



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

(11) PI 0810113-2 B1



(22) Data do Depósito: 04/04/2008

(45) Data de Concessão: 24/03/2020

(54) Título: MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DE UM EXTRATO SECO DE PELARGONIUM SIDOIDES E/OU PELARGONIUM RENIFORME COM SOLUBILIDADE MELHORADA EM SOLVENTES FISIOLÓGICAMENTE COMPATÍVEIS

(51) Int.Cl.: A61K 36/185; A61K 125/00; A61K 47/10; A61K 47/36; B01D 12/00.

(30) Prioridade Unionista: 17/04/2007 DE 10 2007 018 079.0.

(73) Titular(es): DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. KG.

(72) Inventor(es): JOACHIM HERRMANN; MARC THÖLE.

(86) Pedido PCT: PCT EP2008002720 de 04/04/2008

(87) Publicação PCT: WO 2008/125239 de 23/10/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 15/10/2009

(57) Resumo: Patente de Invenção: "EXTRA TO SECO DE PELARGONIUM SIDOIDES E/OU PELARGONIUM RENIFORME, MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DOS MESMOS, BEM COMO PREPARADO E PRODUTOS CONTENDO 5 OS REFERIDOS EXTRATOS". A presente invenção refere-se a métodos de produção para obtenção de extratos secos de Pelargonium sidoides e/ou Pelargonium reniforme, a extratos que possam ser obtidos de acordo com os ditos métodos, e a produtos farmacêuticos compreendendo tais extratos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DE UM EXTRATO SECO DE *PELARGONIUM SIDOIDES* E/OU *PELARGONIUM RENIFORME* COM SOLUBILIDADE MELHORADA EM SOLVENTES FISIOLÓGICAMENTE COMPATÍVEIS**".

Descrição da Invenção

[0001] A presente invenção refere-se a métodos de produção para a obtenção de extratos secos de *Pelargonium sidoides* e/ou *Pelargonium reniforme*, extratos obtidos pelos ditos métodos e preparações contendo tais extratos.

[0002] As preparações obtidas das espécies de *Pelargonium*, *Pelargonium sidoides* e/ou *Pelargonium reniforme*, nativas da África do Sul, são tradicionalmente usadas nessa região para o tratamento de sintomas de distúrbios respiratórios e gastrointestinais.

[0003] A eficácia de um extrato líquido aquoso-etanólico das raízes de *Pelargonium sidoides*, EPs 7630, no tratamento de infecções do trato respiratório e da região ENT tem sido demonstrada através de numerosas pesquisas clínicas e de observações de aplicação prática (Kolodziej et al., *Deutsche Apotheker Zeitung*, 143 (12): 55 - 64 (2003)).

[0004] O efeito do extrato é provocado por diversos componentes terapeuticamente ativos. Agentes de curtimento e derivados de coumarina são considerados importantes componentes terapêuticos nos extratos da espécie *Pelargonium sidoides*. Tais componentes são também contidos nos extratos de *Pelargonium reniforme*.

[0005] Dependendo de sua consistência, a Farmacopeia Europeia classifica os extratos em preparações líquidas (extratos líquidos e tinturas), semissólidas (extratos viscosos) e sólidas (extratos secos). Os extratos secos são reparados mediante evaporação ou remoção do solvente usado para a preparação e, normalmente, apresentam uma

perda na secagem do teor de água de no máximo 5% em peso. Esses extratos possuem diversas vantagens quando confrontados com os extratos líquidos e semissólidos, apresentando uma melhor estabilidade e maior facilidade de manipulação e ainda podem ser usados para preparação de formas de dosagem galênicas sólidas. Em particular, o uso direto de um extrato líquido aquoso-etanólico é descartado nos casos em que é desejável uma forma de dosagem líquida sem álcool, por exemplo, na administração para crianças.

[0006] Os extratos de planta secos são conhecidos, por exemplo, do documento de patente EP 0 589 921 B1 e EP 1 037 674. Esses extratos secos contêm, entre outras coisas, substâncias-veículo.

[0007] O documento de patente EP 0 589 921 B1 refere-se a extratos de plantas densos e/ou secos, tendo o mesmo ou um bastante similar espectro de ingrediente ativo como um correspondente extrato líquido, o uso do mesmo e um método para produção do mesmo. O documento EP 0 589 921 B1 é baseado no problema de que nem todos os ingredientes voláteis de fármacos dos extratos líquidos podem ser contidos nos resultantes extratos densos e/ou secos, devido à evaporação do solvente no caso de secagem convencional. Além disso, os extratos divulgados podem conter excipientes farmacêuticos, agentes-veículo e/ou agentes de desintegração. As substâncias citadas preferidas são, entre outras, monossacarídeos e/ou polissacarídeos e celulose, derivados de celulose, amido e derivados de amido. A adição de excipientes que ocorre após a remoção do solvente dos extratos líquidos originais tem como objetivo impedir o escape de componentes voláteis, em qualquer grau significativo, durante o subsequente processamento para a obtenção de produtos farmacêuticos.

[0008] O documento de patente EP 1 037 647 B2 refere-se a extratos de plantas medicinais secos de *Passiflora*, *Agnus castus*, *Crataegus*, *Gingko*, extrato de urtiga picante, valeriana, raiz ou rizoma de

Cimicifuga e/ou *Cynara* para aplicação peroral, em que a fase não-volátil do extrato é ligada a um veículo I, o qual é sólido à temperatura ambiente e é selecionado dentre polietilenoglicóis, álcoois polivinílicos, acetato de polividona e/ou polivinilpirrolidona, assim como um veículo II, o qual é selecionado de veículos insolúveis em álcool, insolúveis em água, expansíveis em água sólidos à temperatura ambiente e/ou carbonatos de metal alcalino e/ou metal alcalino terroso, incluindo carbonatos hidrogenados na forma microdispersa e/ou na forma de uma solução semissólida ou sólida, opcionalmente, em adição a outros excipientes e/ou aditivos. Tais extratos são caracterizados por uma liberação dos ingredientes da planta, o que é definido com relação ao período de tempo e velocidade.

[0009] Entretanto, existe um problema na preparação de extratos secos de pelargonium, notadamente, o fato de que os extratos secos obtidos por secagem direta de extratos líquidos de pelargônio não se dissolvem completamente, mesmo em um grande excesso de solvente, em solventes fisiologicamente compatíveis, principalmente aquosos e/ou aquosos-alcoólicos, incluindo misturas de água e polióis e, opcionalmente, álcoois (ver os exemplos comparativos 1-2). De um lado, isso torna a produção de preparações líquidas a partir desses extratos um tanto difícil, enquanto que, por outro lado, a eficácia dos extratos secos pode ser geralmente afetada.

[00010] Portanto, constitui um objetivo da presente invenção proporcionar extratos secos de *Pelargonium sidoides* e/ou *Pelargonium reniforme* tendo uma solubilidade melhorada.

[00011] Os extratos secos preparados pelo método da presente invenção são, pelo menos, um pouco solúveis em solventes fisiologicamente compatíveis. De acordo com a Farmacopeia Europeia, 5ª edição, tais extratos se dissolvem praticamente sem deixar resíduos, numa proporção de pelo menos 1 g de extrato seco para 100 mL de sol-

vente e, assim, produzindo uma solução transparente e opalescente sem qualquer sedimento. A referida opalescência não é maior que a opalescência da suspensão de referência citada na Farmacopeia Europeia, 5ª edição (correspondente a 60 NTU = Unidades de Turbidez Nefelométrica).

[00012] Surpreendentemente, foi agora descoberto que a solubilidade dos extratos secos de *Pelargonium sidoides* e/ou *Pelargonium reniforme* é significativamente melhorada se substâncias-veículo, selecionadas do grupo de sacarídeos e álcoois de açúcar, forem adicionadas às soluções de extratos usadas antes da conversão em uma forma sólida mediante secagem. Este efeito é particularmente surpreendente, na medida em que as características da solução dos extratos secos preparados pela rota convencional em solventes fisiologicamente compatíveis não podem ser melhoradas através de uma simples mistura dessas substâncias atuantes como veículos (ver os exemplos comparativos 3-8).

[00013] A solubilidade melhorada dos extratos secos da invenção é particularmente vantajosa se os extratos secos forem processados com os excipientes usuais, para se obter os comprimidos (revestidos). Nesse caso, uma liberação particularmente favorável do ingrediente ativo pode ser obtida mediante uso do extrato seco da invenção. Tipicamente, isso será demonstrado em conformidade com o método 2.9.3.5, da Farmacopeia Europeia, 5ª edição, "*Prufung der Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen*" (teste da liberação do ingrediente ativo a partir de formas de dosagem sólidas). Uma satisfatória liberação do ingrediente ativo da forma de dosagem é um pré-requisito para uma boa eficácia.

[00014] As soluções de extrato de *Pelargonium sidoides* e/ou *Pelargonium reniforme* (isto é, soluções do extrato de partida) a serem usadas no método de preparação dos extratos secos da invenção po-

dem ser obtidas, por exemplo, primeiro, extraindo as raízes secas e fragmentadas de *Pelargonium sidoides* e/ou *Pelargonium reniforme* com água e um ou mais solventes aquoso-alcoólicos ou um ou mais solventes aquoso-cetônicos (isto é, aquoso-acetônico) através de uma rota de processo convencional, por exemplo, sob temperaturas de 10 a 100°C. Quando necessário, o resíduo do fármaco é levemente esmagado e o extrato bruto é, opcionalmente, filtrado. É preferido se utilizar misturas de água e um álcool C₁-C₃ monohídrico, selecionado de metanol, etanol, 1-propanol e 2-propanol, para preparação da solução do extrato de partida.

[00015] A porção de água dos solventes aquoso-alcoólicos ou aquoso-cetônicos, preferivelmente, é de pelo menos 50% em peso e, no máximo, preferivelmente, de 95% em peso. É preferido preparar o extrato líquido mediante percolação com um solvente aquoso-etanólico, opcionalmente, após a mistura de homogeneização anterior com um solvente aquoso-etanólico, conforme divulgado no documento de patente EP 1 429 795.

[00016] Outras adequadas soluções de extratos são também descritas no documento de patente DE 10 2004 063 910, por exemplo, especificamente no parágrafo [0017] e nos exemplos 3 e 4. A divulgação dessas duas últimas publicações é expressamente incluída por referência, com relação à preparação de soluções de extratos.

[00017] Após isso, uma substância-veículo sólida é dissolvida no extrato líquido assim obtido. Alternativamente, diversas substâncias-veículo sólidas podem ser usadas. A proporção em massa da(s) substância(s)-veículo para o resíduo seco (determinado de acordo com a Farmacopeia Europeia, 5ª Edição, em um período de 3 horas de secagem sob temperatura de 100 a 105°C) da solução de extrato é de 1:4 a 9:1, preferivelmente, de 1:1 a 6:1, mais especificamente, de 2:1 a 5:1. A solução é concentrada e seca através de métodos usuais, por

exemplo, a uma pressão variando de 0,0001 MPa (0,001 bar) à pressão atmosférica, e sob uma temperatura variando de 20 a 100°C. Alternativamente, a(s) substância(s)-veículo pode(m) ser adicionada(s) durante a etapa de concentração.

[00018] Adequadas substâncias-veículo incluem os monossacarídeos, tais como frutose, galactose, glicose, xilose e/ou os oligossacarídeos, tais como, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, hidroxipropil betadex, lactose, lactulose, maltose, rafinose, sacarose, trealose e/ou os polissacarídeos, tais como quitosano, cloridrato de quitosano, dextrano, dextrina guaragalactomanana, goma arábica, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, inulina, maltodextrina, metilcelulose, metilhidroxietilcelulose, polidextrose e/ou álcoois de açúcar, como, por exemplo, eritritol, isomalte, lactilol, maltitol, manitol, sorbitol, xilitol.

[00019] Outra modalidade da invenção inclui os extratos secos de *Pelargonium sidoides* e/ou *Pelargonium reniforme* que podem ser obtidos pelo método de acordo com a presente invenção.

[00020] Outra modalidade da invenção inclui as preparações contendo os ditos extratos secos, opcionalmente, em combinação com outras substâncias, tais como ingredientes ativos e/ou excipientes.

[00021] Essas preparações podem ser, por exemplo, fármacos, produtos alimentícios, produtos medicinais, produtos cosméticos ou produtos para consumo. Os produtos alimentícios devem ser especialmente interpretados como produtos alimentícios dietéticos, suplementos alimentícios, assim como alimentação medicinal, alimentação para promoção de saúde e suplementos dietéticos.

[00022] Os extratos secos da presente invenção podem ser processados em conjunto com os excipientes usuais para se obter as preparações sólidas, tais como pós, granulados, péletes, comprimidos, cápsulas ou comprimidos revestidos. Excipientes adequados para uso po-

dem ser agentes de carga usuais, agentes aglutinantes, agentes de desintegração, agentes lubrificantes e, opcionalmente, agentes de aroma e de tempero e agentes de revestimento para comprimidos revestidos. Os usuais óleos e gorduras podem ser usados como agentes de carga na preparação de cápsulas moles; a casca das cápsulas moles pode ser feita, por exemplo, de gelatina. Os extratos secos, de acordo com a invenção, podem ser processados com os usuais excipientes para se obter preparações líquidas, tais como soluções, sprays, emulsões e suspensões. Solventes comuns, agentes de solubilização, agentes de estabilização, assim como agentes de aroma e de tempero podem ser usados como excipientes. A dosagem é selecionada de tal modo que uma quantidade de extrato seco seja tomada por dia, que corresponde a 2 a 1000 mg, preferivelmente 5 a 400 mg, e particularmente e preferivelmente 10 a 200 mg de resíduo seco do extrato líquido usado para a preparação.

Exemplos

[00023] Os solventes seguintes A e B foram usados nos exemplos comparativos 1 a 8 e nos exemplos 9 a 14.

- Solvente A:

Etanol – 96% em volume, 10 partes em massa;

Glicerol – 85% em peso, 20 partes em massa;

Água – 70 partes em massa.

- Solvente B:

Glicerol – 85% em peso, 10 partes em massa;

Xilitol – 10 partes em massa;

Água – 80 partes em massa.

Exemplos Comparativos 1 a 8

[00024] 28 kg de etanol (35% em peso) foram adicionados a 14 kg de raiz moída de *Pelargonium sidoides*, com armazenamento à temperatura ambiente durante 20 horas. Após isso, a mistura foi percolada

com 112 kg de etanol (6% em peso) durante 10 horas e depois filtrada. O resíduo seco do filtrado foi de 1,78% em peso.

[00025] 50 kg desse extrato líquido foram secos sob temperatura de 50°C e sob vácuo (de até 1,8 KPa (18 mbar)).

[00026] 1 g de cada um dos extratos secos obtidos foi misturado com 100 mL do solvente A ou B, opcionalmente através de mistura com 4,55 g de uma substância-veículo, em uma argamassa.

Exemplo Com- parativo N°.	1	2	3	4	5	6	7	8
Extrato Seco	1,00 g	1,00 g	1,0 g	1,00 g	1,00 g	1,00 g	1,00 g	1,00 g
Manitol	-	-	4,55 g	4,55 g	-	-	-	-
Sacarose	-	-	-	-	4,55 g	4,55 g	-	-
Maltodextrina	-	-	-	-	-	-	4,55 g	4,55 g
Opalescência do Sobrenadante (NTU)	1,5	6,5	1,84	3,8	1,8	4,2	14	115
Solvente	A	B	A	B	A	B	A	B
Sedimento	+	+	+	+	+	+	+	+

[00027] O extrato seco não foi completamente solúvel. Todas as soluções mostraram um sedimento.

Exemplos 9 a 10 (exemplos de acordo com a invenção)

[00028] 28 kg de etanol (35% em peso) foram adicionados a 14 kg de raiz moída de *Pelargonium sidoides*, com armazenamento à temperatura ambiente durante 20 horas. Após isso, a mistura foi percolada com 112 kg de etanol (6% em peso) durante 10 horas e depois filtrada. O resíduo seco do filtrado foi de 1,78% em peso.

[00029] 1,25 kg de manitol foi dissolvido em 15,4 kg desse extrato líquido. A solução foi seca sob temperatura de 50°C e sob vácuo (de até 1,8 KPa (18 mbar)).

[00030] 5,55 g de cada um dos extratos secos obtidos (correspondente a 1 g da porção original e a 4,55 g de manitol) foram misturados

com 100 mL do solvente A ou B.

Exemplo No.	9	10
Extrato Seco com Manitol	5,55 g	5,55 g
Opalescência da solução (NTU)	3,2	2,6
Solvente	A	B
Sedimento	-	-

[00031] O extrato seco se dissolveu completamente. Ambas as soluções não mostraram sedimento.

Exemplos 11 a 12 (exemplos de acordo com a invenção)

[00032] 28 kg de etanol (35% em peso) foram adicionados a 14 kg de raiz moída de *Pelargonium sidoides*, com armazenamento à temperatura ambiente durante 20 horas. Após isso, a mistura foi percolada com 112 kg de etanol (6% em peso) durante 10 horas e depois filtrada. O resíduo seco do filtrado foi de 1,78% em peso.

[00033] 1,19 kg de sacarose foi dissolvido em 14,7 kg desse extrato líquido. A solução foi seca sob temperatura de 50°C e sob vácuo (de até 1,8 KPa (18 mbar)).

[00034] 5,55 g de cada um dos extratos secos obtidos (correspondente a 1 g da porção original e a 4,55 g de sacarose) foram misturados com 100 mL do solvente A ou B.

Exemplo N°.	11	12
Extrato Seco com Sacarose	5,55 g	5,55 g
Opalescência da solução (NTU)	4,2	2,0
Solvente	A	B
Sedimento	-	-

[00035] O extrato seco se dissolveu completamente. Ambas as soluções não mostraram sedimento.

Exemplos 13 a 14 (exemplos de acordo com a invenção)

[00036] 28 kg de etanol (35% em peso) foram adicionados a 14 kg de raiz moída de *Pelargonium sidoides*, com armazenamento à temperatura ambiente durante 20 horas. Após isso, a mistura foi percolada

com 112 kg de etanol (6% em peso) durante 10 horas e depois filtrada. O resíduo seco do filtrado foi de 1,78% em peso.

[00037] 1,34 kg de maltodextrina foi dissolvido em 16,5 kg desse extrato líquido. A solução foi seca sob temperatura de 50°C e sob vácuo (de até 1,8 KPa (18 mbar)).

[00038] 5,55 g de cada um dos extratos secos obtidos (correspondente a 1 g da porção original e a 4,55 g de maltodextrina) foram misturados com 100 mL do solvente A ou solvente B.

Exemplo N°.	13	14
Extrato Seco com Maltodextrina	5,55 g	5,55 g
Opalescência da solução (NTU)	4,7	33
Solvente	A	B
Sedimento	-	-

[00039] O extrato seco se dissolveu completamente. Ambas as soluções não mostraram sedimento.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para preparação de um extrato seco de *Pelargonium sidoides* e/ou *Pelargonium reniforme* com solubilidade melhorada em solventes fisiologicamente compatíveis, principalmente solventes aquosos e/ou aquosos-alcoólicos incluindo misturas de água e polióis e, opcionalmente, álcoois, caracterizado pelo fato de que apresenta as seguintes etapas:

(a) preparar uma solução aquosa ou aquosa-alcoólica ou aquosa-cetônica de um extrato de partida de *Pelargonium sidoides* e/ou *Pelargonium reniforme*, o álcool na solução aquosa-alcoólica sendo um álcool C₁-C₃ monohídrico selecionado a partir de metanol, etanol, 1-propanol e 2-propanol;

(b) adicionar uma substância-veículo sólida ou diversas substâncias-veículo sólidas independentemente selecionadas do grupo que consiste em frutose, galactose, glicose, xilose, α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, γ-ciclodextrina, hidroxipropil betadex, lactose, lactulose, maltose, rafinose, sacarose, trealose, quitosano, cloridrato de quitosano, dextrano, dextrina guargalactomanana, goma arábica, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, inulina, maltodextrina, metilcelulose, metilhidroxietilcelulose, polidextrose, eritritol, isomalte, lactilol, maltitol, manitol, sorbitol e xilitol, a proporção em massa da substância-veículo para o resíduo seco da solução do extrato de partida sendo de 1:4 a 9:1; e

(c) evaporar e secar a solução de extrato assim obtida, de modo a produzir o extrato seco.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que misturas de água-metanol, misturas de água-etanol, misturas de água-1-propanol, misturas de água-2-propanol ou água-acetona são usadas para preparar a solução do extrato de partida.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracteri-

zado pelo fato de que misturas de água-metanol, misturas de água-etanol, misturas de água-1-propanol, misturas de água-2-propanol ou misturas de água-acetona são usadas para preparar a solução do extrato de partida, em que a proporção de água da mistura usada para preparar a solução do extrato de partida está na faixa de 50% em peso a 95% em peso.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a proporção em massa da substância-veículo em relação ao resíduo seco da solução do extrato de partida é de 1:1 a 6:1.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a proporção em massa da substância-veículo em relação ao resíduo seco da solução do extrato de partida é de 2:1 a 5:1.