

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 675**

51 Int. Cl.:

A61K 35/66 (2006.01)

A61K 36/00 (2006.01)

A61K 36/21 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2004 E 04786644 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013 EP 1663268**

54 Título: **Composiciones orales y vía de administración para la entrega de un extracto de tilacoide**

30 Prioridad:

22.09.2003 US 503881 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.10.2013

73 Titular/es:

**PURECELL TECHNOLOGIES INC. (100.0%)
4925, Lionel-Groulx, bureau 21
St-Augustin-de-Desmaures Québec G3A 1V1, CA**

72 Inventor/es:

**PURCELL, MARC y
DROUIN, RÉJEAN**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 424 675 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

Composiciones orales y vía de administración para la entrega de un extracto de tilacoide

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la administración por vía oral de un extracto de tilacoide o de composiciones que comprenden el mismo.

10 Antecedentes de la invención

Los tilacoides son membranas especializadas que son responsables de la fotosíntesis en células eucariotas (plantas y algas) y procariotas (bacterias). Estos organismos fotosintéticos convierten CO₂ en material orgánico reduciendo este gas a hidratos de carbono en un complejo conjunto de reacciones. Los electrones para esta reacción de reducción proceden por último lugar del agua, que luego se convierte en oxígeno y protones. La energía para este proceso se proporciona por la luz, que es absorbida por pigmentos (principalmente clorofilas y carotenoides).

La reacción de transferencia de electrones inicial (separación de carga) en el centro de la reacción fotosintética pone en movimiento una larga serie de reacciones redox (reducción-oxidación), pasando el electrón a lo largo de una cadena de cofactores y rellenando el "orificio de electrones" sobre la clorofila, parecido a en una brigada del cubo. Todos los organismos fotosintéticos que producen oxígeno tienen dos tipos de centros de reacción, llamados fotosistema I y fotosistema II (FSI y FSII), ambos de los cuales son complejos de pigmento/proteína que están localizados en la membrana del tilacoide.

Recientemente se ha descrito un extracto de membrana del tilacoide dinámico e intacto que tiene propiedades tanto antioxidantes como antiinflamatorias y su uso en combinación con otros compuestos antiinflamatorios en la publicación de patente internacional números WO 01/49305 y WO 03/004042, respectivamente. Se han demostrado propiedades antioxidantes e antiinflamatorias del extracto de tilacoide en estudios in vitro, ex vivo, in situ e in vivo. Específicamente, se ha mostrado que el extracto de tilacoide captura las especies de oxígeno reactivas perjudiciales que incluyen especies de oxígeno singlete y modula citocinas pro- y antiinflamatorias hacia la atenuación de la inflamación.

Se ha mostrado que aplicaciones tópicas in vivo (aplicación directa en el sitio de lesión) del extracto de tilacoide previenen o reducen las lesiones de la piel inducidas por UV en ratones sin pelo y reducen la inflamación de la oreja inducida por TPA en ratas y ratones, además de prevenir la lesión a la mucosa intestinal inducida por TNBS o DSS en ratas. Por tanto, se ha mostrado que la inyección intraperitoneal del extracto de tilacoide reduce edema en la pata inducido por carragenina. Sin embargo, hoy en día, ningún dato ha confirmado el posible uso del extracto de tilacoide como agente antioxidante y/o antiinflamatorio oral.

La presente invención se refiere al uso de un extracto de tilacoide como agente terapéutico oral.

40 Sumario de la invención

La presente invención proporciona un nuevo uso para un extracto de tilacoide, que es para vía oral de administración, y una composición que comprende el extracto de tilacoide junto con un vehículo aceptable para administración por vía oral. Además del uso farmacéutico, el extracto de tilacoide entra en la composición de alimento o suplementos alimenticios, por su inocuidad y su capacidad para proporcionar una dieta enriquecida en compuestos antioxidantes e antiinflamatorios.

Por tanto, según la presente invención se proporciona el uso de un extracto de tilacoide en la preparación de una composición oral para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno que implica la formación de especies de oxígeno reactivas o inflamación. También se proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno que implica la formación de especies de oxígeno reactivas o inflamación en un individuo, que comprende la etapa de administrar por vía oral una dosis eficaz de un extracto de tilacoide. Adicionalmente se proporciona una composición oral que comprende un extracto de tilacoide y un vehículo para ingestión oral o administración por vía oral.

Por tanto, según la presente invención se proporciona un uso de tilacoides purificados en la preparación de una composición oral para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno que implica la formación de especies de oxígeno reactivas o inflamación.

Adicionalmente se proporciona el uso de tilacoides purificados en la preparación de una composición oral para prevenir lesiones oxidativas a componentes de la composición. En una realización específica, la composición oral es alimento o un suplemento alimenticio. En otra realización, la composición oral es una medicación contra lesiones oxidativas, trastornos o enfermedades.

También se proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno que implica la formación de especies de oxígeno reactivas o inflamación, en un sujeto, que comprende la etapa de administrar por vía oral una dosis

eficaz de tilacoides purificados.

Una composición oral que comprende tilacoides purificados y un vehículo para ingestión oral o administración por vía oral, con la condición de que el vehículo no consista esencialmente en agua, solución salina fisiológica o propilenglicol, también se proporciona como alimento o suplemento alimenticio, o una medicación en forma de una pella, gránulos encapsulados o polvo encapsulado.

El vehículo puede estar presente en una cantidad del 0,01% al 95% (peso/peso) de la composición total.

Los tilacoides purificados están presentes en una cantidad que alcanza una dosificación de 0,1 a 10 mg por kg de peso corporal de un sujeto.

Descripción de la invención

Se ha demostración más adelante en el presente documento que el extracto de tilacoide (también denominado más adelante en el presente documento "tilacoides purificados" o "PCT") es activo cuando se administra por vía oral. El extracto puede formularse como una composición líquida (un extracto no liofilizado), un extracto liofilizado reconstituido en agua, solución salina fisiológica o cualquier otra disolución compatible con la administración por vía oral, en propilenglicol (100% o concentraciones inferiores) o como una composición sólida (como tal o junto con vehículo farmacéuticamente aceptable para administración por vía oral). Las composiciones de tilacoides que esencialmente consisten en tilacoides liofilizados, tilacoides reconstituidos en agua o en solución salina, además de tilacoides purificados y obtenidos en propilenglicol, se han desvelado en el documento WO 01/49305, aunque su uso para administración por vía oral no se desveló en esta referencia.

El contenido de todos los documentos citados se incorpora por referencia.

Los excipientes y vehículos se usan ampliamente en el campo farmacéutico y son conocidos para aquellos expertos en la materia. Entre ellos, aglutinantes, agentes de disgregación y/o cargas son de uso habitual. La forma tomada por el producto también puede variar ampliamente. Los productos secos comprenden pellas, y polvos y gránulos en una forma libre o en cápsulas. Los productos líquidos pueden comprender lípidos (aceites y grasas), estabilizadores, emulsionantes, tensioactivos, polímeros, y/o cualquier aditivo colorante o aromatizante para mejorar el sabor, el olor o el aspecto de la composición.

Ejemplos de aglutinantes incluyen gelatina, celulosa, éteres de celulosa, amilosas, dextrosa, poliglicoles, tragacanto, pectinas, alginatos y polivinilpirrolidona (PVP).

Ejemplos de agentes disgregantes incluyen almidones, almidones modificados (glicolato sódico de almidón, almidón 1500...) pectinas, bentonita, celulosa, derivados de celulosa como carboximetilcelulosa (CMC), alginatos, PVP, ultraamilopectina, PVP reticulada o CMC reticulada (tal como Ac-Di-Sol/FMC).

Ejemplos de cargas incluyen lactosa, glucosa, fructosa, fosfatos, sulfatos o carbonatos de calcio, almidón, almidón modificado, alcoholes de azúcar tales como sorbitol y manitol, derivados de celulosa, sacarosa y/o celulosa microcristalina.

Varios tipos y selecciones de sustancias auxiliares que forman vehículos para uso oral se describen, por ejemplo, en Journal of Pharmaceutical Sc. (1963), vol. 52, desde la pág. 918 y siguientes.

La preparación de esferoides que comprenden material de planta se describe en la patente de EE.UU. 5.733.551.

En general, la cantidad de principio activo, que es el tilacoides, puede extenderse de 1 ug a 1 g por día en una o más dosis. En seres humanos, un intervalo de dosis de 0,1 a 10 mg por kg de peso corporal parece ser adecuado. Por tanto, para un sujeto promedio de 70 kg, una pauta de dosificación diaria de 5 - 10 mg a 500 - 1000 mg sería adecuada. Se han preparado ejemplos de pellas de 200 mg que comprenden 20, 40 y 60% (40, 80 y 120 mg) de tilacoides y se describen en el presente documento más adelante. También pueden prepararse pellas de 200 a 300 mg de tilacoides comprimidos puros (sin ningún agente auxiliar).

La presente invención se describirá a continuación en el presente documento con referencia a ejemplos específicos, realizaciones y figuras, cuyo fin es ilustrar la invención en vez de limitar su alcance.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el efecto de la administración enteral de tilacoides sobre edema en la oreja inducido por TPA.

La Figura 2 muestra el efecto de la administración enteral y por vía oral de tilacoides sobre edema en la pata inducido por carragenina.

La Figura 3 representa la dosificación de pigmentos para evaluar la integridad de pigmentos tras la compresión de tilacoides a diferentes presiones.

La Figura 4 muestra la actividad fotosintética de los tilacoides tras la compresión a diferentes presiones.

La Figura 5 muestra la integridad del pigmento de los tilacoides tras la compresión en presencia de diversos polímeros.

La Figura 6 muestra el efecto de diversas concentraciones de tilacoides en diversos polímeros sobre la actividad sintéticas de los tilacoides.

Ejemplo 1: Los tilacoides son activos como compuestos enterales y orales

METODOLOGÍA

Animales

Se usaron ratas Wistar macho (180-200 g) en los experimentos. Los animales se compraron de Charles River Canada (St-Constant, Qc, Canadá). Los animales se alojaron en una habitación medioambientalmente ($t = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) y de humedad del aire (60%) controlada con un ciclo de 12 h de luz, se mantuvieron a una dieta de laboratorio convencional y agua como bebida a voluntad. Los experimentos fueron aprobados por el comité de ética de TransBIOTech (Levis, Qc, Canadá).

Reactivos

Se compraron 12-O tetradecanoil-forbol-13-acetato (TPA, P-8139) y carragenina (C-1138) de Sigma Chemical Co. (St-Louis, MO, EE.UU.).

Preparación del extracto de tilacoide

El extracto de tilacoide se obtuvo de hojas de espinaca (*Spinacia oleacea*) como se describe en la publicación de patente internacional WO 01/49305, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento por referencia. La integridad de los tilacoides se evaluó mediante espectrofotometría (Beckman DU 640) (Lichtenthale 1987) y fluorimetría (Hansatech Instruments Ltd, Inglaterra) (Maxwell 2000).

Protocolo 1: Edema en la oreja de rata inducido por TPA

Ratas Wistar macho (180-200 g, Charles River) ayunaron durante la noche (18h). El edema se indujo en la oreja derecha de ratas por la administración tópica de 6 ug/oreja de TPA en acetona (Yamamoto S y col. 1994). La oreja izquierda (control) recibió vehículo (acetona, 20 ul).

Seis horas después de la aplicación de TPA, las ratas se anestesiaron (pentobarbital; 80 mg/kg) y se extrajo un disco de 6 mm de diámetro de cada oreja con punzón de metal. La hinchazón inducida por TPA se evaluó como el aumento en el espesor (en mm) de la biopsia con punzón de la oreja derecha con respecto a la de la oreja izquierda y se llamó el índice de edema.

El extracto de tilacoide (25 mg/kg) se administró directamente al duodeno (5 ml/kg) mediante un catéter previamente insertado en el duodeno. Se administró solución salina fisiológica para grupos de control (5 ml/kg).

Protocolo 2: Edema en la pata de rata inducido por carragenina

Ratas Wistar macho (180-200 g) que habían ayunado durante la noche (18h) recibieron el extracto de tilacoide (25 mg/kg en solución salina fisiológica estéril) por sonda nasogástrica (5 ml/kg) inmediatamente antes de la inyección sub-plantar en la pata trasera derecha de carragenina (100 ul de 1% de suspensión en 0,9% de solución salina) (Boughton-Smith y col. 1993), o por catéter para una liberación in situ como en el Protocolo 1.

Se midió la circunferencia de la pata inmediatamente antes de la inyección de carragenina y también 5 h después. El edema se expresó como el aumento en la circunferencia de la pata (en mm) medido después de la inyección de carragenina y en comparación con el valor de pre-inyección para animales individuales.

Análisis estadístico

Los datos se presentan como media \pm error estándar de las medias. Las diferencias medias entre grupos se compararon por la prueba de la t (SigmPlot 2001 para Windows Versión 7.101).

RESULTADOS

Efecto de tilacoïdes sobre el edema en la oreja inducido por TPA en ratas

La administraci3n t3pica de TPA en ratas de control indujo un aumento en el espesor de la oreja (50%) durante m3s de 6 h (Figura 1). La administraci3n simult3nea de tilacoïdes (25 mg/kg administrados directamente en el duodeno mediante un cat3ter insertado) redujo (45%) significativamente el edema en la oreja inducido por TPA.

Efecto de tilacoïdes sobre edema en la pata de rata inducido por carragenina

La inyecci3n sub-plantar de carragenina en ratas de control indujo un aumento en la circunferencia de la pata ($5,63 \pm 1,29$) durante m3s de 5 h (Figura 2). El tratamiento simult3neo con el extracto de tilacoïde (25 mg/kg) directamente en el duodeno mediante un cat3ter previamente insertado o por sonda nasog3strica (5 ml/kg) inhibi3 el edema el 54% y el 65%, respectivamente.

Los resultados anteriores muestran que el extracto de tilacoïde puede administrarse enteralmente o por v3a oral. En modelos de inflamaci3n como edema en la oreja de rata inducido por TPA y edema en la pata de rata inducido por carragenina se observ3 una disminuci3n del edema de aproximadamente el 50% a una dosis de 25 mg/kg. As3, se supone que una dosis de 10 a 10000 mg p.o. por d3a de tilacoïdes podr3 usarse sola o en combinaci3n con cualquier otro compuesto farmac3utico auxiliar. El uso previsto es farmac3utico, adem3s de en la industria alimentaria como suplemento alimenticio, aditivo, conservante o como nutriente por s3 mismo.

Ejemplo 2: El extracto de tilacoïde puede formularse como un producto para uso oral

Materiales y procedimientos

25 **Materiales**

Se usaron tres pol3meros comercialmente disponibles para este estudio: alginato de sodio, carboximetilcelulosa de baja viscosidad (CMC1) y carboximetilcelulosa de alta viscosidad (CMC2). El complejo PCT se suministr3 por PureCell Technologies inc.

30 *Estabilidad de PCT a la compresi3n*

Primero de todo, PCT de PureCell Technologies inc. se comprimi3 como tal, con cualquier excipiente, con el fin de evaluar la capacidad de PCT para preservar su actividad biol3gica, tras la compresi3n. Comprimidos de 200 mg preparados a partir de PCT solo se obtuvieron por compresi3n en seco a 1, 2,5 y 5 T en una prensa hidr3ulica Carver usando un punz3n de 9 mm de di3metro. Los comprimidos obtenidos se hicieron polvo y se enviaron a PureCell Technologies inc. donde se prob3 la actividad del complejo.

40 *Estabilidad de PCT a la compresi3n en presencia de excipientes polim3ricos*

Comprimidos de 200 mg basados en uno de los tres pol3meros (alginato, CMC1 o CMC2) que conten3an 20, 40 3 60% de PCT se obtuvieron por compresi3n en seco a 2,5 T en una prensa hidr3ulica Carver usando un punz3n de 9 mm de di3metro. Los comprimidos obtenidos se enviaron a PureCell Technologies inc. donde se prob3 la actividad del complejo.

45 *Comportamiento de los comprimidos en fluido gastrointestinal simulado*

Se realizaron dos series de comprimidos de 200 mg, una compuesta por uno de los tres pol3meros (alginato, CMC1 o CMC2) sin el PCT y la otra basada en uno de los tres pol3meros que contiene 20, 40 o 60% de PCT. Los comprimidos se obtuvieron por compresi3n en seco a 2,5 T en una prensa hidr3ulica Carver con un punz3n de 9 mm de di3metro.

El comportamiento de los comprimidos se prob3 en fluido g3strico simulado (SGF) y en fluido intestinal simulado (SIF). Estos medios se prepararon seg3n la Farmacopea estadounidense (1990) con la diferencia de que los presentes inventores omitieron la adici3n de pepsina y pancreatina debido a que ninguno de los pol3meros probados puede ser hidrolizado por estas enzimas. Los medios se prepararon del siguiente modo:

55 - Para SGF, una cantidad de 2 g de cloruro s3dico y de 7 ml de HCl (37%) se disolvieron en agua suficiente para preparar 1 l.

60 - Para SIF, una cantidad de 6,8 g de fosfato de potasio monob3sico se disolvi3 en 250 ml de agua y se a3adi3 un volumen de 190 ml de hidr3xido s3dico 0,2 N a la disoluci3n para ajustar el pH a 7,5. Entonces, la disoluci3n se complet3 a 1 l para obtener la disoluci3n de fluido intestinal simulado.

Pr3cticamente para el comportamiento gastrointestinal, los comprimidos se dispusieron en 50 ml de SGF durante 1 hora y luego en 50 ml de SIF durante 5 horas. El comportamiento de los comprimidos se evalu3 despu3s de cada hora (adhesi3n al vidrio, hinchamiento, disoluci3n).

Resultados

Estabilidad de PCT a la compresión

5 No hay efecto de la fuerza de compresión sobre la integridad de la membrana. El contenido de caroteno total y el contenido de clorofila total fueron los mismos y, como resultado, la relación clorofila/caroteno fue invariable (Fig. 3).

10 La actividad fotosintética de PCT se afectó moderadamente por la compresión. De hecho, aproximadamente el 35% de la actividad se perdió durante la compresión con la mención de que la fuerza de compresión no parece afectar la actividad (Fig. 4).

Estabilidad de PCT a la compresión en presencia de polímero

15 La variación de los contenidos de caroteno y clorofila aumentó proporcionalmente con el contenido de PCT del comprimido y en cada caso la relación clorofila/caroteno fue invariable. Por otra parte, hay una variación de la cantidad de pigmento determinada en el comprimido que tiene la misma cantidad de PCT, pero formulada con diferentes polímeros (Fig. 5). En realidad, para CMC1 se detectó una mayor cantidad de pigmentos que para CMC2, para la que se detectó una mayor cantidad de pigmentos que para alginato.

20 Parece que el alginato condujo a menores cantidades de pigmentos que los excipientes de CMC. Como posible explicación, la mayor capacidad adhesiva de alginato puede retener parte de los pigmentos, o alterar el ensayo. Entre excipientes de CMC, CMC1 (baja viscosidad) condujo a las mayores cantidades de pigmentos detectadas. Algún efecto de mayor retención de pigmentos sobre CMC2 de alta viscosidad puede explicar este comportamiento. Sin embargo, las diferencias entre excipientes poliméricos son mucho menores en términos de carotenoides totales, relación Cloa/Clob y Clo/Car.

30 Con referencia a la actividad fotosintética, para comprimidos que contienen 20% de PCT, CMC1 conservó más actividad, seguido de alginato y CMC2 en orden decreciente. El aumento de la actividad no fue estrictamente proporcional, pero el crecimiento fue continuo con el contenido del comprimido. Parece que los contenidos de PCT aumentaron del 20% al 40 y el 60% aumentó moderadamente la actividad fotosintética (Fig. 6).

Comportamiento del comprimido en fluido gastrointestinal simulado

35 El comportamiento de comprimidos compuestos por polímeros solos se presenta en la Tabla 1. Durante una hora de incubación en SGF, matrices poliméricas de alginato y CMC1 tienen un ligero hinchamiento y se pegan al vidrio, mientras que CMC2, que también se pega al vidrio, tienen un mayor volumen de hinchamiento. Después de una hora en SIF, todos los comprimidos poliméricos se rodearon de un gel y siguieron adhiriéndose al vidrio. Durante las cuatro siguientes horas en SIF, los diferentes tipos de comprimidos siempre se adhirieron al vidrio. El alginato continuó hinchándose, empezó a disolverse después de 4 horas en SIF y no forma totalmente un gel, incluso después de 5 horas. CMC1 empieza a disolverse después de solo 2 horas en SIF; después de 5 horas, su disolución estuvo muy avanzada y estuvo completamente bajo forma de gel. CMC2 tienen el mayor volumen de hinchamiento y estuvo completamente bajo forma de gel, pero no parece disolverse. Van a añadirse otros agentes para mejorar la disolución de pellas de CMC2.

45 El comportamiento de comprimidos que contienen 20, 40 o 60% de PCT fue similar al de aquellos del polímero correspondiente sin PCT. Una observación adicional fue la liberación en SIF del PCT verde. Con alginato hay poca liberación de PCT que no sea significativamente elevada a mayor carga de PCT. CMC2 forma un gel altamente hinchado, que libera pocas cantidades de PCT, y la liberación aumentó con el aumento de carga de comprimidos de PCT. La disolución de CMC1 ayudó a la liberación de PCT, que se libera prácticamente totalmente en 5 horas. Pueden añadirse agentes auxiliares para modular la disolución de pellas, tasa y tiempo, y la liberación de tilacoides.

50 De la invención que se ha descrito anteriormente en este documento será obvia que la misma puede variarse en muchas formas. Aquellos expertos en la materia reconocen que otros cambios y modificaciones y cambios y modificaciones adicionales pueden hacerse a la misma sin apartarse del espíritu de la invención, y se pretende que todos aquellos cambios y modificaciones se encuentren dentro del alcance de la invención, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Tabla 1: Comportamiento de comprimidos durante la incubación en fluido gástrico simulado (SGF) y fluido intestinal simulado (SIF).

		1 hora SGF	1 hora SIF	2 horas SIF	3 horas SIF	4 horas SIF	5 horas SIF	Durante la noche
Alginato	Adhesión al vidrio	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
	Aspecto del gel	no	no	alrededor	alrededor	alrededor		
	Hinchamiento	alrededor	bajo	bajo	+	+		

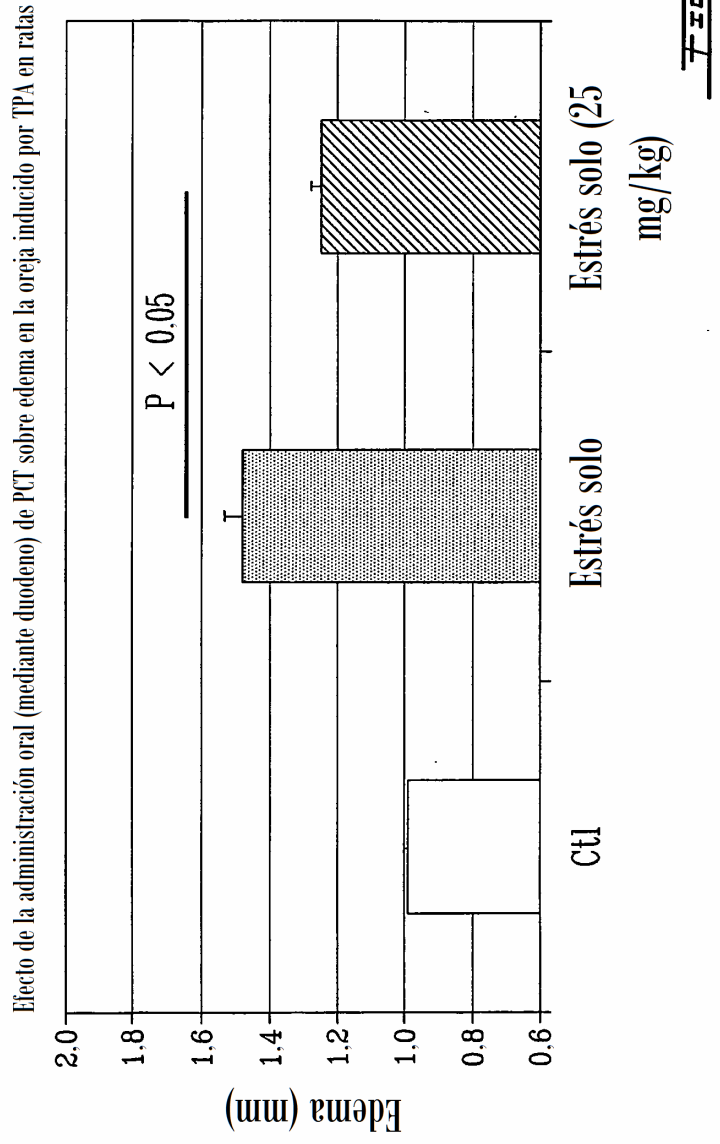
	Disolución de comprimidos	no	no	no	no	empieza	próxima a totalmente	totalmente
							+ parcialmente	+ totalmente
CMC2	Adhesión al vidrio	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
	Aspecto del gel	no	alrededor	alrededor	alrededor			totalmente
	Hinchamiento	+	++	++	++			++
	Disolución de comprimidos	no	no	no	no	próxima a totalmente	totalmente	no
						++ no	++ no	
CMC1	Adhesión al vidrio	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
	Aspecto del gel	alrededor	alrededor	alrededor				totalmente
	Hinchamiento	“sombbrero”	bajo	+				+
	Disolución de comprimidos	no	no	empieza	próxima a totalmente	totalmente	próxima a totalmente	totalmente
					+ empieza	+ parcialmente	+ parcialmente	

Referencias

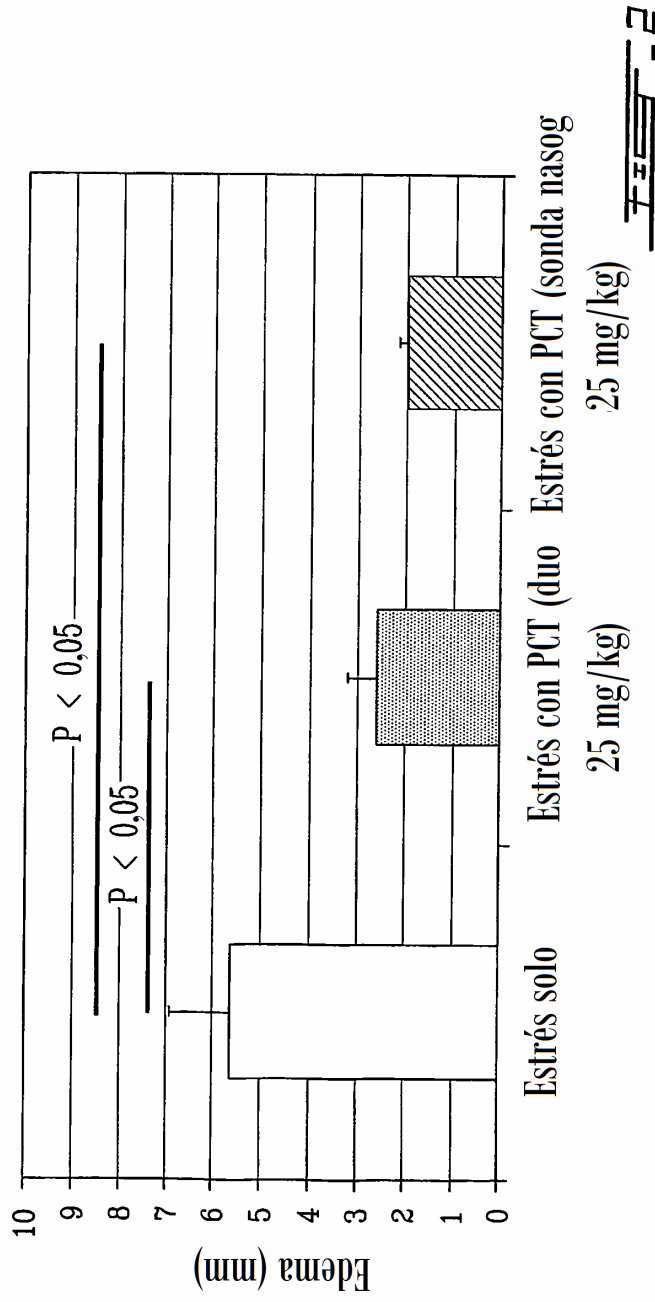
- 5 Yamamoto S, Jiang H, Kato R. Anti-inflammatory action of orally active 5-lipoxygenase inhibitor TMK688. *Pharmacology* 1994;48:273-82.
- 10 Boughthon-Smith NK, Deakin AM, Follenfant RL, Whittle BJ, Garland LG. Role of oxygen radicals and arachidonic acid metabolites in the reverse passive Arthus reaction and carrageenin paw oedema in the rat. *Br J Pharmacol* 1993;110:896-902.
- 15 Purcell M. (1999), Procedure for preparing active plant extracts used to trap free radicals; the extracts and compounds and devices containing them. Patente canadiense CA 2293852.
- Lichtenthaler H.K. (1987), Chlorophylls and carotenoids: Pigments of Photosynthetic Biomembranes In : Packer L. and Douce R. (eds.) *Methods in Enzymology*, vol 148 pág 350-382. Academic Press, London.
- 20 Maxwell Kate (2000), Chlorophyll fluorescence- a practical guide. *Journal of experimental botany* vol. 51 n° 345. pág. 659-668.
- US. Pharmacopeia National Formulary (1990), USP XXII, NF XVII, pág. 1789, United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville (MD)

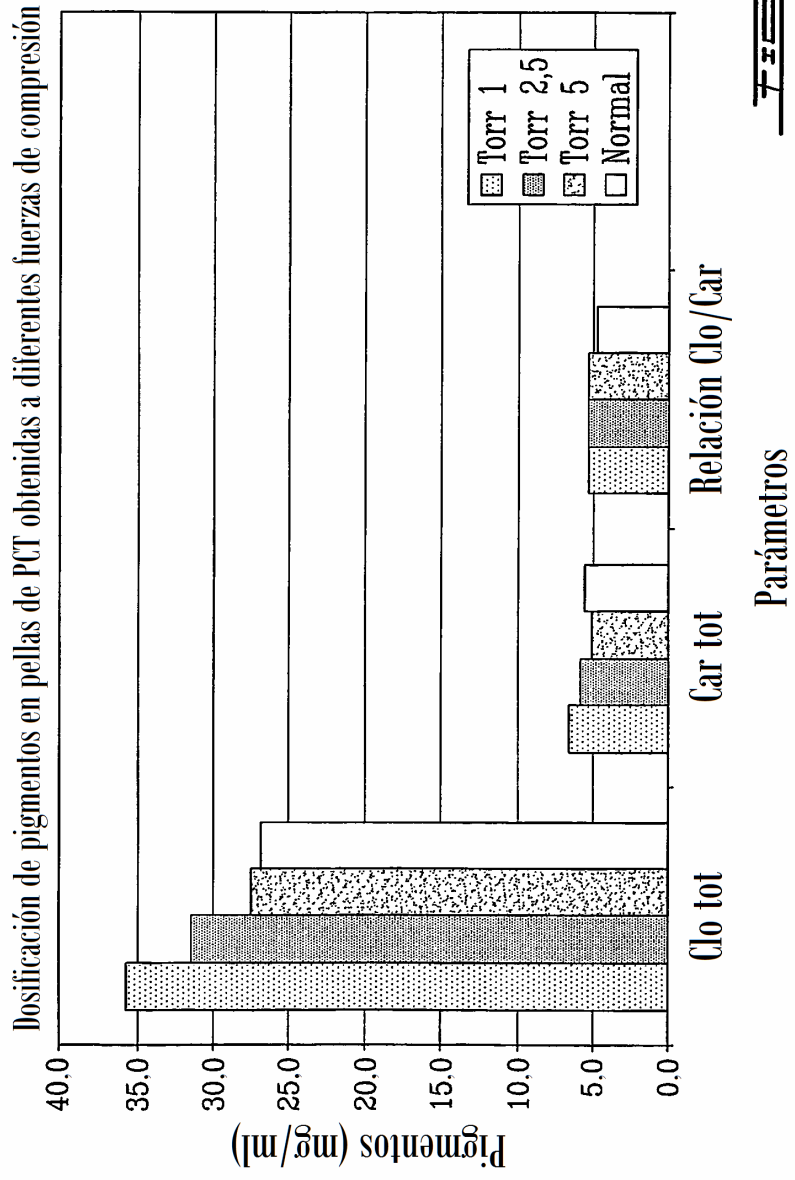
REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de un extracto de tilacoide purificado como principio activo junto con un vehículo para ingestión oral o administración por vía oral para la fabricación de una composición oral para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno que implica inflamación, con la condición de que el vehículo no consista esencialmente en agua, solución salina fisiológica o propilenglicol.
- 10 2. El uso de un extracto de tilacoide purificado como principio activo en una composición oral para prevenir lesiones oxidativas a componentes de dicha composición.
3. El uso de la reivindicación 1 ó 2, en el que la composición oral es un alimento o suplemento alimenticio.
- 15 4. Una composición oral para su uso para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno que implica inflamación, composición que comprende un extracto de tilacoide purificado como principio activo junto con un vehículo para ingestión oral o administración por vía oral, con la condición de que el vehículo no consista esencialmente en agua, solución salina fisiológica o propilenglicol.
5. La composición oral de la reivindicación 4, que es un alimento o suplemento alimenticio.
- 20 6. La composición oral de la reivindicación 4, que es una medicación seleccionada del grupo que consiste en un sedimento, gránulos encapsulados y polvo encapsulado.
7. La composición oral de la reivindicación 4, en la que el vehículo está presente en una cantidad del 0,015 al 95% (peso/peso).
- 25 8. El uso como se define en la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que los tilacoides purificados están presentes en una cantidad que alcanza una dosificación de 0,1 a 10 mg por kg de peso corporal de un sujeto.
- 30 9. La composición oral como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en la que los tilacoides purificados están presentes en una cantidad que alcanza una dosificación de 0,1 a 10 mg por kg de peso corporal de un sujeto.

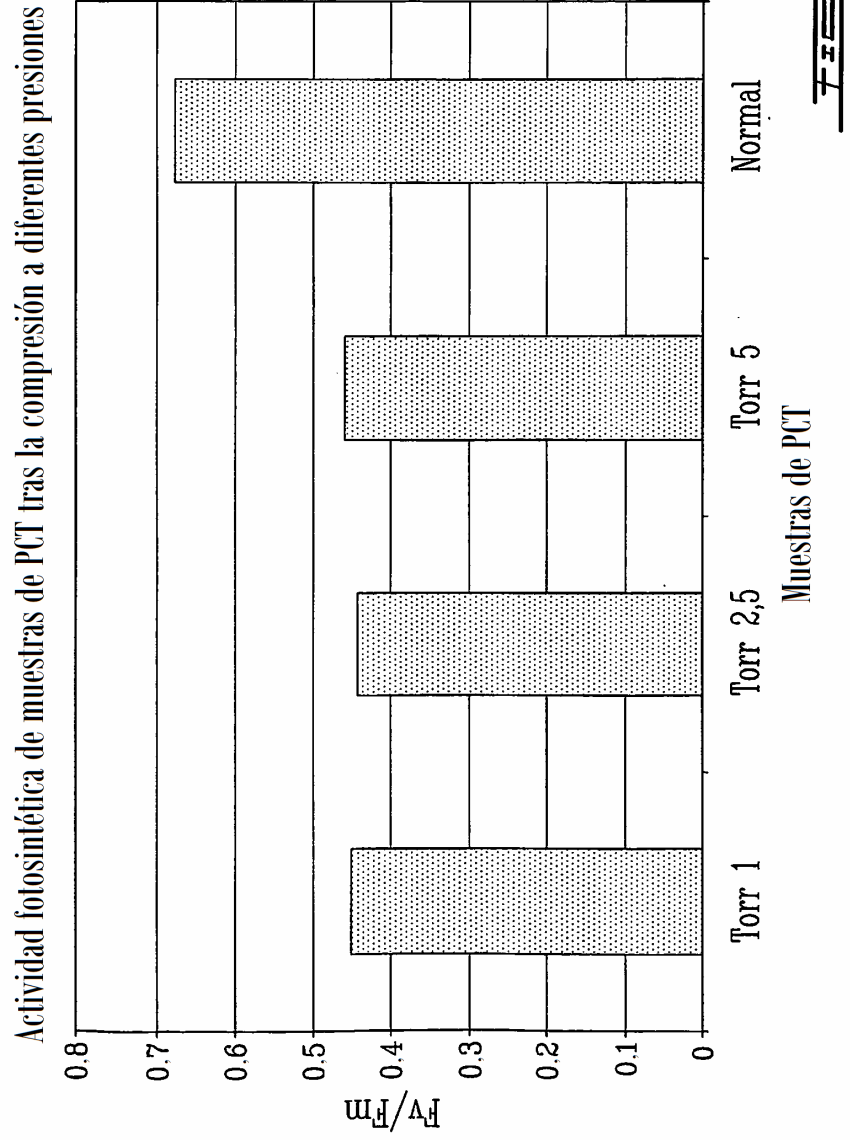


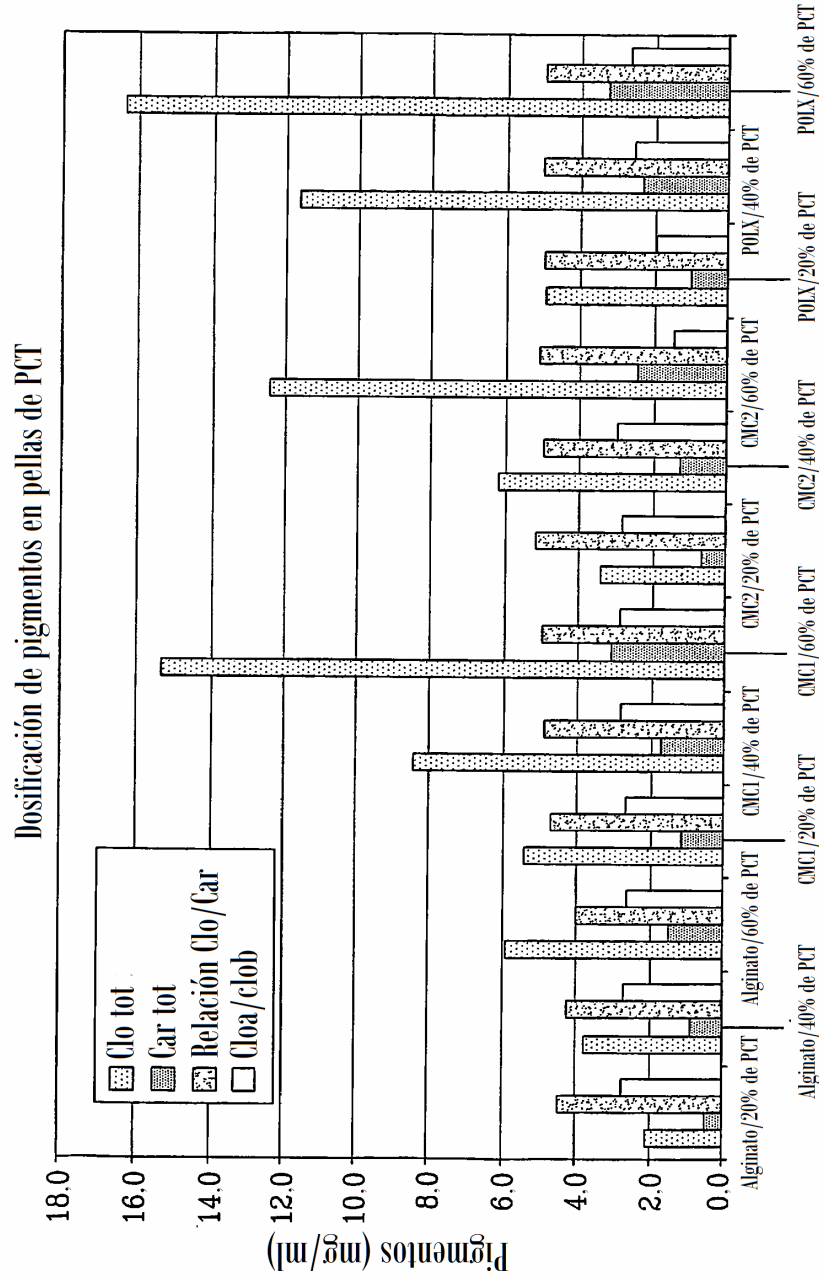
Efecto de la administración oral (duodeno y sonda nasogástrica) sobre edema en la pata inducido por carragenina





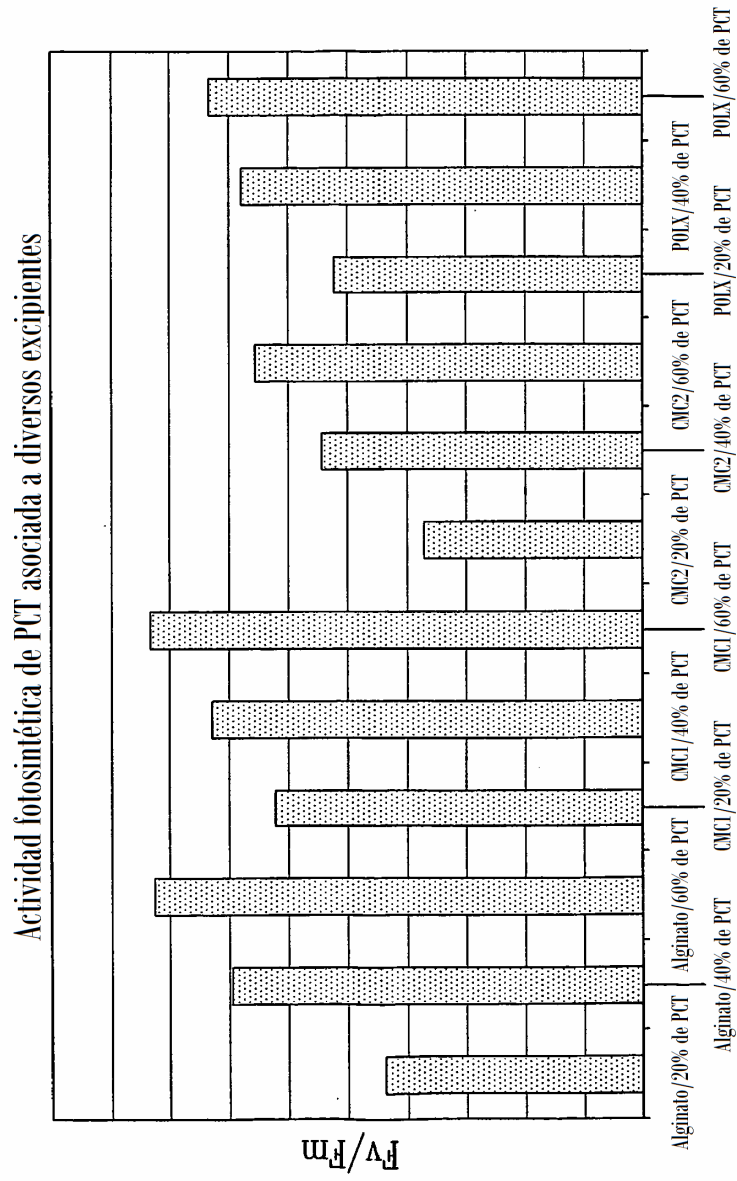
Torr 1
Torr 2,5
Torr 5
Normal





Pellas de PCT





Pellass de PCT