



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

(21) PI 1102311-2 A2



* B R P I 1 1 0 2 3 1 1 A 2 *

(22) Data de Depósito: 26/05/2011
(43) Data da Publicação: 25/06/2013
(RPI 2216)

(51) Int.Cl.:
A61K 36/87
A61P 25/08

(54) Título: PROCESSO DE OBTENÇÃO DE EXTRATO DE UVA COM PROPRIEDADE ANTICONVULSIVANTE, EXTRATO OBTIDO, USO DE EXTRATO E COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO EXTRATO COM PROPRIEDADE ANTICONVULSIVANTE

(73) Titular(es): Fundação Universidade de Caxias do Sul - UCS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

(72) Inventor(es): Adriana Dalpicolli Rodrigues, Adriana Simon Coitinho, Gustavo Scola, Mirian Salvador

(57) Resumo: PROCESSO DE OBTENÇÃO DE EXTRATO DE UVA COM PROPRIEDADE ANTICONVULSIVANTE, EXTRATO OBTIDO, USO DE EXTRATO E COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO EXTRATO COM PROPRIEDADE ANTICONVULSIVANTE. A presente invenção relata os métodos para a obtenção de compostos fenólicos, extrato obtido, seu uso e uma composição compreendendo atividade anticonvulsivante do referido extrato.

Relatório Descritivo de Patente de Invenção

PROCESSO DE OBTENÇÃO DE EXTRATO DE UVA COM PROPRIEDADE
ANTICONVULSIVANTE, EXTRATO OBTIDO, USO DE EXTRATO E
COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO EXTRATO COM PROPRIEDADE
5 ANTICONVULSIVANTE.

Campo da Invenção

A presente invenção relata os métodos para a obtenção de extrato de
uva com propriedades anticonvulsivantes, extrato obtido, seu uso e uma
10 composição compreendendo o referido extrato. A presente invenção se situa
no campo da Farmacologia, química, farmácia.

Antecedentes da Invenção

As uvas são ricas em compostos polifenólicos, conhecidos por sua
15 importante atividade biológica. Nelas são encontrados flavonóis,
antocianidinas, estilbenos, flavan-3-ols, compostos não flavonóides e ácidos
fenólicos. Na casca estão presentes os flavonóis (canferol, quercetina e
miricetina), as antocianinas (cianidina, delphinidina, peonidina, petunidina,
malvidina), os estilbenos (resveratrol) e os ácidos fenólicos (ácido cafeiltartárico
20 e o ácido p-cumariltartárico). Os vasos fibrovasculares são ricos em flavanóis e
ácidos fenólicos do tipo benzóico (ácidos vanílico, siringico, salicílico,
protocatéquico, o gentísico, e o p-hidroxibenzóico). Já a polpa da uva possui
compostos não flavonóides (ácido ferrúlico, ácido p-cumárico e o ácido
cafeico). As sementes são ricas em polifenóis, apresentando cerca de 7% de
25 flavan-3-ols, principalmente, (+)-catequina, (-)-epicatequina, (-)-epicatequina 3-
O-galato, oligômeros e polímeros de flavan-3-ols e o ácido gálico. Estes
compostos apresentam atividade antioxidante, anticarcinogênica,
cardiopreventiva, antimicrobiana, antiviral e anti-inflamatória (WEBER et al.,
2007; AARON & KENNEDY, 2008).

Em 2010, o Brasil produziu 1.295.442 toneladas de uva, sendo que 43,07% foi destinada à elaboração de vinhos, suco de uva e derivados, sendo o restante destinado ao mercado de uva *in natura*. No Estado do Rio Grande do Sul, foram produzidos cerca de 414.365.132 litros de vinho e outros derivados da uva, representando mais da metade da produção nacional (RIBEIRO DE MELLO, 2011). Como resultado do processo de vinificação, é gerada uma grande quantidade de resíduos (cerca de 13% do peso da uva processada), que inclui casca, galhos e sementes. Normalmente, estes resíduos são descartados ou usados como adubo. Em cada 100 kg de resíduo úmido gerado pelas indústrias existem cerca de 10 a 12 kg de sementes (SCOLA *et al.*, 2010).

A epilepsia é uma desordem neurológica que afeta aproximadamente 1 a 2% da população mundial (FISHER *et al.*, 2005) e em torno de um milhão de brasileiros (NORONHA *et al.*, 2007). Embora existam medicamentos para o tratamento dessa doença, as terapias anticonvulsivantes atuais são insatisfatórias, uma vez que promovem apenas alívio sintomático, não são eficazes em uma porcentagem significativa de pacientes e frequentemente produzem efeitos adversos persistentes (LÖSCHER e SCHMIDT, 2002).

A literatura aberta não descreve e nem sugere uma metodologia específica de manejo do resíduo e respectivo processo de extração que compreenda a utilização dos resíduos de vinificação para extração aquosa (somente com solventes orgânicos) dos compostos fenólicos dos mesmos. O uso de água no processo extrativo elimina possíveis resíduos de solventes que possam vir a comprometer a atividade biológica dos compostos.

A busca na literatura patentária apontou alguns documentos relevantes citando uva e compostos fenólicos, que serão descritos a seguir.

O documento US 2007/0003644 descreve o processo de produção de compostos fenólicos concentrados e o produto obtido. O documento US 2009/0220626 descreve o extrato de sementes de uva e seu uso como inibidores de CYP2A6 e o documento US 2010/0047372 descreve os efeitos antioxidantes e na performance física promovidos pelo extrato de uva.

A presente invenção difere desses documentos por citar um processo de obtenção de extrato com propriedades anticonvulsivantes, seu uso e uma composição compreendendo o mesmo, produtos e processos não citados nos referidos documentos.

5 Do que se depreende da literatura pesquisada, não foram encontrados 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.

10 **Referências Bibliográficas**

- Aaron, P. M. & Kennedy, J. A. (2008) Flavan-3-ols: Nature, occurrence and biological activity. *Mol. Nutr. Food. Res.* 52, 79-104.
- Fisher, R. S.; Boas, W. V. E; Blume, W.; Elger, C.; Genton, P.; Lee, P.; Engel Jr., J. (2005). Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the
15 International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsy.* 46(4):470–472.
- Löscher, w e Schmidt, D. (2002). New horizons in the development of antiepileptic drugs. *Epilepsy Research*, vol. 50, p. 3-16.
- Noronha, A.L.; Borges M.A.; Marques L.H.; *et al.* (2007). Prevalence and
20 pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. *Epilepsy.* 48(5):880-885.
- Ribeiro de Mello, L. M. (2011). Vitivinicultura brasileira: Panorama 2010. Embrapa: Artigos Técnicos. Disponível (online) <http://www.cnpuv.embrapa.br> (4 de abril de 2011).
- 25 Scola, G., D. Conte, et al (2010). Flavan-3-ol Compounds from Wine Wastes with in Vitro and in Vivo Antioxidant Activity. *Nutrients.* 1048-1059.
- Smith, M.; Wilcox, K. S.; White, H. S. (2007). Discovery of antiepileptic drugs. *Neurotherapeutics: J. American Society for Exp. Therapeutics*; 4:12-17.
- Weber, H. A.; Hodges, A. E.; Guthrie, J. R.; O'Brien, B. M.; Robaugh, D.; Clark,
30 A. P.; Harris, R. K.; Algaier, J. W.; Smith, C. S. (2007). Comparison of

proanthocyanidins in commercial antioxidants: grape seed and pine bark extracts. J. Agric. Food Chem. 55: 148-156.

Sumário da Invenção

5 Em um aspecto, a presente invenção proporciona um processo de obtenção de extrato, preferencialmente a partir de resíduos de vinificação, especialmente *Vitis labrusca* e *Vitis vinifera* e o extrato obtido pelo mesmo. São também aqui descritos, o uso do extrato e uma composição com propriedade anticonvulsivante compreendendo o referido extrato.

10 É, portanto, um objeto da presente invenção o processo de obtenção de extrato com propriedades anticonvulsivantes, compreendendo as seguintes etapas:

- a) secagem e trituração dos resíduos de vinificação;
- b) submeter os resíduos de vinificação triturados a uma extração
- 15 com água e/ou solventes orgânicos ácidos ou neutros; e
- c) purificação.

Em uma realização preferencial, a secagem dos resíduos de vinificação se dá em estufa de secagem com ar circulante para eliminação da água residual em temperatura que varie de 20 a 50°C por um período de 24 a 36

20 horas. A medida do grau de umidade deve estar entre 3,0 e 13,0 %.

Em uma realização preferencial, a trituração dos resíduos de vinificação se dá em moinho de facas e/ou por agitação mecânica (turbo – extração) até obter-se um pó com partículas de diâmetro de 0,05 a 0,17 micrometros. O armazenamento do pó deve ser feito em local seco e ao abrigo da luz.

25 Em uma realização preferencial, os solventes utilizados na extração podem ser água, metanol, etanol, n-butanol, acetato de etila, acetona. Após o período de extração, deve-se resfriar a fase extrativa.

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

30 A etapa de purificação preferencial é a filtração da fase extrativa a vácuo utilizando membrana de filtração com porosidade de 45 micrometros. A

liofilização da fase extrativa ocorre a uma temperatura negativa entre 40 a 120°C.

É um objeto adicional da presente invenção um extrato, obtido pelo processo descrito acima, apresentando propriedade anticonvulsivante.

5 É um objeto adicional da presente invenção o uso do extrato para o preparo de medicamentos compreendendo propriedade anticonvulsivante.

Em uma realização preferencial, os polifenóis são obtidos de resíduos de vinificação.

10 É, portanto, um objeto adicional da presente invenção uma composição com propriedades anticonvulsivante compreendendo:

a) extrato obtido de resíduos de vinificação; e

b) veículo nutracêutico e/ou farmacêuticamente aceitável.

Em uma realização preferencial, o extrato da uva é obtido a partir de resíduos de vinificação.

15 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.

20

Breve Descrição das Figuras

A Figura 1 mostra o efeito do tratamento com o extrato de resíduos de vinificação sobre o tempo de latência para o início da convulsão induzida pelo PTZ em ratos Wistar.

25

Descrição Detalhada da Invenção

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

30

Processo de Obtenção de Extrato a partir de resíduos de vinificação

O processo de obtenção de extrato a partir de resíduos de vinificação da

presente invenção compreende as etapas de:

- a) secagem e trituração dos resíduos de vinificação;
- b) submeter os resíduos de vinificação triturados a uma extração com água e/ou solventes orgânicos ácidos ou neutros; e
- 5 c) purificação.

Secagem

A secagem dos resíduos de vinificação refere-se a um método de redução de umidade para preparação para trituração. Em uma realização preferencial, a secagem dos resíduos de vinificação se dá em estufa de
10 secagem com ar circulante.

Trituração

A trituração dos resíduos de vinificação refere-se à quebra dos resíduos em pedaços menores para possibilitar a obtenção do extrato. Em uma realização preferencial, a trituração dos resíduos de vinificação se dá em
15 moinho de facas e/ou por agitação mecânica (turbo – extração).

Extração

A extração do produto refere-se a uma forma de obtenção do extrato de resíduos de vinificação contendo polifenóis. Em uma realização preferencial, os solventes utilizados na extração podem ser água, metanol, etanol, n-butanol, acetato de etila, acetona. Em uma realização preferencial, a extração com água
20 e/ou solventes orgânicos se dá através de decocção, maceração, infusão e/ou cocção.

Purificação

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

Veículo Aceitável

O veículo aceitável da presente invenção pode ser escolhido do grupo
30 que compreende excipientes e carreadores aceitáveis para uso em diversos tipos de composições como, por exemplo, mas sem se limitar a, composições

farmacêuticas ou nutracêuticas, sendo utilizadas as doses e/ou tratamentos convenientes para uso em uma série de regimentos de aplicação.

Extrato

5 É um objeto adicional da presente invenção um extrato, obtido pelo processo descrito acima, apresentando propriedade anticonvulsivante.

Uso do Extrato

10 É um objeto adicional da presente invenção o uso de extrato de resíduo de vinificação para o preparo de medicamentos compreendendo propriedades anticonvulsivantes. Em uma realização preferencial, os polifenóis são obtidos de resíduos de vinificação.

Composição

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

- 15 a) extrato obtido de resíduos de vinificação; e
- b) veículo nutracêutico e/ou farmacêuticamente aceitável.

Em uma realização preferencial, o extrato é obtido a partir de resíduos de vinificação.

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

20 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, especialmente composições nutracêuticas e 25 farmacêuticas.

Exemplo 1. Realização Preferencial

30 A literatura aberta não descreve e nem sugere uma metodologia específica de manejo do resíduo e respectivo processo de extração que compreenda a utilização dos resíduos de vinificação para extração aquosa (somente com solventes orgânicos) dos compostos fenólicos dos mesmos. O

uso de água no processo extrativo elimina possíveis resíduos de solventes que possam vir a comprometer a atividade biológica dos compostos.

Assim sendo, esta patente reivindica a obtenção de extratos aquosos de resíduos de vinificação, especialmente de *Vitis labrusca* e *Vitis vinifera*, com
5 atividade anticonvulsivante.

Uma das drogas mais utilizadas para a indução de convulsões em modelos animais é o pentilenotetrazol (PTZ) (SMITH et al., 2007). Em geral, o PTZ atua inibindo os canais de cloreto, associados aos receptores gabaérgicos induzindo convulsão. Observou-se, em ratos Wistar tratados com o extrato dos
10 resíduos de vinificação e a droga PTZ, um aumento do tempo de latência para a crise convulsiva (Figura 1), bem como uma diminuição de 10% no tempo total de convulsão tônico-clônica. Além disso, a administração do extrato de resíduos de vinificação evitou completamente a mortalidade induzida pelo PTZ, que foi de 36%.

Esse pedido de patente também refere-se a um processo de extração de polifenóis com solventes orgânicos e a utilização desses extratos para
15 minimizar crises epiléticas e reduzir danos neurológicos decorrentes dessas crises.

Os resultados obtidos além de colaborar com a qualidade de vida dos
20 pacientes epiléticos podem levar a valorização econômica dos resíduos de vinificação.

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

Reivindicações

PROCESSO DE OBTENÇÃO DE EXTRATO DE UVA COM PROPRIEDADE
ANTICONVULSIVANTE, EXTRATO OBTIDO, USO DE EXTRATO E
COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO EXTRATO COM PROPRIEDADE
5 ANTICONVULSIVANTE.

1. Processo de produção de extrato caracterizado por permitir a obtenção de extrato com propriedades anticonvulsivantes, compreendendo:

- a) secagem e trituração dos resíduos de vinificação;
- 10 b) submeter os resíduos de vinificação triturados a uma extração com água e/ou solventes orgânicos ácidos ou neutros; e
- c) purificação.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelos resíduos de vinificação serem obtidos de *Vitis labrusca* e/ou *Vitis vinifera*.

15 3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela secagem dos resíduos de vinificação ocorrer em estufa de secagem com ar circulante para eliminação da água residual até obtenção da medida do grau de umidade entre 3,0 e 13,0 %.

20 4. Processo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por ocorrer em temperatura que varie de 20 a 50°C por um período de 24 a 36 horas.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela trituração ocorrer em moinho de facas e/ou por agitação mecânica (turbo – extração) até obter-se um pó com partículas de diâmetro de 0,05 a 0,17 micrometros.

25 6. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela extração ocorrer com água e/ou solventes orgânicos escolhidos do grupo que compreende metanol, etanol, n-butanol, acetato de etila, acetona ou combinações do mesmo.

30 7. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela extração ocorrer através de decocção, maceração, infusão e/ou cocção.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela

purificação ocorrer a vácuo utilizando membrana de filtração com porosidade de 45 micrometros.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela por compreender a etapa de liofilização da fase extrativa a uma temperatura
5 negativa entre -40°C e -80°C.

10. Extrato obtido pelo processo descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 caracterizado por compreender propriedades anticonvulsivantes.

11. Extrato obtido a partir de partes da uva caracterizado por compreender
10 propriedades anticonvulsivantes.

12. Extrato, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por ser obtido a partir de resíduos de vinificação.

13. Uso de extrato obtido a partir de partes da uva caracterizado por ser para preparação de medicamentos com propriedades anticonvulsivantes.

15 14. Uso, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo extrato compreender polifenóis obtidos de resíduos de vinificação.

15. Composição com propriedades anticonvulsivantes caracterizada por compreender:

- a) extrato obtido de resíduos de vinificação; e
- 20 b) veículo nutracêutico e/ou farmacêuticamente aceitável.

16. Composição, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo extrato da uva ser obtido a partir de resíduos de vinificação.

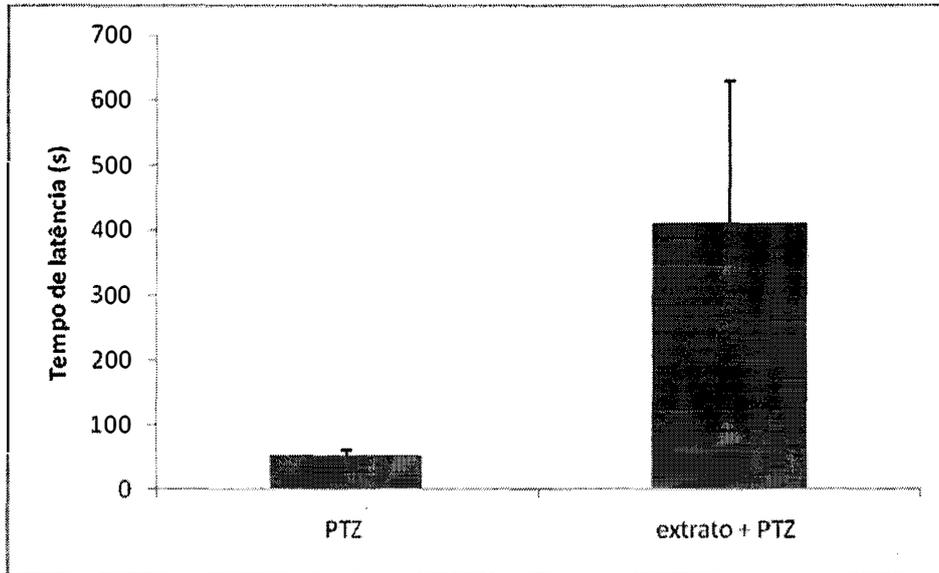
17. Composição, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada por ser uma composição nutracêutica.

25 18. Composição, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada por ser uma composição farmacêutica.

FIGURAS

Figura 1

5



Resumo

PROCESSO DE OBTENÇÃO DE EXTRATO DE UVA COM PROPRIEDADE
ANTICONVULSIVANTE, EXTRATO OBTIDO, USO DE EXTRATO E
COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO EXTRATO COM PROPRIEDADE
5 ANTICONVULSIVANTE.

A presente invenção relata os métodos para a obtenção de compostos
fenólicos, extrato obtido, seu uso e uma composição compreendendo atividade
anticonvulsivante do referido extrato.