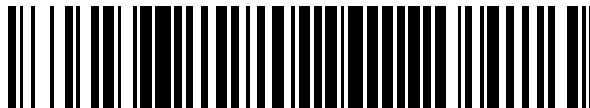


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 237**

51 Int. Cl.:

A61K 47/00 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2008 PCT/EP2008/002720**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2008 WO08125239**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2008 E 08735042 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 2134369**

54 Título: **Procedimiento para la producción de extractos secos de Pelargonium sidoides y Pelargonium reniforme**

30 Prioridad:

17.04.2007 DE 102007018079

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.06.2019

73 Titular/es:

**DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. KG
(100.0%)**

**Willmar-Schwabe-Strasse 4
76227 Karlsruhe, DE**

72 Inventor/es:

**HERRMANN, JOACHIM y
THÖLE, MARC**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 718 237 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

Procedimiento para la producción de extractos secos de *Pelargonium sidoides* y *Pelargonium reniforme*

La invención se refiere a procedimientos de producción para obtener extractos secos de *Pelargonium sidoides* y/o *Pelargonium reniforme*, a extractos secos obtenibles por dichos procedimientos, así como a medicamentos y alimentos que contienen tales extractos. Las preparaciones obtenidas de las especies de *Pelargonium* originarias del sur africano *Pelargonium sidoides* y/o *Pelargonium reniforme* son tradicionalmente usadas en esa región para el tratamiento terapéutico de trastornos respiratorios y molestias gastrointestinales. La eficacia de un extracto líquido acuoso-etanólico de las raíces de *Pelargonium sidoides*, EPs 7630, en infecciones de las vías respiratorias y del campo otorrinolaringológico mientras tanto se ha podido demostrar por numerosos estudios clínicos y observaciones de aplicación (Kolodziej y col., Deutsche Apotheker Zeitung 143 (12): 55-64 (2003)). Varios componentes terapéuticamente activos causan el efecto del extracto. Los taninos y derivados de cumarina son considerados importantes componentes terapéuticos en *Pelargonium sidoides*. Tales componentes también se encuentran contenidos asimismo en los extractos de *Pelargonium reniforme*. Dependiendo de su consistencia, la Farmacopea Europea clasifica los extractos en preparaciones líquidas (extractos líquidos y tinturas), semisólidas (extractos viscosos) y sólidas (extractos secos). Los extractos secos se preparan por evaporación o retirada del disolvente usado para la preparación y habitualmente presentan una pérdida al secado o contenido de agua del 5 por cien en peso como máximo. Tienen muchas ventajas con respecto a los extractos líquidos y semisólidos. Presentan mejor estabilidad, pueden manipularse con mayor facilidad y pueden usarse en la preparación de formas de administración galénicas sólidas. En particular, se descarta el uso directo de un extracto líquido acuoso-etanólico en aquellos casos en donde se desea una forma de administración líquida sin alcohol, por ejemplo, para la aplicación en niños.

Los extractos secos de plantas se conocen por ejemplo por los documentos EP0589921B1 y EP1037674B2. Estos extractos secos contienen, entre otros, vehículos.

El documento EP0589921B1 se refiere a extractos viscosos y/o secos de plantas con un espectro de principios activos igual o muy similar a un correspondiente extracto líquido, al uso de los mismos y a un procedimiento para producir los mismos. El documento EP0589921B1 se basa en el problema de que los ingredientes farmacéuticos volátiles de extractos líquidos en caso de secado convencional por evaporación del disolvente no están contenidos ya en su totalidad en los extractos viscosos y/o secos resultantes. Además, los extractos descritos pueden contener además coadyuvantes farmacéuticos, vehículos y/o disgregantes. Como sustancias preferidas se citan, entre otros, mono- y/o polisacáridos así como celulosa, derivados de celulosa, almidón y derivados de almidón. La adición de los coadyuvantes, que tiene lugar después de retirar el disolvente de los extractos líquidos originales, tiene el objeto de evitar el escape de los ingredientes volátiles, en un grado relevante, durante el subsiguiente procesamiento posterior para obtener productos farmacéuticos.

El documento EP1037674B2 se refiere a extractos secos de plantas medicinales de *Passiflora*, *Agnus castus*, *Crataegus*, *Gingko*, extracto de ortiga, valeriana, raíz o rizoma de *Cimicifuga* y/o *Cynara* que pueden administrarse por vía peroral, en donde la fase no volátil del extracto está unida a un vehículo I, sólido a temperatura ambiente, seleccionado de polietilenglicoles, poli(alcoholes vinílicos), acetato de polividona y/o polivinilpirrolidona, y además a un vehículo II, seleccionado de vehículos sólidos a temperatura ambiente, insolubles en alcohol, insolubles en agua, hinchables en agua o carbonatos de metales alcalinotérreos y/o metales alcalinos, incluyendo hidrogenocarbonatos en forma microdispersa y/o en forma de una solución semisólida o sólida, dado el caso además de otros coadyuvantes y/o aditivos. Tales extractos se caracterizan por liberar los ingredientes de la planta de modo definido con relación a su alcance y velocidad.

El documento WO 2007/009446 desvela un procedimiento para la producción de extractos sin etanol del material de la raíz de *Pelargonium sidoides*, *Pelargonium reniforme* así como otras plantas del género *Pelargonium*, usándose como disolvente y medio de extracción por ejemplo agua y un alcohol monohidroxílico con al menos tres átomos de carbono (por ejemplo, propanol) o agua y al menos un alcohol polihidroxílico, tal como por ejemplo azúcar, alcoholes de azúcar, sorbitol o xilitol.

Sin embargo, en la producción de extractos secos de *Pelargonium* existe el problema de que los extractos secos obtenidos por secado directo de extractos líquidos de *Pelargonium* solo se disolverán de manera incompleta, incluso con un gran exceso de disolvente, en disolventes sobre todo acuosos y/o acuoso-alcohólicos, fisiológicamente compatibles, incluyendo mezclas de agua y polioles y, dado el caso, alcoholes (Ejemplos comparativos 1-2). Por un lado, esto hace difícil la producción de preparaciones líquidas a partir de estos extractos secos, mientras que por otro lado la eficacia de los extractos secos de este modo puede verse en general afectada. Por lo tanto, es objetivo de la presente invención el proporcionar extractos secos de *Pelargonium sidoides* y/o *reniforme* con una mejora en su solubilidad.

El objetivo se resuelve mediante un procedimiento para preparar un extracto seco de *Pelargonium sidoides* y/o *Pelargonium reniforme* con solubilidad mejorada, en disolventes sobre todo acuosos y/o acuoso-alcohólicos, fisiológicamente compatibles, incluyendo mezclas de agua y polioles y, dado el caso, alcoholes, caracterizado por las siguientes etapas de procedimiento:

a) preparación de una solución acuosa o acuoso-alcohólica o acuoso-cetónica de un extracto inicial de *Pelargonium sidoides* y/o *Pelargonium reniforme*, siendo el alcohol en la solución acuoso-alcohólica un alcohol monohidroxílico C₁-C₃, seleccionado de metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol,

b) adición de un vehículo sólido o varios vehículos sólidos seleccionados, independientemente entre sí, del grupo compuesto por fructosa, galactosa, glucosa, xilosa, alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, hidroxipropilbetadex, lactosa, lactulosa, maltosa, rafinosa, sacarosa, trehalosa, quitosano, clorhidrato de quitosano, dextrano, dextrina, guargalactomanano, goma arábica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, inulina, maltodextrina, metilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, polidextrosa, eritritol, isomalt, lactitol, maltitol, manitol, sorbitol y xilitol, siendo la proporción de masa del vehículo al residuo seco de la solución del extracto inicial de 1:4 a 9:1; y

c) concentración y secado de la solución de extracto así obtenida para producir el extracto seco.

Los extractos secos producidos según el procedimiento de acuerdo con la invención son al menos algo solubles en disolventes fisiológicamente compatibles, es decir, de acuerdo con la Farmacopea Europea, 5ª edición, se disuelven prácticamente sin residuos en una proporción de al menos 1 gramo de extracto seco por 100 mililitros de disolvente y así producen una solución opalescente o clara sin ningún sedimento, en donde la opalescencia no es mayor que la de la suspensión de referencia de opalescencia de la Farmacopea Europea, 5ª edición (que corresponde a 60 NTU = Unidades de Turbidez Nefelométrica).

Sorprendentemente, se ha encontrado que la solubilidad de extractos secos de *Pelargonium sidoides* y/o *reniforme* mejora de manera significativa si se añaden a las soluciones de extracto usadas para la producción antes de la conversión a una forma sólida por secado vehículos que están seleccionados del grupo de los sacáridos y alcoholes de azúcares. Este efecto es particularmente sorprendente debido a que las propiedades de disolución de extractos secos preparados convencionalmente en disolvente fisiológicamente compatibles no mejoran por la simple adición por mezcla de estos vehículos (véase ejemplos comparativos 3-8).

La solubilidad mejorada de los extractos secos de acuerdo con la invención es particularmente ventajosa si los extractos secos son procesados junto con los coadyuvantes habituales para obtener comprimidos (revestidos). En este caso se puede lograr una liberación particularmente buena del principio activo usando el extracto seco de acuerdo con la invención. Típicamente, esto se demostrará de acuerdo con el procedimiento 2.9.3.5 de la Farmacopea Europea, 5ª edición, "Prüfung der Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen". Un pre-requisito para una buena eficacia es una buena liberación del principio activo a partir de la forma de administración.

Se pueden obtener las soluciones de extracto de *Pelargonium sidoides* y/o *reniforme* (por ejemplo: soluciones del extracto inicial) que se deben usar en el procedimiento para preparar los extractos secos de acuerdo con la invención, por ejemplo, primero extrayendo las raíces secas y trituradas de *Pelargonium sidoides* y/o *Pelargonium reniforme* con agua y uno o más disolventes acuoso-alcohólicos o uno o más disolventes acuoso-cetónicos (por ejemplo, acuoso-acetónico) por vía convencional, por ejemplo a temperaturas de 10 a 100 °C. El residuo del fármaco dado el caso se prensa ligeramente y el extracto crudo se filtra dado el caso. Preferentemente se usan mezclas de agua y un alcohol monohidroxílico C₁-C₃, seleccionado de metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol, para preparar la solución del extracto inicial.

La porción de agua del disolvente acuoso-alcohólico o acuoso-cetónico es preferentemente de al menos 50 % en peso y preferentemente como máximo 95 % en peso. Es preferible preparar el extracto líquido por percolación con un disolvente acuoso-etanólico, opcionalmente después de macerar previamente con un disolvente acuoso-etanólico de acuerdo con el documento EP 1 429 795. También se describen otras soluciones de extracto adecuadas por ejemplo en el documento DE 102004063910, especialmente en el párrafo [0017] y ejemplos 3 y 4. El contenido de la divulgación de las dos últimas publicaciones mencionadas está expresamente comprendido en el presente documento por referencia, con respecto a la preparación de las soluciones de extractos. Después de esto, se disuelve un vehículo sólido en el extracto líquido así obtenido. Como alternativa, se pueden usar diversos vehículos sólidos. La proporción de masa de vehículo o vehículos al residuo seco (determinado de acuerdo con la Farmacopea Europea, 5ª edición, mediante 3 h de secado a 100 - 105 °C) de la solución del extracto es de 1:4 hasta 9:1, preferentemente de 1:1 hasta 6:1, especialmente de 2:1 hasta 5:1. Se concentra y seca la solución por aplicación de los procedimientos habituales, por ejemplo a una presión de 0,10 kPa (0,001 bar) a presión atmosférica y a una temperatura de 20 a 100 °C. Como alternativa, el o los vehículos pueden añadirse durante la concentración.

Los vehículos adecuados son los monosacáridos fructosa, galactosa, glucosa, xilosa y/o los oligosacáridos α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, hidroxipropilbetadex, lactosa, lactulosa, maltosa, rafinosa, sacarosa, trehalosa y/o los polisacáridos quitosano, clorhidrato de quitosano, dextrano, dextrina, guargalactomanano, goma arábica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, inulina, maltodextrina, metilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, polidextrosa y/o los alcoholes de azúcar eritritol, isomalt, lactitol, maltitol, manitol, sorbitol y xilitol. También son objeto de la invención los extractos secos de *Pelargonium sidoides* y/o *reniforme* que se pueden obtener según el procedimiento de acuerdo con la invención, así como medicamentos y alimentos que contienen estos extractos secos y otros componentes admisibles para medicamentos o alimentos.

Por alimentos se ha de entender en este caso particularmente alimentos dietéticos, complementos alimenticios así como alimentos para nutrición enteral ("medical food"), alimentos naturales ("health food") y suplementos

alimenticios ("dietary supplements").

Además se describen preparaciones que contienen dichos extractos secos, dado el caso en combinación con otras sustancias, tales como por ejemplo principios activos y/o coadyuvantes.

5 Estas preparaciones pueden ser por ejemplo productos médicos, productos cosméticos o productos de consumo. Los extractos secos de acuerdo con la invención pueden ser procesados junto con los coadyuvantes habituales para obtener preparaciones sólidas tales como polvos, granulados, pellas, comprimidos, cápsulas o comprimidos revestidos. Como coadyuvantes pueden usarse cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes y, dado el caso, agentes saborizantes y aromatizantes y agentes de revestimiento para comprimidos revestidos. Como coadyuvantes para la preparación de cápsulas blandas pueden usarse aceites y grasas como masas de relleno, la cubierta de las cápsulas blandas puede ser por ejemplo de gelatina. Los extractos secos de acuerdo con la invención pueden ser procesados junto con los coadyuvantes habituales para obtener preparaciones líquidas, tales como soluciones, pulverizaciones, emulsiones y suspensiones. Los disolventes, solubilizantes, estabilizadores así como agentes saborizantes y aromatizantes habituales pueden usarse como coadyuvantes. La dosificación se realiza a este respecto de tal manera que se suministra una cantidad del extracto seco por día que corresponde a de 2 hasta 1000 mg, preferentemente de 5 a 400 mg y de forma especialmente preferente de 10 a 200 mg del residuo seco del extracto líquido usado para la preparación.

Ejemplos

Se usaron los siguientes disolventes A y B en los ejemplos comparativos 1 a 8 y los ejemplos 9 a 14:

Disolvente A:

20 Etanol 96 % en volumen 10 partes en masa
Glicerol 85 % en peso 20 partes en masa
Agua 70 partes en masa

Disolvente B:

25 Glicerol 85 % en peso 10 partes en masa
Xilitol 10 partes en masa
Agua 80 partes en masa

Ejemplos Comparativos 1 a 8:

30 Se mezclaron 28 kg de etanol (35 % en peso) con 14 kg de raíz molida de *Pelargonium sidoides* y se almacenaron a temperatura ambiente durante 20 h. Después, se percoló la mezcla con 112 kg de etanol (6 % en peso) durante 10 h y luego se filtró. El residuo seco del filtrado fue de 1,78 % en peso.

50 kg de este extracto líquido se secaron a 50 °C usando vacío (hasta 1,80 kPa (18 mbar)).

35 Respectivamente 1 g de extracto seco obtenido se mezcló con 100 ml del disolvente A o B, dado el caso después de un mezclado intenso con 4,55 g de un vehículo en un mortero.

Ejemplo comparativo n.º	1	2	3	4	5	6	7	8
Extracto seco	1,00 g	1,00 g	1,00 g	1,00 g	1,00 g	1,00 g	1,00 g	1,00 g
Manitol	---	---	4,55 g	4,55 g	---	---	---	---
Sacarosa	---	---	---	---	4,55 g	4,55 g	---	---
Maltodextrina	---	---	---	---	---	---	4,55 g	4,55 g
Opalescencia del sobrenadante [NTU]	1,5	6,5	1,84	3,8	1,8	4,2	14	155
Disolvente	A	B	A	B	A	B	A	B
Sedimento	+	+	+	+	+	+	+	+

El extracto seco no fue completamente soluble. Todas las soluciones mostraron un sedimento.

Ejemplos 9 a 10 (ejemplos de acuerdo con la invención):

40 Se mezclaron 28 kg de etanol (35 % en peso) con 14 kg de raíz molida de *Pelargonium sidoides* y se almacenaron a temperatura ambiente durante 20 h. Después, se percoló la mezcla con 112 kg de etanol (6 % en peso) durante 10 h y luego se filtró. El residuo seco del filtrado fue de 1,78 % en peso.

Se disolvieron 1,25 kg de manitol en 15,4 kg de este extracto líquido. La solución se secó a 50 °C usando vacío (hasta 1,80 kPa (18 mbar)).

Respectivamente 5,55 g del extracto seco obtenido (correspondientes a 1 g de la porción original y 4,55 de manitol) se mezclaron con 100 ml del disolvente A o B.

Ejemplo n.º	9	10
Extracto seco con manitol	5,55 g	5,55 g
Opalescencia de la solución (NTU)	3,2	2,6
Disolvente	A	B
Sedimento	-	-

5

El extracto seco se disolvió por completo. No mostró sedimento ninguna de las dos soluciones.

Ejemplos 11 a 12 (ejemplos de acuerdo con la invención):

10 Se mezclaron 28 kg de etanol (35 % en peso) con 14 kg de raíz molida de *Pelargonium sidoides* y se almacenaron a temperatura ambiente durante 20 h. Después, se percoló la mezcla con 112 kg de etanol (6 % en peso) durante 10 h y luego se filtró. El residuo seco del filtrado fue de 1,78 % en peso.

Se disolvieron 1,19 kg de sacarosa en 14,7 kg de este extracto líquido. La solución se secó a 50 °C usando vacío (hasta 1,80 kPa (18 mbar)).

Respectivamente 5,55 g del extracto seco obtenido (correspondientes a 1 g de la porción original y 4,55 de sacarosa) se mezclaron con 100 ml del disolvente A o B.

Ejemplo n.º	11	12
Extracto seco con sacarosa	5,55 g	5,55 g
Opalescencia de la solución (NTU)	4,2	2,0
Disolvente	A	B
Sedimento	-	-

15

El extracto seco se disolvió por completo. No mostró sedimento ninguna de las dos soluciones.

Ejemplos 13 a 14 (ejemplos de acuerdo con la invención):

20 Se mezclaron 28 kg de etanol (35 % en peso) con 14 kg de raíz molida de *Pelargonium sidoides* y se almacenaron a temperatura ambiente durante 20 h. Después, se percoló la mezcla con 112 kg de etanol (6 % en peso) durante 10 h y luego se filtró. El residuo seco del filtrado fue de 1,78 % en peso.

Se disolvieron 1,34 kg de maltodextrina en 16,5 kg de este extracto líquido. La solución se secó a 50 °C usando vacío (hasta 1,80 kPa (18 mbar)).

Respectivamente 5,55 g del extracto seco obtenido (correspondientes a 1 g de la porción original y 4,55 de maltodextrina) se mezclaron con 100 ml del disolvente A o B.

Ejemplo n.º	13	14
Extracto seco con maltodextrina	5,55 g	5,55 g
Opalescencia de la solución (NTU)	4,7	33
Disolvente	A	B
Sedimento	-	-

25

El extracto seco se disolvió por completo. No mostró sedimento ninguna de las dos soluciones.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar un extracto seco de *Pelargonium sidoides* y/o *Pelargonium reniforme* con solubilidad mejorada, en disolventes sobre todo acuosos y/o acuoso-alcohólicos, fisiológicamente compatibles, incluyendo mezclas de agua y polioles y, dado el caso, alcoholes, **caracterizado por** las siguientes etapas de procedimiento:
- 5 (a) preparación de una solución acuosa o acuoso-alcohólica o acuoso-cetónica de un extracto inicial de *Pelargonium sidoides* y/o *Pelargonium reniforme*, siendo el alcohol en la solución acuoso-alcohólica un alcohol monohidroxílico C₁-C₃, seleccionado de metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol,
- 10 (b) adición de un vehículo sólido o varios vehículos sólidos seleccionados, independientemente entre sí, del grupo compuesto por fructosa, galactosa, glucosa, xilosa, α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, γ-ciclodextrina, hidroxipropilbetadex, lactosa, lactulosa, maltosa, rafinosa, sacarosa, trehalosa, quitosano, clorhidrato de quitosano, dextrano, dextrina, guargalactomanano, goma arábiga, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, inulina, maltodextrina, metilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, polidextrosa, eritritol, isomalt, lactitol, maltitol, manitol, sorbitol y xilitol, siendo la proporción de masa del vehículo al residuo seco de la solución del extracto inicial de 1:4 a 9:1, y
- 15 (c) concentración y secado de la solución de extracto así obtenida para producir el extracto seco.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que para preparar la solución del extracto inicial se usan mezclas de agua-metanol, mezclas de agua-etanol, mezclas de agua-1-propanol, mezclas de agua-2-propanol o mezclas de agua-acetona.
3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, en el que para preparar la solución del extracto inicial se usan mezclas de agua-metanol, mezclas de agua-etanol, mezclas de agua-1-propanol, mezclas de agua-2-propanol o mezclas de agua-acetona, siendo la proporción de agua de las mezclas al menos del 50 % en peso.
- 20 4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 o 3, ascendiendo el porcentaje de agua de las mezclas usadas para preparar la solución del extracto inicial al 95 % en peso como máximo.
5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, ascendiendo la proporción de masa de vehículo al residuo seco de la solución del extracto inicial a de 1:1 hasta 6:1.
- 25 6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, ascendiendo la proporción de masa de vehículo al residuo seco de la solución del extracto inicial a de 2:1 hasta 5:1.
7. Extracto seco de *Pelargonium sidoides* y/o *Pelargonium reniforme* que puede obtenerse de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6.
- 30 8. Medicamento que contiene un extracto seco de acuerdo con la reivindicación 7 y otros componentes permitidos para medicamentos.
9. Alimento que contiene un extracto seco de acuerdo con la reivindicación 7 y otros componentes permitidos para alimentos.