



Repubblica Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) (21) **PI 0103468-5 A**



(22) Data de Depósito: 12/07/2001
(43) Data de Publicação: 29/07/2003
(RPI 1699)

(51) Int. Cl⁷:
A61K 35/78



**Título: PROCESSO PARA OBTENÇÃO DE
EXTRATOS DE ACHYROCLINE SATUREIÓIDES E
PRODUTO OBTIDO**

Depositante(s): Universidade Federal do Rio Grande do Sul
(RS)

Inventor(es): Pedro Ros Petrovick, George González Ortega,
Líria Linck Bassani, Helder Ferreira Teixeira, Elenara Maria
da Lemos Senna, Cláudia Maria Oliveira Simões, Diva Sonaglio

Procurador: Paulo Afonso Pereira Cons. em Marcas e
Indicações Ltda. S/C

(57) **Resumo:** "PROCESSO PARA OBTENÇÃO DE EXTRATOS DE ACHYROCLINE SATUREIÓIDES E PRODUTO OBTIDO". O presente processo viabiliza a extração de compostos ativos de Achyrocline satureioides mediante uma extração com solventes alcoólicos, seguida da desalcoholização (com obtenção de dispersão homogênea e com reduzida perda de constituintes por precipitação), e da secagem de soluções hidroetanólicas de Achyrocline satureioides que resulta na obtenção de extratos secos de hidrodispersão instantânea e homogênea, contendo adjuvantes farmacêuticos de natureza orgânica e inorgânica, permitindo que o produto resultante apresente-se como um pó, com características adequadas de redispersibilidade instantânea em água. O uso do produto resultante deste processo apresenta potencialidade para ser utilizado na preparação de medicamentos para o tratamento de distúrbios gastrointestinais, decorrentes da má digestão (antispasmodico), e para o tratamento de estados inflamatórios e de infecções virais lópicas, tipo herpética.

"PROCESSO PARA OBTENÇÃO DE EXTRATOS DE *Achyrocline satureioides* E PRODUTO OBTIDO"

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se ao campo da química de extração de compostos úteis que se encontram presentes nos vegetais, e particularmente se refere a um processo para a obtenção de extratos de *Achyrocline satureioides*, popularmente conhecida por marcela, que consiste em uma extração por solventes, preferentemente do tipo alcoólico ou hidroalcoólico, com a incorporação de diferentes agentes tais que permitem ao extrato ser usado convenientemente como base de formulações farmacêuticas e cosméticas, principalmente.

ARTE ANTECEDENTE

A concentração de soluções extrativas preparadas com solventes menos polares que a água (tais como etanol e misturas de etanol e água) é realizada através de procedimentos convencionais, como destilação sob pressão reduzida ou liofilização. Tais procedimentos, quando simplesmente aplicados à desalcoholização de soluções extrativas de *Achyrocline satureioides*, resultam em extratos moles insolúveis e não dispersáveis em água. Estas características representam grande limitação à sua aplicabilidade industrial na medida em que estes extratos tornam-se de difícil manipulação e, portanto, inviáveis tanto como produto intermediário como produto acabado. Quando associado a procedimentos convencionais, como a liofilização, há a possibilidade de obtenção de produto pulveroso, mas este procedimento apresenta elevado custo.

Em uma avaliação do estado da técnica, apenas uma patente de invenção aproxima-se do processo ora proposto. A patente JP10226619 – "Skin preparation for external use" reclama a

propriedade industrial de extratos de *Achyrocline satureioides* com vistas a preparação de formas farmacêuticas de uso tópico com ação antioxidante, porém o produto final apresenta-se heterogêneo e de difícil redispersibilidade e a incorporação em formas farmacêuticas derivadas é muito difícil.

Muito embora os extratos líquidos iniciais possam até, eventualmente, coincidir com os extratos de partida que constam da presente solicitação de patente de invenção, o que diferencia a presente patente de invenção "Processo para obtenção de extratos de *Achyrocline satureioides* e produto obtido" da patente JP10226619 é, essencialmente, o fato de que o produto da invenção ora solicitado não contém solventes, é um produto sólido pulveroso (pó), homogêneo e prontamente redispersível em água, que o torna particularmente adequado para ser incorporado em outras preparações farmacêuticas de uso oral ou tópico ou mesmo como produto final.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Para uma melhor compreensão do processo e produto resultante que se está querendo reivindicar, objetivando determinar os elementos essenciais da invenção em questão, são apresentadas três tabelas ilustrativas. Desta forma, temos:

- A TABELA 01 mostra a composição (% w/w) dos extratos hidroetanólicos de *Achyrocline satureioides* adicionados de agentes adjuvantes tecnológicos.
- A TABELA 02 mostra as características dos extratos de *Achyrocline satureioides* de baixo teor etanólico.
- A TABELA 03 mostra as características dos extratos secos de *Achyrocline satureioides* após a nebulização.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

O objeto da presente invenção consiste em prover um processo para viabilizar a obtenção de extratos preferentemente secos de hidrodispersibilidade homogênea em água, a partir de uma extração com solventes, preferentemente empregando soluções extrativas hidroetanólicas de *Achyrocline satureioides* (marcela), continuando com uma etapa de eliminação do solvente utilizado na extração e com o acondicionamento do extrato obtido mediante a adição de adjuvantes farmacêuticos de natureza orgânica e inorgânica, em concentrações compreendidas entre 20 e 70% (m/m), previamente a um passo final opcional de secagem ou de disposição do extrato obtido de maneira conveniente para ser usado como base na preparação de formulações farmacêuticas e cosméticas, nos quais se aproveitam as características hidrodispersáveis do extrato obtido.

Como resultado de várias investigações feitas pelos inventores a fim de desenvolver um processo para obter extratos secos de hidrodispersibilidade homogênea em água, os solicitantes desenvolveram opções preferidas de processo a partir de soluções extrativas hidroetanólicas de *Achyrocline satureioides*. Verificou-se uma seqüência de operações propostas na presente invenção, com dispersão prévia dos adjuvantes na fase de desalcoholização seguida por uma operação preferida de secagem por nebulização, e o uso de adjuvantes farmacêuticos em concentrações tais que caracterizam a presente invenção. Além disso, o produto resultante desse processo apresenta-se como um pó homogêneo e pulverêo, com características adequadas de redispersibilidade instantânea em água, e conseqüente facilidade de manipulação tanto como produto intermediário como produto acabado.

A fase de extração com solventes, em conformidade com a presente invenção, é realizada usando um tipo de solvente polar, preferentemente álcoois de C₁ a C₄, e mais preferentemente empregando-se etanol ou misturas de etanol e água como agente de extração.

O processo da presente invenção compreende, mais especificamente, os passos de:

preparar o material que consiste nas inflorescências de *Achyrocline satureioides* convenientemente moída, a fim de ter um tamanho de partícula adequado para ter um contato com o meio solvente de extração; colocar em contato em um macerador a dita carga de *Achyrocline satureioides* com um solvente orgânico polar ou misturas destes com água por um tempo que vai de 24 a 160 horas, a uma temperatura que vai da ambiente a 70 graus centígrados; separar a fase líquida dos sólidos presentes na mistura de extração. A fase líquida resultante é tratada com uma dispersão em água de um dos tipos de agentes adjuvantes farmacêuticos, de tal maneira que tem a função de permitir que o extrato tenha determinadas características de desempenho capaz de ser a base das formulações farmacêuticas e cosméticas próprias da presente invenção. Estes tipos de agentes adjuvantes compreendem, preferentemente, sólidos dispersáveis solúveis em água tais como dióxido de silício coloidal ou misturas deste com celulose microcristalina ou com ciclodextrinas e tensoativo.

De maneira preferida, a todas as soluções extrativas de *Achyrocline satureioides*, contendo preferentemente 80% (v/v) de etanol, foi adicionado um tensoativo do tipo ésteres monooleato de Polioxietilenosorbitano (PS) mais um dos seguintes agentes

adjuvantes farmacêuticos, ou mistura deles: (i) dióxido de silício coloidal, (ii) celulose microcristalina e dióxido de silício coloidal e (iii) dióxido de silício coloidal e ciclodextrinas e tensoativo.

Os agentes adjuvantes foram incorporados em 80 ml de água destilada, sob agitação magnética. Após sua dispersão, adicionou-se 100,0 g de solução extrativa e 1g de monooleato de polioxietilenosorbitano.

As soluções extrativas de *Achyrocline satureioides*, antes da desalcoholização, apresentaram a composição detalhada na Tabela 01.

Tabela 01

Extrato	Extrativos % (w/w)	PS 80 ^a	DSC ^b	CMC ^c	β-CD ^d
E1	3,0	1,0	2,0	----	----
E2	3,0	1,0	1,0	1,0	----
E3	3,0	1,0	1,0	----	1,0

Legenda: ^aMonooleato de polioxietilenosorbitano, ^bDióxido de silício coloidal, ^cCelulose microcristalina, ^dβ-ciclodextrina

A continuação, e a fim de separar o extrato em solução alcoólica, se leva a cabo uma operação de recuperação ou desalcoholização, na qual o solvente empregado é recuperado por uma parte, enquanto que pela outra se obtém o extrato acondicionado pretendido. Esta operação de desalcoholização é realizada em rotavapor, em temperatura situada entre a ambiente e 70 graus centígrados, preferentemente 40 graus centígrados, até alcançar cerca de 40% da massa inicial da solução extrativa. A massa dos extratos foi ajustada com água até a metade da massa inicial da solução extrativa, ou seja 50,0 g, incluindo a massa

dos adjuvantes adicionados, sendo que as soluções de baixo teor alcoólico apresentaram a composição detalhada na Tabela 02.

Tabela 02

Extra-to	Sólidos totais (%w/w)±sd	Recuperação dos sólidos totais	Teor de quercetina (mg/ml)±sd	Recuperação de quercetina	Teor de etanol (%v/v) ±sd
DE1	6.03±0.092 (1.54)	100.5	0.954±0.01 (1.04)	92.6	4.09±0.01 (0.31)
DE2	5.98±0.028 (0.44)	99.6	0.967±0.01 (1.03)	97.4	4.21±0.01 (0.28)
DE3	5.93±0.050 (0.92)	98.8	0.947±0.02 (2.11)	95.4	6.00±0.06 (0.97)

Legenda: s: desvio padrão; CV%: coeficiente de variação (n=3)

Na fase de secagem por nebulização, as soluções extrativas de baixo teor etanólico foram nebulizadas usando um aparelho mini spray-dryer BÜCHI 190 em sistema de fluxo em co-corrente sob as seguintes condições operacionais: temperatura de entrada, 160 ± 2 graus centígrados; temperatura de saída, 140 ± 2 graus centígrados; fluxo de alimentação, 3.0 ml/min e pressão do ar 2 bar.

Os três pós ESN₁, ESN₂ e ESN₃ foram preparados e estocados em frascos âmbar.

O rendimento do processo foi determinado pela correlação da massa teórica esperada e da massa obtida no final da secagem.

A umidade residual foi medida em aparelho Karl Fischer (USP, 1995).

As características dos extratos secos por nebulização podem ser visualizadas na Tabela 3.

Tabela 3

Extra- to seco nebuli- zado	Rendi- mento (%)	Umidade Residual (%, m/m)± s	Teor de Quercetina (%, m/m)	Teor de Luteolina + 3-O- metilquer- cetina (%, m/m)	Diâmetro médio de partícula (µm)	Densi- dade bruta (g/ml)	Densi- dade de compac- tação (g/ml)	Ângulo de repou-so (°)
ESN1	73	1.13±0.01	0.9391	0.7294	62	0.23	0.31	50.2
ESN2	71	1.28±0.01	0.9325	0.7417	125	0.31	0.41	58.7
ESN3	69	1.77±0.03	0.74 54	0.5893	162	0.21	0.28	61.20

Reivindicações:

1. Processo para a obtenção de extratos de *Achyrocline satureioides*, caracterizado por ser o dito processo da seguinte forma:
 - Preparar o material, o qual consiste de inflorescências de *Achyrocline satureioides* secas e moídas;
 - Pôr em contato em macerador a dita carga de *Achyrocline satureioides* com um solvente orgânico polar ou de misturas destes com água;
 - Separar da fase líquida os sólidos presentes na mescla de extração;
 - Dar tratamento a solução obtida com agentes adjuvantes da preparação do extrato;
 - Secar o extrato obtido.
2. Processo para a obtenção de extratos de *Achyrocline satureioides*, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser o solvente orgânico polar um álcool de 1 a 4 átomos de carbono.
3. Processo para a obtenção de extratos de *Achyrocline satureioides*, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a extração se realizar preferentemente com etanol ou mistura hidroalcoólica, a uma temperatura entre a ambiente e 70 graus centígrados.
4. Processo para a obtenção de extratos de *Achyrocline satureioides*, de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizado por os adjuvantes compreenderem preferentemente sólidos dispersíveis ou solúveis em água tais como dióxido de silício coloidal ou mesclas deste com celulose microcristalina ou com ciclodextrinas e tensoativo.
5. Processo para a obtenção de extratos de *Achyrocline satureioides*, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por os ditos adjuvantes farmacêuticos serem adicionados em uma proporção

de 20 e 70% (m/m).

6. Processo para a obtenção de extratos de *Achyrocline satureioides*, de acordo com as reivindicações 1 a 5, caracterizado por a separação do solvente polar ou álcool se efetuar a uma temperatura entre a ambiente e 70 graus centígrados, preferentemente 40 graus centígrados.
7. Processo para a obtenção de extratos de *Achyrocline satureioides*, de acordo com as reivindicações 1 a 6, caracterizado por o dito extrato seco se obter por nebulização com adição prévia de adjuvantes farmacêuticos.
8. Processo para a obtenção de extratos de *Achyrocline satureioides*, de acordo com as reivindicações 1 a 7, caracterizado por se obter extratos secos de hidrodispersibilidade homogênea em água, a partir de soluções extrativas hidroetanólicas de *Achyrocline satureioides*.
9. Produto obtido através do processo definido nas reivindicações 1 a 8, caracterizado por o uso dos extratos de *Achyrocline satureioides*, como intermediário ou ao final do processo, ser usado na preparação de medicamentos para o tratamento de estados inflamatórios e de infecções virais tipo herpética e como produto antiespasmódico.
10. Produto obtido através do processo definido nas reivindicações 1 a 8, caracterizado por os extratos de *Achyrocline satureioides* serem usados como agente para base de formulações cosméticas.

Resumo

"PROCESSO PARA OBTENÇÃO DE EXTRATOS DE *Achyrocline satureioides* E PRODUTO OBTIDO"

O presente processo viabiliza a extração de compostos ativos de *Achyrocline satureioides* mediante uma extração com solventes alcoólicos, seguida da desalcoholização (com obtenção de dispersão homogênea e com reduzida perda de constituintes por precipitação), e da secagem de soluções hidroetanólicas de *Achyrocline satureioides* que resulta na obtenção de extratos secos de hidrodispersão instantânea e homogênea, contendo adjuvantes farmacêuticos de natureza orgânica e inorgânica, permitindo que o produto resultante apresente-se como um pó, com características adequadas de redispersibilidade instantânea em água. O uso do produto resultante deste processo apresenta potencialidade para ser utilizado na preparação de medicamentos para o tratamento de distúrbios gastrintestinais, decorrentes da má digestão (antispasmódico), e para o tratamento de estados inflamatórios e de infecções virais tópicas, tipo verpética.