

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 832**

51 Int. Cl.:

C09B 61/00 (2006.01)

C07D 311/62 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09720781 .5**

96 Fecha de presentación: **27.02.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2254952**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2010**

54 Título: **Colorante farmacéutico extraído de arándano agrio concentrado en proantocianidinas A**

30 Prioridad:

27.02.2008 FR 0851256

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

14.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

14.12.2012

73 Titular/es:

**UNITHER DEVELOPPEMENT (100.0%)
Zone Industrielle de Longpré Rue André
Durouchez
80080 Amiens, FR**

72 Inventor/es:

**MAURY, MARC;
PEROVITCH, PHILIPPE y
GALPERINE, TATIANA**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 392 832 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Colorante farmacéutico extraído de arándano agrio concentrado en proantocianidinas A.

5 La presente invención se refiere a la utilización de moléculas particulares extraídas de arándano agrio (*cranberry*) como colorante farmacéutico, en particular a la utilización de una concentración de fracciones específicas de estas moléculas.

10 La invención se refiere asimismo a un colorante farmacéutico extraído de arándano agrio que comprende estas moléculas y a los productos farmacéuticos que contienen este colorante extraído de arándano agrio.

15 En términos de coloración de las formas galénicas, la industria farmacéutica se enfrenta a una triple exigencia: la calidad técnica intrínseca de los ingredientes utilizados, con una exigencia mayor de ausencia de interacciones entre excipientes y/o principios activos; la estabilidad propiamente dicha del colorante; y la no toxicidad del colorante con el fin de limitar la aparición o la reaparición de mecanismos de intolerancia local o sistémica.

20 La mayoría de los colorantes farmacéuticos conocidos son de origen sintético y muy frecuentemente son el objeto de recomendaciones oficiales de precauciones o de advertencias. En particular, para el color rojo, la disponibilidad y la seguridad de los colorantes estables es reducida. A título de ejemplo entre los colorantes rojos utilizados en unas preparaciones farmacéuticas, se pueden citar el rojo cochinilla, ácido carmínico procedente del insecto hemíptero o sintetizado químicamente, la eritrosina (prohibida en Estados Unidos y en Noruega), el amaranto (prohibido en Estados Unidos, en Austria, en Noruega y en Rusia), la orcilla orceína (prohibida en Francia), etc.

25 Ahora bien, hoy en día, al mismo tiempo de acuerdo con las exigencias reglamentarias y las demandas de los consumidores, la industria farmacéutica se encuentra en la obligación de desarrollar unos medicamentos que comprendan la menor cantidad posible de excipientes declarados de efecto notorio, y limitar la utilización de sustancias de origen químico o animal.

30 Existen pocos colorantes farmacéuticos de origen natural. Entre los colorantes producidos de manera natural, sólo los colorantes de tipo antocianos presentan un color que se acerca al rojo.

35 Los antocianos son unos colorantes naturales extraídos de vegetales utilizados en la industria alimentaria. Existen numerosos derivados de los antocianos que proporcionan unos colores variados, como la pelargonidina, la cianidina, la peonidina, la delfinidina, la petudina y la malvidina.

40 Sin embargo, estos colorantes adolecen de numerosos inconvenientes y casi no se utilizan en la industria farmacéutica debido a su gran complejidad o polimorfismo químico que los hace difíciles de estandarizar. Su producción está limitada por los precios de producción de los vegetales de los que se extraen y por sus volúmenes disponibles en los mercados en función de las inclemencias estacionales, pero también por dificultades y costes de extracción, de conservación y/o de estabilización. Además, sus estructuras poliméricas muy polimorfas y de alto peso molecular siguen siendo sensibles a los efectos de las irradiaciones ultravioletas, así como a los fenómenos de oxidación. En particular, según el pH al que se encuentran sometidos, los antocianos pueden presentar una variación significativa de su coloración expresada, la cual fluctúa del rojo a pH relativamente ácido o neutro para volverse hacia el azul a un pH básico y hacia el amarillo a pH muy básico, debido a modificaciones de las estructuras electrónicas periféricas de sus ciclos poliméricos.

45 Asimismo, la presente invención prevé evitar los inconvenientes de la técnica anterior, proponiendo un colorante rojo natural que responde a todas las exigencias de calidad farmacéutica. El objetivo es proponer un colorante farmacéutico natural sin riesgos de intolerancias y que presente unas cualidades colorantes estables compatibles con la mayoría de los excipientes habituales de las formulaciones farmacéuticas líquidas o sólidas.

50 Para ello, la invención tiene como objeto la utilización de extractos concentrados en fracciones específicas de proantocianidinas A extraídas de arándano agrio para la coloración de productos farmacéuticos.

55 Las proantocianidinas de tipo A presentan un color rojo violeta intenso. Las proantocianidinas son conocidas para ciertos usos farmacéuticos.

60 La solicitud WO-99/12541 describe en particular la utilización de proantocianidinas para impedir la adhesión de bacterias sobre unas membranas y luchar contra unas infecciones urinarias.

La solicitud EP 1 491 191 describe asimismo un extracto de lichi que contiene unas proantocianidinas oligoméricas y su utilización para la fabricación de preparaciones farmacéuticas.

65 Las proantocianidinas A están presentes en fuerte concentración en las bayas de arándano agrio (frutos del arándano).

Sin embargo, los extractos de arándano agrio conocidos actualmente están débilmente dosificados en proantocianidinas y contienen importantes cantidades de ácidos orgánicos y de azúcares que los hacen difícilmente utilizables como colorante.

En particular, la utilización de estos extractos conocidos de arándano agrio en un jarabe farmacéutico para obtener una coloración roja confiere a la preparación un pH muy ácido. Este pH muy ácido dificulta la realización de las formulaciones farmacéuticas y las hace inestables. La eficacia de los conservantes como los de la familia de los parabenos está debilitada para unos pH inferiores a 5 o superiores a 7. De la misma manera, los pH bajos dificultan la optimización de las aromatizaciones puesto que sólo los colorantes procedentes de cítricos son compatibles con unos pH muy bajos. Por último, la estabilidad de numerosos principios activos también puede verse afectada por un pH ácido que se impondría durante la utilización de un excipiente.

Por eso, la presente invención propone utilizar como agente colorante farmacéutico un extracto específico de arándano agrio altamente purificado, un concentrado que comprende por lo menos 35% de proantocianidinas A.

En particular, la invención prevé la utilización como agente colorante farmacéutico de un extracto de arándano agrio que comprende por lo menos 35% de proantocianidinas A, concentrado obtenido al final de las operaciones sucesivas renovadas de purificaciones selectivas y constituido mayoritariamente por polímeros de peso molecular inferior a 6000 daltons, preferentemente de peso molecular comprendido entre 400 y 1200 daltons.

El porcentaje de proantocianidinas A para la presente invención corresponde al porcentaje de proantocianidinas A en peso del extracto seco, es decir al porcentaje de proantocianidinas A en peso de agente colorante.

La invención prevé asimismo el colorante específico procedente de arándano agrio, así como las preparaciones farmacéuticas coloreadas que lo incluyen.

Ventajosamente, la presente invención permite la aplicación de preparaciones farmacéuticas colorimétricamente estables, ya sea en fases líquidas, viscosas o incluso sólidas o pulverulentas. Debido a su composición muy particular, el extracto de arándano agrio concentrado en proantocianidinas A, particularmente en polímeros de bajo peso molecular, presenta la ventaja técnica de conservar su coloración roja estable incluso cuando se encuentra expuesto a variaciones significativas de pH, por ejemplo entre 3 y 10. Por lo tanto, es posible utilizarlo sin riesgo en unos procedimientos de preparaciones industriales de ciertas composiciones que imponen unas fases sucesivas de preparaciones muy ácidas y/o muy básicas, lo cual actualmente no es posible con los colorantes utilizados en farmacia.

Además, el colorante según la invención, de origen natural, está desprovisto de efectos nocivos para la salud pública, siendo los zumos y preparaciones alimenticias a base de arándano agrio reconocidos desde hace varios siglos por sus efectos beneficiosos alimenticios y preventivos de afecciones, alegaciones reconocidas por las autoridades sanitarias.

Otras características y ventajas se pondrán más claramente de manifiesto a partir de la descripción detallada siguiente.

Según la invención, se utilizan las proantocianidinas A procedentes de arándano agrio para la coloración de preparaciones farmacéuticas.

En particular, la invención prevé la utilización de un extracto de arándano agrio concentrado en proantocianidinas A como agente colorante en unas preparaciones farmacéuticas.

El colorante farmacéutico según la invención es un extracto de arándano agrio concentrado en proantocianidinas A, que comprende por lo menos 35% de proantocianidinas A.

Preferentemente, el extracto específico de arándano agrio está concentrado en ciertos polímeros de proantocianidinas A que lo constituyen en una proporción de por lo menos 35%. Las moléculas de proantocianidinas A son mayoritariamente unos polímeros de bajo peso molecular. Por polímeros de bajo peso molecular se entienden dímeros, trímeros, tetrámeros, pentámeros, hexámeros, heptámeros, octámeros, nonámeros y/o decámeros y/o cualquier polímero por debajo de 6000 daltons. Por encima, los polímeros de grandes dimensiones pueden generar unos riesgos de agregación o unos desequilibrios estructurales de las mezclas. De manera preferida, se trata de dímeros, trímeros, tetrámeros, pentámeros, hexámeros, heptámeros y/u octámeros con un peso molecular comprendido entre 400 y 1200 daltons.

Según un modo de realización, las bayas de arándano utilizadas son de la variedad *Vaccinium Macrocarpon*, arándano agrio norteamericano.

El extracto de arándano agrio purificado y concentrado en proantocianidinas A según la invención, se puede obtener mediante un procedimiento que comprende la sucesión de las etapas siguientes:

- adsorción de los zumos de arándano agrio sobre resinas,
- elución con alcohol, y
- concentración y después extracción hidro-alcohólica reconducida a partir de estos mismos concentrados secos.

Unos ejemplos de modo de extracción son conocidos y se describen en particular en la solicitud de patente europea EP 1 913 951. Estos modos se incluyen por lo tanto a la presente solicitud de patente a título de ejemplos de sucesiones de etapas que permiten que el experto en la técnica obtenga unos extractos de arándano agrio purificados y concentrados en proantocianidinas A.

Ventajosamente, el colorante farmacéutico según la invención responde a todas las exigencias de calidad farmacéutica.

Como se trata de un extracto de arándano agrio, existe una gran seguridad en términos de volúmenes y de calidad de producción agrícola, con una calidad protegida ya que está desprovista de pesticidas, de contaminaciones medioambientales y/o de residuos de aditivos agroquímicos.

Además, esta sustancia de origen vegetal presenta una ausencia total de toxicidad orgánica.

Además, el colorante según la invención permite obtener una coloración roja óptima estabilizada en un amplio gradiente de pH, entre 3 y 10.

Según un último aspecto, la invención se refiere asimismo a las preparaciones farmacéuticas coloreadas de rojo de manera estable con un concentrado, extraído de arándano agrio que comprende por lo menos 35% de proantocianidinas A en peso. Los polímeros de proantocianidinas A del concentrado según la invención generan la coloración roja.

Preferentemente, la invención se refiere a las preparaciones farmacéuticas coloreadas de rojo mediante un colorante, extraído específicamente de arándano agrio concentrado en polímeros de proantocianidinas A de peso molecular inferior a 6000 daltons, que lo constituyen en una proporción de por lo menos 35% en peso de agente colorante. Aún más preferentemente, se trata de preparaciones farmacéuticas coloreadas de rojo mediante un colorante extraído específicamente de arándano agrio concentrado en polímeros (dímeros, trímeros, tetrámeros, pentámeros, hexámeros, heptámeros y/u octámeros) de proantocianidinas A de peso molecular comprendido entre 400 y 1200 daltons, que lo constituyen en una proporción de por lo menos 35% en peso.

Por preparaciones farmacéuticas, se entiende cualquier composición terapéutica, sólida, pulverulenta, líquida o viscosa. Así, se pueden citar en particular unos comprimidos para chupar o para ingerir, unas formas obtenidas mediante liofilización para desagregación oral, unas grageas, unos comprimidos efervescentes, unas disoluciones o suspensiones bebibles, unas cremas o geles para aplicaciones cutáneas y mucosas, unas disoluciones hidroalcohólicas, unos materiales coloides o unas formulaciones compuestas para los cuidados de heridas y apósitos. Preferentemente, estas preparaciones farmacéuticas están en forma de jarabes o solutos bebibles medicamentosos.

Los ejemplos siguientes muestran diferentes formulaciones posibles de jarabes o de solutos bebibles medicamentosos que comprenden el colorante farmacéutico rico en proantocianidinas A según la invención.

Ejemplo 1

Principio activo	CS
Sacarosa	60 g
Parahidroxibenzoato de metilo sodado	0,100 g
Parahidroxibenzoato de propilo sodado	0,05 g
Aroma de fresa	0,100 mg
Colorante según la invención	0,015 g
Agua purificada	CS 100 ml

Ejemplo 2

Principio activo 1	CS
Principio activo 2	CS
Sacarinato de sodio	0,015 g
Parahidroxibenzoato de metilo sodado	0,150 g
Aroma de frutos rojos	0,150 mg

Colorante según la invención	0,015 g
Agua purificada	CS 100 ml

Ejemplo 3

Principio activo 1	CS
Principio activo 2	CS
Sacarinato de sodio	0,015 g
Hidroximetilcelulosa sódica	0,030 g
Parahidroxibenzoato de metilo sodado	0,150 g
Aroma de frutos rojos	0,150 mg
Colorante según la invención	0,015 g
Agua purificada	CS 100 ml

5 Ejemplo 4

Principio activo 1	CS
Sacarinato de sodio	0,015 g
Hidroximetilcelulosa sódica	0,030 g
Parahidroxibenzoato de metilo sodado	0,150 g
Aroma de frutos rojos	0,150 mg
Colorante según la invención	0,015 g
Agua purificada	CS 100 ml

El procedimiento de fabricación de estas preparaciones farmacéuticas consiste en una simple disolución de los diferentes constituyentes.

10 A título ilustrativo, para el ejemplo 1, el procedimiento de fabricación consiste en la sucesión de las etapas siguientes:

- introducir el agua purificada en una cuba de acero inoxidable,
- 15 - introducir bajo agitación la sacarosa y agitar la preparación hasta la disolución completa,
- Introducir los conservantes parabenos sodados y agitar hasta la disolución completa,
- 20 - Introducir el colorante según la invención extraído de arándano agrio que comprende por lo menos 35% de proantocianidinas A,
- Mezclar la preparación hasta obtener una coloración homogénea, y
- 25 - Filtrar la preparación sobre un filtro clarificador de 50 μ m de porosidad.

Así, se introducen las proantocianidinas A según la invención preferentemente entre 35 y 99%.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de un extracto de arándano agrio que comprende por lo menos 35% de proantocianidinas A para la coloración de preparaciones farmacéuticas.
2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque las moléculas de proantocianidinas A son mayoritariamente unos polímeros de peso molecular inferior a 6000 daltons.
- 10 3. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque las moléculas de proantocianidinas A son mayoritariamente unos polímeros de peso molecular comprendido entre 400 y 1200 daltons.
4. Utilización según la reivindicación 3, caracterizada porque los polímeros son mayoritariamente unos dímeros, trímeros, tetrameros, pentámeros, hexámeros, heptámeros y/u octámeros.
- 15 5. Colorante farmacéutico natural, caracterizado porque se trata de un extracto de arándano agrio que comprende por lo menos el 35% de proantocianidinas A en peso.
- 20 6. Colorante farmacéutico según la reivindicación 5, caracterizado porque las moléculas de proantocianidinas A de dicho extracto son mayoritariamente unos polímeros de peso molecular inferior a 6000 daltons.
7. Colorante farmacéutico según la reivindicación 5 ó 6, caracterizado porque las moléculas de proantocianidinas A de dicho extracto son mayoritariamente unos polímeros de peso molecular comprendido entre 400 y 1200 daltons.
- 25 8. Colorante farmacéutico según una de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado porque se trata de un extracto de *Vaccinium Macrocarpon* que comprende por lo menos 35% de proantocianidinas A en peso.
9. Preparación farmacéutica coloreada de rojo que comprende un colorante según una de las reivindicaciones 5 a 8.
- 30 10. Preparación farmacéutica coloreada de rojo según la reivindicación 9, caracterizada porque se presenta en forma de jarabe o de soluto bebible medicamentoso.