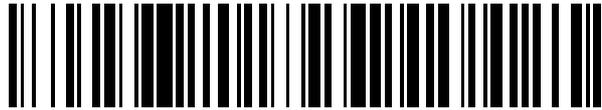


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 453**

51 Int. Cl.:

A61K 36/738 (2006.01)

A61K 38/39 (2006.01)

A61K 31/7008 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2008 E 08865898 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015 EP 2224939**

54 Título: **Preparaciones con extractos de escaramujo así como procedimientos para la preparación de extractos de escaramujo**

30 Prioridad:

21.12.2007 EP 07123943

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

01.07.2015

73 Titular/es:

**FINZELBERG GMBH & CO. KG (100.0%)
KOBLENZER STRASSE 48-56
56626 ANDERNACH, DE**

72 Inventor/es:

**WALBROEL, BERND;
FEISTEL, BJÖRN y
PISCHEL, IVO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 539 453 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

Preparaciones con extractos de escaramujo así como procedimientos para la preparación de extractos de escaramujo

5 La presente invención se refiere a composiciones que contienen un extracto vegetal que inhibe la inflamación de escaramujo junto con hidrolizados de colágeno, así como a un procedimiento para la preparación de los mismos.

Antecedentes de la invención

10 Cada vez más hombres sufren de artrosis (dolor en las articulaciones, osteoartritis, artrosis deformante). Esta enfermedad pertenece al círculo reumático y se da en muchos casos y sobre todo en fases agudas con inflamaciones dolorosas. Causa de los dolores es una destrucción del cartílago de la articulación. Distintos factores pueden conducir a un daño del cartílago. Además de los daños a consecuencia de accidentes, sobrecargas o malformaciones congénitas de articulaciones son las causas más importantes alteraciones del metabolismo, falta de movimiento y también déficits nutritivos.

15 El punto de partida de cualquier artrosis es un daño en la cobertura del cartílago, los denominados "daños del cartílago". Frecuentemente estos daños se limitan en un principio solo a una pequeña superficie de pocos centímetros cuadrados. Además es superficial. Al poco aparecen en las placas las primeras compresión del hueso. Se trata a este respecto siempre de zonas óseas que se encuentran directamente bajo el cartílago enfermo. Estas alteraciones adicionales en el hueso en el hueso son un signo decisivo del estadio temprano de artrosis. Sin estas alteraciones de huesos se presenta solo un "daño del cartílago" pero no una "artrosis". La artrosis significa por tanto siempre daños de huesos con alteraciones de huesos.

20 Para las personas afectadas la artrosis significa una enfermedad dolorosa, crónica que perjudica casi todas las actividades. Las consecuencias son dolores, inflamaciones, engrosamiento y deformación así como rigidez de articulares. Para cada articulación y cada estadio podrían ser muy distintas la dimensión y expresión de estos procesos. La libertad de movimiento se limita fuertemente.

25 En su búsqueda de alivio muchos pacientes recurren a medicamentos sin receta o de prescripción obligatoria, se someten a fisioterapias prolongadas o incluso se someten a operaciones. Sin embargo todos estos tratamientos conllevan solo a un alivio breve de los dolores. En la mayor parte de los casos la destrucción del cartílago prosigue de forma inexorable, con la consecuencia de que se agrandan los dolores y se agravan las limitaciones de movimiento.

30 Una inflamación (en latín *Inflamatio*) es una respuesta característica del tejido biológico a un estímulo desencadenado externo o interno con la función de disipar o reparar el estímulo dañino. Una inflamación puede presentarse en una zona circunscrita o como reacción inflamatoria sistémica. En el presente ejemplo la artritis representa un gran factor de artrosis determinante del dolor. Los cinco signos de inflamación (enrojecimiento, sobrecalentamiento, hinchamiento, dolor y función limitada) pueden constatarse en la artritis en la mayor parte de los casos en su conjunto dentro del trascurso crónico. De este modo el enrojecimiento y el sobrecalentamiento representan frecuentemente una señal de aviso de una inflamación incipiente a la que prosigue pronto la fase de dolor. Frecuentemente el hinchamiento a penas se percibe en las articulaciones ya desgastadas. La función limitada se contempla como consecuencia de dolores en formas marcadas como consecuencia de deformidades.

Por tanto hay dos modos de combatir inflamaciones condicionadas por daños del cartílago y por tanto también mejorar la situación de dolor y rigidez articular para los pacientes:

40 El primer modo se basa en la autocuración de ayuda del cuerpo con sustancias protectoras del cartílago. En el mercado se encuentra a tal efecto complementos alimenticios con hidrolizado de colágeno para articulares más sanas y con más capacidad de rendimiento, que refuerzan el colágeno de articulaciones o su neoformación. En *Orthopädische Praxis* (2005,10, 41 : 565-568) el Dr. S. Oesser describe la influencia de fragmentos de colágeno sobre la neosíntesis y degradación de matriz de colágeno extracelular. El hidrolizado de colágeno usado en esta publicación y en los ejemplos de esta solicitud deriva de colágeno de tipo 1. Este actúa por estimulación sobre la formación del colágeno del tipo 2, así como la biosíntesis de proteoglicano pericelular. El colágeno de tipo 2 es con una proporción de aproximadamente 70 % el componente más importante (del colágeno de la articulación) en cuanto a cantidad y aporta la elasticidad y resistencia a la tracción. Un estudio de Dr. Roland W. Moskowitz en *Semin Arthritis Rheum* (2000, 30: 87-99) llega a la conclusión de que una dosis diaria de 10 g de hidrolizado de colágeno conduce a una clara reducción del dolor en pacientes con artritis.

Adicionalmente se encuentran en el mercado preparados con sulfato de glucosamina (dosis diaria 0,75 g - 1,5 g) y/o sulfato de condroitina (dosis diaria 0,4 g - 0,8 g), que reclaman igualmente un efecto protector del cartílago. Una publicación de A. A. Brief, en *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* (2001, 9: 71-78) confirma un efecto correspondiente.

55 La segunda vía es la supresión de la inflamación o bien la reducción de mediadores que median la inflamación. Estos mediadores, por ejemplo, citoquinas, son responsables de una reacción de defensa demasiado violenta.

La respuesta natural del cuerpo para combatir las inflamaciones es la distribución de corticoides. Se ha insinuado sintetizar derivados de cortisol y comercializar estos como medicamentos antiinflamatorios. Prednisolona y dexametasona son hoy en día el último socorro como medicamentos fuertemente efectivos. Sin embargo el tratamiento a largo plazo conduce a fuertes efectos secundarios como estrías, atrofia muscular, alteraciones del

5 conteo sanguíneo o diabetes mellitus de tipo 2.

Agentes de elección para la terapia a largo plazo son hoy en día los antireumáticos no esteroideos (NSAR) e inhibidores de COX-2. También diclofenac, ibuprofeno, indometacina y oxicama presentan un potencial de efectos secundarios que alcanza a alteraciones gastrointestinales con malestar estomacal hasta daños en el hígado o riñones.

10 En el ámbito del naturismo se han usado en muchas culturas ya desde muchos cientos de años hierbas curativas, que se caracterizan normalmente por una buena compatibilidad. A los fitofármacos clásicamente conocidos pertenecen, entre otros, las garras del diablo. Aunque el principio efectivo, por ejemplo, de la corteza del sauce blanco con salicina parece ser evidente, aún se investigan intensamente otras plantas.

15 Se ha constatado finalmente de forma asombrosa que el escaramujo como planta alimenticia clásica es un potente antiflogístico. El escaramujo es un fruto múltiple que contiene varios pequeños frutos secos. La pulpa de los frutos cosechados en la primera temprana generada en el receptáculo carnoso, es agridulce y rica en vitaminas, de forma particular vitamina C (ácido ascórbico), pero también vitamina A, B1 y B2. Tradicionalmente se administran escaramujos para la sustitución de la vitamina C en enfermedades de constipados e infecciones gripales. La vitamina C desempeña igualmente en la neoformación de colágeno en el cartílago de la articulación un importante

20 papel y es necesaria para la obtención de hueso y tejido protector. La patente de Estados Unidos US 6.024.960 describe la correlación de un alto contenido en vitamina C con un efecto antiinflamatorio de preparados de escaramujo. En el documento de patente US 6.485.752 B1 se protege la combinación de un concentrado de escaramujo con aceite fresco, que apunta a altos contenidos en vitamina C en el extracto y a ácidos grasos insaturados en el aceite fresco.

25 A partir de estudios se puede conseguir una mejora de la movilidad y del bienestar con toma de polvo de escaramujo. Un grupo de investigación del Prof. Dr. Kharazmi de la Universidad de Copenhage estudió en 2004 los efectos de un polvo de escaramujo en artrosis de articulaciones, y aisló mediante un "procedimiento de fraccionamiento complicado" una proporción de galactolípido. El galactolípido "GOPO[®]" se patentó en relación con el procedimiento de preparación de polvo de escaramujo (documento EP 1 071 439). Se pudo detectar *in vitro* que este galactolípido inhibe la migración de leucocitos de núcleo polimórfico y reduce *in vivo* las concentraciones en suero de proteína reactiva C (CRP). En un estudio clínico se redujo el valor de CRP ya después de 10 días un promedio de 39 %.

30 Un estudio cruzado controlado con placebo se llevó a cabo con 112 pacientes de artrosis, a este respecto se ensayó la toma diaria de 5 g de polvo escaramujo (LitoZin[®]). El estudio mostró un alivio significativo de la rigidez matinal en el 66 % de los participantes en el estudio tras toma tres veces al mes del polvo de escaramujo. Además se pudo reducir el consumo de analgésicos como opioides, tramadol, paracetamol o NSAR en la terapia nutricional con polvo de escaramujo en torno a la mitad. El polvo de escaramujo usado en el producto LitoZin[®] está estandarizado en una sustancia que contiene 175 ppm y se describe en la observación óptica como no homogéneo. Esto se manifiesta en distribuciones de tamaño de partículas fluctuantes de varios lotes (partícula gruesa de 20 % entre 0,5-0,7 mm hasta partículas finas de 40 % entre 0,05-0,2 mm). Una revisión sistemática de C. Chrubasik y col.

35 en Phytotherapy Research (2006,20:1-3) resume los datos clínicos de polvo de escaramujo.

El documento JP 20020281736 da a conocer una composición que inhibe la inflamación que contiene escaramujo en combinación con un componente de colágeno no descrito más detalladamente. La composición se usa como complemento alimentario para la prevención de molestias en articulaciones.

45 Los polvos de escaramujo usados se caracterizan o estandarizan mal. Las cantidades que se administran de hasta 10 g son muy grandes debido a las bajas concentraciones de principios activos. Se dan por tanto una necesidad de productos de escaramujo caracterizados y/o estandarizados que presenten una alta actividad por unidad de peso.

El objetivo de la presente invención consiste en la preparación de un agente anti-inflamatorio compatible, de forma particular para el tratamiento de molestias y enfermedades de articulaciones.

50 Se consigue el objetivo mediante una composición que contiene un extracto vegetal anti-inflamatorio de escaramujo junto con una sustancia protectora del cartílago.

Descripción detallada de la invención

Fue objetivo de la invención el desarrollo de un extracto de una planta comestible poco usada para combatir o prevenir reacciones de inflamación. Preferiblemente se trata de un preparado de extracto que se combina durante o tras el proceso de secado con coadyuvantes de secado protectores del cartílago. Además se debería desarrollar un

55 extracto que fuese efectivo sin componentes excesivamente lábiles a temperatura (galactolípidos), de efectos secundarios relevantes (salicilatos), sensibles a la oxidación (ácido ascórbico) o lipófilos puros (ácidos triterpenoicos).

La efectividad de extractos escaramujo se puede caracterizar de la siguiente forma: mediante citoquinas los leucocitos “captados” toman parte en el proceso inflamatorio en las articulaciones. De forma sorprendente se pudo constatar que el extracto de escaramujo de acuerdo con la invención reduce la distribución de citoquinas de modo que menos leucocitos ingresan en la región de inflamación y de este modo se daña menos el tejido del cartílago.

5 El tejido de cartílago se daña también con la formación de radicales libres en el proceso de inflamación. De forma sorprendente se pudo constatar que el extracto de escaramujo de acuerdo con la invención reduce independientemente de su contenido en ácido ascórbico natural también esta formación de radicales libres. De este modo el extracto escaramujo debilita la reacción de inflamación en la articulación o lo reprime incluso por completo. Con ello se detienen el daño y la destrucción del cartílago y se mitigan los dolores a la vez que se mejora la

10 movilidad.

La invención describe la preparación y uso de un extracto de rosa moqueta así como su combinación con sustancias protectoras del cartílago como hidrolizado de colágeno, glucosamina y/o sulfato de condroitina para el mantenimiento de la salud y/o reducción de síntomas en molestias del espectro reumático, especialmente en inflamaciones de articulaciones crónicas, como la artritis reumatoide, así como molestias similares. Una forma de

15 realización especialmente preferida consiste en el uso de una sustancia protectora de cartílago como coadyuvante de secado directo para el extracto de escaramujo.

En una forma de realización preferida se usa un extracto de escaramujo mediante un procedimiento para la producción de un extracto seco de escaramujo con las siguientes etapas:

20 a) extracción de escaramujo (*Rosa canina*) con agua o una mezcla de agua y hasta el 50 % en peso de etanol y obtener un extracto simple

b) purificación del extracto simple obtenido mediante al menos una de las etapas

b1) fermentación enzimática,

b2) filtración en membrana,

c) secado del extracto.

25 Se pueden usar cascarillas de escaramujo o cascarilla y semillas de escaramujo.

Se prefiere como droga *Fructus Cynosbatum* DAB o *Cynobastum sine semine*.

De forma sorprendente se ha conseguido desarrollar un extracto que se trata previamente en una forma de realización con ayuda de un enzima. Se conseguiría un enriquecimiento del principio activo en otra forma de realización adicionalmente con el procedimiento de filtración con membrana selectivo, también se pueden combinar

30 tratamiento con enzima y filtración con membrana.

De forma sorprendente un secado a presión reducida en el intervalo de temperatura hasta 80 °C no actuó de forma desventajosa sobre la actividad.

Para el tratamiento enzimático se han evidenciado como efectivos de forma particular enzimas hidrolíticos, en particular glicosidasas. Otros enzimas adecuados son celulasas como, por ejemplo, hemicelulasas, de forma

35 particular xilanasas. Enzimas usados con especial preferencia son pectinasas.

La filtración con membrana es un procedimiento de filtración en el que se filtra por una membrana y se pueden separar también partículas de lo más pequeñas. Se prefiere llevar a cabo la filtración por membrana como ultrafiltración, pudiendo separarse las sustancias basándose en su tamaño molecular y usándose luego el

40 permeado. Tamaños de exclusión adecuados para las membranas se encontraban en 1 kDa a 500 kDa, más preferiblemente en 10 kDa a 300 kDa, especialmente en 100 kDa.

Se podrían observar efectos sinérgicos en la reducción del dolor y la duración de la expresión de síntomas con el apoyo de fuerzas de autocuración de la regeneración de cartílago. Es de uso un extracto de escaramujo de la especie *Rosa canina*. El extracto preferido no contiene trazas detectables de galactolípido “GPO[®]”, así como un contenido rudimentario de salicilatos. El contenido en ácidos triterpenoicos pentacíclicos lipófilos es igualmente

45 mínimo.

La comprobación del efecto antiinflamatorio dependiente de la dosis se evidenció en un estudio en el que se midió la inhibición de una distribución inducida por lipopolisacárido (LPS) de mediadores inflamatorios en monocitos humanos. Estos sería de forma particular las citoquinas interleuquina-1 β (IL-1 β), interleuquina-6 (IL-6), prostaglandina E₂ (PGE₂), así como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α). PGE₂ es una de las “prostaglandinas principales”, que está implicada en el fenómeno de la inflamación. Esta aumenta la permeabilidad de los vasos (hinchamiento de tejido), toma parte en la generación del enrojecimiento y refuerza el dolor (que es provocado por

50

otras sustancias de inflamación como bradiquinina o histamina), sensibilizando terminaciones nerviosas nociceptoras.

5 En un estudio se pudo evidenciar la prueba de que los extractos acuosos sin GOPO® en su mayor parte sin salicilato y minimizados en pseudosaponina de acuerdo con la invención tendrían un efecto anti-inflamatorio muy bueno.

Si se fomentase con protectores de cartílago añadidos como hidrolizado de colágeno, glucosamina o sulfato de condroitina la neoformación de colágeno de articulaciones, entonces se podría proteger de esta forma la autocuración de daños al cartílago; pudiendo reducirse con ello complicaciones como la artrosis.

10 En una forma de realización se pudo desarrollar un extracto de escaramujo puro acuoso, en consecuencia activo, que como se puede comprobar aparece sin compuestos sensibles a calor y a la luz del grupo de sustancias de galactolípidos, de modo que no contiene salicilatos relevantes en cuanto a efectos secundarios, así mismo no se detecta la clase de compuesto de pseudosaponina lipófilas.

15 Estos efectos antiinflamatorios se pueden combinar de acuerdo con la invención con el componente protector de cartílago y que fomenta la regeneración del hidrolizado de colágeno. Otra forma de realización preferida es la combinación del extracto con el hidrolizado de colágeno osteoartríticamente efectivo así como un suplemento de Ca en forma de piruvato de calcio.

20 Es posible la administración como complementos alimenticios y en dietas equilibradas; el grupo objetivo son personas con inflamaciones de articulaciones crónicas, para reducir las cantidades de NSAR usadas, así como deportistas de alto nivel, para la regeneración acelerada en fases de rehabilitación tras esguinces de articulación y sobrecargas de discos intervertebrales.

25 Un objeto adicional de la invención es una composición que contiene un extracto vegetal de escaramujo de efecto anti-inflamatorio junto con hidrolizados de colágeno. Otros extractos de plantas inhibidores de la inflamación son extractos de cola de caballo, ciruela africana, amaranto, angélica, árnica, consuelda, basilisco, licopodio, ajo de oso, campanilla china, borraja, ortiga, zarzamora, brócoli, trigo sarraceno, botón de oro, pimienta, cúrcuma, cucúrbita, viola odorata, verónica, verbena, genciana, estragón, eucalipto, galangal, clavo de olor, *Aegopodium*, solidago, saúco, jengibre, camila, espuela de galán, cardamomo, cereza, cilantro, regaliz, hierba de limón, flor de tilo, laurel, mangostán, filipéndula, mejorana, cardo lechero, rábano rústico, melisa, hierbabuena, planta matricaria, olivo, perilla, pimienta, caléndula, rosmarina, salvia, milenrama, carraspique, prímula, apio, mostaza, sauce blanco, tomillo, violeta, pamplina, centinodia, asperilla, corteza de sauce, vermut, hisopo, canela, jara, cebolla y mezclas de los mismos.

30 Extractos correspondientes son adecuados son fármacos, nutrientes o complementos alimenticios para la prevención o reducción de síntomas en inflamación crónica de articulaciones, artritis reumatoide, artrosis, enfermedades del espectro reumático, espondilitis, osteoartritis, fibromialgia o para la protección de la rehabilitación tras esguince de articulación o esguince de discos intervertebrales.

35 Ejemplos

Ejemplo 1: influencia del agente de extracción sobre el potencial antiinflamatorio de extractos de *Cynosbati*

40 A partir de 1 kg de cascarillas de escaramujo (*Rosa canina*) se extrajo dos veces con 6 litros de disolvente a 50 °C cada vez durante un periodo de 6 h. Se dejan reposar los extractos durante la noche, se reúnen y se clarifica en la siguiente mañana. A continuación se sometió al rotavapor hasta el *spissum* sin disolvente y se secó con maltodextrina al 50 % a 50 °C. Los extractos así obtenidos se ensayaron en su potencial para la inhibición de parámetros de inflamación típicos como THFalfa o parámetros de dolor típicos como PGE2 en monocitos humanos.

Agente de extracción	CI50 PEG2 [µg/ml]	CI20 TNFalfa [µg/ml]
EtOH 70 % v/v	450	200
EtOH 45 % v/v	200	100
EtOH 20 % v/v	300	325
Agua	450	100
Agua – PEG 300	450	200
Agua – glicerol	450	300
Polvo de droga	>> 500	350

El polvo de drogas de *Cynosbati* presenta una inhibición no específica a penas medible de PEG2. En consecuencia los extractos, especialmente extractos acuosos o acuoso-etanólicos serían medibles en función de la dosis. Una inhibición al 50 % media (CI50) sería ya medible a partir de 200 µg/ml (efecto reforzado al menos 5 veces).

- 5 Además los extractos muestran en la inhibición del parámetro de inflamación TNFalfa un efecto igualmente dependiente de la dosis claramente más fuerte. Debido a que el polvo de drogas alcanzó como máximo una inhibición del 20 % se sustrajo para la comparación el valor de CI20.

Ejemplo 2: purificación mediante tratamiento enzimático

- 10 Se extrajo 1 kg de cascarilla de escaramujo dos veces con 6 litros de agua cada vez a 50 °C. Los extractos se dejaron reposar durante la noche, se purificaron y se clarificaron a la mañana siguiente. Tras adición de 3 g de Ultrazym® por 2 kg de sustancia seca se fermentó durante 2 días a temperatura ambiente. Se separaron precipitados de la solución mediante filtración. Se sometió el sobrenadante a rotavapor a continuación hasta el *spissum* (rendimiento de extracto nativo 29 %) y se secó con maltodextrina al 50 % a 500 °C a vacío.

	Extracto acuoso	Extracto acuoso tras fermentación
PGE2 – CI50 [µg/ml]	450	400
TNF-a – CI20 [µg/ml]	100	50

- 15 El extracto fermentado se caracterizó por un contenido de 10,5 % de polifenoles, si bien el ácido ascórbico no era medible (< 0,04 %). El contenido en ácidos triterpenoicos estaba por debajo del límite de detección (< 10 ppm) y no pudo detectarse con ácido linoleico liberable por hidrólisis (ningún galactolípido GoPo®; < 10 ppm). El potencial antiinflamatorio del extracto purificado se pudo aumentar con TNF-alfa en un 50 %.

Ejemplo 3: purificación con filtración en membrana

- 20 Se diluyó el *spissum* acuoso del ejemplo 1 a un TS de 20 % con agua filtrada por ósmosis y se separó mediante ultrafiltración con un tamaño de exclusión de 100 kDa en dos fracciones. A continuación se sometió a rotavapor hasta el *spissum* y se secó con maltodextrina al 50 % a 500 °C a vacío.

	Extracto de partida	Permeado	Retenido
CI50 PGE2 [µg/ml]	450	350	>> 500
CI20 TNF-a [µg/ml]	100	< 50	300

- 25 Con la purificación de acuerdo con la invención por ultrafiltración se pudo aumentar el potencial antiinflamatorio de TNFalfa en más del 50 %. También se pudo aumentar la actividad de PEG2 en más del 20 %. El extracto no contenía sustancias lipófilas (por ejemplo, galactolípido GoPo® < 10 ppm). El principio activo, contenido en forma de compuestos solubles en agua, se pudo enriquecer adicionalmente mediante la separación selectiva en un filtro de membrana definido.

Ejemplo 4a: síntesis de un extracto seco con ayuda de coadyuvantes de secado protectores de cartilago

- 30 Un extracto espeso de cascarilla de escaramujo, obtenido según las condiciones de extracción del ejemplo 1 con el agente de extracción etanol al 30 % en v/v dio un rendimiento de extracto nativo de 38 %. Tras la separación del disolvente a vacío se sometió la solución de extracto acuosa a una purificación enzimática según el ejemplo 2. Se pudo obtener una cantidad de extracto nativo de 31 %. Esta solución de extracto se diluyó en un TS de 30 % con agua filtrada por ósmosis y se homogenizó y secó por pulverización con hidrolizado de colágeno de tipo 1 al 50 % (Gelita Sol D) con agitación. Dio un polvo seco rojo-beige. El extracto no contenía sustancias lipófilas (por ejemplo, galactolípido GoPo® < 10 ppm), era completamente soluble en agua con un sabor agradable de tipo baya.

Ejemplo 4b: síntesis de un extracto seco con ayuda de coadyuvantes de secado protectores de cartilago

- 40 Un extracto espeso de cascarilla de escaramujo, obtenido según las condiciones de extracción del ejemplo 1 con el agente de extracción agua dio un rendimiento de extracto nativo de 45 %. Tras la separación del disolvente a vacío se sometió la solución de extracto acuosa a una purificación enzimática según el ejemplo 2. Se pudo obtener una cantidad de extracto nativo de 38 %. Esta solución de extracto se diluyó en un TS de 30 % con agua filtrada por ósmosis y se homogenizó y secó por pulverización con hidrolizado de colágeno de tipo 1 al 30 % (Gelita Sol D) con agitación. Dio un polvo seco rojo-beige. El extracto seco con 4,8 % de humedad residual no contenía sustancias

lipófilas (por ejemplo, galactolípido GoPo® < 10 ppm; grasa total 0,08 %), era completamente soluble en agua con un sabor agradable de tipo baya. El contenido en ácido ascórbico se encontraba en 0,1 %. La albúmina total alcanzaba tras análisis del valor nutritivo según ASU, §64 LFGB, 31,8 % (de esto 5,1 % de nitrógeno). La porción de hidrato de carbono se encontraba en 57,7g/100 g, lo que resultaba en un poder calorífico de 1525 KJ/100 g.

5 **Ejemplo comparativo 5: extracto de tomillo con hidrolizado de colágeno**

Se extrajo exhaustivamente dos veces 1 kg de hierba de tomillo (*Herba Thymii*) seca y triturada con 8 litros de agua purificada cada vez a 80 °C durante el periodo de 8 h. Se separaron por filtración los eluidos de las drogas, se purificó y finalmente se clarificó con un filtro de capas. A continuación se evaporó hasta extracto espeso sin disolvente a vacío, separándose la porción de aceite etérico lo más posible. A continuación se sometió la solución de extracto acuosa a una filtración en membrana.

Esta solución de extracto se concentró a vacío hasta una proporción de sustancia seca de aproximadamente 40 % y a continuación se sometió a un tratamiento líquido-líquido con n-heptano para la separación de sustancias totalmente lipófilas como cera, resina o aceites etéricos. La fase acuosa que queda se liberó de aproximadamente 10 % de sustancias lipófilas. El extracto espeso obtenido tras esto dio un rendimiento de extracto nativo de 25 %.

15 A esta solución de extracto, ajustada a una proporción de sustancia seca (TS) de 32 %, se adicionó 20 % de hidrolizado de colágeno (Gelita Sol LDA), se homogenizó y se secó por pulverización con agitación.

Resultó un polvo seco pardo-beige. El extracto no contenía aceite etérico (por ejemplo, timol < 10 ppm), aprox. 3 % de polifenoles (UV-VIS) y era completamente soluble en agua.

Ejemplo comparativo 6: extractos de estragón ruso con hidrolizado de colágeno

20 Se extrajo dos veces 1 kg de hierba de estragón (*Herba Artemisia drancunculoides*) seca y triturada con 9 litros de agua purificada cada vez a 80 °C durante el periodo de 6 h. Se separaron por filtración los extractos de las drogas, se purificó y finalmente se clarificó con un filtro de capas. A continuación se evaporó hasta extracto espeso sin disolvente a vacío, separándose la porción de aceite etérico por completo. A continuación se sometió la solución de extracto acuosa a una filtración en membrana.

25 El extracto espeso obtenido tras esto dio un rendimiento de extracto nativo de 33 %.

Esta solución de extracto se concentró hasta un TS de 30 % a vacío y se homogenizó y secó por pulverización con 30 % de hidrolizado de colágeno (Gelita Sol LDA) en agitación.

Resultó un polvo seco pardo-beige. El extracto no contenía aceite etérico (por ejemplo, metileugenol < 10 ppm), aprox. 1 % de flavonoides según HPLC y era completamente soluble en agua.

30 **Ejemplo comparativo 7: extracto de jengibre con hidrolizado de colágeno y glucosamina**

Se extrajo dos veces 1 kg de raíces de jengibre (*Rhizoma Zingiberis officinalis*) secas y trituradas con 12 litros de etanol cada vez a 45 °C durante el periodo de 4 h. Se separaron por filtración los extractos de las drogas, se purificó y se evaporó hasta una proporción de sustancia seca de aprox. 20 % a vacío. El rendimiento de extracto nativo fue de 10 %.

35 Se disolvieron una mezcla de 80 % de polivinilpirrolidona (Kollidon 25) y 20 % de hidrolizado de colágeno (Gelita Sol LDA) hasta proporción de sustancia seca del 20 % en etanol al 50 %.

A continuación se pesaron ambas soluciones en relación de cantidad 1:4 y se homogenizaron entre sí con agitación constante en porciones. El coprecipitado de jengibre así generado, la integración de sustancias de jengibre sensibles a temperatura y a ácidos en la matriz de Kollidon e hidrolizado de colágeno, se liberó a vacío del disolvente y se secó hasta una preparación de extracto seco. Se mezclan 200 mg de una preparado de este tipo con 400 mg de glucosamina y se procesa mediante una molienda en cadena por tamiz de 0,5 mm dando un polvo homogéneo que fluye libremente.

Ejemplo comparativo 8: extracto de pimienta de Guinea con hidrolizado de colágeno y condroitina

45 Se extrajeron 3 kg de granos de pimienta de Guinea (*Aframomum melegueta*) dos veces con 10 litros de etanol cada vez a 50 °C durante un periodo de 8 h. Se separaron los extractos por filtración de la droga y un filtro de capas, se reunieron y se evaporó hasta una porción de sustancia seca de aprox. 20 % a vacío. El rendimiento de extracto nativo fue de 10 %.

Se disolvieron una mezcla de 80 % de polivinilpirrolidona (Kollidon 25) y 20 % de hidrolizado de colágeno (Gelita Sol LDA) hasta proporción de sustancia seca del 20 % en etanol al 50 %.

50 A continuación se pesaron ambas soluciones en relación de cantidad 1:3 y se homogenizaron entre sí con agitación constante en porciones. El coprecipitado de pimienta así generado se liberó a vacío del disolvente y se secó hasta

una preparación de extracto seco. Se mezclaron 100 mg de un preparado de este tipo con 200 mg de glucosamina y se procesaron mediante una molienda en cadena por tamiz de 0,5 mm hasta un polvo homogéneo que fluye libremente.

Ejemplo 9: extracto de hojas de salvia con hidrolizado de colágeno

- 5 Se extrajo 1 kg de hojas de salvia (*Salvia officinalis*) secas y trituradas tres veces con 5 litros de EtOH al 70 % en v/v cada vez a 50 °C durante el periodo de 4 h. Los extractos se separaron por filtración con las drogas, se reunieron y finalmente se clarifican por filtración en un filtro de capas. A continuación se evaporó hasta el extracto espesa sin disolvente a vacío, recogiendo por separado la porción de aceite etérico.

A continuación se sometió la solución de extracto acuosa a una filtración con membrana.

- 10 El extracto espeso obtenido tras esto dio un rendimiento de extracto nativo de 31 %.

Esta solución de extracto se concentró hasta una TS de 35 % a vacío y se homogenizó con 40 % de hidrolizado de colágeno (Gelita Sol LDA) con agitación.

A este procedimiento de homogenización se agregó también el aceite etérico separado previamente. La solución completa se secó por pulverización.

- 15 Resultó un polvo seco pardo-beige. El extracto contenía 0,2 % de aceite etérico, aprox. 5 % de polifenoles (UV-VIS) y era completamente soluble en agua.

Ejemplo 10: comprimido masticable

- 20 La dosificación diaria recomendada corresponde 5 g de polvo de droga por día. Esto corresponde en el DEV del preparado del extracto según el ejemplo 4a de 1:1 al igual que una dosificación de 5 g. Debido a que la forma clásica de comprimidos o cápsulas para el tragado con una cantidad de aproximadamente 6 piezas al día compromete la complacencia, se prefieren formas de administración de varios gramos. Una variante preferida por sabor es un comprimido masticable aromatizado. Según la siguiente formulación la dosis diaria recomendada es de 4 piezas.

1 comprimido masticable (2 g) contiene:

	Preparado de extracto según el ejemplo 4a	1,5 g
25	Sorbitol	0,3 g
	PEG 4000	0,15 g
	Aroma	0,03 g
	Behenato de calcio	0,02 g

Ejemplo 11: goma masticable

- 30 Se pulverizan 100 g de chicle, se mezclan con 250 g de sustancia sustitutiva de azúcar y se calienta en una cápsula, hasta que se ablanda la masa. Esto se lleva a cabo con adición de 66 g de extracto seco de *Cynosbati* (según ejemplo 4b) y 33 g de piruvato de calcio y se aplica sobre una placa pulverizada con almidón y se amasa hasta uniformidad. Puede proseguir una aromatización adicional en la etapa precedente. Finalmente se desenrolla en hojas finas y se recorta en caliente en barras planas, previniendo con algo de polvo de almidón el pegado de la masa a la placa. Las porciones de goma de mascar deben llegar a 2 gramos y la porción contiene aprox. 300 g de extracto de *Cynosbati*.
- 35

Ejemplo 12: granulado o comprimido efervescente

- 40 Para la preparación de comprimidos efervescentes se mezclan 600 g de ácido cítrico con 300 g de hidrogenocarbonato de sodio y 100 g del extracto de *Cynosbati* de acuerdo con la invención (según el ejemplo 4a) y 100 g de piruvato de calcio monohidratado. A esta mezcla se añaden 50 g de manitol, 25 g de un aroma de frutas, 5 g de sacarina y 20 g de ciclamato de sodio. Tras finalizar la homogenización se puede granular la mezcla o directamente prensarse en comprimidos. Como dosificación individual se recomiendan 5 g de granulado o un comprimido efervescente de 5 g 3 ó 4 veces al día.

Ejemplo 13: formas de administración listas para beber

- 45 Debido a la buena solubilidad del polvo de extracto se puede sintetizar fácilmente también sin embargo un preparado para beber en forma de ampollas de dosis individual o fluidos o bien jarabes con cuchara de dosificación. Para tales mezclas líquidas se recomienda una dosis diaria de 1,5 g del extracto de acuerdo con la invención según

el ejemplo 4b. Además de aditivos de sabor adecuados son especialmente adecuados aditivos de suplementos de Ca o hidrolizados de colágeno solubles del tipo 1 como asociados de combinación.

REIVINDICACIONES

1. Composición que contiene un extracto vegetal de escaramujo anti-inflamatorio junto con hidrolizados de colágeno.
- 5 2. Composición según la reivindicación 1, en donde el extracto vegetal de escaramujo se obtiene mediante un procedimiento con las siguientes etapas
 - a) extracción de cascarilla de escaramujo con agua o una mezcla de agua y hasta el 50 % en peso de etanol para obtener un extracto simple
 - b) purificación del extracto simple obtenido mediante al menos una de las etapas
 - 10 b1) fermentación enzimática,
 - b2) filtración en membrana,
 - c) secado del extracto.
3. Procedimiento para la preparación de una composición según las reivindicaciones 1 ó 2 con las siguientes etapas:
 - a) extracción de cascarilla de escaramujo con agua o una mezcla de agua y hasta el 50 % en peso de etanol para obtener un extracto simple
 - 15 b) purificación del extracto simple obtenido mediante al menos una de las etapas
 - b1) fermentación enzimática con enzimas hidrolíticos,
 - b2) filtración en membrana,
 - c) secado del extracto, realizándose el secado junto con hidrolizado de colágeno.
- 20 4. Composición según al menos una de las reivindicaciones 1 ó 2 para el uso para la prevención y para la reducción de síntomas en dolencias de las articulaciones.
5. Composición para el uso según la reivindicación 4, para la prevención o la reducción de síntomas en inflamaciones de articulaciones crónicas, artritis reumatoide, enfermedades del espectro reumático, espondilitis (especialmente de la espondilitis anquilosante), osteoartritis, artrosis, fibromialgia o para la ayuda en la rehabilitación tras esguince de articulación o esguinces de discos intervertebrales.
- 25 6. Medicamento que contiene una composición según al menos una de las reivindicaciones 1 ó 2 en forma de un comprimido, un comprimido masticable, una cápsula de gelatina dura, una cápsula de gelatina blanda, una pastilla, una barra, un saquito o en forma de formas de administración líquidas como ampollas de dosis individuales, fluidos y jarabes.
- 30 7. Complementos alimentarios que contienen una composición según al menos una de las reivindicaciones 1 ó 2 en forma de un comprimido, un comprimido masticable, una cápsula de gelatina dura, una cápsula de gelatina blanda, una pastilla, una barra, un saquito o en forma de formas de administración líquidas como ampollas de dosis individuales, fluidos y jarabes.
- 35 8. Dieta equilibrada que comprende una composición según al menos una de las reivindicaciones 1 ó 2 en forma de un comprimido, un comprimido masticable, una cápsula de gelatina dura, una cápsula de gelatina blanda, una pastilla, una barra, un saquito o en forma de formas de administración líquidas como ampollas de dosis individuales, fluidos y jarabes.