



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

**(21) PI 1102312-0 A2**



(22) Data de Depósito: 26/05/2011  
(43) Data da Publicação: 25/06/2013  
(RPI 2216)

**(51) Int.Cl.:**  
**A61K 36/185**  
**A61K 127/00**  
**A61K 135/00**  
**A61P 25/08**

---

**(54) Título:** PROCESSO DE PRODUÇÃO DE EXTRATO ILEX, ORGÂNICA E/OU CONVENCIONAL, EXTRATO OBTIDO, USO DE EXTRATO E COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO EXTRATO COM AÇÃO ANTICONVULSIVANTE

**(73) Titular(es):** Fundação Universidade de Caxias do Sul - UCS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

**(72) Inventor(es):** Adriana Simon Coitinho, Cátia dos Santos Branco, Mirian Salvador

**(57) Resumo:** PROCESSO DE PRODUÇÃO DE EXTRATO DE ILEX, ORGÂNICA E/OU CONVENCIONAL, EXTRATO OBTIDO, USO DE EXTRATO E COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO EXTRATO COM AÇÃO ANTICONVULSIVANTE. A presente invenção relata os métodos para a produção de extrato de Ilex, especialmente Ilex paraguariensis, orgânica e/ou convencional, preferencialmente a partir de folhas, ramos e talos, o extrato obtido, seu uso e uma composição com propriedades anticonvulsivantes compreendendo o referido extrato.

### **Relatório Descritivo de Patente de Invenção**

PROCESSO DE PRODUÇÃO DE EXTRATO DE *ILEX*, ORGÂNICA E/OU  
CONVENCIONAL, EXTRATO OBTIDO, USO DE EXTRATO E COMPOSIÇÃO  
5        COMPREENDENDO EXTRATO COM AÇÃO ANTICONVULSIVANTE

#### **Campo da Invenção**

A presente invenção relata os métodos para a produção de extrato de  
10 *Ilex*, especialmente *Ilex paraguariensis*, orgânica e convencional,  
preferencialmente a partir de folhas, ramos e talos, o extrato obtido, seu uso e  
uma composição compreendendo o referido extrato. A presente invenção se  
situa no campo da Farmacologia, química, farmácia.

#### **Antecedentes da Invenção**

O gênero *Ilex* pertence à família *Aquifoliaceae*, sendo de grande  
importância do ponto de vista econômico e cultural, devido ao hábito do  
preparo de bebidas. Este gênero apresenta espécies relatadas e distribuídas  
em todo mundo, principalmente na América do Sul e na Ásia (1).

20        A espécie *Ilex paraguariensis* (A. Saint Hilaire) é conhecida  
popularmente como erva-mate, sendo naturalmente cultivada e comercializada  
na América do Sul, principalmente na Argentina, no Brasil, no Uruguai e no  
Paraguai. Em 1997, a média de consumo anual de erva-mate foi de 5.14  
kg/pessoa na Argentina e 6-8 kg/pessoa no Uruguai (2). No Brasil, estima-se  
25        que sejam consumidos aproximadamente 1.2 kg/pessoa/ano (3). Estima-se que  
70% dos homens e cerca de 50% de mulheres no sul do Brasil sejam  
consumidores diários de erva-mate. Aproximadamente 30% da população da  
América do Sul ingere mais do que 1 litro de mate por dia (4).

A infusão preparada a partir das folhas de erva-mate apresenta  
30        propriedades diuréticas e anti-inflamatórias (5, 6), além de ser  
hipocolesterolêmica, antireumática, antitrombótica e hepatoprotetora (7, 8, 9).

Estas propriedades biológicas se devem à presença de diversos metabólitos como saponinas, metilxantinas e polifenóis (6,7).

Entre os polifenóis, estão os flavonóides, encontrados em inúmeras plantas, incluindo a erva-mate. Uma vez que as condições de crescimento da planta interferem na síntese de polifenóis desta, o interesse quanto à inclusão de pesticidas, agrotóxicos ou outros defensivos agrícolas, vem aumentando. Atualmente, cerca de 30% dos ervais brasileiros são certificados como orgânicos, porém a grande maioria corresponde a ervais convencionais, na qual o cultivo e manejo da erva-mate incluem a aplicação de fungicidas e outros insumos químicos.

Existe um número considerável de estudos que associam o consumo de alimentos ricos em flavonóides com a redução do risco do desenvolvimento de várias patologias, incluindo doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, neurológicas e câncer (10, 11). Uma desordem neurológica muito comum é a epilepsia. Esta patologia envolve a ocorrência de crises convulsivas espontâneas e recorrentes com interrupções do desempenho normal do cérebro, afetando diversas funções sensoriais e comportamentais, comprometendo a vida social do indivíduo que sofre deste distúrbio.

A epilepsia é tratada pela utilização de fármacos anticonvulsivantes isoladamente (monoterapia) ou em combinação (politerapia). Atualmente, o tratamento farmacológico da epilepsia vê-se desafiado pela inabilidade dos fármacos em controlar as crises em pacientes refratários à terapia (30%) e também pelos efeitos colaterais das substâncias utilizadas (12). Desta forma, vários fármacos anticonvulsivantes têm sido desenvolvidos nas últimas décadas, a partir de modelos animais de convulsão, sendo o principal objetivo da pesquisa em epilepsia o desenvolvimento de medicamentos com maior potencial anticonvulsivante e menor toxicidade (13).

Este pedido de patente demonstra que os extratos de erva-mate aqui descritos, reduziram significativamente o tempo de convulsões tônico-clônicas e promoveram uma diminuição na intensidade das convulsões (de acordo com a escala de Racine, 1972) em ratos Wistar. Além disso, pôde-se observar uma

redução na mortalidade induzida pelo agente pró-convulsivante (pentilenotetrazol) utilizado nos animais que receberam os extratos de erva-mate. Os referidos resultados são inéditos e relevantes, demonstrando a atividade anticonvulsivante dos extratos de *Ilex*, especialmente *Ilex paraguariensis*, orgânica e convencional.

A busca na literatura patentária apontou alguns documentos relevantes citando a erva-mate, que serão descritos a seguir.

O documento PI 9504076-5 revela um processo de instalação para secagem de erva-mate. A presente invenção difere deste documento por que este abrange apenas métodos aperfeiçoados para secagem e armazenamento da erva-mate, não envolvendo processo de obtenção para extrato.

O documento PI 0504183-0 revela um processo de mistura de erva-mate com diversas plantas reconhecidamente antisépticas e bactericidas. A presente invenção difere deste documento por não utilizar outras amostras vegetais para obter uma mistura na formulação do extrato.

O documento US 7279184 revela métodos de extração de *Ilex*, especialmente *I. paraguariensis* para obtenção de um extrato que apresente baixas concentrações de cafeína e taninos, com relação à planta original. A presente invenção difere deste documento devido ao extrato não alterar os teores dos compostos, e por não se utilizar de metodologia semelhante no processo de extração.

O documento PI 0701881-9 revela um processo para elaboração de um extrato líquido e concentrado com erva-mate, chá ou outras plantas usadas para infusões. A presente invenção difere deste documento por não se tratar de um extrato glicerinado, contendo propileno-glicol, como solvente.

O documento PI 0701881-9 revela a descoberta e utilização de um extrato de erva-mate separada ou conjuntamente com ou sem adição de produtos conhecidos, para fins de desodorização. A presente invenção difere deste documento por não se tratar de um extrato para fins de desodorização, além de apresentar metodologia diferente no processo de extração.

O documento PI 9505454-5 revela a descoberta e utilização no campo

da desodorização do extrato de erva-mate. A presente invenção difere deste documento por não se tratar de um extrato para fins de neutralização de odores biodegradáveis, e por não se utilizar de metodologia semelhante no processo de extração.

5 O documento US 2005/0089591 descreve um método de produção de *Ilex* compreendendo processos de extração seletiva para compostos presentes em *Ilex* incluindo extração por SFE (extração por fluido supercrítico) com dióxido de carbono para dissolver ou incorporar moléculas orgânicas presentes no extrato de mate. São descritas diversas atividades biológicas para o extrato.  
10 A presente invenção difere desse documento pelo processo de obtenção do extrato dispensar o uso de dióxido de carbono e pelo extrato da presente invenção ser utilizado como anticonvulsivante, fato não citado no referido documento.

Do que se depreende da literatura pesquisada, não foram encontrados  
15 documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção, de forma que a solução aqui proposta possui novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

### **Referências Bibliográficas**

- 20 (1) Gilbert, G.C. (1995). *Ilex* en sudamerica: florística sistemática y potencialidades com relación a un banco de germoplasma para la yerba mate. In: WINGE, H; Ferreira, A.G.; Mariath, J.E.A. Erva-mate, biologia e cultura no Cone Sul. Porto Alegre: UFRGS, p.303-312.
- (2) Goldenberg, D.; Golz, A.; Joachims, H. Z. (2003). The beverage mate: a  
25 risk factor for cancer of the head and neck. *Head Neck* 25: 595-601.
- (3) Fredholm, B.B., Battig, K., Holmen, J., Nehlig, A., Zwartau, E.E. (1999). Actions of caffeine in the brain with spetial reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev.* 51, 83–133.
- (4) Filip, R.; Lotito, S.B.; Ferraro, G.; Fraga, C.G. (2000). Antioxidant activity  
30 of *Ilex paraguariensis* and related species. *Nutrition Res.* 20:1437–46.
- (5) Cruz, G.L. (1982). *Dicionário das Plantas Úteis do Brasil*, second ed.,

Bertrand Brasil, Rio de Janeiro.

- (6) Mazzafera, P. (1994). Caffeine, theobromine and theophylline distribution in *Ilex paraguariensis*. *Revista Brasileira de Fisiologia Vegetal*. 2: 149-151.
- 5 (7) Filip, R.; Ferraro G.E. (2003). Researching on new species of "Mate": *Ilex brevicuspis*: phytochemical and pharmacology study. *Eur J Nutr*. 42:50-4.
- (8) Schinel, A.G.; Fantinelli, J.C.; Mosca, S.M. (2005). Cardioprotective effects of *Ilex paraguariensis* extract: evidence for a nitric oxide-dependent mechanism. *Clin Nutr*. 24: 360-366.
- 10 (9) Mendes, R.F.; Carlini, E.A. (2007). Brazilian plants as possible adaptogens: an ethnopharmacological survey of books edited in Brazil. *J Ethnopharmacol*. 109: 493-500.
- (10) Park, Y.K.; Park, E.; Kim, J.S.; Kang, M.H. (2004). Daily grape juice consumption reduces oxidative DNA damage and plasma free radical levels in healthy Koreans. *Mutation Research*. 26; 546 (1-2):103.
- 15 (11) Simonian N.A.; Coyle J.T. (1996). Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 36: 83-116.
- (12) Wannang, N.N.; Anuka, J.A.; Kwanashie, H.O.; Gyang, S.S.; Auta, A. (2008). Anti-seizure activity of the aqueous leaf extract of *Solanum nigrum* linn (solanaceae) in experimental animals. *African Health Sciences*. 2 : 74-79.
- 20 (13) Löscher, W; Schmidt, D. (2002). New horizons in the development of antiepileptic drugs. *Epilepsy Research*. 50: 3-16.
- (14) Racine, R. J. (1972). Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroenceph Clin Neurophys*. 32 (3): 281-94.
- 25

### **Sumário da Invenção**

Em um aspecto, a presente invenção proporciona um processo de produção de extrato de *Ilex*, especialmente *Ilex paraguariensis*, orgânica e/ou convencional, o extrato obtido pelo mesmo, o uso de extrato de *Ilex* e uma composição com propriedade anticonvulsivante compreendendo o referido

30

extrato.

É, portanto, um objeto da presente invenção o processo de produção de extrato a partir de *llex*, orgânica e/ou convencional, compreendendo as etapas de:

- 5 a) secagem e trituração das partes aéreas (folhas, ramos e talos) de *llex*.
- b) submeter as partes aéreas (folhas, ramos e talos) de *llex* a uma extração com água e/ou solventes orgânicos ácidos ou neutros; e
- 10 c) purificação.

Em uma realização preferencial, a secagem das partes aéreas (folhas, ramos e talos) de *llex* se dá em estufa de secagem com ar circulante.

Em uma realização preferencial, a trituração das partes aéreas (folhas, ramos e talos) de *llex* se dá em moinho de facas e/ou por agitação mecânica (turbo-extração).

Em uma realização preferencial, o solvente utilizado na extração é água.

Em uma realização preferencial, os solventes orgânicos utilizados na extração podem ser metanol, etanol, n-butanol, acetato de etila, acetona.

Em uma realização preferencial, a extração com água e/ou solventes orgânicos se dá através de decocção, maceração, infusão e/ou cocção. A etapa de purificação preferencial é a filtração.

É um objeto adicional da presente invenção um extrato de *llex* orgânica e/ou convencional, obtido pelo processo descrito acima, apresentando propriedade anticonvulsivante.

25 Em uma realização preferencial são utilizadas folhas, ramos e talos de *llex*.

É um objeto adicional da presente invenção o uso de extrato compreendendo *llex* para o preparo de medicamentos compreendendo propriedades anticonvulsivantes.

30 É, portanto, um objeto adicional da presente invenção uma composição com propriedades anticonvulsivantes compreendendo:

- a) o extrato obtido de *Ilex*; e
- b) pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.

Em uma realização preferencial, o extrato de *Ilex* é obtido a partir de folhas, ramos e talos de *Ilex paraguariensis* orgânica e/ou convencional.

5 Em uma realização preferencial, a composição pode ser farmacêutica ou nutracêutica.

Estes e outros objetos da invenção serão imediatamente valorizados pelos versados na arte e pelas empresas com interesses no segmento, e serão descritos em detalhes suficientes para sua reprodução na descrição a seguir.

10

### **Breve Descrição das Figuras**

A Figura 1 demonstra o efeito da administração crônica de extrato de erva-mate orgânico e convencional sobre o tempo de convulsão tônico-clônica induzida pelo pentilenotetrazol (PTZ). Dados expressos como média  $\pm$  erro padrão (\* $p < 0,05$ ; ANOVA seguido de Tukey).

15

A Figura 2 demonstra o percentual de ratos Wistar tratados com o extrato de erva-mate orgânico e convencional que atingiram o nível 5 de convulsão, após administração do pentilenotetrazol (PTZ), de acordo com a escala de Racine (Racine, 1972). Dados expressos como média  $\pm$  erro padrão.

20

A Figura 3 demonstra o efeito do tratamento crônico com extrato de erva-mate orgânico e convencional sobre o índice de mortalidade induzida pelo pentilenotetrazol (PTZ). Dados expressos como média  $\pm$  erro padrão.

### **Descrição Detalhada da Invenção**

25

Os exemplos aqui mostrados têm o intuito somente de exemplificar uma das inúmeras maneiras de se realizar a invenção, contudo, sem limitar o escopo da mesma.

Processo de Produção de Extrato a partir de *Ilex*, especialmente *Ilex paraguariensis*, Orgânica e/ou Convencional com Propriedades

30

Anticonvulsivantes

O processo de produção de extrato a partir de *Ilex* orgânica e/ou



convencional, compreendendo as etapas de:

- a) Secagem e trituração das partes aéreas (folhas, ramos e talos) de *Ilex*.
- b) Submeter as partes aéreas (folhas, ramos e talos) de *Ilex* a uma extração com água e/ou solventes orgânicos ácidos ou neutros; e
- c) Purificação.

#### Secagem

10 A secagem das partes aéreas (folhas, ramos e talos) de *Ilex* na presente invenção se refere a um método de redução de umidade para preparação para trituração. Em uma realização preferencial, a secagem das partes aéreas (folhas, ramos e talos) de *Ilex* se dá em estufa de secagem com ar circulante.

#### Trituração

15 A trituração das partes aéreas (folhas, ramos e talos) de *Ilex* na presente invenção se refere à quebra das folhas, ramos e talos de *Ilex* em pedaços menores para possibilitar a obtenção do extrato. Em uma realização preferencial, a trituração das partes aéreas (folhas, ramos e talos) de *Ilex* se dá em moinho de facas e/ou por agitação mecânica (turbo-extração).

#### Extração

20 A extração do produto refere-se a uma forma de obtenção do extrato de folhas, ramos e talos de *Ilex*, especialmente *Ilex paraguariensis*, orgânica e/ou convencional. Em uma realização preferencial, o solvente utilizado na extração é água. Em uma realização preferencial, a extração se dá através de decocção, maceração, infusão e/ou cocção.

#### Purificação

25 A etapa de purificação adequada na presente invenção é qualquer etapa que proporcione a retirada de impurezas do extrato obtido. Etapas adequadas incluem, sem limitação, filtração, cromatografia, dentre outros processos conhecidos do estado da técnica.

#### Veículo Aceitável

30

O veículo aceitável da presente invenção compreende qualquer formulação contendo excipientes e carreadores aceitáveis bem conhecidos por técnicos no assunto, que permitam o desenvolvimento de composições convenientes para uso industrial, como por exemplo, composições farmacêuticas ou nutracêuticas.

### **Exemplo 1. Realização Preferencial**

O objetivo da invenção ora proposta é a obtenção de extratos de *Ilex*, especialmente *Ilex paraguariensis*, orgânica e/ou convencional, com propriedades anticonvulsivantes. Esta invenção possibilita a utilização de partes aéreas de *Ilex* sem ocasionar desequilíbrio no ambiente.

Após o processo de preparação dos extratos, estudou-se a atividade anticonvulsivante em ratos Wistar. A avaliação dos eventos convulsivos foi feita a partir de critérios pré-estabelecidos que constam na observação e registro de duração, latência, severidade da convulsão e mortalidade (14). A indução das crises convulsivas foi realizada com a droga pentilenotetrazol (PTZ) e os animais foram previamente tratados, durante 15 dias, com os extratos de erva-mate, orgânico ou convencional. Os resultados mostraram que o tratamento crônico de ratos Wistar com o extrato de erva-mate orgânico e convencional, diminuiu significativamente o tempo de convulsão tônico-clônica induzida pelo agente pró-convulsivante (PTZ) no modelo animal de convulsão utilizado (Figura 1). Este achado é de extrema importância e relevância uma vez que as crises tônico-clônicas são perigosas e podem levar a dano neuronal, além de comprometer a qualidade de vida do paciente acometido. Essas crises são desencadeadas por atividade elétrica anormal em múltiplos focos no cérebro ou abrangendo quase toda a área cerebral.

Além disso, a administração do extrato de erva-mate orgânico e convencional promoveu uma diminuição da intensidade das convulsões (Figura 2) e da mortalidade (Figura 3) quando comparado aos animais que não receberam os extratos. Na escala de Racine (14), o estágio 5 é considerado o mais grave, quando os animais desenvolvem convulsões tônico-clônicas.

Paralelamente, observou-se que os extratos de *Ilex paraguariensis* não interferiram na atividade locomotora e exploratória dos animais, demonstrando que não exercem efeito estimulante ou depressor sobre o sistema nervoso central.

5 Os referidos resultados são inéditos e relevantes, demonstrando importante atividade anticonvulsivante dos extratos de *Ilex paraguariensis*, orgânico e/ou convencional, aqui descritos.

Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outros  
10 variantes, abrangidos no escopo das reivindicações anexas.

### **Reivindicações**

#### PROCESSO DE PRODUÇÃO DE EXTRATO DE *ILEX*, ORGÂNICA E/OU CONVENCIONAL, EXTRATO OBTIDO, USO DE EXTRATO E COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO EXTRATO COM AÇÃO ANTICONVULSIVANTE

5

1. Processo de produção de extrato com propriedades anticonvulsivantes a partir de *Ilex* orgânico e/ou convencional, compreendendo as etapas de:

10 a) Secagem e trituração das partes aéreas (folhas, ramos e talos) de *Ilex*.

b) Submeter as partes aéreas (folhas, ramos e talos) de *Ilex* a uma extração com água e/ou solventes orgânicos ácidos ou neutros; e

c) Purificação.

15 2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo extrato obtido ser de *Ilex paraguariensis*.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1-2, caracterizado pela secagem das partes aéreas (folhas, ramos e talos) de *Ilex paraguariensis* se dar em estufa de secagem com ar circulante.

20 4. Processo, de acordo com as reivindicações 1-3, caracterizado pela trituração das partes aéreas (folhas, ramos e talos) de *Ilex paraguariensis* se dar em moinho de facas e/ou por agitação mecânica (turbo – extração).

5. Processo, de acordo com as reivindicações 1-4, caracterizado pelo solvente utilizado na extração ser água.

25 6. Processo, de acordo com as reivindicações 1-5, caracterizado pelo solvente orgânico utilizado na extração estar incluído no grupo que compreende: metanol, etanol, n-butanol, acetato de etila, e acetona.

30 7. Processo, de acordo com as reivindicações 1-6, caracterizado pela extração com água e/ou solventes orgânicos ocorrer através de decocção, maceração, infusão e/ou cocção.

8. Processo, de acordo com as reivindicações 1-7, caracterizado pela purificação se dar através de filtração.

9. Extrato, de acordo com as reivindicações 1 a 8, caracterizado por ser obtido pelo processo descrito nas ditas reivindicações.

5 10. Extrato obtido a partir de partes de *Ilex* orgânica e/ou convencional, caracterizado por apresentar propriedades anticonvulsivantes.

11. Extrato, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelas partes de *Ilex* compreenderem as partes aéreas (folhas, ramos e talos) da planta.

10 12. Extrato, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por utilizar *Ilex paraguariensis*.

13. Uso de extrato obtido a partir de partes de *Ilex* orgânica e/ou convencional para o preparo de medicamentos com ação anticonvulsivante.

15 14. Uso, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelas partes de *Ilex* compreenderem as partes aéreas (folhas, ramos e talos) da planta.

15 15. Uso, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por utilizar *Ilex paraguariensis*.

16. Composição com propriedade anticonvulsivante caracterizada por compreender:

20 a) o extrato obtido de *Ilex*; e

b) pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.

17. Composição, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo extrato ser obtido a partir de folhas, ramos e talos de *Ilex*.

25 18. Composição, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo extrato ser obtido a partir de *Ilex paraguariensis*.

19. Composição, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada por ser uma composição nutracêutica.

20. Composição, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada por ser uma composição farmacêutica.

FIGURAS

Figura 1

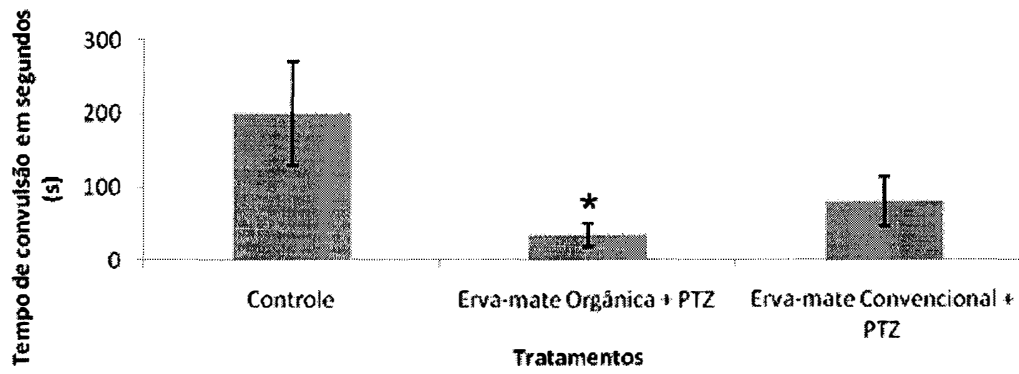


Figura 2

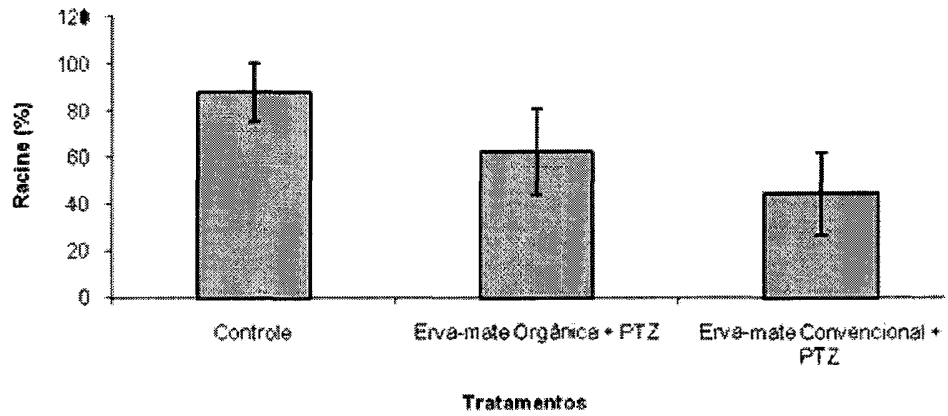
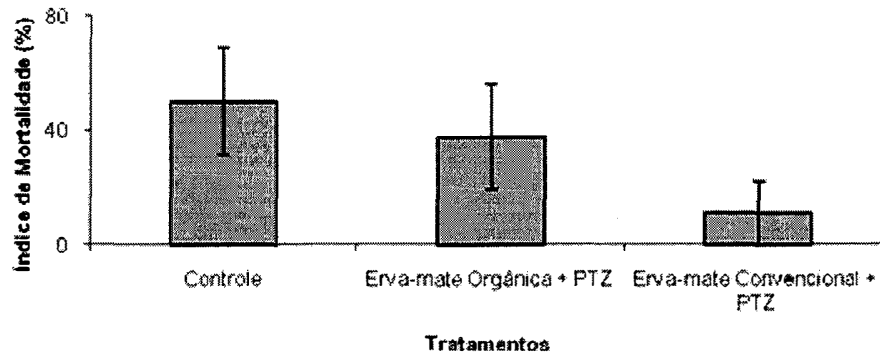


Figura 3



**Resumo****PROCESSO DE PRODUÇÃO DE EXTRATO DE *ILEX*, ORGÂNICA E/OU  
CONVENCIONAL, EXTRATO OBTIDO, USO DE EXTRATO E COMPOSIÇÃO  
COMPREENDENDO EXTRATO COM AÇÃO ANTICONVULSIVANTE**

5

A presente invenção relata os métodos para a produção de extrato de *Ilex*, especialmente *Ilex paraguariensis*, orgânica e/ou convencional, preferencialmente a partir de folhas, ramos e talos, o extrato obtido, seu uso e uma composição com propriedades anticonvulsivantes compreendendo o

10 referido extrato.