



**INPI**  
INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE  
INDUSTRIAL  
Assinado  
Digitalmente

**REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL**  
MINISTÉRIO DA ECONOMIA  
**INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

## **CARTA PATENTE Nº PI 0810376-3**

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

**(21) Número do Depósito:** PI 0810376-3

**(22) Data do Depósito:** 04/04/2008

**(43) Data da Publicação do Pedido:** 23/10/2008

**(51) Classificação Internacional:** A61K 47/00; A61K 36/185.

**(30) Prioridade Unionista:** EP 07007840.7 de 17/04/2007.

**(54) Título:** MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE SOLUÇÕES DE ARMAZENAMENTO ESTÁVEL DE EXTRATOS DE PELARGÔNIO

**(73) Titular:** DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. KG. Endereço: Willmar-Schwabe-Strasse 4, 76227 Karlsruhe, ALEMANHA(DE)

**(72) Inventor:** STEFAN GERMER; HERMANN HAUER; MARC THÖLE.

**Prazo de Validade:** 10 (dez) anos contados a partir de 12/03/2019, observadas as condições legais

**Expedida em:** 12/03/2019

Assinado digitalmente por:

**Liane Elizabeth Caldeira Lage**

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE SOLUÇÕES DE ARMAZENAMENTO ESTÁVEL DE EXTRATOS DE PELARGÔNIO"**.

A presente invenção refere-se a um método para produzir soluções de armazenamento estável de extratos de pelargônio, caracterizado pelo fato de que a quantidade de oxigênio à pressão atmosférica no espaço principal da embalagem usada para armazenar a solução de extrato de pelargônio é reduzida a um máximo de 0,025 parte por volume (de preferência, 0,015 parte por volume, especialmente de preferência 0,005 parte por volume) por parte de volume da solução, em que o teor de proantocianidinas e 2H-1-benzopiran-2-onas é reduzido até um máximo de 10 % por peso cada (de preferência, um máximo de 7 % por peso, especialmente um máximo de 5 % por peso, particularmente um máximo de 3 % por peso) após nove meses de armazenamento a 25 °C e uma umidade relativa de 60 %, a dita quantidade de oxigênio sendo reduzida a) através de gasificação com um gás inerte e / ou b) através de um volume reduzido do espaço principal e / ou c) através da adição de um agente de remoção de oxigênio, o dito agente de remoção de oxigênio consistindo em uma ou mais substâncias e sendo de tal natureza que não reage com a preparação líquida ou reage apenas em uma medida insignificante.

As soluções de extratos de pelargônio usadas no método da invenção podem ser extratos líquidos diretamente obtidos na preparação de extrato por um lado ou soluções de extratos secos ou extratos espessos em solventes farmacêuticamente aceitáveis, especialmente água e álcoois e polióis aquosos tal como glicerol e etanol, e misturas dos mesmos.

Os extratos líquidos de pelargônio que também podem ser usados como soluções de extratos de pelargônio podem ser preparados através de conhecidos *per se*. Em geral, quaisquer extratos líquidos contendo proantocianidinas e 2H-1-benzopiran-2-onas podem ser usados no método da invenção. As soluções de extratos de pelargônio usadas na forma de extratos líquidos no método da invenção podem, por exemplo, ser obtidas primeiro extraíndo-se raízes secas e cominutadas de *Pelargonium sidoides* e / ou *Pe-*

*largonium reniforme* em um solvente selecionado a partir do grupo que compreende água, álcoois aquosos, polióis aquosos e misturas dos mesmos da maneira convencional, por exemplo, a temperaturas de 10 a 100 °C. O resíduo do fármaco é espremido e o extrato bruto opcionalmente submetido à  
5 filtragem.

De preferência, o extrato líquido de pelargônio é preparado através de percolação com um solvente etanólico aquoso, opcionalmente após prévia mistura com um solvente etanólico aquoso, de acordo com a EP 1 429 795.

10 Outros extratos líquidos adequados de pelargônio também são descritos no relatório descritivo da patente DE 10 2004 063910, por exemplo, especialmente no parágrafo [0017] e exemplos 3 e 4. Os teores dos dois últimos documentos estão expressamente incluídos por referência no que diz respeito à preparação dos extratos líquidos de pelargônio. A solução de  
15 extrato pode ou ser obtida diretamente a partir do processo de preparação ou através da dissolução de um extrato seco adequado.

As preparações obtidas a partir das espécies de pelargônio *Pelargonium sidoides* e / ou *Pelargonium reniforme* nativas da África do Sul são tradicionalmente usadas nesta região para o tratamento terapêutico de dis-  
20 túrbios respiratórios e sintomas gastrintestinais.

Extratos de espécies de pelargônio, especialmente *Pelargonium sidoides* e / ou *Pelargonium reniforme*, podem ser usados em fármacos ou produtos alimentícios e são geralmente administrados de forma peribucal em formas de dosagem sólidas ou líquidas. Componentes essenciais destes  
25 extratos são proantocianidinas e 2H-1-benzopiran-2-onas (cumarinas).

Entretanto, soluções de extratos de pelargônio, tais como formas de dosagem líquidas galênicas, contendo estes extratos de *Pelargonium sidoides* e / ou *reniforme* em solução têm as desvantagens de capacidade insuficiente de armazenamento. Verificou-se que o nível de proantocianidinas e  
30 2H-1-benzopiran-2-onas diminui com o armazenamento.

Assim, o objetivo da presente invenção é proporcionar soluções de armazenamento estável de extratos de pelargônio. Em tais soluções, o

nível de proantocianidinas e o teor de 2H-1-benzopiran-2-onas não devem diminuir até mais do que 10% no máximo cada durante o período de armazenamento em condições definidas. Em particular, os níveis não devem diminuir até mais do que 10%, de preferência não mais do que 7%, especialmente de preferência não mais do que 5% e particularmente não mais do que 3% com base no peso durante nove meses de armazenamento a uma temperatura de 25° e uma umidade relativa de 60%.

A invenção alcança este objetivo através de um método para preparar soluções de extratos de pelargônio, caracterizado pelo fato de que a quantidade de oxigênio à pressão atmosférica no espaço principal da embalagem usada para armazenar a solução de extrato de pelargônio é reduzida a um máximo de 0,025 parte por volume por parte de volume da solução, em que o teor de proantocianidinas e 2H-1-benzopiran-2-onas após nove meses de armazenamento a 25 °C e uma umidade relativa de 60% é reduzido até um máximo de 10% por peso cada, em que a dita quantidade de oxigênio é reduzida a) através de gasificação com um gás inerte e / ou b) através de um volume reduzido do espaço principal e / ou c) através da adição de um agente de remoção de oxigênio, o dito agente de remoção de oxigênio consistindo em uma ou mais substâncias e sendo de tal natureza que não reage com a preparação líquida ou reage apenas em uma medida insignificante.

Proantocianidinas são derivados mono, oligo e poliméricos de flavona que são compostos de unidades de flavan-3-ol, de preferência galocatecol, epigallocatecol, catecol e epicatecol e são usualmente determinados através de métodos de determinação de grupo, por exemplo, através de fotometria, de acordo com Folin-Ciocalteu.

2H-1-Benzopiran-2-onas contidas em espécies de pelargônio, cuja estabilidade é desejada, são 2H-1-benzopiran-2-onas substituídas duas a quatro vezes com hidróxi, metóxi e / ou sulfóxi nas posições 5 a 8. A quantificação é tipicamente realizada por meio de HPLC usando detecção UV, uma ou mais substâncias de chumbo tal como 6,8-bis(sulfóxi)-7-hidróxi-2H-1-benzopiran-2-ona (composto I) ou 7-hidróxi-5,6-dimetóxi-8-sulfóxi-2H-1-

benzopiran-2-ona (composto II) sendo selecionada para determinação.

De modo surpreendente, verificou-se que soluções de armazenamento estável de extratos de pelargônio são obtidas limitando ou reduzindo o volume de oxigênio no espaço principal da embalagem usada para armazenamento. É particularmente surpreendente que a estabilidade é bem sucedida mesmo no caso de 2H-1-benzopiran-2-onas, visto que estas não são consideradas sensíveis a oxigênio.

A estrutura de 2H-1-benzopiran-2-ona básica é usualmente altamente estável em um meio neutro ou ligeiramente ácido, de modo que a instabilidade das 2H-1-benzopiran-2-onas substituídas acima mencionadas pode, na melhor das hipóteses, ser esperada como resultado da separação hidrolítica dos radicais sulfato. Portanto, deve ser possível impedir a hidrólise ajustando o valor do pH correspondentemente, não através da estabilização dos compostos I e II pelas etapas da invenção. É, portanto, particularmente surpreendente que a estabilidade por meio do método da invenção seja bem sucedida mesmo no caso das 2H-1-benzopiran-2-onas.

O método da invenção para reduzir o teor de oxigênio compreende selecionar uma embalagem com um espaço principal adequadamente pequeno e / ou deslocamento do oxigênio através de gasificação com um gás inerte e / ou retirada do oxigênio do espaço principal da embalagem através de um agente de remoção de oxigênio (sequestrante de oxigênio). Este sequestrante pode consistir em uma ou mais substâncias de tal natureza que não reagem com os componentes da solução de extratos de pelargônio ou reagem apenas em uma medida insignificante.

De acordo com a invenção, o volume de espaço principal da embalagem e / ou as condições de gasificação com um gás inerte devem ser selecionados de tal maneira que o volume de oxigênio no espaço principal à pressão atmosférica soma não mais do que 0,025 parte por volume (de preferência 0,015 parte por volume, especialmente de preferência 0,005 parte por volume) de oxigênio por parte de volume da solução de espécies de pelargônio. Gases inertes especialmente adequados são nitrogênio, dióxido de carbono ou gases nobres, tal como argônio, também em misturas.

Agentes de remoção de oxigênio (sequestrantes de oxigênio) contêm uma ou mais substâncias que – ou sozinhas ou em combinação entre si – são capazes de remover oxigênio preso no espaço principal da embalagem através de adsorção e / ou absorção e / ou uma reação química. A  
5 composição do sequestrante de oxigênio na invenção deve ser selecionada de tal maneira que o teor de oxigênio no espaço principal da embalagem é reduzido a não mais do que 0,025 parte por volume (de preferência 0,015 parte por volume, especialmente de preferência 0,005 parte por volume) de oxigênio por parte de volume da solução de extratos de pelargônio.

10 Por exemplo, as substâncias a seguir são componentes adequados dos sequestrantes de oxigênio: ácido ascórbico, sais de ácido ascórbico tal como ascorbato de sódio, ascorbato de potássio ou ascorbato de cálcio, ésteres de ácido ascórbico com ácidos graxos tal como ácido palmítico ou esteárico, metais ou sais de metal em estados de baixa oxidação tam  
15 como ferro, óxido de ferro (II), hidróxido de ferro (II) ou cloreto de ferro (II) ou polímeros adequados para oxidação tal como MXD6, um polímero condensado de m-xilileno diamina e ácido adípico.

Numerosas modalidades possíveis de sequestrantes de oxigênio adequados são conhecidas a partir da literatura.

20 Por exemplo, JP 301 44 81 divulga uma bolsa que é permeável a oxigênio e contém ferro e, opcionalmente, outras substâncias com baixa permeabilidade a oxigênio que pode ser usada para eliminar oxigênio de embalagens cheias com líquidos.

Folhas adesivas de uma estrutura de multicamada são conhecidas a partir da JP 2003 081 353, incluindo uma camada de absorção de oxigênio, que pode ser conectada ao interior de um meio de embalagem destinado a armazenar um produto susceptível a oxigênio.  
25

Tampas de rosca com inserções de absorção de oxigênio são descritas na EP 1 742 850, por exemplo.

30 Outra modalidade possível são recipientes plásticos de multicamada em que o oxigênio é ligado através de uma camada de pelo menos um polímero oxidável como descrito, por exemplo, na WO 2005 01 44 10.

A determinação das proantocianidinas (= fenóis totais) e das 2H-1-benzopiran-2-onas I e II está descrita abaixo:

Determinação de proantocianidinas de acordo com Folin-Ciocalteu:

A determinação de proantocianidinas é realizada através de fotometria após uma reação com um reagente de molibdato wolframato de maneira análoga ao método para questões de bronzeamento demonstrado na farmacopeia (DAB 2000). Para este fim, o extrato é dissolvido em etanol aquoso, alcalinizado com soluções de carbonato de sódio e um reagente de molibdato wolframato adicionado. Após centrifugação, a absorbância da solução sobrenadante é medida contra água a 720 nm. O cálculo é feito em epicatecol.

Determinação das 2H-1-benzopiran-2-onas I e II:

A determinação dos compostos I e II é realizada por meio de HPLC sobre uma coluna RP 18. Um gradiente de acetonitrila / água / ácido fosfórico (10 : 990 : 4 → 205 : 795 : 4) é usado como a fase móvel. A detecção é realizada sob UV a 33 nm. O cálculo dos picos individuais de cumarina é realizado como escopoletina.

Um método-padrão é usado para determinar a quantidade de oxigênio no espaço principal da embalagem (CG sobre uma coluna de peneira molecular com detecção de condutividade térmica).

A menos que de outra forma indicadas, as porcentagens na descrição precedente e exemplos a seguir são com base no peso.

Exemplos

Os extratos etanólicos aquosos a seguir foram usados nos exemplos 1 a 4:

Raízes de solo de *Pelargonium sidoides* foram maceradas com duas vezes seu peso de etanol (35% por peso) e armazenadas à temperatura ambiente por 20 horas. Depois disso, a mistura foi percolada usando 8 vezes seu peso de etanol (6% por peso) por 10 horas e então submetidas à filtração.

Exemplo 1 (exemplo comparativo)

Uma solução contendo 80% por peso do extrato etanólico aquo-

- so acima de *Pelargonium sidoides* e 20% por peso de gliceril é colocada em garrafas de vidro marrom sob condições atmosféricas normais (21% de oxigênio). O volume do enchimento é de 20 ml, o volume do espaço principal das garrafas é de 5 ml. As garrafas são equipadas com um dispensador de gota e fortemente seladas com uma tampa de rosca. O teor de oxigênio no espaço principal é 0,053 parte por volume de oxigênio por parte de volume da solução. Após nove meses de armazenamento a 25 °C / 60% de umidade relativa, o teor de proantocianidinas da solução determinado através do método de Folin-Ciocalteu e o teor dos compostos I e II determinado através de HPLC são reduzidos.

| Substância        | Teor com base no valor de partida |
|-------------------|-----------------------------------|
| Proantocianidinas | 85,4 %                            |
| Composto I        | 89,0 %                            |
| Composto II       | 90,9 %                            |

Exemplo 2 (redução do volume do espaço principal):

- Uma solução contendo 80% por peso do extrato etanólico aquoso acima de *Pelargonium sidoides* e 20% por peso de glicerol é colocada em garrafas de vidro marrom sob condições atmosféricas normais (21% de oxigênio). O volume do enchimento é de 23 ml, o volume do espaço principal das garrafas é de 2 ml. As garrafas são equipadas com um dispensador de gota sob condições atmosféricas normais e fortemente seladas com uma tampa de rosca. O teor de oxigênio no espaço principal é 0,018 parte por volume de oxigênio por parte de volume da solução. Após nove meses de armazenamento a 25 °C / 60% de umidade relativa, o teor de proantocianidinas da solução determinado através do método de Folin-Ciocalteu e o teor dos compostos I e II determinado através de HPLC são reduzidos a uma medida significativamente menor do que no exemplo 1 (exemplo comparativo).

| Substância        | Teor com base no valor de partida |
|-------------------|-----------------------------------|
| Proantocianidinas | 94,0 %                            |
| Composto I        | 91,3 %                            |
| Composto II       | 94,5 %                            |

### Exemplo 3 (gasificação protetora com nitrogênio)

Uma solução contendo 80% por peso do extrato etanólico aquoso acima de *Pelargonium sidoides* e 20% por peso de glicerol é disposta em garrafas de vidro marrom sob condições atmosféricas normais. O volume do enchimento é de 20 ml, o volume do espaço principal é de 5 ml. As garrafas são cobertas com uma camada de nitrogênio, equipadas com um dispensador de gota e fortemente seladas com uma tampa de rosca. O teor de oxigênio no espaço principal medido após vedação é de 7%. O teor de oxigênio no espaço principal é 0,018 parte por volume de oxigênio por parte de volume da solução. Após nove meses de armazenamento a 25 °C / 60% de umidade relativa, o teor de proantocianidinas da solução determinado através do método de Folin-Ciocalteu e o teor dos compostos I e II determinado através de HPLC são reduzidos a um teor significativamente inferior do que no exemplo 1 (exemplo comparativo).

| Substância        | Teor com base no valor de partida |
|-------------------|-----------------------------------|
| Proantocianidinas | 99,0 %                            |
| Composto I        | 93,5 %                            |
| Composto II       | 93,3 %                            |

### Exemplo 4 (enchimento com gasificação de nitrogênio em ampolas)

Uma solução contendo 80% por peso do extrato etanólico-aquoso acima de *Pelargonium sidoides* e 20% por peso de glicerol é colocada em ampolas com gasificação de nitrogênio. O volume do enchimento é de 5 ml. As ampolas são fechadas por calor. O volume do espaço principal das ampolas é 1 ml. O teor de oxigênio no espaço principal medido após vedação é de 1%. O teor de oxigênio no espaço principal é 0,002 parte por volume de oxigênio por parte de volume da solução. Após nove meses de armazenamento a 25 °C / 60% de umidade relativa, o teor de proantocianidinas da solução determinado através do método de Folin-Ciocalteu e o teor dos compostos I e II determinado através de HPLC são comparáveis ao valor de partida ou pouco reduzidos, respectivamente.

| Substância        | Teor com base no valor de partida |
|-------------------|-----------------------------------|
| Proantocianidinas | 100,9 %                           |
| Composto I        | 97,5 %                            |
| Composto II       | 98,5 %                            |

Cada um dos teores de proantocianidinas e dos compostos I e II é acima de 90% após nove meses de armazenamento a 25 °C / 60% de umidade nos exemplo da invenção 2, 3 e 4 (teor de oxigênio no espaço principal de menos do que 0,025 parte de volume de oxigênio por parte de volume da solução) e, desse modo, alcança os requisitos de estabilidade desejados. Por outro lado, dois dos três níveis correspondentes no exemplo comparativo (exemplo 1, a saber, mais do que 0,025 parte por volume de oxigênio no espaço principal por parte de volume da solução) estão abaixo de 90% e, desse modo, não alcançam os requisitos de estabilidade desejados.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para produzir soluções de armazenamento estável de extratos de pelargônio, caracterizado pelo fato de que a quantidade de oxigênio em pressão atmosférica no espaço principal da embalagem usada para armazenar a solução de extratos de pelargônio é reduzida a um máximo de 0,025 parte por volume por parte de volume da solução, em que o teor de proantocianidinas e 2H-1-benzopiran-2-onas após nove meses de armazenamento a 25°C e uma umidade relativa de 60% é reduzido até um máximo de 10% por peso cada, a dita quantidade de oxigênio sendo reduzida
- 5 a) através de gasificação com um gás inerte e/ou b) através de um volume reduzido do espaço principal e/ou c) através da adição de um agente de remoção de oxigênio,
- 10 em que o dito agente de remoção de oxigênio contém uma ou mais substâncias selecionadas a partir do grupo consistindo em ácido ascórbico, sais de ácido ascórbico, derivados de ácido ascórbico, metais ou
- 15 sais de metal em estados de baixa oxidação e polímeros oxidáveis;
- em que os sais do ácido ascórbico são selecionados a partir do grupo consistindo em ascorbato de sódio, ascorbato de potássio e ascorbato de cálcio;
- 20 em que os derivados de ácido ascórbico são selecionados a partir do grupo consistindo em ésteres de ácido ascórbico com ácidos graxos;
- em que os metais ou sais de metal em estados de baixa oxidação são selecionados a partir do grupo consistindo em ferro, óxido de ferro (II), hidróxido de ferro (II) e cloreto de ferro (II); e
- 25 em que o polímero oxidável é um polímero condensado de m-xilileno diamina e ácido adípico.
2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as 2H-1-benzopiran-2-onas são selecionadas a partir de 6,8-bis(sulfóxi)-7-hidróxi-2H-1-benzopiran-2-ona (composto I) e 7-hidróxi-5,6-dimetóxi-8-sulfóxi-2H-1-benzopiran-2-ona (composto II).
- 30 3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o gás inerte é selecionado a partir do grupo que consiste

em nitrogênio, gases nobres tal como argônio, e dióxido de carbono, assim como misturas de tais gases.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os derivados de ácido ascórbico são selecionados a partir do grupo consistindo em ésteres de ácido ascórbico com ácido palmítico ou esteárico.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o extrato de pelargônio é recuperado a partir de *Pelargonium sidoides* e / ou *Pelargonium reniforme*.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a solução de extratos de pelargônio é uma solução aquosa ou uma solução em água e um ou mais alcoóis e / ou polióis.

7. Método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a solução de extratos de pelargônio é uma solução etanólica-aquosa, uma solução em uma mistura de água e glicerol ou água, glicerol e etanol.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a quantidade de oxigênio em pressão atmosférica no espaço principal da embalagem usada para armazenar a solução de extrato de pelargônio é reduzida a um máximo de 0,015 parte por volume por parte de volume da solução.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a quantidade de oxigênio em pressão atmosférica no espaço principal da embalagem usada para armazenar a solução de extrato de pelargônio é reduzida a um máximo de 0,005 parte por volume por parte de volume da solução.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o teor de proantocianidinas e 2H-1-benzopiran-2-onas cada é reduzido até um máximo de 7% por peso após nove meses de armazenamento a 25°C e uma umidade relativa de 60%.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a

9, caracterizado pelo fato de que o teor de proantocianidinas e 2H-1-benzopiran-2-onas cada é reduzido até um máximo de 5% por peso após nove meses de armazenamento a 25°C e uma umidade relativa de 60%.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 9, caracterizado pelo fato de que o teor de proantocianidinas e 2H-1-benzopiran-2-onas cada é reduzido até um máximo de 3% por peso após nove meses de armazenamento a 25°C e uma umidade relativa de 60%.