



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

(21) PI 0719442-0 A2



* B R P I 0 7 1 9 4 4 2 A 2 *

(22) Data de Depósito: 25/09/2007
(43) Data da Publicação: 03/12/2013
(RPI 2239)

(51) Int.Cl.:
A61K 36/84
A61P 25/20

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM EXTRATO DE VALERIANA (57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 27/09/2006 DE 10 2006 045 974.1

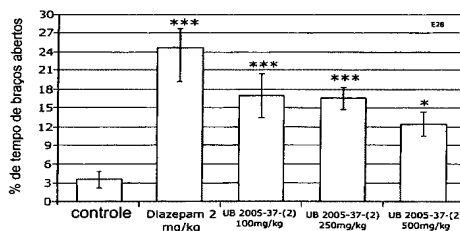
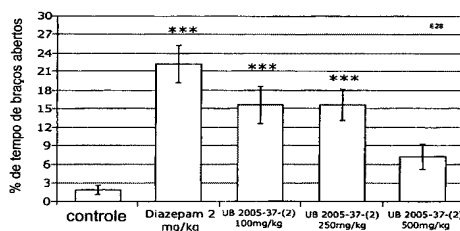
(73) Titular(es): Finzelberg Gmbh & Co. KG

(72) Inventor(es): Björn Feistel, Hartwig Sievers, Romanus Lehnfeld

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007060153 de 25/09/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/037707 de 03/04/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM EXTRATO DE VALERIANA"**.

A presente invenção refere-se a uma nova preparação de extrato de valeriana, a um processo para sua produção e a seu uso.

5 A raiz de valeriana (*Radix Valeriana officinalis*) há muito tempo está sendo usada em estados de agitação e distúrbios do sono de origem nervosa. Apesar de numerosas pesquisas, ainda não é esclarecido completamente quais são os constituintes responsáveis para sua ação.

10 O documento WO 98/13054 descreve que valepotriato apresenta propriedades sedativas. Uma vez, porém, que o valepotriato em solventes aquosos e em solventes aquoso-alcoólicos é praticamente indissolúvel, ele praticamente não pode ser comprovado em extratos aquosos ou alcoólicos de *Radix valeriana*.

15 Um outro constituinte ao qual em parte é atribuída a ação, são os ácidos valéricos, compostos de sesquiterpenos. Extratos de valeriana típicos são padronizados para o teor de ácidos valéricos.

O Documento WO 98/13054 descreve extratos que são obtidos com extratos de CO₂ e dessa forma apresentam altos teores tanto de ácido valérico como também de valepotriato.

20 O documento US 6 383 526 descreve um processo para a produção de um extrato de valeriana onde a extração é feita com 50 a 100% (v/v) de etanol (tipicamente 70%). Dessa forma os teores de valepotriato são reduzidos, porém, são obtidos extratos que apresentam altos teores de ácidos valéricos. Para estes extratos é descrita uma ação ansiolítica.

25 A presente invenção tem a tarefa de fornecer uma preparação de extrato de valeriana que apresenta propriedades melhoradas, em especial uma ação ansiolítica ou antidepressiva mais forte.

30 Surpreendentemente constatou-se que a tarefa podia ser solucionada com a ajuda de um processo para a produção de uma preparação de extrato de valeriana compreendendo os passos:

a) extração de *Radix Valeriana* com agentes de extração alcoólico-aquosos para a obtenção de um extrato bruto onde o agente de extração

contém entre 10 e 50% em volume de álcool.

b) remoção pelo menos parcial da fração alcoólica do extrato bruto, a fim de se obter um extrato consistente;

5 c) colocação em contato do extrato consistente com um agente de adsorção hidrófobo;

d) separação do agente de adsorção hidrófobo para fins de obtenção de um extrato purificado;

e) transferência do extrato purificado para uma preparação de extrato de valeriana com agentes auxiliares farmacêuticos usuais.

10 No processo de acordo com a presente invenção, em primeiro lugar *Radix Valeriana officinalis* é extraído com um agente de extração alcoólico-aquoso. O fármaco é então fragmentada (8 a 12 mm) para facilitar a extração. Uma relação de peso apropriada entre o fármaco e o agente de extração encontra-se na faixa de mais ou menos 1:5 a 1:30, de preferência, 15 entre 1:10 a 1:20.

O técnico sabe que a extração pode ser melhorada através do aquecimento do agente de extração. Temperaturas apropriadas para a extração encontram-se entre a temperatura ambiente e cerca de 70°C, preferencialmente na faixa entre 40 a 60°C.

20 Por mais tempo que seja extraído, mais constituintes podem ser extraídos. Por outro lado, os constituintes do extrato também podem ser danificados durante a extração devido ao tratamento por temperatura. Tempos de extração típicos encontram-se entre 1 e 12 horas, de preferência, entre 2 a 6 horas.

25 Ao contrário dos processos descritos no estado da técnica, a extração é executada com um agente de extração que contém uma fração de álcool pequena. A fração de álcool encontra-se entre 10 e 50% em volume do agente de extração, preferencialmente entre 20 e 45% em volume, mais preferido ainda entre 30 e 40% em volume. Alcoois e em especial etanol, 30 mas também metanol, isopropanol e misturas destes.

Depois da extração, o agente de extração é separado do resíduo de fármacos. Processos apropriados para tal são filtração, aspiração,

descarga etc.

Em seguida, a fração alcoólica do extrato bruto assim obtido é removida total ou parcialmente. Isto pode ser feito, por exemplo, com um evaporador de bolhas ou um evaporador de placas. Por meio da adição de
5 mais água a fração de álcool pode ser reduzida, por exemplo, < 2% em peso. A fração de substância seca resultante fica em cerca de 40 a 70% em peso (m/m).

A seguir, o extrato aquoso assim obtido é denominado de extrato consistente.

10 No próximo passo, o extrato consistente é colocado em contato com um agente de adsorção hidrófobo. É desejável que o agente de adsorção tenha uma superfície grande ($> 200 \text{ m}^2/\text{g}$) a fim de poder adsorver uma grande quantidade de substância. Especialmente vantajosos são resinas com tamanhos de poros uniformes (100 a 450 Å). Especialmente apropriadas
15 são adsorventes de resinas sintéticas, por exemplo, na base de copolímeros de divinilbenzeno, polímeros de éster alifáticos ou polímeros de fenol-formol. De preferência, os adsorventes usados não apresentam nenhum grupo funcional tais como, por exemplo, compostos de amônia quarternários ou funcionalidades de ácido como são comuns em trocadores de íons. Substâncias especialmente apropriadas são disponíveis sob o nome comercial de
20 Amberlite[®]. Produtos apropriados são XAD4, XAD2, XAD16, XAD761, XAD1180, XAD160, XAD7HP. Também podem ser usadas resinas adsorventes caracterizadas análogas, por exemplo, da firma Diaion, da firma Bayer (Lewatit[®]) ou da firma Miontech.

25 A colocação em contato do extrato consistente com o agente da adsorção hidrófobo pode ser feito de acordo com os métodos conhecidos do técnico, por exemplo, preenchendo o material de adsorção em uma coluna que é atravessada pelo extrato consistente (eventualmente depois de diluição). Uma alternativa disso é um processo em batelada, onde o agente de
30 adsorção é adicionado e depois de um tempo de permanência, novamente separado.

Depois da separação do agente da adsorção hidrófobo é obtido

um extrato de valeriana que pode continuar sendo processado de modo conhecido do técnico. De preferência, o extrato é secado. Isto pode ocorrer, por exemplo, por meio de liofilização, secagem por pulverização, secagem a vácuo etc. Preferencialmente, durante a secagem a pulverização e a secagem a vácuo, são usados materiais auxiliares a fim de se obter um extrato seco de livre fluxo.

O objeto da presente invenção é também uma preparação de extrato de valeriana que pode ser obtida de acordo com o processo de acordo com a presente invenção.

Surpreendentemente, a preparação de extrato de valeriana de acordo com a presente invenção apresenta um teor relativamente baixo de ácidos valéricos totais ($\leq 0,18\%$ em peso) e um teor relativamente baixo de valepotriatos ($\leq 0,1\%$ em peso) respectiva e relativamente ao extrato seco.

Tipicamente, as frações de ácidos valéricos totais distribuem-se como segue:

- $< 0,10\%$ em peso de ácido valérico;
 - $< 0,1$, mais preferido $< 0,07$, mais preferido ainda, $< 0,05\%$ em peso de ácido valérico acetoxílico;
 - $\leq 0,01$, de preferência, $< 0,01\%$ em peso de ácido hidróxivalérico,
- cada vez relativamente ao extrato seco.

Salve outras indicações, todas as informações de % são "% em peso".

Através do processo ocorre um empobrecimento de constituintes especialmente lipófilos caracterizados pela falta ou uma concentração fortemente reduzida na faixa de R_f de 0,3 a 0,8 em comparação com o extrato de saída (veja a figura 3). As condições cromatográficas de camada fina (veja a figura 3) são como segue:

- fase estacionária (material de placas DC): sílica-gel 60 F₂₅₄
- fase móvel (agente de fluxo): veja solventes.
- solvente: Dicloreto : ácido acético : metanol : água
- 50 : 25 : 15 : 10 (V/V/V/V)

(com cerca de 30 minutos de saturação de câmara)

Trecho de separação: 15 cm (partida até frente)

Tempo de andamento: cerca de duas horas.

Secagem: cerca de dez minutos na corrente de ar frio.

5

Agente de pulverização: agente aldeído anísico

0,5 ml aldeído anísico são misturados com 10 ml de ácido acético sem água, 85 ml de metanol e 5 ml de ácido sulfúrico na sequência indicada.

10 Secagem: cerca de 3 minutos a 120°C até formação de cor otimizada das zonas

Solução de amostra: 1 g de extrato de valeriana é dissolvido com 10 ml de etanol 50% V/V durante 10 minutos em banho-maria a 65°C. Depois do esfriamento até temperatura ambiente é filtrado até ser claro e o filtrado claro é usado para a cromatografia.

15

10 µl foram aplicados com aparelho de aplicação.

A preparação de extrato de acordo com a presente invenção possui preferencialmente uma relação de fármacos e extrato entre 3:1 e 10:1, preferencialmente entre 4:1 e 6:1.

20 O objeto da presente invenção é também um medicamento contendo a preparação de extrato de valeriana de acordo com a presente invenção e o uso da preparação de extrato de valeriana de acordo com a presente invenção para a produção de um medicamento para bloquear a ansiedade ou aliviar a ansiedade (ansiolítico) e para diminuir depressões ou humores depressivos (antidepressivo).

25

Decisivo é que a propriedade ansiolítico e a propriedade antidepressiva não sejam alcançadas através de um efeito sedativo, e sim como é mostrado nos exemplos 7 e 8, não há nenhum efeito sedativo.

30 O extrato obtido pode ser colocado de maneira simples em uma preparação farmacêutica, por exemplo, na forma de comprimidos, cápsulas, pastilhas.

Como apropriados consagraram-se especialmente dosagens de mais ou menos 100 a 1 000 mg por unidade de dosagem, sendo que por dia

preferencialmente devam ser tomadas 1 a 3 unidades de dosagem.

As figuras 1a e 1b mostram um teste *Elevated Plus Maze* (EPM) na administração do extrato de valeriana purificado de acordo com a presente invenção.

5 As figuras 2a e 2b mostram um teste EPM da fração residual da purificação.

A figura 3 mostra uma análise cromatográfica de camada fina das frações obtidas.

10 A figura 4 mostra um *Forced Swimming Test* do extrato de acordo com a presente invenção em comparação com um extrato não-purificado depois de administração peroral durante 16 dias, duas vezes ao dia.

A presente invenção será explicada detalhadamente a seguir com a ajuda dos exemplos seguintes.

Exemplo 1: Produção do Extrato Consistente

15 10 kg de *Radix Valerianae officinalis* (ácidos valéricos 0, 18%) foram misturados com 35% v/v de etanol na relação 1 : 16 e percolados e-
xhaustivamente a 50°C no extrator Holstein Kappert. O eluato foi retirado do
fármaco e através de uma saída de uma bolsa peneira de 250 µm foi libera-
do de resíduos do fármaco. O percolado foi evaporado em um evaporador
20 de placa e através de adição de água foi tornado livre de solvente. O rendi-
mento era 4,6 kg de extrato consistente com um teor de substância seca de
60,3%.

Exemplo 2a: Purificação através de Agente Adsorvedor Hidrófobo XAD-4

25 Disso, uma fração de 663,3 g de extrato consistente, correspon-
dente a 400 g de equivalente de extrato seco foi diluído com água desmine-
ralizada para uma fração de 10% de substância seca e homogeneizada du-
rante 30 minutos, mexendo sempre. O resultado era uma solução escura
homogênea.

30 Esta foi colocada em uma resina de adsorção hidrófoba (Amber-
lite XAD-4) em uma coluna de vidro, cheia com cerca de 4 litros de resina
úmida, correspondendo a cerca de 1600 g de resina seca. O passo de purifi-
cação foi realizado com uma velocidade de 3 volumes de leite da resina por

hora.

Depois da purificação da solução de extrato de partida foram constatados ainda 85% da quantidade de saída. Esta solução foi acrescida por evaporação e com o material auxiliar seco maltodextrina na relação 70%
5 nativo : 30% de maltodextrina, foi transformada por meio de secagem por pulverização em uma preparação de extrato seco (UP 2005-37-2).

Exemplo 2b: Purificação através de Agente Adsorvedor Hidrófobo XAD-1180

Na base de um extrato consistente de valeriana de acordo com o exemplo 1, uma fração de 2,7 kg de extrato, correspondendo a 1628 g de
10 equivalente de substância seca, foi diluída com água desmineralizada para 10% de teor de substância seca e durante 30 minutos foi homogeneizado, mexendo sempre. Resultou uma solução escura homogênea.

Esta foi colocada em uma resina de adsorção hidrófoba (XAD-1180) em uma coluna, cheia de cerca 20 litros de resina úmida, correspondendo a cerca de 8000 g de resina seca. Com uma velocidade de três volu-
15 mes de leito da resina por hora foi realizado o passo de purificação. Depois da purificação da solução de extrato de partida foram constatados ainda 81% da quantidade de partida.

Esta solução foi acrescida por evaporação ao extrato consistente, e com o material auxiliar seco maltodextrina na relação de 70% nativa :
20 30% de maltodextrina, foi transformada por secagem por pulverização em uma preparação de extrato seco, (UB 2005-78-2). Esta preparação de extrato de valeriana apresentou uma perda por secagem de 4,6% e continha: < 0,02% de valepotriatos, 0, 112% de ácidos valéricos totais, destes 0,06% de
25 ácido valérico, 0,04% de acetóxi-valérico e 0,002% de hidroxí-ácido valérico.

Exemplo 3: Resíduo do Agente de Adsorção

As substâncias retidas pelo agente de adsorção no exemplo 2a foram eluídas por meio de eluição com dois volumes de leito em etanol 96%
30 v/v. Também esta solução foi acrescida por evaporação ao extrato consistente e com o material auxiliar seco maltodextrina na relação de 70% nativo : 30% de maltodextrina, foi transformada por meio de secagem por pulverização em uma preparação de extrato seco (UB 2005-37-1).

Exemplo 4: Fração de Ácidos Valéricos

A seguir foram determinados os ácidos valéricos dos extratos de acordo com os exemplos 2a e 3.

	Fase de etanol lipófila de inclusão de agente de adsorção (Exemplo 3)	Fase de água purificada depois de contato com agente de adsorção (Exemplo 2a)
Ácidos valéricos totais no extrato seco	0,73%	0,13%

Exemplo 5: Exemplo de Comparação sem Purificação

5 Na base de um extrato consistente de valeriana de acordo com o exemplo 1 foi preparada por meio de secagem por pulverização, com o material auxiliar seco maltodextrina na relação 70% nativo : 30% de malto-

10 0,04% de valepotriatos, 0, 22% de ácidos valéricos totais, destes 0,12% de ácido valérico, 0,14% de ácido acetóxi-valérico e 0,003% de hidroxí-ácido valérico.

Exemplo 6: Efeito Ansiolítico

15 O *Elevated Plus Maze* (EPM) é um modelo de comportamento amplamente difundido e reconhecido que é apropriado para examinar o comportamento de ansiedade em ratos ou camundongos, permitindo a detecção de substâncias de efeito ansiolítico ou ansiogênico. Ele se baseia na observação de que ratos ou camundongos não condicionados reagem a estímulos naturais aversivos com um comportamento de evitação espontâneo.

20 Na base de pesquisas de Montgomery, Pellow apresentou em 1985 pela primeira vez o EPM (Pellow, S., et al. 1985. *Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat*, 3 *Neurosci Methods* 14, 149-167).

25 O EPM é um equipamento de testes erguido em nível elevado em cuja plataforma quadrada central estão opostas cada vez duas nervuras fechadas e duas nervuras abertas. Os "braços" fechados apresentam uma borda alta, ao passo que as nervuras abertas podem ser circundadas por uma régua estreita. Nisso, os braços fechados apresentam uma região fechada que fornece à cobaia a possibilidade de cobertura, ao passo que as

nervuras abertas têm um efeito aversivo.

Os animais que durante um período definido podem explorar livremente todas as regiões do labirinto, evitam os braços abertos e preferem as regiões fechadas, fato este que se manifesta em um tempo de permanência menor nas nervuras abertas e em um número menor de entradas nestas. O comportamento de evitação condicionado pela ansiedade supera a curiosidade de explorar um novo ambiente ("*Exploratory Behaviour*").

Durante um período de teste são levantados o número de entradas nos braços abertos e nos braços fechados, e o tempo nos braços abertos e fechados. Ambos os parâmetros são aumentados por meio de substâncias de efeito ansiolítico, diminuídos por meio de ansiogênicos.

Resultados falsamente positivos somente podem ser causados através de substâncias que aumentam a motilidade, eles são eliminados pelo fato de que não os valores absolutos, e sim, os respectivos números percentuais são avaliados (Hogg, S., 1996. *A review of the validity e variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety*, Pharmacol Biochem Behav 54, 21 a 30).

O EPM permite uma detecção confiável de benzodiazepinas (por exemplo, Diazepam®). Uma vez que um grande número de fatores de influência (luz, estímulos acústicos) influenciam o modelo, o sistema de teste precisa ser anteriormente validado.

A cada substância de teste deve ser conjugada uma substância de referência. Com a respectiva manipulação e avaliação, efeitos ansiolíticos e ansiogênicos são indicados com confiabilidade. Resultados falsamente positivos são quase que excluídos.

Os testes das preparações de valeriana no EPM foram realizados com camundongos NMRI fêmeas (n = 10 a 14) sob o uso da seguinte disposição de teste:

Cepa de animais	Sexo	Experiência de teste	Alimentação	Réguas (braços abertos)	Cor fundo de nervura
NMRI	Feminino	Ingênuo	Não deprivada	Sem réguas	Preto

Extratos de Referência

Resultou o seguinte quadro para diversos extratos que foram

- obtidos de um lote de fármacos:
-
-
-
-

Agente de extração	Água	Extrato de comparação EtOH 35% v/v	Extrato de comparação EtOH 70% v/v	Dióxido de carbono supercrítico
DEV nativo	3,3 : 1	3,1 : 1	4,0 : 1	40 : 1
Teor de ácidos valéricos totais	0,05%	0,25%	0,80%	12,70%
Teor de valepotriatos	< 0,02%	< 0,02%	< 0,02%	11,6%
Propriedades ansiolíticas no modelo EPM (camundongos fêmeas NMRI em jejum, n = 10, 60 minutos depois de administração oral), 250 mg/kg KG	+ 10%	+ 24%	+ 17%	+ 11%
% de fração tempo de permanência braços abertos	+ 6%	+ 18%	+ 8%	- 3%
% de fração entradas braços abertos				
Avaliação	Não-significante	Significante diante de grupo de controle	Não-significante	Não-significante

Extratos de acordo com a presente invenção

Extrato de acordo com a presente invenção, lote UB 2007-37-2
de acordo com o exemplo 2a.

Agente de extração	EtOH 35% v/v
Purificação	Passagem pela coluna de adsorção com resina XAD-4
DEV nativo	4,2 : 1
Fração ácidos valéricos totais	0,13%
Fração de valepotriatos	< 0,01%
Propriedades ansiolíticas no modelo EPM (camundongos fêmeas NMRI em jejum, n = 10, 60 minutos depois de administração oral), 250 mg/kg KG	
% de fração tempo de permanência braços abertos	+ 16%
% de fração entradas braços abertos	+ 17%
Avaliação	Altamente significante em comparação com grupo de controle

As figuras 1a e 1b mostram o teste EPM com a administração do extrato de valeriana purificado de acordo com a presente invenção de acordo com o exemplo 2a.

5 A figura 1a mostra o tempo que é passado sobre braços abertos.

A figura 1b mostra o número das entradas nos braços abertos.

Em comparação com o controle fica evidente uma eficácia ansiolítica clara com 100 e 200 mg/kg de peso corporal. Também fica evidente o efeito típico de extratos de plantas de uma janela de dosagem otimizada, uma vez que a dosagem mais alta não mostra nenhuma eficácia melhorada.

Frações de Resíduos

A fração de resíduo separada de extrato de acordo com a presente invenção. Lote UP 2007-37-1, de acordo com o exemplo 3.

Agente de extração	EtOH 35% v/v
Purificação	Eluato etanólico de coluna de adsorção com resina XAD-4
DEV nativo	4,2 : 1
Teor de ácidos valéricos totais	0,73%
Teor de valepotriatos	0,21%
Propriedades ansiolíticas no modelo EPM (camundongos fêmeas NMRI em jejum, n = 10, 60 minutos depois de administração oral), 250 mg/kg KG	
% de fração tempo de permanência braços abertos	+ 12%
% de fração entradas braços abertos	+ 11%
Avaliação	Valores inferiores em comparação com grupo de controle, indifferente até efeito contrário (ansiogénico).

Adicionalmente foi examinada a fração de resíduos do agente de adsorção (exemplo 3). As figuras 2a e 2b mostram o exame dessa substância no EPM.

5 A figura 2a mostra o tempo de permanência sobre os braços abertos.

A figura 2b mostra o número das entradas nos braços abertos.

Fica evidente que a substância encontrada no agente de adsorção com um alto teor de ácidos valéricos tem até mesmo um efeito ansiogênico. Através do processo de acordo com a presente invenção, substâncias de efeito antagônico são depauperadas da ansiólise de modo dirigido.

10 A figura 3 mostra a análise das frações cromatográfica de camada fina.

Coluna 3: extrato bruto obtido, de acordo com o exemplo 1.

15 Coluna 2: extrato de acordo com a presente invenção de acordo com o exemplo 2a.

Coluna 1: fração de resíduos que pode ser eluída do agente de adsorção de acordo com o exemplo 3.

Exemplo 7: Teste de Sedação

20 O efeito sedativo foi averiguado através do exame da motilidade espontânea. Para tal foram testadas camundongos NMRI (Charles River, Sulzfeld, n = 8 por grupo) por meio da técnica infravermelha imediatamente após a administração da solução de teste quanto a um efeito sedativo, onde foi medida a atividade de movimentação. Para tal, em uma gaiola são medidas passagens sobre as linhas, dentro de um intervalo de dez minutos. Em

25 comparação com o controle, o extrato de acordo com a presente invenção não apresentou nenhum efeito sedativo.

Exemplo 8: Teste do Tempo de Anestesia

Em um outro teste foi examinada a duração da anestesia induzida por éter em camundongos NMRI fêmeas (Charles River, Sulzfeld, n =

30 8). Não foi observado nenhum prolongamento da duração da anestesia; isto também mostra que as preparações de extrato de acordo com a presente invenção não apresentam nenhum efeito sedativo,

Exemplo 9: Exame do Efeito Antidepressivo

Um teste específico da atividade antidepressiva é fornecido pelo Forced Swimming Test (FST) desenvolvido por Porsolt (Porsolt et al., 1978. *Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments*, Eur J Pharmacol 47, 379 a 391).

As cobaias (ratos) são confrontadas com uma situação de estresse em um chamado "teste de natação" da qual não podem escapar por força própria. Para tal, primeiro, os ratos, em um teste preliminar (condicionamento), um dia antes do teste propriamente dito, para a duração de 15 minutos são deixados em um cilindro de vidro cheio de água. O nível de enchimento é ajustado ao peso corporal dos animais, de modo que cada animal pode apoiar-se com as patas e a cauda e com movimentos de natação mínimos pode manter o nariz acima da água. Os animais aprendem, depois de uma fase prolongada de fortes movimentos de natação e de mergulho, que não é possível sair da situação, e assumem uma postura corporal característica, quase que sem movimentos, curvada com os olhos amplamente fechados ("*despair behaviour*"). 24 horas depois do teste preliminar acontece o teste com extrato de valeriana, onde os ratos novamente são colocados no cilindro com água e durante um período de cinco minutos é determinada cumulativamente a duração da imobilidade.

Para o teste das preparações de valeriana em ratos Cd machos foi feito um tratamento preliminar durante 16 dias. A preparação de acordo com o exemplo 2b foi usada. Cinco horas depois do último tratamento, os ratos foram colocados em cilindros de plexiglas transparentes com 40 cm de altura e com um diâmetro de 18 cm. Em cada passo de teste, os cilindros foram preenchidos com água com uma temperatura de $25 \pm 1^\circ\text{C}$. A altura do enchimento era de 17 a 20 cm em dependência do peso dos animais. O teste foi gravado com a ajuda de uma câmera de vídeo e a duração de imobilidade dos animais foi depois determinado manualmente no monitor.

Os antidepressivos tais como Diazepam produzem um encurtamento da duração de imobilidade, os animais permanecem um tempo maior na fase de natação ativa.

Neste teste, 1 mg/kg de Diazepam encurtou a fase de imobilidade em 28% em comparação com o grupo de controle. Para um extrato primário de raízes de valeriana com EtOH 35% (UB 2004-18, exemplo 5), com uma dosagem de 125 mg/kg, nenhuma alteração em comparação com o grupo de controle foi constatada. Em contrapartida, o extrato de valeriana de acordo com a presente invenção, através da purificação por meio de agentes de adsorção hidrófobos (UM 2005-78-2, exemplo 2b), com a mesma dosagem de 125 mg/kg produziu uma redução da duração de imobilidade em 36% que era estatisticamente significativa em comparação com o grupo de controle.

Além disso, surgiu uma diferença estatisticamente altamente significativa entre a concentração de 12,5 mg e a dosagem de 10 vezes de 125 mg.

Exemplo 10: Produção do Extrato Consistente

10,5 kg de *Radix Valeriana officinalis* (ácidos valéricos de 0,23%) foram colocados em um extrator e tratados durante três horas com vapor de água quente, de baixo para cima. Nisso, constituintes voláteis foram retirados do extrator e condensados. O condensado aquoso dentro e fora do extrator foi descartado. Em seguida, o fármaco assim tratada preliminarmente foi misturada com 30% v/v de etanol em uma relação de 1:14, e percolada exaustivamente no extrator de Holstein Kappert, a uma temperatura de 40°C. O eluado foi separado do fármaco e liberado de resíduos do fármaco por meio de uma passagem de uma bolsa peneira de 250 µm. O percolado foi evaporado por um evaporador de placa e tornado livre de solvente por meio de adição de água.

Como o rendimento resultou 4,9 kg de extrato consistente com um teor de substância seca de 66,0%. Calculado sobre o extrato seco nativo são contidos < 0,02% de valepotriatos, 0,015% de ácido iso-valérico, 0,23% de ácidos valéricos totais, disto 0,11% de ácido valérico, 0,09% de ácido acetil valérico e 0,03% de hidroxí-ácido valérico.

Exemplo 11: Extrato de acordo com a presente invenção

Uma parte de 606 g de extrato do exemplo 10, correspondendo

a 400 g de equivalente de extrato seco, foi diluído com água desmineralizada para 10% de teor de substância seca, e durante 30 minutos homogeneizado, mexendo sempre. Surgiu uma solução escura homogênea.

5 Esta foi colocada em uma resina de adsorção hidrófoba (XAD-4) em uma coluna de vidro que está cheia com cerca de 4 l de resina úmida, correspondendo a cerca de 1600 g de resina seca. O passo de purificação ocorreu com uma velocidade de três volumes de leite da resina por hora. Depois da purificação da solução do extrato de partida foram constatados ainda 83% da quantidade de partida.

10 Esta solução foi adicionada ao extrato consistente por meio de evaporação, e com o material auxiliar de secagem maltodextrina na relação de 80% nativa : 20% de maltodextrina foi transformada, por meio de secagem por pulverização, em uma preparação de extrato seco (UB 2006-66).

15 Esta preparação de extrato de valeriana sem cheiro apresentou uma perda de secagem de 4,0% e continha: < 0,02% de valepotriatos, 0,008% de ácido iso-valérico, 0,113% de ácidos valéricos totais, disto 0,07% de ácido valérico, 0,04% de ácido acetil valérico e 0,03% de hidroxí-ácido valérico.

20 O teste no modelo EPM quanto a propriedades ansiolíticas forneceu com uma dosagem de 100 mg/kg de peso corporal de ratos fêmeas MNRI, 60 minutos depois da administração oral: aumento de 30% do tempo sobre os braços abertos; aumento de 25% do número das entradas nos braços abertos, em comparação com o controle.

Exemplo 12: Produção de uma Composição Farmacêutica

25 O extrato de acordo com a presente invenção com a seguinte receita é submetido a uma formação de comprimidos direta.

300 mg de extrato seco de valeriana de acordo com a presente invenção;

160 mg de celulose microcristalina;
25 mg de carboximetilcelulose de sódio;
30 10 mg de dióxido de silício altamente disperso;
5 mg de estearato de magnésio.

O comprimido produzido é revestido com uma cobertura de Eudragit E100 para diminuir o cheiro típico da valeriana.

Resultados dos Experimentos

5 O extrato de acordo com a presente invenção combina uma eficácia antidepressiva e ansiolítica sem apresentar um efeito de sedação geral.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a produção de uma preparação de extrato de valeriana compreendendo os passos:

5 a) extração de *Radix Valeriana officinalis* com agentes de extração alcoólico-aquosos para a obtenção de um extrato bruto, onde o agente de extração alcoólico-aquoso contém entre 10 e 50% em volume de álcool.

b) remoção pelo menos parcial da fração alcoólica do extrato bruto, a fim de se obter um extrato consistente;

10 c) colocação em contato do extrato consistente com um agente de adsorção hidrófobo;

d) separação do agente de adsorção hidrófobo para fins de obtenção de um extrato purificado;

e) transformação do extrato purificado em uma preparação de extrato de valeriana com os agentes auxiliares farmacêuticos usuais.

15 2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o álcool é selecionado entre metanol, etanol, isopropanol e misturas destes.

20 3. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o álcool no extrato bruto é removido por meio de evaporação.

4. Processo, de acordo com pelo menos uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o agente de adsorção hidrófobo é selecionado do grupo de copolímeros de divinilbenzeno, polímeros de éster alifáticos ou polímeros de fenol-formol.

25 5. Processo, de acordo com pelo menos uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a preparação de extrato de valeriana é transformada em uma preparação de extrato seco junto com materiais auxiliares de secagem.

30 6. Preparação de extrato de valeriana que pode ser obtida com um processo como definido em uma das reivindicações 1 a 5.

7. Preparação de extrato de valeriana de acordo com a reivindicação 6, caracterizada por um teor de no máximo:

Ácidos valéricos totais $\leq 0,18\%$ em peso, destes

- acetóxi-ácidos valéricos $< 0,1\%$,

- hidroxí-ácidos valéricos $< 0,01\%$,

valepotriatos $\leq 0,1\%$ em peso, cada vez relativamente ao extrato

5 seco nativo.

8. Preparação de extrato de valeriana, de acordo com pelo menos uma das reivindicações 6 ou 7, caracterizada pelo fato de que a relação fármaco e extrato está entre 3:1 e 10:1.

10 9. Medicamento ou complemento nutricional contendo uma preparação de extrato de valeriana, como definido em pelo menos uma das reivindicações 6 a 8.

15 10. Uso de uma preparação de extrato de valeriana, como definido em pelo menos uma das reivindicações 6 a 8 para a produção de um medicamento ou complemento nutricional para a inibição da ansiedade e o alívio da ansiedade (ansiolítico).

11. Uso de uma preparação de extrato de valeriana, como definido em pelo menos uma das reivindicações 6 a 8 para a produção de um medicamento ou complemento nutricional para a diminuição de depressões ou humores depressivos (antidepressivo).

20 12. Processo para a produção de um extrato de valeriana sem cheiro, compreendendo os passos:

a) tratamento de *Radix Valeriana officinalis* com vapor de água e retirada dos constituintes voláteis;

b) extração com um agente de extração;

25 ou

a) extração de *Radix Valeriana officinalis* com um agente de extração, eventualmente estreitar;

b) tratamento do extrato com vapor de água e retirada dos constituintes voláteis.

30 13. Extrato de valeriana que pode ser obtido por meio de um processo como definido na reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que a fração de ácidos valéricos é de $< 0,02\%$ em peso.

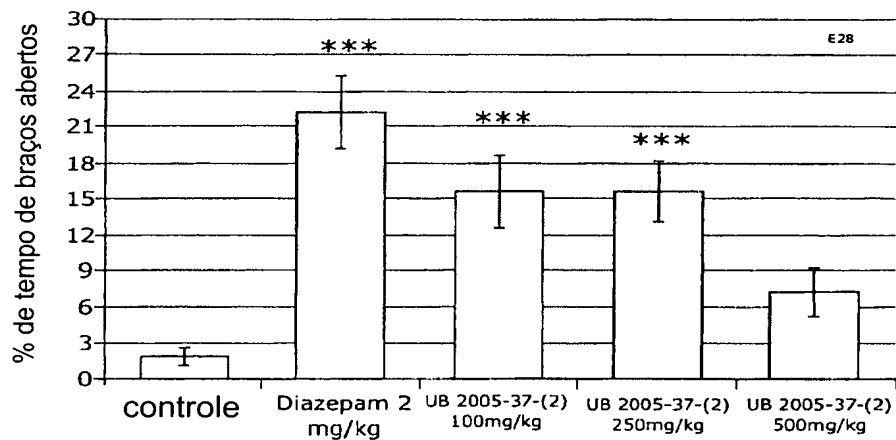
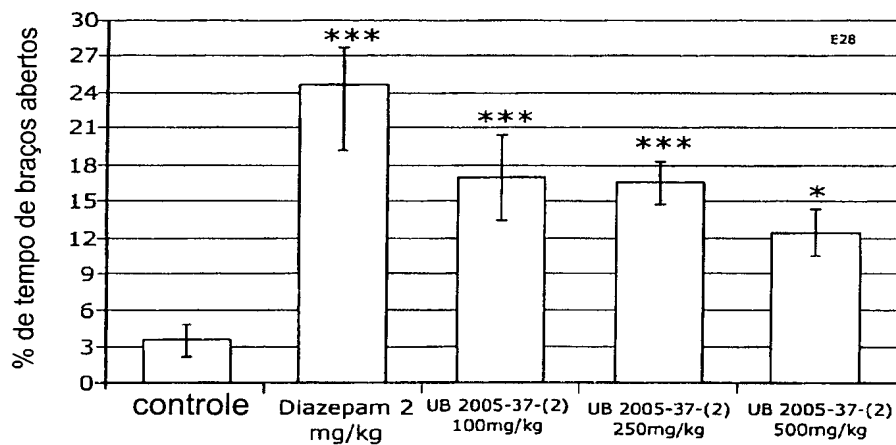


Fig.1a



* = significante vs controle bem como $p < 0,05$
 ** = significante vs controle bem como $p < 0,01$
 *** = significante vs controle bem como $p < 0,001$

Fig.1b

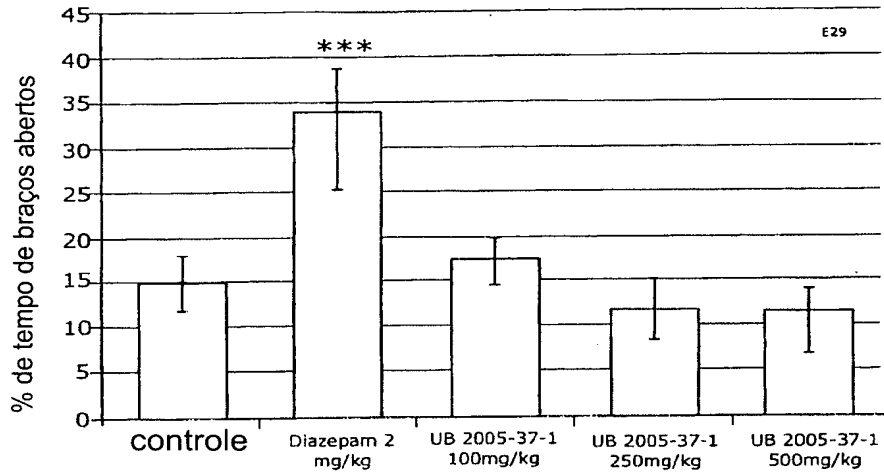
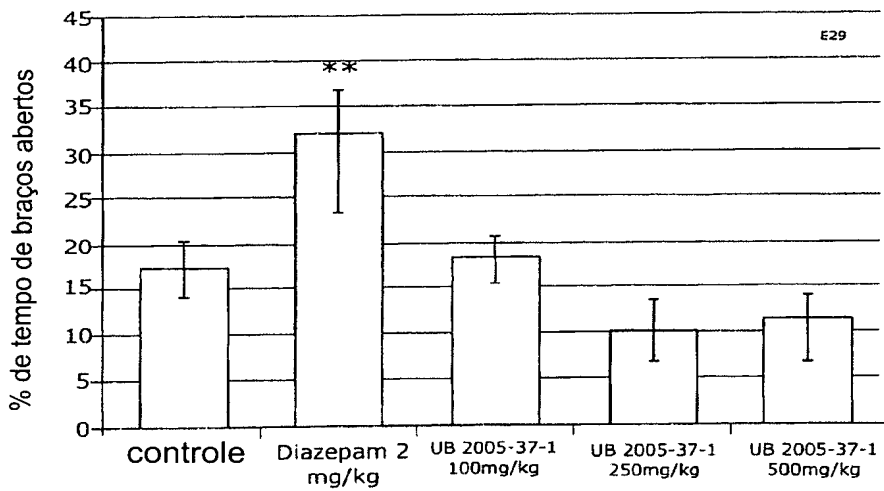


Fig.2a



* =significante vs controle bem como $p < 0,05$
 ** =significante vs controle bem como $p < 0,01$
 *** =significante vs controle bem como $p < 0,001$

Fig.2b

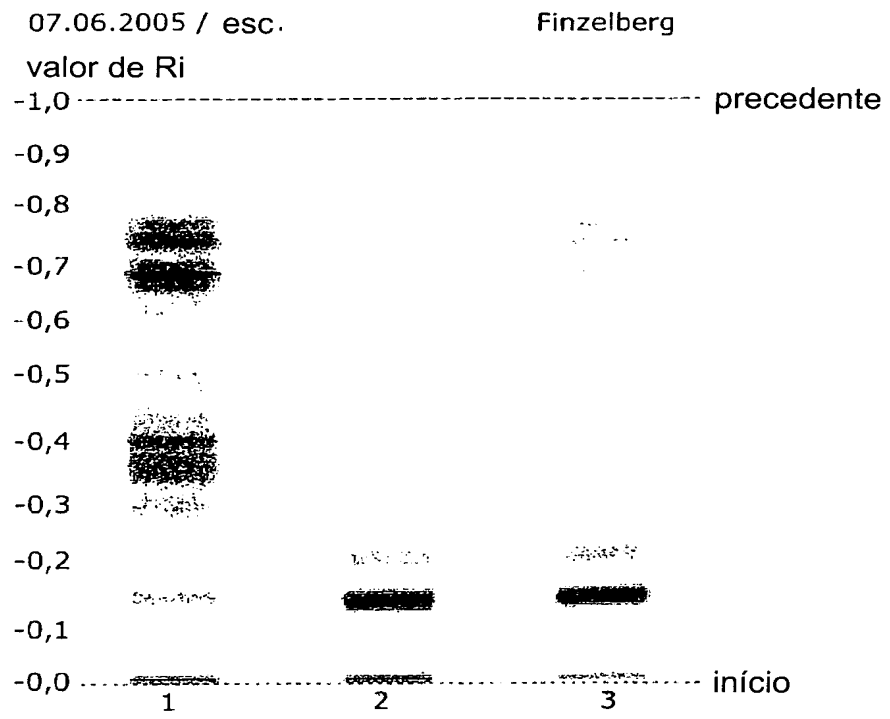
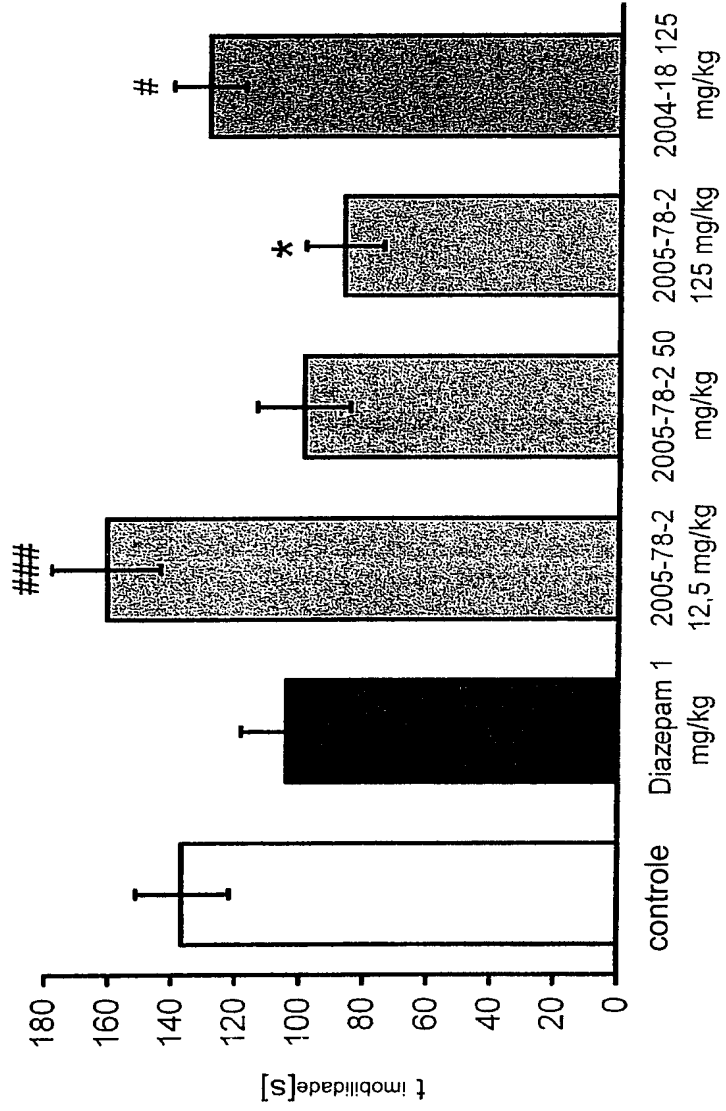


Fig.3



*: $P < 0,05$ vs. controle #: $P < 0,05$, ###: $P < 0,001$ vs. UB 2005-78-2 125 mg/kg

Fig.4

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM EXTRATO DE VALERIANA"**.

A presente invenção refere-se a um processo para a produção de uma preparação de extrato de valeriana, compreendendo os passos a) extração de *Radix Valeriana officinalis* com agentes de extração alcoólico-aquosos para a obtenção de um extrato bruto, onde o teor de álcool fica entre 10 e 50% em volume; b) remoção pelo menos parcial da fração alcoólica do extrato bruto, a fim de se obter um extrato consistente; c) colocação em contato do extrato consistente com um agente de adsorção hidrófobo; d) separação do agente de adsorção hidrófobo para fins de obtenção de um extrato purificado; e) transformação do extrato purificado em uma preparação de extrato de valeriana com os agentes auxiliares farmacêuticos usuais.