



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 287 403**

(51) Int. Cl.:

A61K 36/16 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03027833 .7**

(86) Fecha de presentación : **04.12.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1537874**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **08.06.2005**

(54) Título: **Método para la producción de extractos de ginkgo biloba.**

(73) Titular/es: **Cognis IP Management GmbH**
Henkelstrasse 67
40589 Düsseldorf, DE

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

(72) Inventor/es: **Rull Prous, Santiago;**
Alaoui Ismaili, Smail;
Forner, Pedro y
Fabry, Bernd

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 287 403 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

Método para la producción de extractos de ginkgo biloba.

5 Campo de la invención

La invención se encuentra en el campo de los extractos botánicos y se refiere a un método para la producción de extractos de ginkgo con pureza mejorada.

10 Estado de la técnica

El árbol ginkgo se había denominado ya por Darwin de manera entusiasta como un fósil viviente porque todas sus propiedades parecían enlazarse con la longevidad. Desde hace siglos en China y Japón se plantan y se cultivan ginkgos en los jardines de los templos; de otra manera, estas especies habrían muerto con certeza desde hace tiempo. 15 También desde hace tiempo los extractos de hojas de ginkgo se usan en la medicina tradicional de Asia. En China, por ejemplo, se usa el tal llamado te “Baig uo-y e” para combatir enfermedades tan diversas como las afecciones de las vías respiratorias, tenuidad del oído, presión arterial alta, pérdida de memoria, angina pectoris, erupción cutánea y dolores de estómago. La medicina occidental reconoció la potencia curativa de los ingredientes de ginkgo sólo en los años 50s. Schwabe analizó por primera vez la composición y determinó la actividad de las sustancias encontradas. 20 También él fue el primero en comercializar un extracto de ginkgo al 1% en peso bajo la denominación Tebonin. Los productos actuales presentan una dilución de 1 : 50 y se conocen por las marcas comerciales Kaveri, Tanakan, Rökan o Ginkgold. Los ingredientes activos del ginkgo son ante todo glicósidos de flavonoide (“Ginkgoflavonoides” o flavonoides de ginkgo), que comprenden, entre otros (Iso) quercitina, kaempferol, kaempferol-3-ramnósido, isoramnetina, luteolina, luteolinglicósido, sitosterolglícido así como terpenolactonas hexacíclicas, que se denominan ginkgolídos o bilobalídos. 25

En la literatura también se ha descrito muchas veces la producción de extractos de ginkgo. El objeto de la EP 0360556 B1 (Indena) es ejemplarmente la extracción de las hojas con una mezcla de solventes de un aromático y un alcohol inferior. En la publicación EP 0431536 B1 (Schwabe) se describe un método de varias etapas, según el cual se realiza extracción en serie con acetona o alcoholes inferiores, metiletiletona, butanol o pentanol y finalmente alcanos o cicloalcanos. Otros métodos se describen, por ejemplo, en US 5,885,582 (Montana) o ES 2036951 B1 (Euromed). Usualmente después de la extracción se lleva a cabo la separación y concentración de los compuestos valiosos mediante una purificación cromatográfica. Esto presupone sin embargo que para poder procesar económicamente y proporcionar productos con contenidos de sustancia activa de al menos 20% en peso, el material de partida tenga más de 1% en peso de compuesto activo. 35

Sin embargo, en los últimos años se debe observar que las materias primas de ginkgo disponibles en el mercado presentan cantidades de compuesto activo cada vez menores. En la actualidad, el contenido promedio de compuesto activo es máximo de 0,85% en peso, decididamente muy poco para producir con métodos cromatográficos extractos que cumplan especificaciones en un gasto económico representativo. La tarea de la presente invención ha consistido, por lo tanto, en suministrar un nuevo método para la producción de extractos del ginkgo biloba a partir de materias primas con un contenido de compuesto activo (ginkgo- flavonglucósidos, ginkgosídos, bilobalídos) de menos de 1% en peso de producto final con contenido de al menos 20, preferiblemente al menos 24% en peso. 40

45 Descripción de la invención

El objeto de la invención es un método para la producción de extractos de ginkgo biloba con un contenido total de ginkgo-flavonglucósidos, ginkgolídos y bilobalídos de al menos 20% en peso a partir de materias primas con un contenido de ginkgo-flavonglucósidos con respecto al peso seco de menos de 1% en peso, el cual se caracteriza porque se someten las sustancias de partida primero a una extracción con acetona acuosa y luego a una extracción líquida de varias etapas con (a) alcoholes alifáticos de C₄-C₆ y/o hidrocarburos alifáticos de C₅-C₁₀ y (b) solventes acuosos. 50

Sorprendentemente se encontró que la combinación de extracción con solventes y de extracción líquido/líquido de varias etapas usando los solventes mencionados también a partir de materias primas pobres en compuestos activos finalmente conduce a un extracto que presenta un contenido de sustancia activa claramente por encima de 20% en peso. 55

Realización del proceso

Un elemento esencial del proceso de la invención consiste en el uso de solventes seleccionados para la extracción líquido/líquido de varias etapas, a saber agua o lejía alcalina acuosa u otro solvente orgánico del tipo de los alcoholes alifáticos de C₄-C₆ y/o de los hidrocarburos alifáticos de C₅-C₁₀. 60

En una forma preferida de realización de la invención se efectúa la preparación de los extractos

(a) haciendo extracción de las hojas de ginkgo biloba con acetona acuosa y obteniendo una fase orgánica I,

ES 2 287 403 T3

- (b) ajustando la fase orgánica I a un pH de 5 hasta 6, sometiendo a una primera extracción líquido-líquido con alcohol alifático de C4-C6 y obteniendo en este caso la fase orgánica II,
- 5 (c) sometiendo la fase orgánica II a una segunda extracción líquido-líquido con agua y obteniendo así la fase orgánica III,
- (d) sometiendo la fase orgánica III a una tercera extracción líquido-líquido con lejía alcalina acuosa diluida (pH = 7,5 bis 8,5) y obteniendo así la fase acuosa IV,
- 10 (e) sometiendo la fase acuosa IV a una cuarta extracción final líquido-líquido con un hidrocarburo alifático de C₅-C₁₀ y obteniendo así la fase acuosa V, y al final
- 15 (f) procesando y secando la fase acuosa V de una manera ya conocida por sí.

Extracción

La producción de los extractos de la primera etapa se realizan de manera conocida, es decir mediante extracción acuosa-orgánica de las plantas o de las partes de la planta. Son adecuado todos los métodos convencionales de extracción como, por ejemplo, maceración, re-maceración, digestión, maceración de movimiento, extracción con remolino, extracción con ultrasonido, extracción por contraflujo, percolación, re-percolación, evacolación (extracción mediante presión disminuida), diacolation o extracción sólido-líquido con reflujo continuo. Para uso a escala industrial es ventajoso el método de percolación. En calidad de material de partida se parte preferiblemente de hojas de ginkgo que pueden desmenuzarse mecánicamente antes de la extracción. En este caso son adecuados todos los métodos de desmenuzamiento conocidos por el técnico en la materia, mencionándose a manera de ejemplo la molienda de congelado. En calidad de solvente para la realización de las extracciones se emplea acetona acuosa y la mezcla puede contener 35 hasta 60% en peso del solvente orgánico. La extracción se realiza por lo general a 25 hasta 100°C, preferiblemente a 50 hasta 70°C. En una forma preferida de realización se realiza la extracción bajo una atmósfera de gas inerte para evitar la oxidación del compuesto activo del extracto. Esto es de particular importancia en extracciones a temperaturas por encima de 40°C. Los tiempos de extracción se ajustan por parte del técnico en la materia en dependencia del material de partida, del método de extracción, de la temperatura de extracción, de la proporción entre el solvente y la materia prima, entre otros. Después de la extracción, los extractos crudos obtenidos pueden someterse opcionalmente a otros pasos como, por ejemplo, purificación, concentración y/o decoloración. Si se desea, los extractos preparados de esa manera pueden, por ejemplo, someterse a una separación selectiva de ingredientes individuales indeseados. La extracción puede efectuarse hasta un grado cualquiera de extracción pero se lleva a cabo habitualmente hasta el agotamiento. A continuación de la extracción los extractos se concentran hasta que quede máximo un 5% en peso de solvente, se filtran los componentes insolubles y se repone con 10 hasta 15% en peso. El producto resultante se denomina "fase orgánica I".

40 Extracción líquido-líquido

La fase orgánica I es la sustancia de partida para la siguiente extracción de varias etapas, líquido-líquido, la cual se lleva a cabo a al menos 25°C, y la temperatura se limita hacia arriba por el punto de ebullición del correspondiente solvente utilizado. La primera etapa de la extracción líquido-líquido se realiza con un alcohol inferior alifático y el n-butanol ha probado ser particularmente adecuado. Se recomienda antes ajustar el pH de la fase orgánica I en un rango entre 4,5 hasta 7 mediante la adición de lejía alcalina diluida. El producto a obtener en esta etapa es la fase orgánica II, la cual se usa en la siguiente extracción, mientras que la fase acuosa puede desechar. La segunda extracción se efectúa con agua obteniéndose de nuevo una fase valiosa III como también una fase de desecho acuosa. La fase orgánica se extrae luego en la tercera etapa con lejía alcalina acuosa diluida, aunque encontrándose esta vez las sustancias valiosas en la fase acuosa IV mientras que la fase orgánica de desecho puede eliminarse. La fase acuosa se ajusta finalmente mediante adición de ácido mineral diluido a un pH = 3,5 hasta 5,5, se evapora hasta un residuo seco de 10 hasta 30% en peso, se libera de componentes insolubles mediante filtración y luego se conduce a la cuarta y última etapa de la extracción líquido-líquido, la cual se practica con hidrocarburos alifáticos inferiores, preferiblemente n-heptano. Las sustancias de valor se encuentran aquí una vez más en la fase acuosa V, mientras que los ácidos de ginkgo, indeseados ante todo, migran a la fase orgánica de desecho. La fase acuosa puede procesarse acto seguido de una manera ya conocida de por sí; es decir, se concentra, se lava con etanol, se libera de los componentes insolubles por filtración y finalmente se seca, obteniéndose finalmente un extracto seco que contiene al menos 20, pero preferiblemente 24 hasta 30% en peso de sustancia valiosa.

60 Ejemplos

Ejemplo 1

En una marmita de agitación se pusieron 1000 g de hojas de ginkgo biloba con un contenido total de ginkgoflavon-glucósidos (GFG), ginkgolídos y bilobalídos de 0,8% en peso y se extrajeron a 50°C por 2 h con 5 l de acetona acuosa (cerca de 50% en peso). A continuación, se separó el solvente del residuo y la fase orgánica obtenida de esa manera se evaporó hasta que se obtuvo un líquido concentrado que aún contenía 4% en peso de acetona y presentaba un residuo seco de 25% en peso. Después de la separación del residuo insoluble, el líquido concentrado se repone 30% en peso

ES 2 287 403 T3

de metanol y se ajusta a un pH de 5,5 con lejía alcalina acuosa diluida. Esta fase orgánica I se sometió luego a una extracción de tres etapas líquido-líquido primero con n-butanol, luego con agua y finalmente con base acuosa diluida, y los dos primeros pasos corresponden a las fases orgánicas II y III y la última fase acuosa IV se siguió utilizando. La última, es decir el producto de la extracción alcalina-acuosa se ajustó a un pH = 4,5 mediante la adición de ácido mineral diluido, débilmente ácido, se evaporó hasta un residuo seco de 25% en peso y luego se liberó del residuo seco insoluble mediante filtración. La fase acuosa concentrada se sometió luego a una última extracción líquido-líquido con n-heptano, lo cual suministró una fase acuosa V en calidad de producto valioso. Esta se concentró luego, se liberó una vez más de los componentes insolubles y se secó, obteniéndose al fin un extracto que presentó un contenido de sustancias activas (GFG, ginkgolidos y bilobalidos) de alrededor de 28% en peso.

10

Documentos indicados en la descripción

Esta lista de los documentos indicados por el solicitante se incorpora exclusivamente para información del lector y no es parte componente del documento de patente europea. Se compiló con el mayor esmero; sin embargo, la OPE no asume responsabilidad alguna por los eventuales errores u omisiones.

20

- EP 0360556 B1, Indena [0003]
- EP 0431536 B1, Schwabe [0003]
- US 5885582 A, Montana [0003]
- ES 2036951 B1, Euromed [0003].

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para la producción de extractos de Ginkgo biloba que contienen un total de al menos el 20% en peso de flavonglucósidos de ginkgo, gingkolidos y bilobalidos a partir de materias primas con un contenido de flavonglucósidos de ginkgo, con respecto al peso seco, de menos de 1% en peso, **caracterizado** porque los materiales de partida se someten primero a extracción con acetona acuosa y luego extracción líquido/líquido de múltiples etapas con (a) alcoholes alifáticos de C₄₋₆ y/o hidrocarburos alifáticos de C₅₋₁₀
- 10 y (b) solventes acuosos.
- 15 2. Un proceso tal como se reivindicó en la reivindicación 1, **caracterizado** porque (a) se hace extracción de las hojas de Ginkgo biloba con acetona acuosa obteniéndose una fase orgánica I, (b) la fase orgánica se ajusta a un pH de 5 a 6 y se somete a una primera extracción líquido/líquido con un alcohol alifático de C₄₋₆, obteniéndose una fase orgánica II (c) se somete la fase orgánica II a una segunda extracción líquido/líquido con agua, obteniéndose una fase orgánica III, (d) se somete la fase orgánica III a una tercera extracción líquido/líquido con hidróxido de metal alcalino, acuoso y diluido (pH = 7,5 hasta 8,5), obteniéndose una fase acuosa IV, (e) la fase acuosa IV se somete a una cuarta y última extracción con hidrocarburo alifático de C₅₋₁₀, obteniéndose una fase acuosa V, y finalmente (f) la fase acuosa V se procesa y se seca de manera ya conocida.
- 20 3. Un proceso tal como se reivindica en al menos una de las reivindicaciones 1 y/o 2, **caracterizada** porque se usa n-butanol en calidad de alcohol alifático de C₄₋₆.
- 25 4. Un proceso tal como se reivindica en al menos una de las reivindicaciones 1 hasta 3, **caracterizada** porque se usa n-heptano en calidad de hidrocarburo alifático de C₅₋₁₀.
5. Un proceso tal como se reivindica en al menos una de las reivindicaciones 1 hasta 4, **caracterizada** porque las extracciones se llevan a cabo a temperaturas de al menos 25°C, determinándose el límite superior por el punto de ebullición del solvente utilizado.

30

35

40

45

50

55

60

65