

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 934**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/232** (2006.01)  
**A61K 36/23** (2006.01)  
**A61K 36/484** (2006.01)  
**A61K 36/28** (2006.01)  
**A61K 36/31** (2006.01)  
**A61K 36/53** (2006.01)  
**A61K 36/534** (2006.01)  
**A61K 36/66** (2006.01)  
**A61P 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2009 E 09163367 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2138182**

54 Título: **Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas**

30 Prioridad:

**26.06.2008 DE 102008002685**

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

**24.11.2015**

73 Titular/es:

**STEIGERWALD ARZNEIMITTELWERK GMBH  
(100.0%)  
Havelstrasse 5  
64295 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**KUPER, WILLI y  
BECKER, DR. WULF**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 551 934 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

Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas, que contiene *Iberis amara*, *Menthae piperitae folium*, *Matricariae flos*, *Carvi fructus*, *Melissae folium*, *Angelicae radix*, *Liquiritiae radix*, *Cardui mariae fructus* y *Chelidonii herba* en forma de extractos alcohólicos y a un fármaco producido según este procedimiento así como a su utilización.

10 Iberogast es un fármaco a base de plantas (preparación de combinación vegetal, fitofármaco), que se emplea para el tratamiento de la dispepsia funcional y en la terapia multidiana gastrointestinal. Actúa tanto aumentando el tono en el caso de músculos lisos hipotónico como de manera espasmolítica en estados espasmódicos de los músculos lisos. Los componentes farmacológicamente activos de este fitofármaco son preparaciones de plantas frescas y sustancias farmacológicas vegetales (plantas o partes de plantas secadas) como extractos líquidos etanólicos.

15 Iberogast contiene extractos de *Iberis amara* (ibéride), *Menthae piperitae folium* (hojas de menta piperita), *Matricariae flos* (flores de manzanilla común), *Carvi fructus* (frutos de alcaravea), *Melissae folium* (hojas de melisa), *Angelicae radix* (raíces de angélica), *Liquiritiae radix* (raíces de regaliz), *Cardui mariae fructus* (frutos de cardo mariano) y *Chelidonii herba* (celidonia mayor).

20 La patente europea EP 0 550 703 B1 describe ya un fármaco a base de plantas con un número limitado de 6 extractos.

El propio Iberogast, que comprende 9 extractos, es un fármaco desde hace años ampliamente establecido, que se describe en la literatura entre otros de Kroll *et al.* (Kroll *et al.*, Phytomedicine, 2006, 13, páginas 12 a 19). Sin embargo, esta publicación tampoco indica una secuencia de mezclado definida de los componentes individuales. Únicamente se expone una secuencia aleatoria de los componentes individuales. De manera global, únicamente se hace referencia a que la secuencia de mezclado correcta es importante. No se proporcionan indicaciones adicionales con respecto a la secuencia, sólo se mencionan varios factores posiblemente relevantes, tales como por ejemplo la duración de mezclado, el tiempo de almacenamiento y la filtración.

30 La calidad farmacéutica de los extractos presenta una influencia decisiva sobre la eficacia y la inocuidad de fármacos vegetales. Además de seguir las especificaciones conformes a la farmacopea de las sustancias farmacológicas de partida, la reproducibilidad de los procesos de producción (validación) es la condición previa esencial para el nivel elevado de fitofármaco alemán y europeo. Basándose en las nuevas líneas directrices, que también son válidas para fármacos vegetales con respecto a las normas europeas en cuestión, existe la obligación de cumplir con las indicaciones declaradas para el respectivo fármaco en cuanto al contenido. La desviación con respecto a estas indicaciones sólo puede ascender a  $\pm 5\%$  del contenido declarado de las sustancias contenidas que determinan la eficacia (sustancia de referencia, marcador activo o sustancia marcadora analítica).

40 Ha demostrado ser problemático el hecho de obtener un contenido de principio activo constante en la especialidad farmacéutica Iberogast y una calidad reproducible que se mantenga igual. Investigaciones correspondientes sobre el desarrollo farmacéutico apuntaron a precipitaciones/la formación de cristales en el extracto de raíz de angélica, que condujeron a faltas de homogeneidad en la mezcla básica de producción y como consecuencia a oscilaciones inaceptables del contenido en ostol (sustancia de referencia). Por un lado aumentó la tasa de recuperación del contenido en ostol en las primeras semanas tras el primer análisis en disoluciones clarificadas y por otro lado se redujo el contenido total en las mezclas básicas de producción de manera correspondiente a la formación de sedimentos.

50 Por tanto, el objetivo de la presente invención era posibilitar un contenido en principio activo constante en la especialidad farmacéutica con una calidad reproducible que se mantenga igual en el acondicionamiento final a lo largo de un periodo de tiempo más prolongado.

Este objetivo se solucionó mediante un procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según la reivindicación 1. En otras palabras, este objetivo se soluciona mediante un procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas, que contiene *Iberis amara*, *Menthae piperitae folium*, *Matricariae flos*, *Carvi fructus*, *Melissae folium*, *Angelicae radix*, *Liquiritiae radix*, *Cardui mariae fructus* y *Chelidonii herba* en forma de extractos alcohólicos, mezclándose entre sí en una primera etapa a) extracto de *Angelicae radix* y extracto de *Liquiritiae radix* en una razón en volumen comprendida entre 1:6 y 3:1 y combinándose a continuación en por lo menos una etapa adicional la mezcla de la etapa a) con los extractos de los componentes adicionales o las mezclas que los contienen, que se generan por separado y dado el caso, contienen de nuevo *Liquiritiae radix*.

60 Con el trasfondo del objetivo planteado, se investigaron o se desarrollaron especialmente una serie de procedimientos de procesamiento así como métodos analíticos. En particular, los componentes volátiles de las sustancias farmacológicas con aceites esenciales y las precipitaciones/la formación de cristales en el extracto de raíz de angélica condujeron a oscilaciones de calidad no reproducibles. Sorprendentemente, sólo resultó ser eficaz la utilización de un procedimiento de producción según la reivindicación 1. A este respecto es decisiva la secuencia

de adición de los extractos de sustancias farmacológicas individuales.

Una variante preferida del procedimiento según la invención para la producción de un fármaco a base de plantas está caracterizada por que en una etapa b) se genera una mezcla que contiene extractos de *Matricariae flos*, *Iberis amara* y *Carvi fructus*, a ésta se le añade la mezcla de la etapa a) y en una etapa c) se añaden extractos de *Cardui mariae fructus*, *Menthae piperitae folium*, *Melissae folium* y *Chelidonii herba*. La etapa a) se define tal como anteriormente, es decir se mezclan entre sí extracto de *Angelicae radix* y extracto de *Liquiritiae radix* en una razón en volumen comprendida entre 1:6 y 3:1.

Puede suponerse que las saponinas del extracto de regaliz estabilizan el ostol en el extracto de angélica y que en el desarrollo adicional emulsionan los aceites esenciales de las sustancias farmacológicas que mayoritariamente contienen aceite (manzanilla, *Iberis amara* y alcaravea). Además se asume que las sustancias farmacológicas que contienen mucílago, tales como cardo mariano, impiden la sedimentación (cardo mariano, menta, melisa). La secuencia de mezclado (secuencia de adición) impide la formación de cristales de las sustancias contenidas (sustancias vegetales secundarias) de los extractos de hierbas. La formación de cristales influye en la homogeneidad de los lotes. Por tanto, la secuencia de adición según la invención garantiza una producción reproducible del producto.

En cada caso se utilizan extractos individuales. Con respecto a los extractos múltiples, la mezcla de extractos individuales presenta la ventaja de que para las respectivas sustancias farmacológicas y plantas frescas pueden seleccionarse agente de extracción y condiciones de extracción óptimos y así las sustancias contenidas farmacéuticamente relevantes o que determinan la eficacia se encuentran con un buen rendimiento. Las tasas de conversión de las sustancias contenidas y las de los rendimientos de sustancia extractiva de la sustancia farmacológica empleada presentan trazabilidad, lo que es de gran importancia para los análisis.

Preferentemente, en el procedimiento según la invención para la producción de un fármaco a base de plantas se generan por separado mezclas que contienen extractos de *Menthae piperitae folium*, *Carvi fructus* y *Melissae folium*; *Cardui mariae fructus* y *Matricariae flos*; e *Iberis amara* y *Chelidonii herba*.

En particular se prefiere que el extracto de *Angelicae radix* y el extracto de *Liquiritiae radix* se mezclen entre sí en la etapa a) en una razón en volumen comprendida entre 1:2 y 2:1. En una forma de realización especialmente preferida del procedimiento según la invención se mezclan entre sí extracto de *Angelicae radix* y extracto de *Liquiritiae radix* en la etapa a) en una razón en volumen de 1:1.

Partiendo del mezclado inicial de extracto de *Angelicae radix* y extracto de *Liquiritiae radix* en la etapa a), sorprendentemente diferentes variantes del mezclado adicional han resultado ser especialmente adecuadas.

Una forma de realización preferida del procedimiento de producción según la invención se basa en que en una etapa b) la mezcla de la etapa a) se combina con una mezcla que contiene extractos de *Menthae piperitae folium*, *Carvi fructus* y *Melissae folium*, en una etapa c) se añade una mezcla que contiene extractos de *Cardui mariae fructus* y *Matricariae flos* y en una etapa d) tiene lugar la adición de una mezcla que contiene extractos de *Iberis amara* y *Chelidonii herba*.

Una forma de realización igualmente preferida está caracterizada por que en una etapa b) se combina la mezcla de la etapa a) con una mezcla que contiene extractos de *Menthae piperitae folium*, *Carvi fructus* y *Melissae folium*, en una etapa e) se mezclan entre sí una mezcla que contiene extracto de *Cardui mariae fructus* y *Matricariae flos* con una mezcla que contiene extractos de *Iberis amara* y *Chelidonii herba* y en una etapa f) se combinan las mezclas de las etapas b) y e).

Basándose en un mezclado inicial de extracto de *Angelicae radix* y extracto de *Liquiritiae radix* en la etapa a) en una razón en volumen comprendido entre 1:6 y 3:1, ha resultado ser igualmente preferible añadir además adicionalmente un determinado porcentaje del extracto de *Liquiritiae radix* en una etapa posterior. De manera correspondiente, una forma de realización preferida de la presente invención está caracterizada por que la mezcla que contiene extracto de *Menthae piperitae folium*, extracto de *Carvi fructus* y extracto de *Melissae folium* contiene además extracto de *Liquiritiae radix*. A este respecto, se prefiere especialmente que la mezcla que contiene extracto de *Menthae piperitae folium*, extracto de *Carvi fructus* y extracto de *Melissae folium* contenga además extracto de *Liquiritiae radix*, estando el volumen del extracto de *Liquiritiae radix* contenido en una razón de 1:1 con respecto al volumen de extracto de *Liquiritiae radix* contenido en la mezcla de extracto de *Angelicae radix* y extracto de *Liquiritiae radix* de la etapa a).

Según la invención, el procedimiento de producción va dirigido a la producción de un fármaco a base de plantas, que comprende

del 15 al 40% en volumen de *Iberis amara*,  
del 5 al 30% en volumen de *Menthae piperitae folium*,  
del 20 al 40% en volumen de *Matricariae flos*,

5 del 10 al 30% en volumen de *Carvi fructus*,  
 del 10 al 30% en volumen de *Melissae folium*,  
 del 5 al 30% en volumen de *Angelicae radix*,  
 del 10 al 30% en volumen de *Liquiritiae radix*,  
 del 5 al 30% en volumen de *Cardui mariae fructus* y  
 del 5 al 30% en volumen de *Chelidonii herba* en forma de extractos alcohólicos.

Preferentemente, el procedimiento va dirigido a la producción de un fármaco a base de plantas, que comprende

10 el 15% en volumen de *Iberis amara*,  
 el 5% en volumen de *Menthae piperitae folium*,  
 el 20% en volumen de *Matricariae flos*,  
 el 10% en volumen de *Carvi fructus*,  
 el 10% en volumen de *Melissae folium*,  
 15 el 10% en volumen de *Angelicae radix*,  
 el 10% en volumen de *Liquiritiae radix*,  
 el 10% en volumen de *Cardui mariae fructus* y  
 el 10% en volumen de *Chelidonii herba* en forma de extractos alcohólicos.

20 Se prefiere utilizar extractos de plantas frescas o extractos de sustancias farmacológicas. En particular es preferible  
 que el extracto de *Iberis amara* sea un extracto de plantas frescas de *Iberis amara* completa (flores, hojas, tallos y  
 raíces). La recolección de la planta fresca de *Iberis amara* con flores, hojas, tallos, raíces tiene lugar en un momento  
 en el que el contenido en flavonoides ha alcanzado su óptimo. En el marco de los flavonoides, los glicósidos del  
 25 kaempferol son especialmente relevantes como antiinflamatorios. El extracto de la planta fresca contiene como  
 flavonoide importante kaempferol-3,4'-di-O-β-glucopiranosido-7-O-α-ramnopiranosido. La planta fresca contiene  
 preferentemente por lo menos 100 µg/g de flavonoides, en particular kaempferol-3,4'-di-O-β-glucopiranosido-7-O- α -  
 ramnopiranosido. Con respecto al extracto de planta fresca de *Iberis amara*, es preferible que éste presente un  
 contenido en flavonoides de kaempferol-3,4'-di-O-β-glucopiranosido-7-O- α -ramnopiranosido comprendido entre  
 0,05 y 0,2 mg/ml.

30 El material vegetal según la invención contiene además un contenido en cucurbitacinas limitado, en particular en  
 cucurbitacina I y E. La planta fresca contiene preferentemente un contenido en cucurbitacina I de como máximo  
 500 µg/g y un contenido en cucurbitacina E igualmente de como máximo 500 µg/g. No se desean valores superiores,  
 dado que estas sustancias presentan un potencial de efectos secundarios a partir de un cierto valor límite. Con  
 35 respecto al extracto, se prefiere que el extracto de *Iberis amara* sea un extracto de plantas frescas, que presenta un  
 contenido en cucurbitacinas comprendido entre 0 y 200 µg/ml. A este respecto, se prefiere especialmente que el  
 extracto de *Iberis amara* sea un extracto de plantas frescas, que presenta un contenido en cucurbitacinas  
 comprendido entre 35 y 185 µg/ml. En particular es preferible que el extracto de *Iberis amara* sea un extracto de  
 40 plantas frescas, que presenta un contenido en cucurbitacina I comprendido entre 0 y 100 µg/ml y un contenido en  
 cucurbitacina E comprendido entre 0 y 100 µg/ml.

Como ya se mencionó, pueden utilizarse extractos de plantas frescas o extractos de sustancias farmacológicas.  
 Preferentemente, el procedimiento según la invención está caracterizado por que los extractos de *Menthae piperitae*  
 45 *folium*, *Matricariae flos*, *Carvi fructus*, *Melissae folium*, *Angelicae radix*, *Liquiritiae radix*, *Cardui mariae fructus* y  
*Chelidonii herba* son extractos de sustancias farmacológicas.

Con respecto al extracto de plantas frescas de *Iberis amara* completa es preferible que la razón de planta  
 macerada/sometida a percolación con respecto al extracto ascienda a entre 1 gramo: 10 ml (10 gramos) y 1 gramo:  
 50 1 ml (1 gramo). En particular se prefiere que en el extracto de plantas frescas la razón de planta macerada/sometida  
 a percolación con respecto al extracto ascienda a desde 1 gramo: 1,5 ml (1,5 gramos) hasta 1 gramo: 2,5 ml (2,5  
 gramos).

Preferentemente, en los extractos de sustancias farmacológicas la razón de sustancias farmacológicas con respecto  
 al extracto asciende a desde 1 gramo: 1 ml (1 gramo) hasta 1 gramo: 10 ml (10 gramos). A este respecto, se prefiere  
 55 especialmente que en los extractos de sustancias farmacológicas la razón de sustancias farmacológicas con  
 respecto al extracto ascienda a desde 1 gramo: 2 ml (2 gramos) hasta 1 gramo: 4 ml (4 gramos). En una forma de  
 realización preferida, la razón en los extractos de sustancias farmacológicas de sustancias farmacológicas con  
 respecto al extracto asciende a desde 1 gramo: 2,5 ml (2,5 gramos) hasta 1 gramo: 3,5 ml (3,5 gramos).

60 El agente de extracción preferido comprende agua y etanol acuoso con una concentración comprendida entre el 0,1  
 y el 60% en volumen de etanol. De manera especialmente, el agente de extracción comprende etanol acuoso con  
 una concentración comprendida entre el 30 y el 50% en volumen de etanol. En una forma de realización preferida, el  
 agente de extracción para el extracto de plantas frescas es etanol acuoso con una concentración del 50% en  
 volumen de etanol y el agente de extracción para los extractos de sustancias farmacológicas es etanol acuoso con  
 65 una concentración del 30% en volumen de etanol.

La presente invención comprende también un fármaco a base de plantas, que se produjo según el procedimiento según la invención.

5 Igualmente, la presente invención comprende la utilización de este fármaco a base de plantas para el tratamiento de molestias del tracto gastrointestinal, en particular para el tratamiento de la dispepsia funcional.

Además, se prefiere la utilización del fármaco a base de plantas para inhibir la producción de jugo gástrico, así como la utilización para el tratamiento de úlceras.

10 Preferentemente, el fármaco se utiliza como antiinflamatorio y/o antiflogístico. Igualmente se prefiere la utilización como antioxidante y/o captador de radicales.

Una utilización preferida adicional la representa el empleo del fármaco según la invención como modulador de la motilidad gastrointestinal.

15 En el caso de respetar la secuencia de mezclado según la invención se inhibe significativamente la formación de cristales. Si no se respeta esta secuencia, los valores de contenido para ostol tanto en el extracto de sustancia farmacológica de angélica como en el producto acabado se encuentran muy lejos de la tolerancia admisible, es decir la recuperación de la sustancia de referencia ostol no se encontraba en el intervalo del 95 al 105% del valor teórico.  
 20 Los lotes producidos respetando la secuencia de mezclado según la invención ya no presentaban ninguna desviación. Igualmente resulta evidente que en el caso de respetar la secuencia apenas se registraba ya la formación de cristales. A modo de ejemplo, las figuras 1 y 2 muestran la homogeneidad entre lotes con respecto a la sustancia vegetal contenida investigada (ostol) en una secuencia cualquiera (figura 1) y con la secuencia de mezclado según la invención de los extractos de hierbas individuales según los ejemplos 1, 2 y 3 (figura 2). Los  
 25 ejemplos 1, 2 y 3 según la invención no mostraron ninguna diferencia digna de mención, de modo que se prescindió de una representación separada.

A continuación se explica adicionalmente la invención mediante ejemplos.

30 **Ejemplos**

Fórmula de producción

Componente	Cantidad en g	Cantidad en ml
Extracto de sustancia farmacológica de flores de manzanilla común (1:2 - 4)	1980	2000
Extracto de plantas frescas de ibéride (1:1,5 - 2,5)	1455	1500
Extracto de sustancia farmacológica de alcaravea (1:2,5 - 3,5)	975	1000
Mezcla de		
extracto de sustancia farmacológica de raíces de regaliz (1:2,5 - 3,5),	990	1000
extracto de sustancia farmacológica de raíces de angélica (1:2,5 - 3,5)	990	1000
extracto de sustancia farmacológica de frutos de cardo mariano (1:2,5- 3,5)	970	1000
extracto de sustancia farmacológica de hojas de menta piperita (1:2,5 - 3, 5)	495	500
extracto de sustancia farmacológica de hojas de melisa (1:2,5 - 3, 5)	990	1000
extracto de sustancia farmacológica de celidonia mayor (1:2,5 - 3,5)	990	1000

35 Agente de extracción para *Iberis amara*: etanol al 50% (v/v)

Agente de extracción para todos los demás extractos de sustancias farmacológicas: etanol al 30% (v/v)

40 Deben mezclarse los componentes individuales de manera homogénea antes del pesaje. Se pesan y se mezclan los componentes en recipientes de acero fino o de plástico secuencialmente según la fórmula de producción.

**Ejemplo 1 - Secuencia A**

45 Premezcla: Se produce una premezcla de extracto de raíces de regaliz y extracto de raíz de angélica en una razón de 1:1. Se pesan y se mezclan los componentes secuencialmente según la fórmula de producción.

Mezcla final: Se mezclan los componentes extracto de sustancia farmacológica de hojas de menta piperita, extracto de sustancia farmacológica de alcaravea y extracto de sustancia farmacológica de melisa. A continuación se añade la premezcla. Se introducen con pesaje los componentes extracto de sustancia farmacológica de manzanilla y  
 50 extracto de sustancia farmacológica de cardo mariano, así como extracto de sustancia farmacológica de celidonia mayor y extracto de plantas frescas de ibéride. Se mezclan los extractos.

**Ejemplo 2 - Secuencia B**

Premezcla: Se mezclan extracto de raíces de angélica y extracto de raíces de regaliz 1:1.

5 Mezcla final: Se mezclan los componentes extracto de sustancia farmacológica de hojas de menta piperita, extracto de sustancia farmacológica de alcaravea y extracto de sustancia farmacológica de melisa. A esta mezcla se le añade la mezcla de extracto de raíces de angélica y extracto de raíces de regaliz. Por separado se genera una mezcla de extracto de sustancia farmacológica de frutos de cardo mariano y extracto de sustancia farmacológica de manzanilla con una mezcla de extracto de sustancia farmacológica de celidonia mayor y extracto de plantas frescas de ibéride. Finalmente se mezclan las mezclas entre sí.

**Ejemplo 3 - Secuencia C**

15 Premezcla: Se produce una premezcla de extracto de raíces de regaliz y extracto de raíz de angélica en una razón de 1:2 (1 parte:2 partes). Se pesan y se mezclan los componentes secuencialmente según la fórmula de producción.

20 Mezcla final: Se combina una parte adicional de extracto de raíces de regaliz con extracto de sustancia farmacológica de hojas de menta piperita, extracto de sustancia farmacológica de hojas de melisa y extracto de sustancia farmacológica de alcaravea. Se mezcla la mezcla obtenida con la premezcla. A continuación se añaden extracto de sustancia farmacológica de manzanilla y extracto de sustancia farmacológica de cardo mariano así como extracto de plantas frescas de ibéride y extracto de sustancia farmacológica de celidonia mayor.

25 Se almacenan las disoluciones obtenidas de los ejemplos 1, 2 y 3 en depósitos de acero fino o de plástico a temperatura ambiente (15 - 25°C) por lo menos 14 días (incluyendo el día de inicio del almacenamiento y de fin del almacenamiento).

30 Se determinó el contenido en ostol con respecto a muestras que se produjeron según las secuencias de mezclado de los ejemplos 1, 2 y 3. Se compararon con muestras que se basan en una secuencia de mezclado cualquiera de los extractos de hierbas individuales. Se exponen los resultados de las mediciones en las figuras 1 (secuencia de mezclado cualquiera, sin premezcla) y 2 (secuencias de mezclado según la invención). Como resulta evidente a partir de la figura 2, la secuencia de mezclado impide la formación de cristales de las sustancias contenidas (sustancias vegetales secundarias) de los extractos de hierbas.

35 Se investigó microscópicamente la formación de cristales, teniendo lugar las mediciones tras 2 ó 6 semanas de almacenamiento. Se exponen los resultados en las tablas 1 y 2.

Tabla 1: Almacenamiento de 2 semanas a temperatura ambiente

Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
poso ligero, oscuro, pulverulento; sobrenadante coloidal, muy turbio; partículas uniformes de aproximadamente 2 µm, pequeños cristales aislados de hasta 2 µm	poso fino, oscuro, pulverulento; sobrenadante coloidal, muy turbio; partículas uniformes de aproximadamente 2 µm, en parte aglomeradas; pequeños cristales aislados de aproximadamente 1 µm	poso fino, oscuro, pulverulento; sobrenadante coloidal, muy turbio; partículas uniformes de aproximadamente 2 µm, unas pocas aglomeradas; sin cristales

40 Tabla 2: Almacenamiento de 6 semanas a temperatura ambiente.

Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
poso ligeramente oscuro, pulverulento; sobrenadante coloidal ligeramente turbio; poso de partículas uniformes, unidas a modo de gel, de aproximadamente 2 µm, muchos pequeños cristales de hasta 4 µm	poso ligeramente oscuro, pulverulento; sobrenadante coloidal, ligeramente turbio; partículas uniformes de aproximadamente 2 µm, en parte aglomeradas de manera mucilaginosa, pequeños cristales aislados de aproximadamente 1 µm, pocos de hasta 2 µm	poso ligeramente oscuro, pulverulento; sobrenadante escasamente coloidal, apenas turbio; partículas uniformes de aproximadamente 2 µm, unas pocas aglomeradas, muchos cristales muy pequeños de 1 µm, pocas agujas de hasta 2 µm

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas, que contiene *Iberis amara*, *Menthae piperitae folium*, *Matricariae flos*, *Carvi fructus*, *Melissae folium*, *Angelicae radix*, *Liquiritiae radix*, *Cardui mariae fructus* y *Chelidonii herba* en forma de extractos alcohólicos, caracterizado por que en una primera etapa
- 5 a) se mezclan entre sí extracto de *Angelicae radix* y extracto de *Liquiritiae radix* en una razón en volumen comprendida entre 1:6 y 3:1 y
- 10 a continuación, en por lo menos una etapa adicional se combina la mezcla de la etapa a) con los extractos de los componentes adicionales o las mezclas que los contienen, que se generan por separado y dado el caso, contienen de nuevo *Liquiritiae radix*.
- 15 2. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según la reivindicación 1, caracterizado por que en una etapa b) se genera una mezcla que contiene extractos de *Matricariae flos*, *Iberis amara* y *Carvi fructus*, a ésta se le añade la mezcla de la etapa a) y en una etapa c) se añaden extractos de *Cardui mariae fructus*, *Menthae piperitae folium*, *Melissae folium* y *Chelidonii herba*.
- 20 3. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que se generan por separado mezclas que contienen extractos de *Menthae piperitae folium*, *Carvi fructus* y *Melissae folium*; *Cardui mariae fructus* y *Matricariae flos*; e *Iberis amara* y *Chelidonii herba*.
- 25 4. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que se mezclan entre sí extracto de *Angelicae radix* y extracto de *Liquiritiae radix* en la etapa a) en una razón en volumen comprendida entre 1:2 y 2:1.
- 30 5. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que se mezclan entre sí extracto de *Angelicae radix* y extracto de *Liquiritiae radix* en la etapa a) en una razón en volumen de 1:1.
- 35 6. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que en una etapa b) se combina la mezcla de la etapa a) con una mezcla que contiene extractos de *Menthae piperitae folium*, *Carvi fructus* y *Melissae folium*, en una etapa c) se añade una mezcla que contiene extractos de *Cardui mariae fructus* y *Matricariae flos*, y en una etapa d) tiene lugar la adición de una mezcla que contiene extractos de *Iberis amara* y *Chelidonii herba*.
- 40 7. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que en una etapa b) se combina la mezcla de la etapa a) con una mezcla que contiene extractos de *Menthae piperitae folium*, *Carvi fructus* y *Melissae folium*, en una etapa e) se mezclan entre sí una mezcla que contiene extracto de *Cardui mariae fructus* y *Matricariae flos* con una mezcla que contiene extractos de *Iberis amara* y *Chelidonii herba* y en una etapa f) se combinan las mezclas de las etapas b) y e).
- 45 8. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que la mezcla que contiene extracto de *Menthae piperitae folium*, extracto de *Carvi fructus* y extracto de *Melissae folium* contiene además extracto de *Liquiritiae radix*.
- 50 9. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que la mezcla que contiene extracto de *Menthae piperitae folium*, extracto de *Carvi fructus* y extracto de *Melissae folium* contiene además extracto de *Liquiritiae radix*, estando el volumen del extracto de *Liquiritiae radix* contenido en una razón de 1:1 con respecto al volumen de extracto de *Liquiritiae radix* contenido en la mezcla de extracto de *Angelicae radix* y extracto de *Liquiritiae radix* de la etapa a).
- 55 10. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende
- 60 del 15 al 40% en volumen de *Iberis amara*,  
del 5 al 30% en volumen de *Menthae piperitae folium*,  
del 20 al 40% en volumen de *Matricariae flos*,  
del 10 al 30% en volumen de *Carvi fructus*,  
del 10 al 30% en volumen de *Melissae folium*,  
del 5 al 30% en volumen de *Angelicae radix*,  
del 10 al 30% en volumen de *Liquiritiae radix*,  
del 5 al 30% en volumen de *Cardui mariae fructus*, y  
del 5 al 30% en volumen de *Chelidonii herba* en forma de extractos alcohólicos.
- 65 11. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 10, que

comprende

- 5 el 15% en volumen de *Iberis amara*,  
 el 5% en volumen de *Menthae piperitae folium*,  
 el 20% en volumen de *Matricariae flos*,  
 el 10% en volumen de *Carvi fructus*,  
 el 10% en volumen de *Melissae folium*,  
 el 10% en volumen de *Angelicae radix*,  
 el 10% en volumen de *Liquiritiae radix*,  
 10 el 10% en volumen de *Cardui mariae fructus* y  
 el 10% en volumen de *Chelidonii herba* en forma de extractos alcohólicos.
12. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que se utilizan extractos de plantas frescas o extractos de sustancias farmacológicas.
- 15 13. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que el extracto de *Iberis amara* es un extracto de plantas frescas de *Iberis amara* completa (flores, hojas, tallos y raíces).
- 20 14. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por que el extracto de *Iberis amara* es un extracto de plantas frescas, que presenta un contenido en flavonoides comprendido entre 0,05 y 0,2 mg/ml.
- 25 15. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado por que el extracto de *Iberis amara* es un extracto de plantas frescas, que presenta un contenido en cucurbitacinas comprendido entre 0 y 200 µg/ml.
- 30 16. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado por que el extracto de *Iberis amara* es un extracto de plantas frescas, que presenta un contenido en cucurbitacinas comprendido entre 35 y 185 µg/ml.
- 35 17. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado por que el extracto de *Iberis amara* es un extracto de plantas frescas, que presenta un contenido en cucurbitacina I comprendido entre 0 y 100 µg/ml y un contenido en cucurbitacina E comprendido entre 0 y 100 µg/ml.
- 40 18. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado por que los extractos de *Menthae piperitae folium*, *Matricariae flos*, *Carvi fructus*, *Melissae folium*, *Angelicae radix*, *Liquiritiae radix*, *Cardui mariae fructus* y *Chelidonii herba* son extractos de sustancias farmacológicas.
- 45 19. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado por que en el extracto de plantas frescas, la razón de planta macerada/sometida a percolación con respecto al extracto está comprendida entre 1 gramo: 10 ml (10 gramos) y 1 gramo: 1 ml (1 gramo).
- 50 20. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado por que en el extracto de plantas frescas, la razón de planta macerada/sometida a percolación con respecto al extracto asciende está comprendida entre 1 gramo: 1,5 ml (1,5 gramos) y 1 gramo: 2,5 ml (2,5 gramos).
- 55 21. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado por que en el extracto de sustancia farmacológica, la razón de sustancias farmacológicas con respecto al extracto está comprendida entre 1 gramo: 1 ml (1 gramo) y 1 gramo: 10 ml (10 gramos).
- 60 22. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado por que en el extracto de sustancia farmacológica la razón de sustancias farmacológicas con respecto al extracto está comprendida entre 1 gramo: 2 ml (2 gramos) y 1 gramo: 4 ml (4 gramos).
- 65 23. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizado por que en el extracto de sustancia farmacológica, la razón de sustancias farmacológicas con respecto al extracto está comprendida entre 1 gramo: 2,5 ml (2,5 gramos) y 1 gramo: 3,5 ml (3,5 gramos).
24. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizado por que el agente de extracción comprende agua y etanol acuoso con una concentración comprendida entre el 0,1 y el 60% en volumen de etanol.
25. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizado por que el agente de extracción comprende etanol acuoso con una concentración comprendida entre



el 30 y el 50% en volumen de etanol.

5 26. Procedimiento para la producción de un fármaco a base de plantas según una de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizado por que el agente de extracción para el extracto de plantas frescas es etanol acuoso con una concentración del 50% en volumen de etanol y el agente de extracción para los extractos de sustancias farmacológicas es etanol acuoso con una concentración del 30% en volumen de etanol.

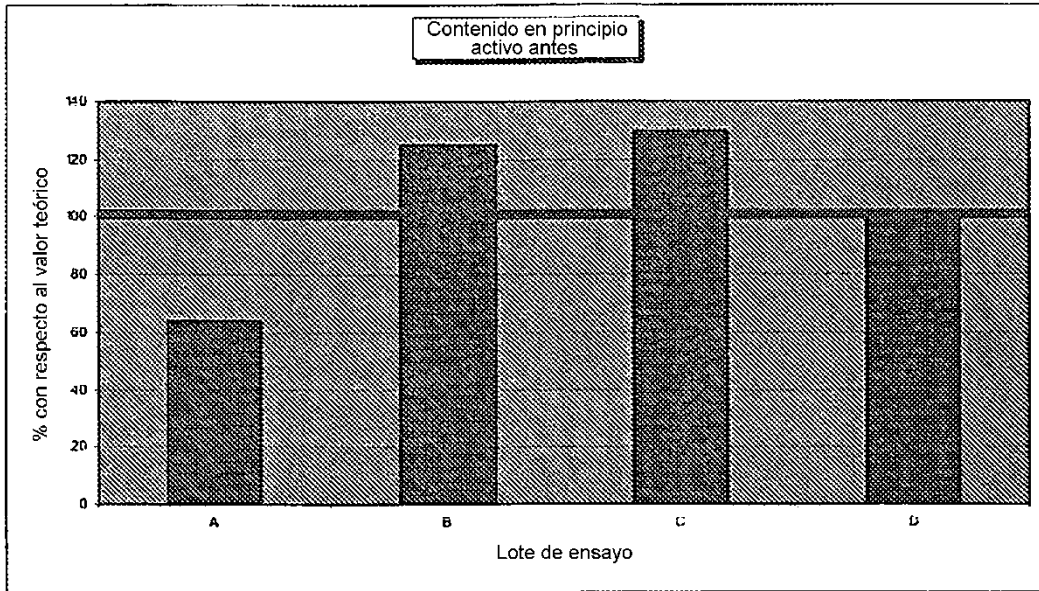


Fig. 1

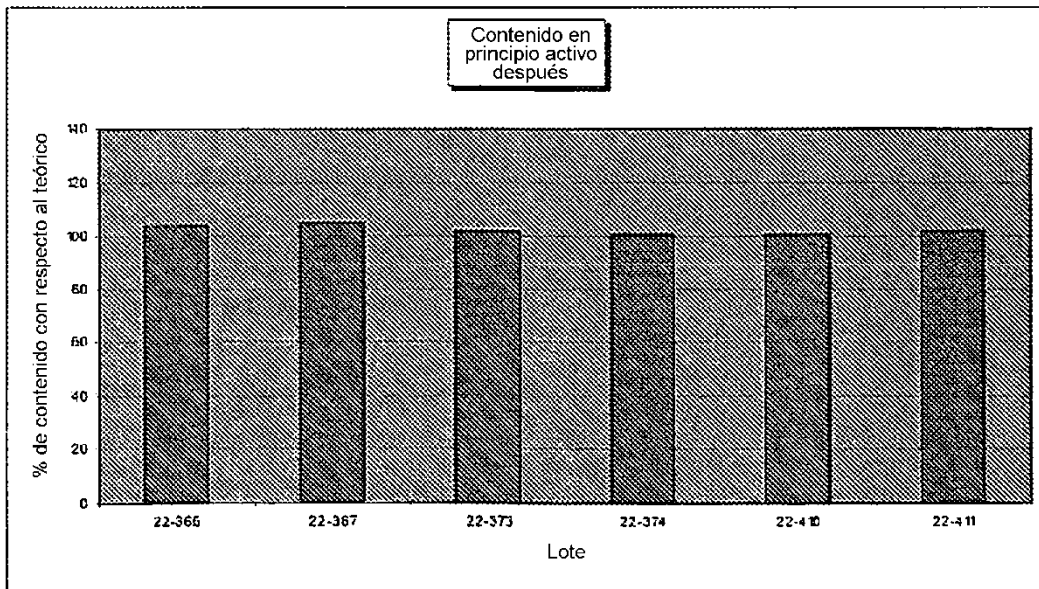


Fig. 2