução de amido indicador continuando a titulação até o desaparecimento da coloração azul escura. O branco foi preparado com água destilada e realizado simultaneamente com as amostras.

[040] Devido à toxicidade do tetracloreto de carbono, foi utilizado ciclo-hexano para as análises.

[041] As análises de índice de iodo foram realizadas em triplicata, a fim de reduzir o volume de solvente utilizado e os resíduos após a titulação, os resultados foram expressos em média \pm desvio padrão ($m \pm dp$).

[042] *Índice de acidez*

[043] Em um erlenmeyer contendo 2 gramas de amostra, foi adicionado 25 mL da solução éter:álcool (2:1). Após agitação foi adicionado 2 gotas do indicador fenolftaleína e titulado com solução de hidróxido de potássio 0,1M até a coloração rósea.

[044] Os experimentos foram realizados em triplicata e os resultados expressos em média \pm desvio padrão ($m \pm dp$).

[045] ***Índice de peróxido***

[046] O procedimento foi adaptado dos Métodos Oficiais e Práticas Recomendadas pela American Oil Chemists' Society - A.O.C.S, como descrito na literatura no caso de materiais com alto índice de peróxido e baixa reatividade do iodo com dialquilperóxidos. Foram modificados a temperatura e o tempo de reação (Tabela 3).

Procedimento	Temperatura Reação	Tempo Reação
Oficial – A.O.C.S.	Ambiente	1 minuto
Adaptado	Refluxo a 60°C	180 minutos

Tabela 3. Temperatura Reação/Tempo Reação

[047] Em um erlenmeyer com boca esmerilhada contendo 2 gramas da amostra de óleo, foram adicionados 30 mL de solução de ácido acético clorofórmio (3:2), 3 mL de solução saturada de iodeto de potássio. Após a reação do peróxido presente com o iodeto de potássio as amostras foram resfriadas até atingir a temperatura ambiente e adicionados 25 mL de água destilada recentemente fervida. Procedeu-se titulando com solução de tiosulfato de sódio 0,1M padronizada, até uma fraca coloração amarela. Neste ponto adicionou-se 1-2 mL de solução de amido indicador continuando a titulação até o desaparecimento da coloração azul escura.

[048] As análises de índice de iodo foram realizadas em triplicata, a fim de reduzir o volume de solvente utilizado e os resíduos após a titulação, os resultados foram expressos em média \pm desvio padrão ($m \pm dp$).

[049] ***Análises térmicas TGA/DSC***

[050] As análises foram realizadas em equipamento TA Instruments, com rampa de aquecimento de 10°C/min. em atmosferas de nitrogênio (N₂) e Ar sintético. A análise DSC foi realizada por equipamento TA Instruments, em atmosfera de nitrogênio (N₂) de (-) 80°C a 100°C em cadinho hermético.

REINVIDICAÇÕES

1. **Processo para Obtenção de um Gel a Partir da Ozonização de Óleos Vegetais** caracterizado por sua reação ocorrer com 9% de água, sem a formação de emulsões e com tempo reacional de 24 horas.
2. **Processo para Obtenção de um Gel a Partir da Ozonização de Óleos Vegetais** caracterizado por conter água e pelo menos um óleo vegetal, que pode ser de girassol, baru, linhaça ou outros óleos insaturados.
3. **Processo para Obtenção de um Gel a Partir da Ozonização de Óleos Vegetais**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por sua reação ocorrer com temperatura entre 30 °C e 40°C.
4. **Processo para Obtenção de um Gel a Partir da Ozonização de Óleos Vegetais**, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por ter concentração de ozônio de 60 µg/mL.
5. **Processo para Obtenção de um Gel a Partir da Ozonização de Óleos Vegetais**, caracterizado por sua forma farmacêutica ter característica semi-sólida oleogel, possuir alta viscosidade, adesividade, termofusão à temperatura da pele e ser translúcida.
6. **Processo para Obtenção de um Gel a Partir da Ozonização de Óleos Vegetais**, caracterizado por ser constituído em maior parte de ozonídeos e em menor parte de água de hidratação, α -hidroxi-hidroperóxido e aldeído.

FIGURA 1

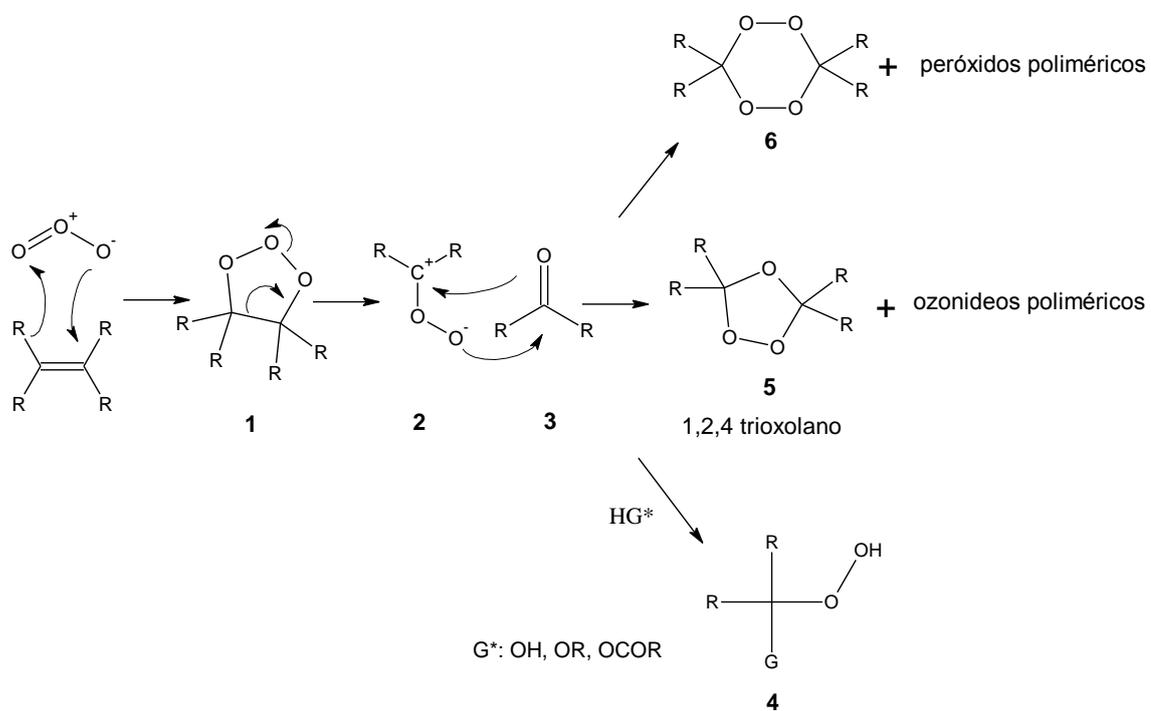


FIGURA 2

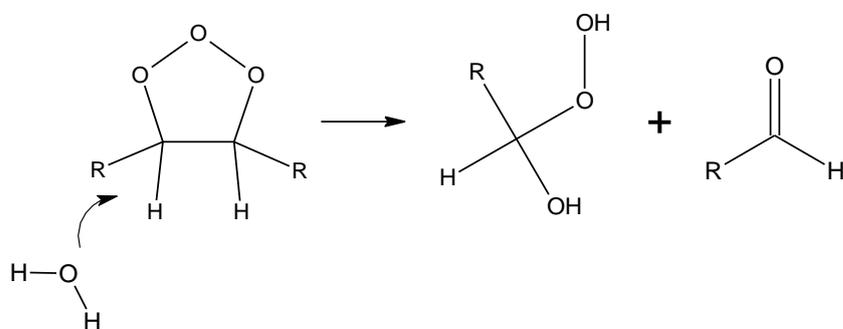


FIGURA 3

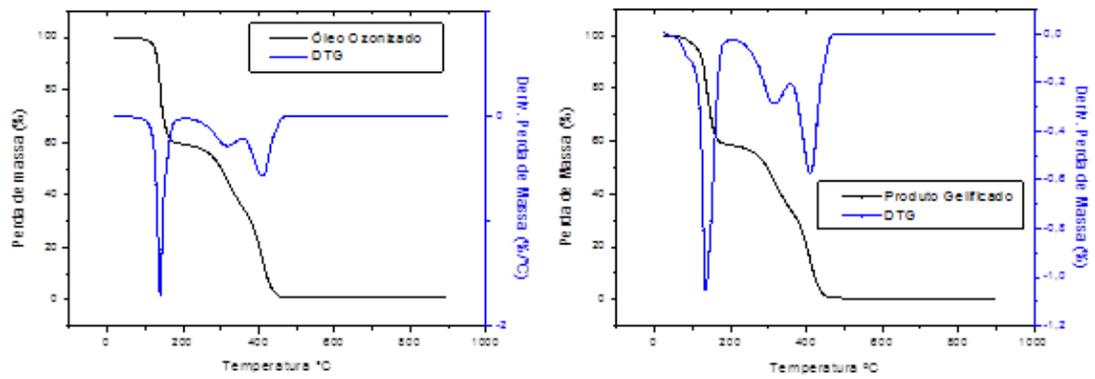


FIGURA 4

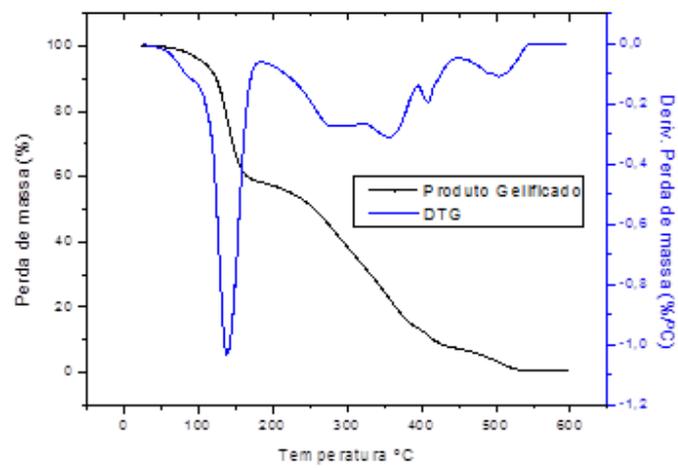


FIGURA 5

