



**Assinado
Digitalmente**

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

CARTA PATENTE Nº PI 1102312-0

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 1102312-0

(22) Data do Depósito: 26/05/2011

(43) Data da Publicação do Pedido: 25/06/2013

(51) Classificação Internacional: A61K 36/185; A61K 127/00; A61K 135/00; A61P 25/08.

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

(73) Titular: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS. CGC/CPF: 92969856000198. Endereço: Av. Paulo Gama, nº110, Farroupilha, Porto Alegre, RS, BRASIL(BR), 90040-060; FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL - UCS. CGC/CPF: 88648761000103. Endereço: Rua Francisco Getúlio Vargas, 1130 - Cidade Universitária, Caxias do Sul, RS, BRASIL(BR)

(72) Inventor: ADRIANA SIMON COITINHO; CÁTIA DOS SANTOS BRANCO; MIRIAN SALVADOR.

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 26/05/2011, observadas as condições legais

Expedida em: 17/09/2019

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

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

Relatório Descritivo de Patente de Invenção

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

Campo da Invenção

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

Antecedentes da Invenção

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Referências Bibliográficas

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

Bertrand Brasil, Rio de Janeiro.

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

Sumário da Invenção

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

30

extrato.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

Breve Descrição das Figuras

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

15

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

20

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

Descrição Detalhada da Invenção

25

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

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

30

Anticonvulsivantes

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

convencional, compreendendo as etapas de:

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

Secagem

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

Trituração

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

Extração

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

Purificação

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

30 Veículo Aceitável

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

Exemplo 1. Realização Preferencial

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

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

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

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

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

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

REIVINDICAÇÕES

1- Uso de extrato obtido a partir de partes de *llex* orgânica e/ou convencional para o preparo de medicamentos com ação anticonvulsivante para o tratamento da epilepsia

2- Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelas partes de *llex* compreenderem as partes aéreas (folhas, ramos e talos) da planta

3- Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por utilizar *llex paraguariensis*

FIGURAS

Figura 1

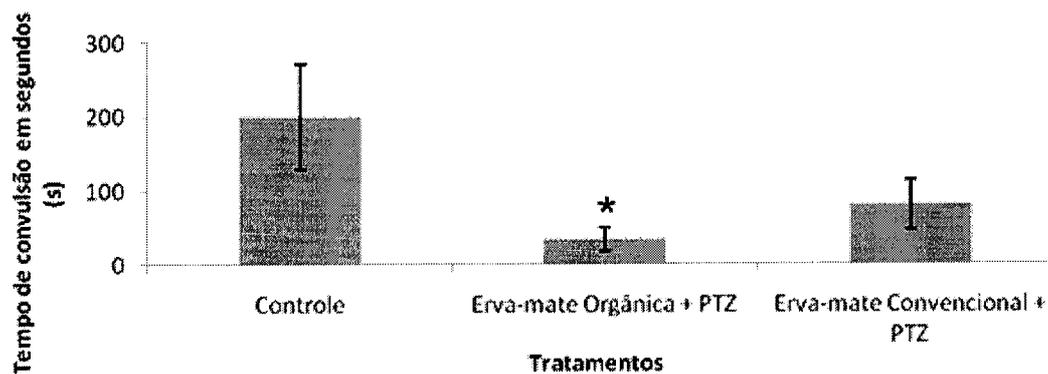


Figura 2

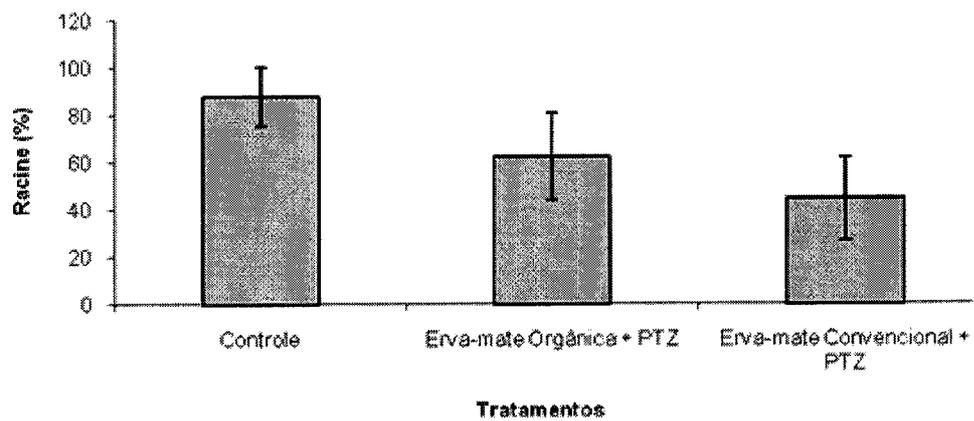


Figura 3

