



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0414535-6 B1



(22) Data do Depósito: 10/09/2004

(45) Data de Concessão: 15/10/2019

(54) Título: MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DE UM EXTRATO DE FOLHAS DE HEDERA HELIX, E PRODUTO FARMACÊUTICO

(51) Int.Cl.: A61K 36/25; A61P 11/00; A61K 127/00.

(30) Prioridade Unionista: 19/09/2003 DE 103 45 342.3.

(73) Titular(es): ENGELHARD ARZNEIMITTEL GMBH & CO. KG.

(72) Inventor(es): FRANK RUNKEL; WOLFGANG SCHNEIDER; OLIVER SCHMIDT; GEORG MAXIMILIAN ENGELHARD.

(86) Pedido PCT: PCT EP2004010093 de 10/09/2004

(87) Publicação PCT: WO 2005/037299 de 28/04/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 17/03/2006

(57) Resumo: "MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM EXTRATO DE FOLHAS DE HERA E UM EXTRATO PREPARADO DE ACORDO COM DITO MÉTODO". A presente invenção refere-se a um método para a produção de um extrato de folha de hera resistente a armazenagem mediante o uso de um agente de extração, dito extrato compreendendo pelo menos os ingredientes hederacosídeo C e 244>-hederina. De acordo com o método da invenção, uma certa quantidade de folhas de hera é primeiro triturada, e então a quantidade triturada de folhas de hera é vaporizada com vapor quente, e o agente de extração é adicionado e extraído. O extrato obtido pode opcionalmente ser seco.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DE UM EXTRATO DE FOLHAS DE *Hedera helix*, E PRODUTO FARMACÊUTICO"**.

A presente invenção refere-se a um método para a preparação
5 de um extrato de folhas de hera estável à armazenagem usando um agente de extração, com o extrato pelo menos compreendendo os constituintes hederacosídeo C e α -hederina.

Dentro dos significados da presente invenção, o termo "estável à armazenagem" significa que, quer seja determinado pela composição natural
10 do extrato quer seja ajustado pelo valor dado por medições seletivas, uma relação de hederacosídeo C/ α -hederina particular no extrato permanece estável por longos períodos.

Os extratos de folhas de hera são hoje em dia prosperamente empregados para o tratamento das doenças do trato respiratório, em particu-
15 lar, uma vez que o extrato apresenta efeitos espasmolítico, expectorante e antiobstrutivo. Estes efeitos devem ser atribuídos, em particular, aos constituintes do extrato de folhas de hera terapeuticamente importantes que pertencem à classe triterpeno saponina. Neste contexto, a saponina principal é a hederacosídeo bidesmosídico C e a α -hederina que é formada deste
20 mediante a hidrólise de éster. Uma outra saponina que foi detectada é a hederagenina.

Visto que os extratos de folhas de hera podem ser obtidos por uma variedade de métodos, estes extratos freqüentemente apresentam diferentes graus de eficiência. Isto se origina do fato de que as proporções
25 dos constituintes não dependem apenas da constituição natural das folhas de hera, mas também do método particular usado para a preparação do extrato.

Além disso, a requerente demonstrou recentemente que a α -hederina, em particular, é responsável pelo efeito espasmolítico dos extratos
30 de folhas de hera uma vez que este composto ativo se liga aos receptores β -adrenérgicos, deste modo levando, na musculatura lisa dos sistemas brônquicos, ao relaxamento por meio de outras cascatas.

Uma grande variedade de métodos para a preparação de extratos secos a partir de matérias-primas de planta foi descrita no campo de farmácia e, em particular no campo de preparação farmacêutica.

Por exemplo, a DE 101 12 168 apresenta um método para a
5 preparação de extratos secos a partir de matérias-primas de planta. O método apresentado neste documento pode supostamente ser usado para ajustar o teor de substâncias lipofílicas e hidrófilas. Neste método, a matéria-prima de planta é submetida a pelo menos duas extrações com solventes de lipofilicidade diferente e os extratos destas extrações são isolados separa-
10 damente. Os extratos são secos separadamente um do outro e depois misturados na relação desejada. Isto torna possível ajustar o teor de substâncias lipofílicas e hidrófilas. O método é supostamente da mesma forma adequado para se obter extratos secos de hera (*Hedera helix*).

No entanto, uma desvantagem deste método é a circunstância
15 que duas extrações separadas têm de ser realizadas, desse modo deixando o método como um todo muito elaborado.

Além disso, a DE 30 25 223 A1 apresenta uma preparação farmacêutica com base em extratos de hera e um método para a sua produção, em cujo método um extrato de hera tendo um teor de hederassaponina
20 C de 60 e, respectivamente, 90% é obtido usando acetona e metanol.

No entanto, o teor de hederacosídeo C do extrato que é obtido a partir deste método não é estável visto que a experiência mostra que o hederacosídeo C no extrato é hidrolisado em α -hederina.

Entretanto, é freqüentemente necessário conservar o conteúdo
25 de constituintes hederacosídeo C e α -hederina nos extratos de hera estável e assim armazenáveis. Apenas quando relações de quantidade estáveis foram disponíveis é possível, por exemplo, preparar extratos misturados tendo relações de concentração precisamente ajustadas. Tais relações de concentração precisamente ajustadas torna mais fácil produzir produtos
30 farmacêuticos que compreendem conteúdos exatamente reprodutíveis de composto ativo e abre a possibilidade de influenciar a biodisponibilidade.

É portanto objetivo da presente invenção fornecer um método

que possa ser usado para obter, em apenas algumas etapas e sem grandes gastos, um extrato de hera, em particular, um extrato seco, em que o conteúdo dos constituintes hederacosídeo C e α -hederina é estável durante a armazenagem.

- 5 De acordo com o método inicialmente mencionado, o objetivo básico da invenção é alcançado pelo método que compreende as seguintes etapas:

- a) triturar uma quantidade de folhas de hera,
- b) cozer no vapor a quantidade triturada de folhas de hera com
10 vapor de água quente,
- c) extrair mediante a adição do agente de extração, e
- d) onde apropriado, secar o extrato.

O método de acordo com a invenção agora torna possível se obter um extrato de folhas de hera que compreende os constituintes hederacosídeo e α -hederina em uma concentração que é estável durante a armazenagem. Não existe nenhuma possibilidade de qualquer conversão hederacosídeo C/ α -hederina indesejável e conseqüentemente de qualquer mudança na relação hederacosídeo C/ α -hederina no extrato.

Em particular, este método torna possível preparar um extrato
20 que compreende no máximo a quantidade de α -hederina que está anteriormente presente no fármaco original. Expressado de uma outra maneira, o método resulta no isolamento de um extrato que possui um teor elevado de hederacosídeo C que permanece inalterado durante períodos relativamente longos. Tais extratos são, por exemplo, de maior interesse quando eles fo-
25 rem usados como o material de partida para extratos misturados que compreendem um teor especificamente determinável e precisamente fixado dos compostos ativos hederacosídeo C e α -hederina.

Em particular, a etapa de cozimento no vapor aumenta o campo de extração de hederacosídeo C visto que o cozimento no vapor rompe as
30 células nas folhas de hera e desse modo largamente inativa a enzima que catalisa a conversão de hederacosídeo C em α -hederina.

Conseqüentemente, os extratos tendo um teor elevado de hede-

racosídeo C e um teor baixo de α -hederina podem ser obtidos por meio do método de acordo com a invenção, dependendo do fármaco original empregado ou dependendo do teor de compostos ativos presentes no fármaco original. O teor percentual de α -hederina no extrato que é obtido pelo método de acordo com a invenção não excede ao teor percentual dentro das folhas que são usadas. Conseqüentemente, um extrato que é, por exemplo, isolado usando bateladas de folha tendo um teor menor do que 0,5% de α -hederina propriamente dita, possui um teor máximo de 0,5% de α -hederina.

10 Um tal extrato pode então vantajosamente ser usado, por exemplo, por seletivamente preparar misturas de extratos cada uma das quais compreende precisamente quantidades determináveis dos compostos ativos particulares, isto é, hederacosídeo C e α -hederina, desse modo então resultando nos extratos finais que compreendem um teor concretamente especificado dos dois compostos ativos. Esta etapa de cozimento no vapor também abre a possibilidade de inicialmente permitir uma certa conversão de hederacosídeo C em α -hederina e depois terminar esta conversão.

No método de acordo com a invenção, preferência é dada às folhas de hera sendo usadas como o medicamento seco.

20 Na produção farmacêutica, os fármacos secos possuem a vantagem de que eles são algumas vezes mais fáceis de se manipular, com respeito à estabilidade, do que são os fármacos frescos. No entanto, a possibilidade de usar folhas de hera frescas no método de acordo com a invenção não é excluída.

25 No campo de tecnologia farmacêutica, plantas medicinais e partes de planta medicinal secas são descritas por definição como sendo "fármacos". Nesta conexão, tais plantas medicinais, que estão presentes como "fármacos", são usadas ou na forma inalterada ou na forma triturada.

30 Preferência é além disso dada à trituração das folhas de hera até $\leq 5 \times 5$ mm na etapa a).

Preferência é além disso dada ao cozimento no vapor sendo realizado durante um período de 1 a 30 segundos, em particular de 1 a 10

segundos, e preferivelmente por 5 segundos.

Este período provou ser eficaz para o processo de extração visto que, por um lado, a hidrólise de hederacosídeo C em α -hederina é impedida e, ao mesmo tempo, a implementação rápida do método é assegurada.

5 Nesta conexão, preferência é dada ao cozimento no vapor com o vapor de água ocorrendo em uma temperatura de aproximadamente 90°C (onde apropriado sob pressão negativa) a 140°C, em particular em uma temperatura de aproximadamente 100 a 120°C, e preferivelmente em 110°C.

10 A preferência é ainda dada, no método de acordo com a invenção, ao agente de extração sendo uma mistura de componentes de álcool e água.

Preferência particular é dada ao álcool empregado sendo etanol a 30%.

15 O etanol é um solvente farmacêutico comprovado e testado e é freqüentemente empregado como um agente de extração no campo de tecnologia farmacêutica. No entanto, é possível usar outros álcoois, por exemplo, propanol, isopropanol, etc., isto é, qualquer álcool que possa ser empregado como misturas de água/álcool com relação à extração para o propósito de preparação de produtos farmacêuticos.

20 Além disso, preferência é dada à extração na etapa c) sendo realizada por meio de pré-intumescimento e filtração e, em particular durante um período de aproximadamente uma hora a aproximadamente 30 horas, preferivelmente um período de 6 horas, sendo fornecido em relação ao pré-intumescimento.

25 Os pré-intumescimento e filtração são métodos usuais na técnica anterior e, em particular, no campo de preparação de produtos farmacêuticos a partir de plantas. Uma extração exaustiva das folhas de hera pode ser obtida por meio das etapas de pré-intumescimento e filtração.

30 Neste contexto, preferência é dada para manter uma temperatura de processo de 10 a 40°C, em particular de 30°C.

A preferência é dada, em um desenvolvimento do método de

acordo com a invenção, à secagem na etapa d) sendo realizada por meio de vaporização de película fina e subsequente secagem por pulverização.

Ambos os métodos são métodos de secagem convencionais, com a vaporização de película fina tendo comprovado ser um método de evaporação suave com relação à preparação de produtos farmacêuticos, exatamente como a secagem por pulverização, que pode ser usada, como a experiência mostra, para secar preparações líquidas para dar produtos finais pulverulentos que são distintos, em particular, pelo fato de que eles podem ser facilmente misturados mais uma vez com água para dar preparações prontas para uso. Neste contexto, a vaporização de película fina é, por exemplo, realizada em aproximadamente de 50 a 60°C e de 130 a 190 mbar, e a secagem por pulverização é realizada em 45 a 60°C.

Preferência é além disso dada ao método de acordo com a invenção sendo usado para preparar um extrato de folhas de hera tendo um teor elevado de hederacosídeo C.

Como descrito acima, é possível usar o método de acordo com a invenção para seletivamente aumentar a proporção de hederacosídeo C, com o teor de α -hederina no extrato ao mesmo tempo correspondendo a no máximo o teor de α -hederina no medicamento original.

Uma forma de realização fornece pelo menos uma parte do hederacosídeo C sendo seletivamente convertido em α -hederina antes da etapa b), que é o cozimento no vapor.

Isto abre a possibilidade de seletivamente se preparar (assim como "designar") extratos tendo uma relação particular de hederacosídeo C/ α -hederina e de apenas realizar a etapa de cozimento no vapor, que depois impede qualquer outra conversão de hederacosídeo C em α -hederina, assim que uma relação particular de hederacosídeo C/ α -hederina tenha sido alcançada.

Isto se baseia na descoberta do requerente de que a conversão de hederacosídeo C em α -hederina pode ser efetuada por uma etapa de fermentação que é catalisada por água.

A invenção além disso refere-se a um extrato de folhas de hera

estável à armazenagem que é preparado usando o método de acordo com a invenção.

Os extratos tendo um teor elevado de hederacosídeo são vantajosos, por exemplo, quando as misturas compostas de extratos que compreendem um conteúdo determinável de hederacosídeo forem preparadas. Ainda que, como explicado acima, a α -hederina seja o constituinte ativo das folhas de hera à medida que o efeito broncoespasmolítico está envolvido, os extratos tendo um teor elevado de hederacosídeo C são da mesma forma vantajosos visto que estes extratos podem, como mencionado acima, ser usados para a preparação de misturas seletivas.

A invenção ainda refere-se ao uso do extrato que é preparado de acordo com a invenção, em particular o extrato seco, para a preparação de um produto farmacêutico e, em particular, para a preparação de um produto farmacêutico para o tratamento de doenças do trato respiratório.

O produto farmacêutico de acordo com a invenção pode consequentemente ser usado para o tratamento de doenças do trato respiratório tais como doenças do trato respiratórios infecciosas e inflamatórias, tais como pneumonia, traqueíte, bronquite etc., e também com relação a doenças do pulmão obstrutivas e restritivas tais como bronquite, asma brônquica, bronquiectasias, etc., que está em conexão com as doenças do trato respiratório em que o relaxamento da musculatura fraca é desejável.

A invenção além disso refere-se a um produto farmacêutico que compreende um extrato que é preparado usando o método de acordo com a invenção.

Neste contexto, o produto farmacêutico pode estar presente na forma de cápsulas, comprimidos, comprimidos revestidos, supositórios, grânulos, pós, soluções, cremes, emulsões, aerossóis, ungüentos e óleos. As formas de administração oral são particularmente preferidas neste contexto. O produto farmacêutico pode compreender substâncias auxiliares que são convencionalmente usadas na preparação farmacêutica. Várias substâncias adequadas podem ser observadas, por exemplo, em A. Kibbe, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Ed., 2000, American Pharmaceutical Associ-

ation and Pharmaceutical Press.

Outras vantagens se sucedem a partir do exemplo e das Figuras associadas. Nas Figuras

Figura 1a mostra um gráfico da influência do cozimento no vapor do medicamento sobre o espectro constituinte do extrato,

Figura 1b mostra um gráfico da influência do cozimento no vapor do medicamento sobre o rendimento de extração da Hederá saponins.

Ficará compreendido que os aspectos que são mencionados acima e que deverão ainda ser explicados abaixo podem ser usados não apenas em combinação que é em cada caso especificada, mas também em outras combinações, ou por si próprio, sem divergir do escopo da presente invenção.

Exemplo:

Preparação de extratos de folhas de hera secas tendo um teor elevado de hederacosídeo C

A base para controlar a relação de hederacosídeo C para α -hederina é seletivamente impedir a eliminação do açúcar na posição C28 do hederacosídeo C durante o processo de extração. Quando se seleciona a batelada de medicamento, cuidado deve ser tomado para garantir que as bateladas de folhas tendo um teor baixo de α -hederina sejam usadas. É recomendável especificar que o teor de α -hederina no medicamento seco deve ser menor do que 0,5%.

Uma amostra homogênea de folhas de hera deu a seguinte análise com referência ao conteúdo das duas saponinas:

hederacosídeo C:	6,37%
α -hederina:	0,85%

Partindo deste medicamento, em cada caso três extrações foram realizadas duas vezes de acordo com os seguintes protocolos de extração:

Protocolo de extração 1:

3 g do medicamento, que foram secados e triturados para aproximadamente 3 x 3 mm, foram cozidos no vapor com vapor de água quente

(aproximadamente 100°C) durante alguns segundos. O medicamento que foi tratado desta maneira foi pré-intumescido com 18 g do agente de extração (etanol a 30% (m/m)) por aproximadamente 6 horas. Após a extração por drenagem da mistura, o medicamento retido foi filtrado com mais 18 g do agente de extração. Esta mistura foi secada em um forno de secagem a vácuo.

A temperatura de extração está preferivelmente entre aproximadamente 20 e aproximadamente 40°C, em particular aproximadamente 30°C. A relação de medicamento para o agente de extração é, por exemplo, de 1:12.

Alternativamente, a secagem pode ser realizada, por exemplo, por meio da vaporização de película fina em, por exemplo, 55°C e 150 mbar e depois secagem por pulverização em 45 a 60°C.

Protocolo de extração 2:

O protocolo de extração corresponde ao protocolo de extração 1 com a exceção da etapa de procedimento do cozimento no vapor.

Após os extratos resultantes terem sido analisados, foi possível documentar os resultados listados na tabela 1 abaixo:

Tabela 1: Teor de hederacosídeo C e α -hederina nos extratos

Amostra	Teor de hederacosídeo C [%]	Teor de α -hederina [%]	Conteúdo de Hederasaponins, calculado quanto a hederacosídeo C [%]
Medicamento original	6,37	0,85	7,75
Extrato 1 cozido no vapor	14,33	0,85	15,71
Extrato 2 cozido no vapor	14,26	0,85	15,64
Extrato 3 cozido no vapor	14,57	0,71	15,72
Extrato 1 não cozido no vapor	11,39	1,61	14,00
Extrato 2 não cozido no vapor	11,35	1,82	14,30
Extrato 3 não cozido no vapor	11,30	1,92	14,42

Nas Figuras 1a e 1b, os resultados são explicados pelos dois diagramas. As Figuras mostram claramente que existe um teor mais elevado de hederacosídeo C e um teor mais baixo de α -hederina no extrato prepara-

do de acordo com o protocolo de extração 1 (com a etapa de cozimento no vapor) do que no extrato que foi preparado usando um método convencional (sem a etapa de cozimento no vapor) (ver a Figura 1a).

Ao mesmo tempo, foi possível aumentar o rendimento de extração mediante o uso do protocolo de extração 1 (com a etapa de cozimento no vapor) quando comparado com o uso do protocolo de extração 2 (sem a etapa de cozimento no vapor) (ver a Figura 1b).

O extrato de folhas secas que foi preparado de acordo com este protocolo, logo compreendia a quantidade de α -hederina que estava de forma máxima presente nas folhas que foram usadas. Portanto, extratos contendo um teor elevado de hederacosídeo C e um teor muito baixo de α -hederina foram obtidos. Quando as bateladas de folhas tendo um teor de α -hederina menor do que 0,5% forem usadas, pode também ser adotado que o extrato resultante possui um teor máximo de 0,5% de α -hederina.

Conseqüentemente é possível, por seletivamente misturar diferentes extratos enriquecidos com hederacosídeo, obter um extrato que é caracterizado por um teor específico de hederacosídeo C e um teor máximo de 0,5% de α -hederina.

Estes extratos secos foram armazenados e a relação de hederacosídeo C/ α -hederina foi determinada mais uma vez após 3, 6 e 9 meses. Nenhuma mudança significativa na relação foi observada neste contexto.

Estes extratos armazenados podem ser usados sem problemas com relação à subsequente formulação para produzir produtos farmacêuticos. Qualquer conversão indesejável de hederacosídeo C em α -hederina pode ser excluída, o que significa que é possível produzir produtos farmacêuticos tendo uma relação definida de hederacosídeo C/ α -hederina em uma maneira seletiva e reprodutível.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para preparação de um extrato de folhas de *Hedera helix* estáveis à armazenagem usando um agente de extração, sendo que o dito extrato compreende pelo menos os constituintes hederacosídeo C e α -
5 hederina,

o referido método sendo caracterizado pelo fato de que compreende as seguintes etapas:

(a) triturar uma quantidade de folhas de *Hedera helix* secas,

(b) cozer no vapor a quantidade triturada de folhas de *Hedera*
10 *helix* secas com vapor de água quente por um período de 1 a 30 segundos e a uma temperatura de 90°C a 140°C;

(c) extrair mediante a adição do agente de extração, em que o agente de extração é uma mistura álcool/água; e

(d) onde apropriado, secar o extrato;

15 deste modo produzindo um extrato de folhas de *Hedera helix* apresentando um teor de α -hederina de < 0,85%.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as folhas de *Hedera helix* são trituradas a $\leq 5 \times 5$ mm, na etapa
(a).

20 3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o cozimento no vapor é realizado durante um período de 1 a 10 segundos, preferencialmente durante 5 segundos.

4 Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o cozimento com vapor de água é realizado
25 em uma temperatura de 100°C a 120°C, preferencialmente de 110°C.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o agente de extração empregado é etanol a 30%.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a
30 5, caracterizado pelo fato de que a extração é realizada por meio de pré-intumescimento e filtração.

7. Método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo

fato de que o pré-intumescimento é realizado por um período de 1 a 30 horas.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o pré-intumescimento é realizado por um período de 6 horas.

5 9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a secagem é realizada por vaporização de película fina e subsequentemente secagem por pulverização.

10 10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma parte do hederacosídeo C é seletivamente convertido em α -hederina antes da etapa (b).

11. Produto farmacêutico, caracterizado pelo fato de que compreende um extrato obtenível a partir de um método, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, e uma substância auxiliar, sendo que a substância auxiliar é um tampão e/ou veículo que não ocorre naturalmente.

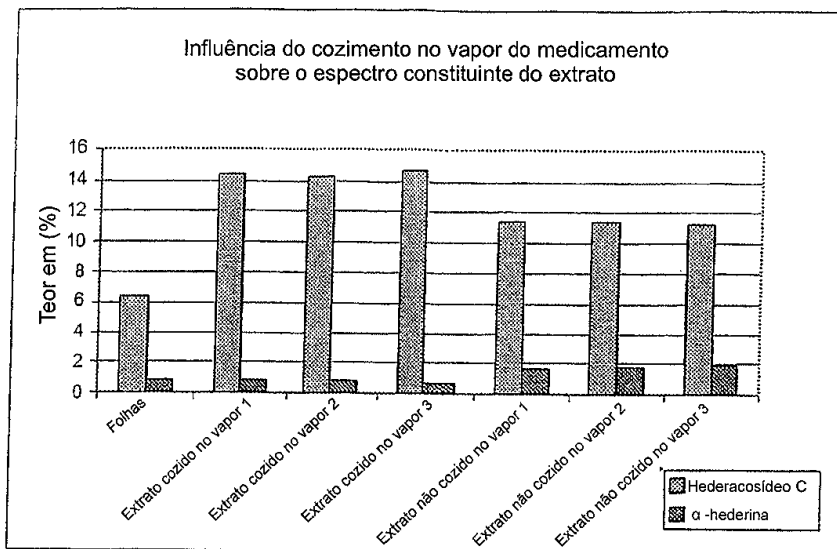


Fig. 1a

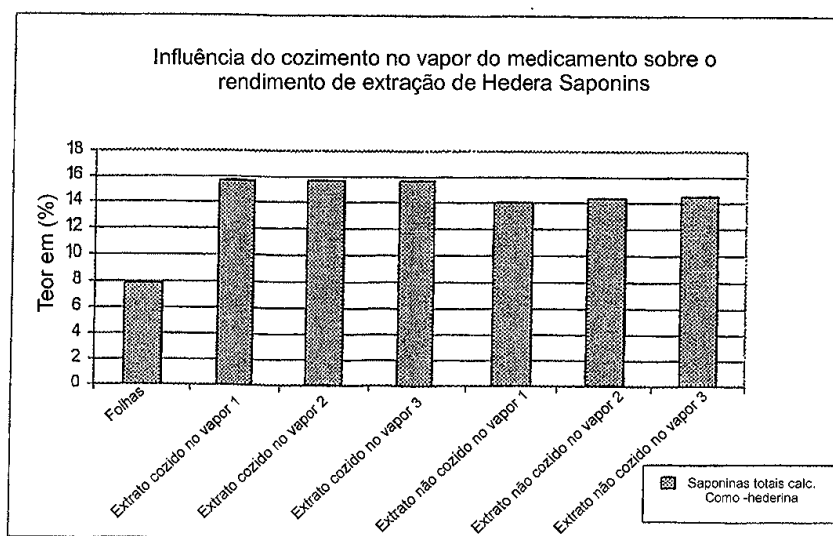


Fig. 1b

RESUMO

Patente de Invenção: **"MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DE UM EXTRATO DE FOLHAS DE *Hedera helix*, E PRODUTO FARMACÊUTICO"**.

5 A presente invenção refere-se a um método para a produção de um extrato de folha de hera resistente à armazenagem mediante o uso de um agente de extração, o dito extrato compreendendo pelo menos os ingredientes hederacosídeo C e α -hederina. De acordo com o método da invenção, uma certa quantidade de folhas de hera é primeiro triturada, e então a quantidade triturada de folhas de hera é vaporizada com vapor quente, e o
10 agente de extração é adicionado e extraído. O extrato obtido pode opcionalmente ser seco.