

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(10) ES	(11) NÚMERO <b>464706</b>	(16) A 1
	(21) FECHA DE PRESENTACION <b>- 2 DIC. 1977</b>	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NÚMERO <b>P 26 54 709.1-41</b>	(32) FECHA <b>2 de diciembre de 1976</b>	(33) PAIS <b>República Federal Alemana</b>
---	---	---

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL <b>C07G / A01K</b>	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCION <b>PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN PREPARADO DE EXTRACTO DE VALERIANA</b>
--

(71) SOLICITANTE (S) <b>A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED</b>
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE <b>1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia 23220 EE.UU. de A.</b>
--

(72) INVENTOR (ES) <b>Dr. Reinhold Broese, Dr. Roland Reiner, Dipl.Chem.Hans Dietrich Schliebs, Hans-Jürgen Schoepfer</b>
--

(73) TITULAR (ES)
-------------------

(74) REPRESENTANTE <b>Gomez-Acebo</b>
--

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILÍCESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUL. 1978

La invención se refiere a preparados estables de extracto de valeriana, así como a un procedimiento para su obtención.

La raíz de valeriana pertenece aún hoy día a una de las drogas más consumidas y cuya eficacia no solo está confirmada por la medicina popular y escolar, sino también por las más modernas investigaciones científicas. Puede considerarse como aclarado que el efecto sedante de la valeriana se debe total, o en su mayor parte, al grupo de sustancias valepotriatos y al aceite etérico. Como se ha podido demostrar mediante comprobaciones farmacológicas (F. Gstirner, H. Kind, Pharmazie 6, 346 (1952)) se debe el efecto total de la droga valeriana como máximo en un tercio a la parte de aceite etérico.

Por Thies (P.W.Thies, Arzneimittelforschung (Drug. Res.) 19, 319 (1969)) y otros se demostró que los valepotriatos, presentes en un 0,5 hasta 2 % son las sustancias farmacológicamente de principal importancia; éstas muestran todas ellas una estructura triésterepoxi, pero se pueden separar, sin embargo, por cromatografía de capa delgada.

Los extractos de valeriana conocidos tienen sin embargo una estabilidad relativamente reducida. Esto es una desventaja decisiva, especialmente al emplear tales productos como medicamentos. Ya se han descrito varios métodos para la estabilización de las drogas de la valeriana y de sus extractos (por ejemplo, O.-E. Schultz y otros, Arzneimittelforschung 10, 78 (1960), 12, 12 (1962), P.W. Thies, Tetrahedron Letters 24, 313 (1968)), pero todos estos procedimientos conocidos no conducen a un producto verdaderamente estable durante varios meses.

Por la DL-PS 66 488 se conoce un procedimiento para hacer duraderos los extractos de plantas en mezclas con aceite para fines medicinales. En la mencionada patente se parte de que los extractos de plantas alcohólicos se disuelven con dificultad y entonces tam

bién solo se pueden incorporar en una cantidad muy limitada en mezclas de aceites grasos o etéricos. En las soluciones oleaginosas de extractos de plantas se presenta un enturbiamiento ya después de un breve tiempo. Además se comprobó que las soluciones son, además, muy propensas, también a pequeñas cantidades de agua, con la que inmediatamente se forman enturbiamientos o precipitaciones. Según la DL-PS se han de disolver en las mezclas oleaginosas de aceites grasos o etéricos un 0,1 hasta 5 % de lecitina como facilitador de la disolución, e introducir en esta solución el extracto de plantas alcohólico.

El procedimiento según la DL-PS no se refiere a hacer duraderos los extractos de valeriana, ni tampoco es adecuado para ello debiéndose tener en consideración que en el procedimiento conocido el agua se mantiene en la solución, por ejemplo, en forma de una emulsión de agua-en-aceite.

En la DT-OS 22 30 626 se describe un preparado de valeriana que se compone de un extracto total de valerianaceos obtenido de un disolvente lipófilo de bajo punto de ebullición, en un alcohol polivalente, un aceite graso o un aceite etérico, o una mezcla de estos como disolvente. Aquí se parte de que los extractos de la droga, que contienen agua, sufren una rápida pérdida del efecto sedante y espasmolítico de los grupos principales de eficacia de la valeriana y se supone que, por la solución de la totalidad del extracto en disolventes lipófilos, por ejemplo, aceites grasos, tales como aceite de oliva, alcoholes polivalentes, tales como glicerina o aceites etéricos, tales como valeriana, se logra un preparado suficientemente estabilizado con buen efecto. Pero tampoco en este caso se extrae eficazmente el agua del preparado, sino que se diluye, por ejemplo, con glicerina en el extracto. Además es desventajoso el empleo de agentes disolventes y estabilizadores adicionales, ya que de esta manera se limita el preparado galénico.

La invención tiene por cometido crear un preparado de extracto de valeriana estable, que presente una destacada estabilidad especialmente bajo un largo almacenamiento, manteniéndose la composición galénica invariable y en la que los valepotriatos esenciales se presenten sin reducción en el preparado terminado.

Además tiene la invención por finalidad crear la posibilidad de mantener los métodos de extracción y elaboración usuales y vencer las desventajas que se presentan en los procedimientos conocidos por la introducción imprescindible de disolventes y agentes de estabilización adicionales.

Este cometido se resuelve, según la presente invención mediante un preparado de extracto de valeriana, que tiene un contenido en agua residual inferior a un 0,5 %, preferentemente inferior a un 1%, referido al peso del extracto.

En relación con la presente todas las indicaciones de porcentajes se refieren al peso, siempre que no se indique otra cosa.

Un buen resultado se logra también cuando el preparado de extracto de valeriana contiene sustancias de efecto de tampón, que ajustan el pH a 5,0 hasta 6,5, en una cantidad de un 5 a 20 %, referido al peso del extracto. Según otra forma de ejecución especial presenta el preparado de extracto de valeriana según la presente invención un contenido residual de agua inferior a un 0,5 % y especialmente inferior a un 0,1 %, referido al peso del extracto y, además, sustancias de efecto de tampón que ajusten el pH a 5,0 hasta 6,5, en una cantidad de un 5 hasta 20 %, referido al peso del extracto.

Según una forma de ejecución conveniente de la invención se le agregan al preparado de extracto de valeriana agentes secadores, tales como tamices moleculares, sulfato sódico (anhidro) o similares, en una cantidad hasta un 10 %, referido al peso del extracto.

El procedimiento según la presente invención para la

obtención de un preparado de extracto de valeriana estable se caracteriza porque a una solución cuidadosamente preparada del extracto en bruto se le extrae el agua residual mediante agentes secadores, especialmente en forma continua, separándose en caso dado el agente secador por filtración.

Como agentes secadores se han acreditado especialmente los tamices moleculares, que permiten una extracción muy cuidadosa del agua del extracto de valeriana.

Se ha descubierto, sorprendentemente, que con una eliminación lo mas amplia posible del agua residual de la solución del extracto en bruto se puede lograr una múltiple durabilidad para los valepotriatos disueltos. Los preparados de extracto de valeriana según la presente invención se protegen convenientemente, después de la eliminación del contenido de agua residual, durante el almacenamiento esmeradamente de la entrada de agua, o bien se cuida de una eliminación constante de los eventuales restos de agua que pudieran entrar.

El cuidadoso análisis por cromatografía de capa delgada y la determinación cuantitativa de la variación de la concentración de los tres valepotriatos esenciales y del valtrato condujo a la confirmación de que la descomposición

- a) se inicie especialmente fuerte después de unos 3 a 4 meses,
- b) depende solo poco de la presencia de oxígeno,
- c) es algo mas fuerte en disolventes apolares (por ejemplo, benceno) que en disolventes polares (diclorometano, dioxano) y
- d) muestra una alta dependencia del contenido de agua en la solución.

Además de la eliminación del agua residual de los preparados de extracto de valeriana según la presente invención, por ejemplo, por sorpción, es de mencionar la destilación azeotrópica con disolventes correspondientes, especialmente con benceno. Unos preparados asimismo muy secos se pueden obtener por destilación molecular. La es-

5 tabilidad al almacenamiento de los preparados de extracto de valeriana según la presente invención se aprecia de la Tabla IV; sólo los dos preparados b) y d) muestran aún después de 126 días a 37°C más de un 90 % de los valepotriatos de partida y del valtrato recogido como componente individual.

10 El efecto del agua residual se reducé decisivamente por la adición de sustancias de efecto de tampón, que neutralizan los ácidos que se forman durante la descomposición. Los ácidos formados actúan probablemente como catalizadores para la reacción de las sustancias activas con el agua, lo que se puede reducir manteniendo el pH en lo posible entre 5,0 y 6,5. Adicionalmente se le puede agregar al preparado de extracto de valeriana un agente secador para hacer inocua el agua que pudiera penetrar durante el almacenamiento.

15 Para la separación de los componentes individuales, especialmente para los productos de descomposición y de transposición que se forman durante el almacenamiento, se empleo la cromatografía de capa delgada. La determinación cuantitativa de los componentes se efectuó por espectrometría ultravioleta; éste método permite la demostración de cantidades aún mas pequeñas que la determinación por ácido hidroxámico modificada descrita en la literatura (H. Wagner y otros, 20 Arzneimittel-Forschung (Drug Res.) 20, 1149 (1970)).

La invención se describe a continuación con más detalle a base de ejemplos.

25 El extracto de valeriana, que se obtiene en consistencia oleginosa, se extrae en los ejemplos de la droga Rad. Valerianae secada y desmenuzada con cloruro etilénico exhaustivamente sin ulteriores aditivos. El disolvente se extrae bajo condiciones de trabajo esmeradas, el extracto que queda, de consistencia oleginosa, contiene como mínimo un 50 % de valepotriatos, determinado por espectrometría ultravioleta, y se calcula en valtratum. La proporción entre droga em-

30

pleada y extracto obtenido es de 20 : 1 aproximadamente.

### Ejemplo 1

160 g de extracto de valeriana con un contenido en agua de un 0,8 % se completan con benceno a 1.000 cc. Esta solución se seca durante tres días con un tamiz molecular 4 Å. El tamiz molecular empleado se compone de zeolita sintética cristalina, de un silicato de aluminio alcalino hidrogenado de fórmula general  $\text{Na}_2\text{O} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot (\text{SiO}_2)_x \cdot (\text{H}_2\text{O})_x$  y un tamaño medio de poros de 3 a 4 Å. La solución secada contiene menos de un 0,01 % de agua/100 cc, correspondiente a un 0,1 % de agua, referido al valepotriato. Esta solución presenta después de almacenar durante 5 meses a 37°C, contrario a una solución análoga sin secar, ningún precipitado marrón untuoso, y contenía aún un 95 % de los valepotriatos, independientemente de si se almacena bajo aire o nitrógeno, tal y como se determinó por cromatografía de capa delgada y espectrometría ultravioleta según el método arriba descrito.

### Ejemplo 2

Una solución de extracto de valeriana en benceno, como descrita en el ejemplo 1, se secó durante 1,5 días sobre  $\text{CaCl}_2$ . La solución así secada estaba aun clara después de cinco meses a 37°C y contenía (según el análisis por cromatografía de capa delgada) más de un 93 % de valepotriatos de partida, el contenido en valtratatum había descendido a un 92 %.

### Ejemplo 3

160 g de extracto se diluyeron con 500 cc de cloruro metilénico y se secó con tamiz molecular 4 Å. Después se retiró el cloruro metilénico hasta un resto inferior a un 0,03 %. El producto

5 asi obtenido contenía menos de un 0,1 % de agua. Almacenado a 36°C el producto era después de cuatro meses aún totalmente soluble en cloruro metilénico o benceno. El contenido en valepotriato y valtratum se encontraban después de este tiempo aún por encima de un 91 % de su valor inicial.

#### Ejemplo 4

10 43 g de un extracto de valeriana secado, descrito en el ejemplo 3, se mezclaron con 18,6 g de aceite vegetal hidrogenado, 16 g de mezcla de cera, 32 g de aceite de colza, 3 g de etilvanilina asi como 1,5 g de parametoxiacetofenona (Producto A). Como comparación para los ensayos de almacenamiento (40°C) se empleo un producto idéntico pero de extracto de valeriana sin secar (Producto B).

	Contenido en valepotriato/g	Inmediatamente	Después de tres meses	Después de seis meses
15	Producto A	228 mg	214 mg (94 %)	208 mg (91 %)
	Producto B	226 mg	200 mg (88 %)	160 mg (71 %)

#### Ejemplo 5

20 20 g de la mezcla de aceite vegetal-extracto de valeriana secado, preparado según los ejemplos 3 y 4, se mezclan con 1 g de un fosfato sódico finamente molturado, obtenido de 0,92 g de  $\text{Na H}_2\text{PO}_4$  y 0,08 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (producto C). La estabilidad al almacenamiento se comparó con un producto que se había preparado de extracto de valeriana sin secar por adición de Na-fosfato como sustancia de efecto tamponador (Producto D).

	Contenido en valepotriato/g	Inmediatamente	Después de tres meses	Después de seis meses
	Producto C	216	209 (97 %)	204 (94 %)
5	Producto D (comparación)	217	201 (93 %)	194 (89 %)
	Producto B (comparación) (vease ejemplo 4)	226	200 (88 %)	160 (71 %)
<u>Ejemplo 6</u>				
10	Cápsulas de gelatina blanda con un peso de llenado de unos 225 mg se envasan en láminas de embutición y se almacenan a 30°C. Se emplearon aquí las composiciones siguientes:			
	Cápsula I :	86 mg de extracto de valeriana sin secar		
		133 mg de mezcla de cera-aceite		
15		0,9 mg de etilvanilina, parametoxiacetofenona		
	Cápsula II:	como I, extracto de valeriana secado		
	Cápsula III:	como I, adición de 10 mg de $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$		
	Cápsula IV :	como I, adición de 20 mg de aminofenazona como "recogedor de protones"		
20	Cápsula V :	Como II, adición de Na-fosfato, como III		
	Contenido en valepotriato por cápsula en mg, almacenamiento a 30°C, 70 % de humedad relativa			
		Inmediatamente	Después de tres meses	Después de 6 meses
25	I	52	48 (92 %)	42 (80 %)
	II	52	51 (98 %)	49 (94 %)
	III	49	46 (94 %)	45 (91 %)
	IV	48	45 (94 %)	44 (91 %)
	V	52	51 (98 %)	50 (98 %)

Tabla IV: Resultados de ensayos de almacenamiento a 37°C

16,0 g de extracto de valeriana se completaron con el disolvente correspondiente a 100 cc. Las cantidades de agua indicadas se refieren al peso del extracto.

5	Contenido en valepotriatos por extracto referido a valores de valtratum						Observaciones
	Duración del almacenamiento/ solución	0 dias	12 dias	45 dias	68 dias	126 dias	
10	a) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> con 4,6 % H <sub>2</sub> O	58,5 (46,6)	58,2 (46,6)	58,9 (47,2)	59,6 (45,2)	30,2 (19,9)	untuosidad marron precipitada
	b) Benceno con <0,2 % H <sub>2</sub> O	58,5 (46,6)	57,9 (46,7)	57,5 (46,9)	56,9 (47,1)	54,7 (42,5)	sin variación
	c) Dioxano con 0,5 % H <sub>2</sub> O	58,5 (46,6)	58,1 (47,1)	58,9 (46,4)	57,6 (45,3)	54,8 (38,2)	poca untuosidad marron precipitada
15	d) Benceno libre de H <sub>2</sub> O <0,2 % bajo N <sub>2</sub>	58,5 (46,6)	58,1 (45,9)	58,9 (47,1)	57,6 (45,2)	54,8 (42,7)	sin variación

20 Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la forma de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental

Reivindicaciones

1.- Procedimiento para la obtención de un preparado de extracto de valeriana con un contenido inferior a un 0,5 % de agua residual, referido al peso del extracto, caracterizado porque a una solución cuidadosamente preparada del extracto en bruto se le extrae el agua residual mediante un medio secador y porque el agente de secado, en caso dado, se separa por filtración.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agua residual se extrae con ayuda de tamices moleculares como agente secador.

3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la extracción del agua residual se efectúa mientras el extracto de valeriana se encuentra bajo una atmósfera inerte, especialmente bajo una atmósfera de nitrógeno.

4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la extracción se efectúa a un contenido inferior a un 0,1 % de agua residual, referido al peso del extracto.

5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se agrega adicionalmente una sustancia de efecto tamponador que ajuste el pH a 5,0 hasta 6,5, en una cantidad de un 5 hasta 20 %, referido al peso del extracto.

6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el agente secador se agrega en una cantidad de hasta un 10 %, referido al peso del extracto.

7.- Procedimiento para la obtención de un preparado de extracto de valeriana, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

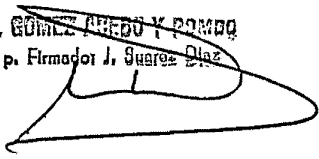
5 Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

- 2 DIC. 1977

Madrid,

A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED

~~J. M. GOMEZ ARBO Y COMPA~~  
p. p. Firmador J. Suarez Diaz



*20*