

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 285**

51 Int. Cl.:

A61K 36/752 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 39/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09795812 .8**

96 Fecha de presentación: **13.11.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2364158**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.09.2011**

54 Título: **Fitocomplejo a base de fruta bergamota, procedimiento de fabricación y utilización en calidad de suplemento dietético y en el sector farmacéutico**

30 Prioridad:

17.11.2008 IT RM20080615

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

20.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

20.12.2012

73 Titular/es:

**HERBAL & ANTIOXIDANT DERIVATIVES S.R.L.
(100.0%)**

**Via Ronchi, 1
89024 Polistena RC, IT**

72 Inventor/es:

**LOMBARDO, GIUSEPPE;
MALARA, DOMENICO y
MOLLACE, VINCENZO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 393 285 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).

DESCRIPCION

Fitocomplejo a base de fruta bergamota, procedimiento de fabricación y utilización en calidad de suplemento dietético y en el sector farmacéutico.

5 La presente invención, se refiere a un fitocomplejo, obtenido a partir del albedo de la fruta bergamota (de una forma particular, un extracto seco), a un procedimiento de fabricación de éste, y a la utilización de éste, en el sector farmacéutico y como suplemento dietético. Si se administra por ruta oral, el fitocomplejo, tiene la peculiaridad de ejercer una acción normalizante y de control con respecto al nivel de colesterol, los triglicéridos y la glicemia, en la
10 sangre, con la consiguiente fuerte acción aterogénea. La efectividad de dicha acción, parece ser, de una forma incluso más interesante, directamente proporcional a la presencia de los factores críticos en el organismo humano, ligados a la hiperglicemia y al sobre peso (síndrome metabólico). Adicionalmente, además, en el test de ensayo efectuado en animales, el fitocomplejo, ejerce una acción antioxidante / antiinflamatoria, la cual aparece, en ambas
15 circunstancias, después de la administración oral, conjuntamente con un efecto analgésico, y para uso tópico, después de la aplicación en áreas en donde se ha inducido la inflamación cutánea. Finalmente, a raíz de estudios realizados en líneas tumorales, en cultivo, el fitocomplejo, ha mostrado tener una actividad consistente de inhibición de la proliferación celular.

Estado actual de la técnica

20 La bergamota (*Citrus Bergamia* Risso & Poiteau), es una fruta cítrica, la cual se cultiva, substancialmente, en áreas restrictivas de Calabria, y de la cual se conocen, respectivamente, tres variedades importantes, denominadas Femminello, Fantastico y Castagnaro.

25 Se conoce el hecho de que, la fruta bergamota, representa, dentro de ámbito de los cítricos calabreses, un producto particularmente rico y apreciado. De hecho, tales tipos de frutas, crecen en una limitada franja del territorial de la provincia Reggio Calabria, la cual abarca desde el lado oeste de Tirrenia hasta el lado Jónico sur, cruzando el área del estrecho de Messina. Así, por lo tanto, se trata de una franja no superior a 150 Km, que se extiende desde el
30 área más estricta de la costa, hasta un área pre-montañosa, de la región escondida de Regio Calabria. Hasta el momento presente, la bergamota, se ha venido utilizando exclusivamente por sus propiedades como aceite esencial (esencia), particularmente requeridas, en el sector de la perfumería, por estar dotado de una fragancia exclusiva, la cual se viene todavía utilizando como base para preparar algunos perfumes, por parte de las industrias más famosas del sector de los perfumes, y para producir "Agua de Colonia". Este aceite, se obtiene mediante el pelado de la porción más externa (cutícula) de la piel de la bergamota.

35 Se conoce, también, el hecho de que, la bergamota, tiene unas significativas propiedades antisépticas, de tal forma que, durante varios años, se ha venido produciendo una variedad de la bergamota, el Bergamonte, y éste se ha venido utilizando como desinfectante, en las sales de operaciones. Adicionalmente, además, se conocen, a raíz de la medicina tradicional, las propiedades relajantes de los extractos de la bergamota y las importantes propiedades
40 terapéuticas del mismo. Por último, la solución hidroalcohólica de la esencia de bergamota, se utiliza para preparar algunos productos (uno, en particular, con el nombre de Bergarytal), los cuales se han propuesto como proyecciones pulverizadas (sprays), dotadas de una acción descongestiva de la piel, y que son particularmente efectivas en la función de mantener alejados a los mosquitos. No obstante, el descubrimiento consistente en el hecho de que, algunos componentes de la esencia de bergamota, tal como el bergapteno, exhibe potencialmente una acción
45 tóxica, ha limitado el uso de ésta, en procedimientos requeridos en el sector, con objeto de prescindir de este compuesto, en vistas a un uso seguro de los extractos de aceites esenciales (esencias).

50 El documento correspondiente al trabajo de Gardana Claudio et al., "Evaluation of flavonoids and furanocumarins from *Citrus Bergamia* (Bergamot) juice and identification of new compounds" – Evaluación de flavonoides y furanocumarinas procedentes del jugo de *Citrus Bergamia* (Bergamota) e identificación de nuevos compuestos -, MOLECULES (BASEL, SWITZERLAND) 2008, volumen 13, Nº. 9, 18 de Septiembre del 2008 (2008-09-18), páginas 2220-2228, se dirige únicamente al estudio del contenido de flavonoides y furanocuraminas en una muestra de jugo de bergamota.

55 El documento de publicación de la patente internacional WO 2008 / 061 536 (COSMEDICAL APS [DK]), describe entre otras cosas, composiciones para tratar los trastornos del ojo, con composiciones que contienen también bioflavonoides y un procedimiento para la extracción de dichos bioflavonoides de la bergamota. Dicho procedimiento, no utiliza, ni enzimas pectolíticas, ni una separación con resinas catiónicas, y no hace referencia al contenido de furocumarina del producto obtenido.

60 Mandalari Giuseppina et al., en "Enzymatic hidrolisis of flavonoids and pectic oligosaccharides from bergamot (*Citrus bergamia* Risso) peel", Hidrólisis enzimática de flavonoides y oligosacáridos pécticos, a partir de la bergamota (*Citrus bergamia* Risso)-, Journal of Agricultural and Food Chemistry, American Chemical Society, Washington, US volumen 54, Nº. 21, 1 de Octubre del 2006, páginas 8307 – 8313, describen la extracción de flavonoides y de otros
65 compuestos, a partir de la piel de la fruta de bergamota, piel ésta considerada como subproducto de la industria de los aceites esenciales o esencias.

5 Gattuso Giuseppe et al., en "Flavonoid glycosides in bergamot juice (Citrus bergamia Risso)", - Glicósidos de flavonoides en el jugo de la bergamota (Citrus bergamia Risso) -, Journal of Agricultural and Food Chemistry, volumen 54, Nº. 11, Mayo del 2006 describen un estudio desarrollado con el único propósito de diferenciar dos flavonoides glicosilados, en un jugo de bergamota, que tiene un origen industrial, y que se ha tratado con dimetilformamida, es decir, con un disolvente que no tiene utilidad en productos de interés médico y / o cosmético.

10 Los autores de la presente invención, han encontrado, de una forma sorprendente, el hecho de que, a partir de la fruta bergamota, de una forma particular, a partir del albedo, es posible la obtención de un fitocomplejo concentrado, el cual muestra una gran acción de curado, mediante la afección, de una forma positiva, de la actividad metabólica, y mediante la normalización de los niveles de lípidémicos y glicémicos de los sujetos afectados por estas patologías. El albedo, en los frutos cítricos, es la porción existente entre la epidermis, incluyendo el flavedo, y la pulpa, y ésta se encuentra formada por células con estructura tubular, que forman una red real, con la mayor parte del volumen de tejido comprimido, en el espacio intercelular. El fitocomplejo, obtenible, de una forma preferible, en forma de un extracto seco, gracias a los procesos particulares de extracción y de purificación, posee, entre los componentes de éste, la propiedad de la drástica reducción (hasta la casi eliminación) de las furocumarinas existentes en la fruta (Bergapteno y bergamotina), consideradas como sustancias potencialmente tóxicas, manteniendo, al mismo tiempo, e incluso incrementando, la acción de curado descrita.

20 Así, por lo tanto, el objeto de la presente invención, es el procedimiento que se reivindica en la reivindicación 1.

El procedimiento, se describirá de una forma mejor, en la parte que sigue de este documento.

25 Etapa a (Molido de fruta parcialmente desaceitada)

La fruta, sin la porción más externa (flavedo) y parcialmente desaceitada, para eliminar la cutícula exterior, se desmenuza, de una forma preferible, por mediación de un molino de molido, en pequeñas tiras, de un tamaño inferior a un centímetro, en cuanto a lo referente a su longitud.

30 Etapa b (Reducción del contenido de pectina)

En la mezcla obtenida a partir del punto 1, se procede a inocular la enzimas aptas para degradar la pectina, enzimas pectolíticas) y, después de un transcurso de tiempo de 20 – 40 minutos, de una forma preferible, de 30 minutos, con un temperatura dependiente de la enzima utilizada, se obtiene un producto mucho más fluido y, por lo tanto, susceptible de poderse procesar de una mejor forma.

35 Etapa c (Separación de la porción fibrosa, de la porción líquida)

Se procede a reducir el producto del punto 2, a un contenido residual de pulpa, correspondiente a un porcentaje inferior al 0,5%, de una forma ventajosa, por mediación de un paso secuencial, sobre el decantador y la centrifuga.

40 Etapa d (Inactivación de las enzimas pectolíticas):

Este resultado, se obtendrá después de la pasteurización del líquido del punto c, y la pasteurización, tendrá, como efecto secundario, el eliminar, mediante evaporación, un porción remarcable de los aceites esenciales (esencias) residuales.

45 Etapa e (clarificación de la solución acuosa):

50 Ésta se obtiene por mediación de un proceso de ultrafiltración en una planta equipada con membranas semi-permeables, con una selectividad igual a 12.000 dalton de peso molecular (las partículas con un PM, inferior a 12.000 dalton, avanzan a través de las membranas). Es también posible, y ello forma parte de la presente invención, una variante del procedimiento, en donde, la acción de convertir en más clara o clarifica, tiene lugar por mediación de un tratamiento con bentonita.

55 Etapa f (Adsorción de las solución límpida, en columnas que contienen resinas poliestirénicas adsorbentes):

60 La separación de los polifenoles de la solución remanente, se obtiene mediante el atrapado de los mismos en los poros de las resinas poliestirénicas adsorbentes, que tienen unos poros con un diámetro comprendido dentro de unos márgenes situados entre 100 y 150 Ångstrom (como por ejemplo, SEPEABEAD SP 207 Mitsubitshi). Los polifenoles, pueden extraerse en concordancia con una variante del procedimiento de la invención, también con una mezcla de alcohol etílico o metílico, y acetato de etilo, en una relación de mezcla de 3 : 1, y recuperarse por mediación de la subsiguiente concentración de disolvente (como, por ejemplo, por mediación de una evaporación y subsiguiente secado).

65

Etapa g (Recuperación de la fracción polifenólica atrapada en los poros de la resina del punto f, y reducción simultánea del valor de furocumarina, hasta los 400 mg/KG de producto seco):

Después de haber llevado a cabo el lavado exterior de las resinas con agua caliente, a una temperatura de 40°C, con objeto de eliminar los azúcares y los ácidos contenidos en la solución de la etapa 5, se procede a llevar a cabo la recuperación de la fracción polifenólica, abriendo dichos compuestos orgánicos, caracterizándose, la adaptación, en un orden de distribución espacial, asumiendo, con ello una configuración lineal, de tal forma que éstos se liberen de los orificios en donde éstos se encontraban atrapados. Dicho efecto, se obtiene procediendo a hacer subir el pH a unos valores fuertemente básicos (pH 12 – 14). Esto tiene lugar, de una forma ventajosa, mediante la utilización de hidróxidos de metales alcalinos, los cuales degradan también al bergapteno y a la bergamotina. Puede obtenerse un efecto similar si, en lugar de utilizar la solución básica, se utiliza alcohol etílico o metílico. En este caso, no se obtendría la degradación del bergapteno y de la bergamotina.

Etapa h (Estabilización química del fitocomplejo en fase acuosa):

Los polifenoles, en la forma lineal (abierto) de éstos, son extremadamente inestables, ya que éstos tienden a ser objeto de fenómenos de oxidación. Es necesario el devolverlos de nuevo, en muy corto transcurso de tiempo, a su forma parecida a un anillo. Tal tipo de resultado, se obtiene procediendo a reducir el valor pH, desde un valor de 14, hasta valores fuertemente ácidos (de aproximadamente un pH 3). Dicho efecto, se obtiene procediendo a sustraer, de la solución, los cationes K⁺, Na⁺, etc. Esto tiene lugar, mediante la utilización de resinas catiónicas (como por ejemplo, Relite CH H⁺, de la firma Mitsubishi). Esto reemplaza al catión existente, con un hidrógeno positivo (H⁺). El efecto de la operación, es una acidificación de la solución, hasta un valor pH 3, y una substracción de los cationes del hidróxido alcalino utilizado. El resultado, es un producto más valioso, desde el aspecto nutricional.

Etapa i (Estabilización física del producto. "Secado"):

Éste se obtiene mediante la eliminación de agua, de una forma ventajosa, mediante la evaporación a alto vacío y, a continuación y, a continuación, a temperaturas inferiores a 60°C, hasta completar el secado (es decir, mediante la obtención de un valor residual de humedad inferior a un porcentaje del 14%). A estos valores de humedad, e inhibe la proliferación de cualquier contaminante orgánico (levaduras, bacterias, etc.). Se obtiene un producto seco.

Deberá tomarse debida nota, en cuanto al hecho de que, los procesos de extracción y purificación, permiten la reducción, de una forma drástica, de las furocumarinas contenidas en el producto (bergapteno y bergamotina), las cuales representan un problema, a la luz de su carácter de potencial toxicidad; las cuales se encuentran, no obstante, únicamente al nivel cutáneo y en dosis mucho mayores que las que se encuentran en el jugo.

El fitocomplejo de la invención, aparece como una materia en polvo muy fina, una materia en polvo ésta hidrosoluble, con un color amarillo – marrón, con un olor característico, y con un sabor amargo. Éste puede encapsularse, ponerse en sobres, mezclarse con aceites, para cremas susceptibles de poderse envasar, etc. y así, con ello, formularse con excipientes farmacéuticamente compatibles, que son usuales en las formulaciones de los suplementos dietéticos.

Un objeto adicional de la presente invención, es un fitocomplejo, de una forma preferible, en forma de un extracto seco, susceptible de poderse obtener a partir del albedo de la fruta bergamota, en concordancia con el procedimiento de la presente invención.

Los autores de la presente invención, han encontrado, adicionalmente - y ello significa también un objeto de la presente invención -, el hecho de que, el fitocomplejo, puede utilizarse en la práctica clínica y / o como suplemento dietético, puesto que, éste, tiene un valor de relación ventajoso entre las sustancias nutritivas (ácido fólico, vitaminas, etc.), y los antioxidantes (de una forma particular, flavonoides), lo cual les permite ser utilizados como agente antidiabético y antiaterogéneo. Son también objeto de la presente invención, las composiciones a base de extracto seco de bergamota, como agente antidiabético y, o antiaterogéneo y, o agente antiinflamatorio / analgésico, tópico, y sistémico, y o agente antitumoral, que contienen el fitocomplejo de la presente invención, de una forma ventajosa, en forma de un extracto seco, conjuntamente con aditivos y / o vehículos de uso común en productos farmacéuticos.

Las composiciones, pueden utilizarse tanto en formas líquidas, como en otras formas, liofilizados, granulados, materias en polvo. Se ha demostrado el hecho de que, el fitocomplejo, realiza su acción de curado, para las patologías de la piel, con carácter inflamatorio, si se utiliza por vía tópica, la acción antiinflamatoria, después de la administración sistemática, en el test de ensayo para animales, y una acción anti-proliferativa, sobre las células tumorales humanas en cultivo. De una forma ventajosa, se proponen las dosificaciones correspondientes a un valor comprendido dentro unos márgenes situados entre 20 y 40 mg/kg de peso corporal, proponiéndose, de una forma ventajosa, dosificaciones correspondientes a un valor de 30 mg/kg de peso corporal.

Los objetos adicionales de la presente invención, son suplementos dietéticos a base de los fitocomplejos de la presente invención, como agentes adyuvantes, en tratamientos del tipo antidiabético y, o antiaterogéneo, y, o para

la protección vascular.

El fitocomplejo de la presente invención, es un producto de origen natural, para el suplemento dietético o para el uso farmacéutico, que ejerce una acción de normalización de los niveles de colesterol, la grasas y la glicemia, en la sangre, por mediación de una acción combinada de inhibición de la absorción de los precursores del colesterol, ya a nivel gástrico intestinal, ejercida por la fracción polifenólica contenida en éste, así como la acción de inhibir la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG-CoA) reductasa en los mamíferos.

Adicionalmente, además, mediante el estudio de los efectos del fitocomplejo en concordancia con la presente invención, se encontró, en el test de ensayo con animales, un mantenimiento absoluto de los principales índices ematoquímicos (recuento completo de la sangre, transaminasas hepáticas, azoemia e hipercreatininemia), dentro de los márgenes de normalidad, mediante, mediante la ausencia probada de agentes tóxicos. Dichos datos, se confirmaron mediante la ausencia de fenómenos esteatóticos o de necrosis, a nivel hepático y renal, en los animales tratados, examinados post-mortem al microscopio. Adicionalmente, además, un análisis histopatológico del tejido del cerebro y de los nervios periféricos, probó la ausencia de axonopatías ó mielinopatías inducidas. El estudio de la fototoxicidad, tuvo el siguiente resultado "el análisis toxicológico, no exhibe factores de toxicidad, en concordancia con el marco legal en vigor". De una forma particular, conjuntamente con la ausencia de los contaminantes del fruto cítrico común, se encontró la ausencia de valores patológicos o, no obstante, valores que se encontraban fuera de los valores de referencia, así como en cuanto a lo concerniente a la presencia de metales pesados, pesticidas, PCB, nitritos y nitratos, colorantes, mohos, aparte de la ausencia de ocratoxinas, endotoxinas bacterianas, gérmenes anaeróbicos, y mohos. A raíz del examen de los órganos (hígado, riñones), tomados de conejillos de indias, no se notaron efectos tóxicos para administraciones iguales a 60 mg/kg de peso corporal/día, en la administración oral.

Debe tomarse debida nota, en cuanto al hecho de que, el uso de hidróxidos y metales alcalinos, de una forma particular, el uso de KOH, recuce de una forma considerable la cantidad de furocumarinas existentes y, los fitocomplejos obtenidos, parecen mucho más concentrados que en aspecto funcional.

El fitocomplejo objeto de la presente invención, se caracteriza por la singularidad biológica del perfil polifenólico que tienen los principales bioflavonoides, en los siguientes porcentajes:

Neoeriocitrina	29,6% ± 6,0
Naringina	32,4% ± 4,0
Neosperidina	38,0 ± 6,0
Total 1	100,0%

En concordancia con la presente invención, después de la etapa i), del procedimiento, se obtiene un fitocomplejo, en forma de un extracto seco, el cual tiene un contenido mínimo de neoeriocitrina, naringina, neoesperidina, correspondiente a un valor no inferior a 250 g/kg, lo cual representa un porcentaje no inferior a un 25%. Adicionalmente, además, las furocumarinas, expresadas como Bergapteno y Bergamotina, se encuentran presentes en unas cantidades no mayores a 400 mg/kg.

De una forma diferente a la mayor parte de los extractos de flavonoides en el mercado, el fitocomplejo de la presente invención, es extremadamente soluble, adicionalmente al alcohol, y también en agua, a la temperatura ambiente (20°C). El análisis del extracto seco, ha mostrado, de una forma adicional, la equivalencia con las sustancias contenidas en el jugo de bergamota.

EJEMPLOS

Se procedió someter a tests de ensayo los efectos del fitocomplejo, en 100 pacientes afectados de hipercolesterolemia, con hipertrigliceridemia asociada, o sin ella. Los pacientes, se eligieron, al azar, entre los dos sexos (48 hombres y 52 mujeres), en unos márgenes de edad comprendidos dentro de unos márgenes situados entre los 45 años de edad y los 70 años de edad. Los pacientes, se clasificaron con respecto a los niveles hemáticos de colesterol LDL (cLDL), en concordancia con la gama de riesgos definida por el National Colesterol Education Programme (NCEP ATP III) del NHI (National Health Institute), - Programa nacional de la educación para el colesterol (NCEP ATP III) del Instituto Nacional de la Salud -. Se administraron píldoras de 500 mg, por día, a todos los sujetos, durante un transcurso de tiempo de 30 días. El tipo botánico utilizado para extraer el fitocomplejo, era Citrus Bergamia Risso y Poiteau, y frutas procedentes de los cultivos Castagnaro, Femminello y Fantastico. El tratamiento, se realizó durante un período de tiempo de 1 mes. Los pacientes (32 del total), que estaban ya tomando, al mismo tiempo, estatina ó fármacos anti-dislipidémicos, fueron invitados a continuar la terapia ya empezada. Al final del tratamiento, los sujetos, se estuvieron observando durante un transcurso de tiempo de 30 días, a continuación del término de la toma del fitocomplejo. Los datos obtenidos, muestran los siguientes resultados.

1) En todos los sujetos, se notó una reducción correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes situados entre un 20% y un 32% de los niveles plasmáticos, en ambos, el colesterol total y el LDL, con un

incremento medio del 30%, en los niveles de colesterol HDL.

- 5 2) Los sujetos afectados de hipercolesterolemia familiar, tratados con únicamente dieta, los cuales tenían unos niveles plasmáticos basales correspondientes a un valor comprendido dentro de márgenes situados entre 230 y 280 mg/dl de colesterol, mostraron una reducción del nivel total de colesterol, correspondiente a un porcentaje del $34\pm 4\%$, una reducción del nivel de LDL colesterol, correspondiente a un porcentaje del $32\pm 5\%$, y un incremento del nivel de HDL colesterol, correspondiente a un porcentaje del $28\pm 3\%$.
- 10 3) Los sujetos afectados de hipercolesterolemia familiar, tratados con únicamente dieta, los cuales tenían unos niveles de colesterol total correspondientes a un valor comprendido dentro de márgenes situados entre 200 y 230 mg/dl, tuvieron una reducción de los niveles plasmáticos de colesterol total, correspondiente a un porcentaje del $28\pm 4\%$, una reducción del nivel de LDL colesterol, correspondiente a un porcentaje del $22\pm 2\%$, y un incremento del nivel de HDL colesterol, correspondiente a un porcentaje del $24\pm 5\%$.
- 15 4) los sujetos de los dos grupos precedentes, los cuales estaban ya tomando estatina, tuvieron una reducción adicional, en los niveles plasmáticos de colesterol total, correspondiente a un porcentaje del $20\pm 3\%$, una reducción del nivel de LDL colesterol, correspondiente a un porcentaje del $20\pm 4\%$, y un incremento del nivel de HDL colesterol, correspondiente a un porcentaje del $15\pm 3\%$.
- 20 5) Los sujetos examinados que tenían formas mezcladas de dislipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliciridemia), y que correspondían a un porcentaje del 40%, con respecto al total (40 de entre 100), tenían una reducción media de los niveles plasmáticos de triglicéridos, correspondiente a un porcentaje del $38\pm 6\%$.
- 25 6) El efecto antidislipidémico, continuó siendo bastante bueno, en el día sexagésimo (día 60^o), después de la interrupción de la ingestión del fitocomplejo, con unos valores de colesterol total, correspondientes a una media, en porcentaje, iguales a un $20\pm 2\%$ de los valores basales antes del tratamiento.
- 30 7) Al final del test de ensayo, mediante el examen de ecografía vascular, del tipo eco-Doppler, se procedió a comprobar la reactividad endotelial, lo cual dio como resultado que se había producido una mejora, correspondiente un porcentaje del $34\pm 5\%$, de media, en la totalidad de los pacientes tratados, con respecto a los parámetros de control.
- 35 8) No se encontraron variaciones substanciales, como respuesta, con respecto al sexo y con respecto a la edad de los sujetos examinados. Adicionalmente, además, el tratamiento, no provocó efectos secundarios o variaciones patológicas, en los parámetros funcionalidad de los órganos principales clínicamente examinados, o por mediación de exámenes hematoquímicos, aparte de la bastante buena reducción de los niveles de presión y glucemia, en los sujetos con una alteración del metabolismo glicémico (21%) o hipertensivo (24% del total).
- 40 9) Se estudió un efecto adicional de los test de ensayo en animales (rata de la raza Wistar), en donde, se indujo una reacción inflamatoria, dolorosa, mediante la administración de carragenina en la pierna del animal. En estos animales, ambos tipos de aplicaciones, la aplicación tópica y la aplicación sistémica del fitocomplejo de bergamota, indujo una reducción de la reacción edematigenosa (edematosa) inflamatoria, loco-regional, con una reducción de la hiperalgesia inducida mediante carragenina.
- 45 10) Finalmente, la incubación del fitocomplejo de la presente invención, con células de astrocitoma humano, en cultivo, redujeron la proliferación celular, sugiriendo el uso potencial en sentido antineoplásico.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un procedimiento para la producción de un fitocomplejo, a partir de fruta bergamota, el cual comprende las siguientes etapas:
- a) el molido de la fruta bergamota, sin su cutícula exterior y su flavedo, obteniéndose, mediante ello, una mezcla no degradable;
 - b) la inoculación de la citada mezcla, con enzimas, para la degradación de pectina;
 - c) la reducción a un valor inferior a un porcentaje del 0,5%, del contenido de pulpa, de la citada mezcla obtenida en la etapa b);
 - d) la inactivación de las citadas enzimas introducidas en la citada etapa b), para obtener, mediante ello, una mezcla degradada.
 - e) la ultrafiltración de la citada mezcla degradada con membranas que tienen un corte de peso molecular de 30000 Dalton, con objeto de obtener, mediante ello, una solución clarificada;
 - f) la introducción de la citada solución clarificada, en una columna que contiene resina adsorbente de poliestireno, para la adsorción de polifenoles;
 - g) el lavado de la citada columna que ha adsorbido polifenoles, con agua, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes de 30°C – 50°C, y la elevación del valor pH, a un valor comprendido en el intervalo de 12 – 14, mediante la utilización de hidróxidos de metales alcalinos, obteniéndose, con ello, un primer eluído;
 - h) el paso del citado primer eluído, sobre una resina catiónica y, a continuación, su recuperación, procediendo a reducir el valor pH a un valor inferior a 3,0, obteniéndose, mediante ello, un segundo eluído.
 - i) el secado del citado segundo eluído, hasta producir un fitocomplejo de fruta bergamota, en forma de extracto seco.
- 2.- El procedimiento, según la reivindicación 1, en donde, la citada fruta bergamota, pertenece a las variedades Femminello, Fantastico y / o Castagnaro.
- 3.- El procedimiento, según por lo menos una de las reivindicaciones precedentes, en donde, en la citada etapa b), las citadas enzimas, son del tipo pectolítico.
- 4.- El procedimiento, según por lo menos una de las de las reivindicaciones precedentes, en donde, en la citada etapa e), la citada actuación de clarificar la solución, tiene lugar mediante un tratamiento con bentonita, o mediante sedimentación natural.
- 5.- El procedimiento, según por lo menos una de las de las reivindicaciones precedentes, en donde, en la citada etapa i), se obtiene un extracto natural con valores de la humedad residual <14%.
- 6.- El procedimiento, según por lo menos una de las de las reivindicaciones precedentes, en donde, en la citada etapa i), el citado extracto seco, se muele, o se procesa adicionalmente.
- 7.- Eluído obtenible a partir de la etapa h) del procedimiento según la reivindicación 1.
- 8.- Fitocomplejo obtenible a partir del procedimiento según se reivindica en por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 6.
- 9.- Fitocomplejo, según la reivindicación 8, en forma de extracto seco, que muestra un contenido mínimo de neoeriocitrina, naringina y neoesperidina, no inferior a 250 g/kg.
- 10.- Composiciones farmacéuticas con efecto antidislémico e hipoglicémico, que contienen un eluído según la reivindicación 7, ó el fitocomplejo según la reivindicación 8, y aditivos farmacéuticamente tolerables.
- 11.- Composiciones farmacéuticas con efecto analgésico sobre los seres humanos, que contienen el eluído según la reivindicación 7 y, ó el fitocomplejo según la reivindicación 8, y aditivos farmacéuticamente tolerables.
- 12.- Composiciones farmacéuticas para aplicación tópica sobre los seres humanos, con un efecto sobre las enfermedades de la piel, que contienen el eluído según la reivindicación 7 y, ó el fitocomplejo según la reivindicación 8, y aditivos farmacéuticamente tolerables.
- 13.- Composiciones farmacéuticas con un efecto antineoplástico sobre los seres humanos, solas o como coadyuvantes de compuestos antineoplásticos conocidos, que contienen el eluído según la reivindicación 7 y, ó el fitocomplejo según la reivindicación 8, y aditivos farmacéuticamente tolerables.
- 14.- Composiciones farmacéuticas, las cuales contienen, como agente activo, el eluído según la reivindicación 7 y, ó el fitocomplejo según la reivindicación 8.

15.- Suplementos dietéticos, como adyuvantes, en el tratamiento de enfermedades referentes al perfil emático glicémico y / o lipémico, en el tratamiento de las enfermedades de la piel, con caracteres inflamatorios, y en el tratamiento de neoplasias que contienen el eluído según la reivindicación 7 y, ó el fitocomplejo según la reivindicación 8, y aditivos de uso común.