



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 301 670**

51 Int. Cl.:
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02762383 .4**
86 Fecha de presentación : **22.07.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1411986**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2004**

54 Título: **Composición que comprende epigallocatequin galato.**

30 Prioridad: **30.07.2001 EP 01118246**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2008

73 Titular/es: **DSM IP Assets B.V.**
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL

72 Inventor/es: **Chen, Chyi-Cheng y**
Leuenberger, Bruno

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 301 670 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

Composición que comprende epigallocatequin galato.

5 El presente invento se refiere a una composición en forma de polvo y/o gránulos, que contiene como componentes principales (-)-epigallocatequin galato (en lo sucesivo: EGCG), junto con un polisacárido.

10 El EGCG es el compuesto mas interesante entre el grupo de polifenoles contenidos en las hojas de la planta de té verde *Camelia sinensis* debido a que exhibe un fuerte efecto antioxidante. Además, se ha demostrado que el EGCG tiene un efecto antimutagénico, un efecto antibacteriano y también un efecto beneficioso sobre el nivel de colesterol en sangre. El EGCG puede obtenerse con procedimientos descritos en, por ejemplo, la patente Europea nº 1 077 211 A2. El EGCG se produce normalmente en forma de polvo cristalino que tiene una fluidez muy pobre. El flujo de polvo pobre hace que el polvo cristalino sea de difícil empleo en la formulación de comprimidos y otras aplicaciones que requieren que el polvo tenga flujo libre.

15 Se ha encontrado ahora que una composición que contiene EGCG junto con polisacáridos puede obtenerse en forma de un polvo o de gránulos con fluidez mejorada.

20 Así pues, en un aspecto, el presente invento se refiere a una composición en forma de un polvo gránulos que comprende:

(a) (-)-epigallocatequin galato, y

(b) un polisacárido.

25 En otro aspecto el presente invento se refiere a un método para producir la composición del presente invento.

30 En todavía otro aspecto el invento se refiere al uso de polisacáridos, particularmente pectina, para mejorar la fluidez del polvo de EGCG.

Ejemplos de polisacáridos para uso en el presente invento son pectina, alginatos, almidón, derivados de celulosa tal como hidroxipropil metil celulosa y carboximetil celulosa, carragenina, agar, goma arábiga, goma de guar, goma de xantano y sus mezclas. El polisacárido preferido es pectina o alginato, mas preferida es la pectina.

35 La pectina es un polisacárido y se describe, por ejemplo en el libro titulado Industrial Gums, tercera edición, Academic Press, Inc., 1993, páginas 257 y siguientes. Las pectinas comerciales se producen generalmente a partir de corteza de cítrico o pulpa de manzana. Otras fuentes posibles son remolacha azucarera, girasol y mango. Las pectinas preferidas para utilizarse dentro del alcance del presente invento son pectinas de cítrico, que generalmente tienen un color mas claro que las pectinas de manzana y, por tanto, no imparten color significativo al producto granular.

40 El polisacárido se utiliza de preferencia en cantidades dentro de la gama de alrededor de 0,1% a alrededor de 5% en peso, basado en el peso total de la composición. En caso de utilizarse pectinas como el polisacárido, este se utiliza de preferencia en cantidades de alrededor de 0,1% a alrededor de 1% en peso, basado en el peso total de la composición. En caso de utilizarse almidón como el polisacárido, este se utiliza, de preferencia, en cantidades de alrededor de 0,1% a alrededor de 5% en peso, basado en el peso total de la composición.

45 La composición de este invento puede producirse con cualquier método de por sí conocido para la producción de polvos o gránulos. Se prefiere granulación de lecho fluidificado, granulación de alta cizalladura, extrusión, secado por pulverización y granulación en húmedo.

50 Para obtener la composición del presente invento mediante secado por pulverización es conveniente preparar una suspensión acuosa de todos los componentes. La suspensión tiene de preferencia un contenido sólido de alrededor de 10 a 70% en peso, y de preferencia alrededor de 25 a 50% en peso. La suspensión se seca luego por pulverización en forma de por sí conocida.

55 Para obtener la composición del presente invento mediante granulación de lecho fluidificado es conveniente utilizar un aparato de granulación de lecho fluidificado que comprende un dispositivo de secado de lecho fluidificado equipado con medios de pulverización. De preferencia el EGCG forma el lecho fluidificado, fluidificándose el hecho fluidificado mediante aire o un gas inerte, por ejemplo nitrógeno. El polisacárido o polisacáridos se disuelven en una cantidad apropiada de agua y se rocían en forma de una nebulización sobre las partículas fluidificadas de modo que las operaciones de granulación y secado se lleven a cabo en una sola etapa. Alternativamente el polisacárido o polisacáridos se mezclan con EGCG y el lecho fluidificado se fluidifica mediante aire o un gas inerte, por ejemplo nitrógeno. Una cantidad apropiada de agua se rocía en forma de una nebulización sobre las partículas fluidificadas de modo que las operaciones de granulación y secado se realicen en una sola etapa. El proceso de granulación se prosigue hasta que se obtiene el gránulo o polvo deseado. Al final del proceso de granulación los gránulos pueden tamizarse para fraccionar los gránulos respecto al tamaño. Si bien el tamaño de partícula no es muy crítico para el invento por fines prácticos se encuentra, de preferencia dentro de 50 y 2000 micras, mas preferentemente entre 100 y 1000 micras.

ES 2 301 670 T3

La composición así obtenida puede procesarse luego dependiendo del uso previsto del EGCG o aplicaciones deseadas. Por ejemplo la composición puede comprimirse para formar comprimidos con métodos y maquinaria de formación de comprimidos convencionales. Opcionalmente el polvo o los gránulos puede mezclarse con un lubricante o una mezcla de lubricantes y luego comprimirse en comprimidos. en caso de utilizarse lubricante adicional este se elige, de preferencia, del grupo de ácido esteárico o de la sal de magnesio o calcio respectivo, o gliceril behenato 45 (Compritol 888 ATO), de preferencia en una cantidad de alrededor de 0,5 a 4% en peso, calculado sobre el peso total de la composición. Por otra parte la composición puede mezclarse con excipientes. Ejemplos para excipientes son sucrosa dextrinizada (azúcar Di Pac), celulosa microcristalina o almidón.

La ilustración del invento se amplía por medio de los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

Puede utilizarse polvo de EGCG como se obtiene con el procedimiento descrito en EP 1 077 211 A2. Se prepara una solución de pectina disolviendo 27,3 g de pectina (Pectina USP, conteniendo de humedad del 8,4%, Danisco Ingredients, Dinamarca) en 1000 g de agua. Se dispone el polvo de EGCG en un granulador de lecho fluidificado Glatt (Model Uniglatt, Glatt GmbH, Alemania) y se rocía con una fina nebulización de solución de pectina. Las condiciones de granulación son apropiadamente como sigue:

Polvo de EGCG: 594 g

Solución de pectina: 246,6 g

Ratio de pulverización de solución de pectina: 6,7 g/minuto

Temperatura de aire de entrada: 80°C

Temperatura de salida de aire: 40°C

Los gránulos que abandonan el aparato tendrán un contenido de humedad de alrededor de 0,2% en peso, basado en el peso del gránulo.

Ejemplo 2

Se preparó una solución de pectina disolviendo 5,82 g de pectina (Pectina USP/100, conteniendo de humedad del 8,96%, CP Kelco, Dinamarca) en 174,2 g de agua. El polvo de EGCG se dispuso en un granulador de lecho fluidificado Glatt (Model Uniglatt, Glatt GmbH, Alemania) y se rocía con una fina nebulización de solución de pectina. Las condiciones de granulación son apropiadamente como sigue:

Polvo de EGCG: 445,5 g

Solución de pectina: 150 g

Ratio de pulverización de solución de pectina: 6,7 g/minuto

Temperatura de aire de entrada: 80°C

Temperatura de salida de aire: 40°C

Al final de la granulación se secó el gránulo durante unos 5 minutos hasta un contenido de humedad de alrededor de 0,2% en peso, basado en el peso del gránulo. El análisis del tamiz dió la distribución del tamaño de partícula siguiente.

Tamaño de Partícula micras	>850	>800	>600	>425	>250	>160	>125	>125
% en peso	1	0	6	15	26	28	9	13

El EGCG granulado se comparó con polvo de EGCG (el material de partida para granulación) respecto de la fluidez utilizando la prueba Agway. En esta prueba la fluidez se determina disponiendo 100 gramos de los gránulos

ES 2 301 670 T3

en un embudo de vidrio con una abertura de 11-mm, que se selló temporalmente. La medición se inició liberando el sello. La fluidez se determina como el tiempo en el que polvo en total fluye a través del embudo en segundos por 100 g de granulado.

- 5 El tiempo para que una muestra de 100 g del producto obtenido fluya a través de un embudo Agway de 11 mm de abertura fue de 9,2 segundos. El polvo de EGCG no fluyó mientras que el EGCG granulado mostró una fluidez aceptable para uso en la formación de comprimidos y propiedades de manipulación mejoradas en varias aplicaciones de alimentación y bebidas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición en forma de un polvo o gránulos que comprende:

- a) (-)-epigallocatequin galato, y
- b) un polisacárido.

2. Una composición, de conformidad con la reivindicación 1, en donde el polisacárido es pectina o alginato.

3. Una composición, de conformidad con la reivindicación 1, en donde el polisacárido es pectina.

4. Una composición, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el polisacárido está presente en cantidades dentro de la gama de alrededor de 0,1% a alrededor de 5% en peso, basado en el peso total de la composición.

5. Una composición, de conformidad con la reivindicación 3, en donde la pectina está presente en cantidades dentro de alrededor de 0,1% a alrededor de 1% en peso, basado en el peso total de la composición.

6. Un procedimiento para la preparación de una composición, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende preparar una suspensión acuosa de todos los componentes, de preferencia con un contenido sólido de alrededor de 10 a 70% en peso, y de preferencia de alrededor de 25 a 50% en peso y secar por pulverización la suspensión en forma de por sí conocida.

7. Un procedimiento para la preparación de una composición, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende formar un lecho fluidificado de (-)-epigallocatequin galato, con o sin polisacárido, dentro de un dispositivo de secado de lecho fluidificado equipado con medios de pulverización, fluidificándose dicho lecho fluidificado mediante aire o un gas inerte, y pulverizando una solución acuosa de un polisacárido o solo con agua en forma de una nebulización atomizada sobre las partículas fluidificadas hasta que se obtiene el gránulo o polvo deseado.

8. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 7, en donde el polisacárido es pectina o alginato.

9. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 7, en donde el polisacárido es pectina.

10. El uso de un polisacárido para mejorar la fluidez de polvo de EGCG.

11. El uso de pectina para mejorar la fluidez de polvo de EGCG.