



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 25 560 T2** 2009.04.02

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 411 986 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 25 560.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP02/08127**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 762 383.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/011339**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.07.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **13.02.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.04.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **12.03.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.04.2009**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 47/36** (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
01118246 30.07.2001 EP

(73) Patentinhaber:
DSM IP Assets B.V., Heerlen, NL

(74) Vertreter:
Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR**

(72) Erfinder:
**CHEN, Chyi-Cheng, CH-4102 Binningen, CH;
LEUENBERGER, Bruno, CH-4123 Allschwil, CH**

(54) Bezeichnung: **ZUSAMMENSETZUNG ENTHALTEND EPIGALLOCATECHIN-GALLAT**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Zusammensetzung in Form eines Pulvers und/oder von Körnchen, die als Hauptkomponenten (–)-Epigallocatechingallat (nachstehend: EGCG) zusammen mit einem Polysaccharid enthalten.

[0002] EGCG ist die interessanteste Verbindung unter der Gruppe von Polyphenolen, die in den Blättern der Grünteepflanze *Camellia sinensis* enthalten sind, da sie eine starke Antioxidationsmittelwirkung zeigen. Außerdem wurde gezeigt, daß EGCG eine antimutagene Wirkung, eine antibakterielle Wirkung und ebenso eine heilsame Wirkung auf den Cholesterinspiegel im Blut aufweist. EGCG kann durch Verfahrensweisen, die z. B. in der europäischen Patentanmeldung Nr. 1 077 211 A2 beschrieben sind, erhalten werden. EGCG wird normalerweise in kristalliner Pulverform, das eine sehr schlechte Fließfähigkeit hat, hergestellt. Der schlechte Pulverfluß macht das kristalline Pulver zur Verwendung in der Tablettenformulierung und anderen Anwendungen, die ein fließfähiges Pulver erfordern, schwierig.

[0003] Es wurde nun herausgefunden, daß eine Zusammensetzung, die EGCG zusammen mit Polysacchariden enthält, in Form eines Pulvers oder von Körnchen mit verbesserter Fließfähigkeit erhalten werden kann.

[0004] Daher bezieht sich die vorliegende Erfindung in einem Aspekt auf eine Zusammensetzung in Form eines Pulvers oder von Körnchen, umfassend:

- a) (–)-Epigallocatechingallat und
- b) ein Polysaccharid.

[0005] In einem weiteren Aspekt bezieht sich die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung.

[0006] In einem noch anderen Aspekt ist die Erfindung auf die Verwendung von Polysacchariden, insbesondere Pectin, zum Verbessern der Fließfähigkeit des EGCG-Pulvers gerichtet.

[0007] Beispiele von Polysacchariden zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung sind Pectin, Alginate, Stärke, Cellulosederivate, wie Hydroxypropylmethylcellulose und Carboxymethylcellulose, Carrageenan, Agar, Gummi arabicum, Guar gummi, Xanthan gummi und Gemische davon. Das bevorzugte Polysaccharid ist Pectin oder Alginat, am stärksten bevorzugt ist Pectin.

[0008] Pectin ist ein Polysaccharid und beispielsweise in dem Buch mit dem Titel *Industrial Gums*, 3. Auflage, Academic Press, Inc., 1993, Seiten 257ff beschrieben. Kommerzielle Pectin werden im allgemeinen entweder aus Zitronenschale oder Apfelfruchtmasse hergestellt. Andere mögliche Quellen sind Zuckerrübe, Sonnenblume und Mango. Bevorzugte Pectin, die innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung verwendet werden sollen, sind Zitruspectine, die im allgemeinen eine hellere Farbe als Apfelpectine aufweisen, und daher dem Körnchenprodukt nicht signifikant Farbe verleihen.

[0009] Das Polysaccharid wird bevorzugt in Mengen innerhalb des Bereiches von etwa 0,1 Gew.-% bis etwa 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, verwendet. Wenn Pectin als Polysaccharid verwendet wird, wird es bevorzugt in Mengen von etwa 0,1 Gew.-% bis etwa 1 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, verwendet. Wenn Alginat als Polysaccharid verwendet wird, wird es bevorzugt in Mengen von etwa 0,1 Gew.-% bis etwa 1 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, verwendet. Wenn Stärke als Polysaccharid verwendet wird, wird sie bevorzugt in Mengen von etwa 0,1 Gew.-% bis etwa 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, verwendet.

[0010] Die Zusammensetzung dieser Erfindung kann durch jedes an sich für die Herstellung von Pulvern oder Körnchen bekannte Verfahren hergestellt werden. Bevorzugt sind Fließbettgranulation, Hochschergranulation, Extrusion, Sprühtrocknen und Naßgranulation.

[0011] Für den Erhalt der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung durch Sprühtrocknen ist es günstig, eine wässrige Aufschlämmung aller Komponenten herzustellen. Die Aufschlämmung weist bevorzugt einen Feststoffgehalt von etwa 10 bis 70 Gew.-% und bevorzugt etwa 25 bis 50 Gew.-% auf. Die Aufschlämmung wird dann in einer an sich bekannten Weise sprühtrocknet.

[0012] Für den Erhalt der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung durch Fließbettgranulation ist es günstig, eine bekannte Fließbettgranulationsvorrichtung zu verwenden, die eine Fließbetttrocknungsvorrich-

tung umfaßt, welche mit Sprühmitteln ausgestattet ist. Bevorzugt bildet das EGCG das Fließbett, wobei das Fließbett durch Luft oder Inertgas, z. B. Stickstoff, fluidisiert wird. Das Polysaccharid oder die Polysaccharide wird/werden in einer entsprechenden Menge an Wasser gelöst und in Form eines Sprühnebels auf die fluidisierten Teilchen in einer solchen Weise gesprüht, daß der Granulier- und Trocknungsvorgang in einem einzelnen Schritt erreicht wird. Alternativ wird das Polysaccharid oder werden die Polysaccharide mit EGCG gemischt und das Fließbett durch Luft oder ein Inertgas, z. B. Stickstoff, fluidisiert. Eine entsprechende Menge an Wasser wird in Form eines Sprühnebels auf die fluidisierten Teilchen in einer solchen Weise gesprüht, daß der Granulier- und Trocknungsvorgang in einem einzelnen Schritt erreicht wird. Das Granulierungsverfahren wird fortgesetzt, bis das gewünschte Körnchen oder Pulver erhalten wird. Am Ende des Granulierungsverfahrens können die Körnchen gesiebt werden, um die Körnchen auf die Größe zu fraktionieren. Während die Teilchengröße für die Erfindung beinahe nicht kritisch ist, liegt sie für praktische Zwecke bevorzugt innerhalb von 50 bis 2000 µm, stärker bevorzugt zwischen 100 und 1000 µm.

[0013] Die so erhaltene Zusammensetzung kann in Abhängigkeit der beabsichtigten Verwendung des EGCG oder der gewünschten Anwendungen weiter verarbeitet werden. Beispielsweise kann die Zusammensetzung zu Tabletten mit konventionellen Tablettierverfahren und konventioneller Maschinerie gepreßt werden. Gegebenenfalls kann das Pulver oder können die Körnchen ferner mit einem Schmiermittel oder einem Gemisch aus Schmiermitteln gemischt und dann zu Tabletten gepreßt werden. Wenn zusätzliches Schmiermittel verwendet wird, wird es bevorzugt aus der Gruppe von Stearinsäure oder dem Magnesium- oder Calciumsalz davon oder Glycerylbehenat 45 (Compritol 888 ATO), bevorzugt in einer Menge von etwa 0,5 bis 4 Gew.-% ausgewählt, berechnet auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung. Oder die Zusammensetzung kann mit Hilfsmitteln gemischt werden. Beispiele für Hilfsmittel sind dextrinierte Saccharose (DiPac-Zucker), mikrokristalline Cellulose oder Stärke.

[0014] Die Erfindung wird weiter durch die folgenden Beispiele dargestellt.

Beispiel 1

[0015] EGCG-Pulver, wie durch die Verfahren, offenbart in EP 1 077 211 A2, erhalten, kann verwendet werden. Eine Pectinlösung wurde durch Auflösung von 27,3 g Pectin (Pectin USP, 8,4% Feuchtigkeitsgehalt, Danisco Ingredients, Dänemark) in 1000 g Wasser hergestellt. EGCG-Pulver wurde in einen Glatt-Fließbett-Granulator (Model Uniglatt, Glatt GmbH, Deutschland) gegeben und mit einem feinen Nebel der Pectinlösung besprüht. Die Granulationsbedingungen waren geeigneterweise wie folgt:

EGCG-Pulver: 594 g

Pectinlösung: 246,6 g

Pectinlösungssprührate: 6,7 g/Minute

Zulufttemperatur: 80°C

Ablufttemperatur: 40°C

[0016] Die Körnchen, die aus der Vorrichtung austraten, hatten einen Feuchtigkeitsgehalt von etwa 0,2 Gew.-%, bezogen auf das Körnchengewicht.

Beispiel 2

[0017] Eine Pectinlösung wurde durch Auflösen von 5,82 g Pectin (Pectin USP/100, 8,96% Feuchtigkeitsgehalt, CP Kelco, Dänemark) in 174,2 g Wasser hergestellt. EGCG-Pulver wurde in einen Glatt-Fließbett-Granulator (Model Uniglatt, Glatt GmbH, Deutschland) gegeben und mit einem feinen Nebel der Pectinlösung besprüht. Die Granulationsbedingungen waren geeigneterweise wie folgt:

EGCG-Pulver: 445,5 g

Pectinlösung: 150 g

Pectinlösungssprührate: 6,7 g/Minute

Zulufttemperatur: 80°C

Ablufttemperatur: 40°C

[0018] Am Ende der Granulation wurde das Körnchen für etwa 5 Minuten auf einen Feuchtigkeitsgehalt von etwa 0,2 Gew.-%, bezogen auf das Körnchengewicht, getrocknet. Die Siebanalyse ergab die folgende Teilchengrößenverteilung.

Teilchengröße µm	> 850	> 800	> 600	> 425	> 250	> 160	> 125	< 125
Gew.-%	1	0	6	15	26	28	9	13

[0019] Granuliertes EGCG wurde mit EGCG-Pulver (das Ausgangsmaterial für die Granulation) hinsichtlich der Pulverfließfähigkeit unter Verwendung des Agway-Tests verglichen. In diesem Test wurde die Fließfähigkeit durch Geben von 100 g der Körnchen in einen Glastrichter mit einer Öffnung von 11 mm, die zeitweilig verschlossen wurde, bestimmt. Die Messung wurde durch Lösen der Versiegelung begonnen. Die Fließfähigkeit wurde zu dem Zeitpunkt, wo das gesamte Pulver durch den Trichter floß, in Sekunden pro 100 g Körnchen bestimmt.

[0020] Die Zeit für eine 100-g-Probe des erhaltenen Produktes, das durch einen Agway-Trichter mit einer Öffnung von 11 mm floß, betrug 9,2 Sekunden. EGCG-Pulver floß nicht, wohingegen granuliertes EGCG eine akzeptable Fließfähigkeit zur Verwendung beim Tablettieren und verbesserte Handhabungseigenschaften in verschiedenen Nahrungsmittel- und Getränkeanwendungen zeigte.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung in Form eines Pulvers oder von Körnchen, umfassend:
 - a) (–)-Epigallocatechingallat und
 - b) ein Polysaccharid.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Polysaccharid Pectin oder Alginat ist.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Polysaccharid Pectin ist.
4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Polysaccharid in Mengen innerhalb des Bereiches von etwa 0,1 bis etwa 5 Gew.-% vorliegt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 3, wobei das Pectin in Mengen zwischen etwa 0,1 und etwa 1 Gew.-% vorliegt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.
6. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, umfassend das Herstellen einer wässrigen Aufschlämmung aller Komponenten, bevorzugt mit einem Feststoffgehalt von etwa 10 bis 70 Gew.-% und bevorzugt etwa 25 bis 50 Gew.-%, und das Sprühtrocknen der Aufschlämmung in einer an sich bekannten Weise.
7. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, umfassend das Bilden eines Fließbettes aus (–)-Epigallocatechingallat mit oder ohne Polysaccharid innerhalb einer Fließbett-trocknungsvorrichtung, ausgestattet mit Sprühmitteln, wobei das Fließbett durch Luft oder ein inertes Gas fluidisiert wird, und das Sprühen einer wässrigen Lösung eines Polysaccharids oder nur Wasser in Form eines Sprühnebels auf die fluidisierten Teilchen, bis das gewünschte Körnchen oder Pulver erhalten wird.
8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei das Polysaccharid Pectin oder Alginat ist.
9. Verfahren nach Anspruch 7, wobei das Polysaccharid Pectin ist.
10. Verwendung eines Polysaccharids zum Verbessern der Fließfähigkeit von EGCG-Pulver.
11. Verwendung von Pectin zum Verbessern der Fließfähigkeit von EGCG-Pulver.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen