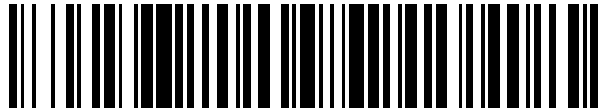


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 863**

51 Int. Cl.:

A61K 36/185 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2008 E 08805723 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2144620**

54 Título: **Nuevo procedimiento de preparación de extractos purificados de Harpagophytum procumbens**

30 Prioridad:

07.05.2007 FR 0754906

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

16.02.2016

73 Titular/es:

**NATUREX (100.0%)
ZAC Pôle Technologique Agroparc, Montfavet
84140 Avignon, FR**

72 Inventor/es:

**ROLLAND, YOHAN y
DUVAL, CHARLES**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 559 863 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

Nuevo procedimiento de preparación de extractos purificados de *Harpagophytum procumbens*

- 5 La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de extractos purificados de *Harpagophytum procumbens*, estando dichos extractos en forma líquida o seca.
- La presente invención también tiene por objeto extractos purificados tal como se obtienen mediante dicho procedimiento.
- 10 El harpagófito (*Harpagophytum procumbens*) es una planta originaria del sur de África, tradicionalmente reconocida por su eficacia en el tratamiento, entre otras cosas, de los dolores de artrosis.
- 15 Sus raíces secundarias tuberizadas encierran en particular compuestos de tipo iridoides, glicosilados o no, considerados como los principios activos, denominados harpagósido, harpagida, procumbida y procumbósido.
- La fitoterapia moderna usa en formas galénicas en forma seca de tipo grageas, la planta en polvo o extractos de la planta. El uso de la planta en polvo impone un número muy grande de tomas al día lo cual es muy restrictivo a diario.
- 20 Las industrias de los complementos alimenticios y de la fitoterapia disponen actualmente de un gran número de extractos de planta para estas aplicaciones.
- Los extractos de harpagófito se obtienen habitualmente usando disolventes hidro-alcohólicos, pudiendo variar el título de alcohol del 0 (extracto con agua) hasta el 90% (Chrubasik S.; Devil's claw extract as an example of the effectiveness of herbal analgesics; Orthopade. jul. de 2004; 33(7):804-8).
- 25 La Farmacopea Europea también describe en la monografía de la raíz de harpagófito el uso de metanol para la extracción del harpagósido.
- 30 La planta se separa del disolvente de extracción mediante cualquier procedimiento habitual, por ejemplo de tipo filtración o centrifugación. El filtrado se desolvata en el caso del uso de disolvente alcohólico, eventualmente se concentra para reducir el volumen, después se seca.
- 35 Este tipo de procedimiento permite obtener extractos de harpagófito con títulos del 2,5 - 3% de harpagósido, medidos mediante HPLC. Por otro lado, la variación de los parámetros habituales de la extracción vegetal tales como la naturaleza del disolvente, la temperatura y la duración de la extracción, no tienen ningún impacto sobre el título final del polvo obtenido. Siempre se obtiene un título de aproximadamente el 2,5 - 3%.
- 40 Los productos que presentan un título del 2,5 al 3% de harpagósido mediante HPLC ofrecen una alternativa satisfactoria al uso de planta en polvo para la realización de grageas, pero no permite reducir significativamente la posología para los tratamientos para los que el harpagófito es eficaz.
- Sólo productos con mayor título de harpagósido podrían limitar de manera significativa la toma diaria de grageas.
- 45 Por tanto, falta un procedimiento que permita obtener industrialmente extractos de harpagófito en polvo con altos títulos de harpagósido.
- Entre los medios descritos para obtener tal resultado, y aunque, teniendo en cuenta la polaridad de la molécula, no se incite inmediatamente al experto en la técnica a esta solución, puede citarse el uso de fluido super o sub-crítico (Gunther M, Laufer S, Schmidt PC. High anti-inflammatory activity of harpagoside-enriched extracts obtained from solvent-modified super- and subcritical carbon dioxide extractions of the roots of *Harpagophytum procumbens*; Phytochem Anal. ene.-feb. de 2006; 17(1):1-7).
- 50 Se han estudiado extracciones con dióxido de carbono / disolvente modificado de las raíces de *Harpagophytum procumbens* en lo que se refiere a la eficacia de extracción y al contenido en harpagósido, y se han comparado con un extracto convencional.
- 55 Se examinaron los efectos de la presión, de la temperatura, del tipo y de la concentración del modificador. Se necesitaban dos etapas de extracción para obtener extractos antiinflamatorios muy enriquecidos en harpagósido. La primera etapa de extracción se realizó en estado supercrítico usando dióxido de carbono modificado con n-propanol para eliminar las sustancias lipófilas poco deseadas. La extracción principal se realizó en estado supercrítico o subcrítico con dióxido de carbono modificado con etanol. La extracción en líquido supercrítico tuvo como consecuencia extractos que contenían el harpagósido hasta más del 30%. Los extractos subcríticos mostraron un contenido en harpagósido del 20%, pero el rendimiento de extracción era casi tres veces mayor que en condiciones supercríticas.
- 60
- 65

La tasa de recubrimiento con harpagósido resultante de la suma del extracto y del residuo bruto era un 99% mayor que en todos los experimentos anteriores. Se examinaron el extracto convencional y dos extractos con dióxido de carbono para la inhibición *in vitro* de la lipooxigenasa 5 o de la biosíntesis de la ciclooxigenasa-2. Los dos extractos con dióxido de carbono mostraron la inhibición total sobre la biosíntesis de la lipooxigenasa 5 a una concentración de 51,8 mg/l; en cambio, el extracto convencional no muestra inhibición de la biosíntesis de la lipooxigenasa 5.

Se muestra correctamente aquí el interés de los extractos purificados de raíz de harpagófito. No obstante, hace falta sustituir este tipo de extractos con CO₂ super o subcrítico en un contexto industrial. Los extractos obtenidos mediante CO₂ tienen un precio muy elevado, mucho más elevado que los extractos mediante disolvente, y este tipo de procedimientos necesita instalaciones muy importantes, teniendo en cuenta las fuertes presiones empleadas.

Los productos obtenidos mediante las extracciones con CO₂ no están generalmente en polvo, sino más bien en forma de pasta o de cera, lo cual no es compatible con la fabricación de grageas, por ejemplo, o bien eventualmente adsorbidos sobre un soporte, lo cual disminuye el título del producto. Por otro lado, los productos así obtenidos son extractos liposolubles y por tanto no solubles en las fases acuosas. Finalmente, puede indicarse que este tipo de procedimiento que usa el CO₂ arrastra los compuestos de tipo pesticidas y micotoxinas, por tanto los concentra en el producto acabado. Por tanto, las extracciones con CO₂ no permiten obtener extractos de harpagófito que presenten un título elevado de harpagósido compatibles con todas las formulaciones galénicas líquidas o secas.

Por tanto, la presente invención tiene como objetivo proporcionar un procedimiento de preparación industrialmente aplicable de extractos purificados de harpagófito que presenten un título elevado de harpagósido, siendo dichos extractos así obtenidos compatibles con todas las formas galénicas líquidas (jarabes o cápsulas) o secas (comprimidos o grageas).

La presente invención también tiene como objetivo proporcionar extractos de harpagófito con grandes títulos de harpagósido y solubles en las fases acuosas.

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un extracto concentrado de *Harpagophytum procumbens*, en forma líquida o seca, con un título de harpagósido superior o igual al 5%, preferiblemente superior o igual al 35%, que comprende una etapa de purificación de un extracto bruto de *Harpagophytum procumbens* en forma líquida en fase acuosa, mediante una técnica de extracción líquido-líquido con un disolvente orgánico elegido de ésteres, concretamente ésteres alifáticos, y más particularmente de acetatos de alquilo, siendo dicho grupo alquilo una cadena alquilada, ramificada o lineal, que comprende de 1 a 10, concretamente de 1 a 6, y preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

Por tanto, la presente invención se basa en el hecho de que los inventores han constatado que los iridoides glucósidos del harpagófito pueden purificarse de manera sorprendente con ayuda de disolventes de tipo ésteres.

En efecto, en la actualidad, se conoce el uso de disolventes tales como los alcoholes y las cetonas.

Aunque la polaridad según la clase de Snyder del acetato de etilo (4,4) se encuentra en el mismo rango que el etanol (4,3), pero más baja que el metanol (5,1) y la acetona (5,1), y ligeramente superior al butanol (3,9), la constante dieléctrica del acetato de etilo ($\epsilon = 6$) es extremadamente débil y no permite en absoluto suponer que el acetato de etilo pueda crear enlaces de afinidad con moléculas polares, y por tanto solubilizarlas, y con mayor motivo purificar moléculas de tipo iridoides glucósidos.

De manera sorprendente, los ésteres tales como el acetato de etilo son muy selectivos con respecto a este tipo de compuestos, y permiten purificaciones muy eficaces hasta títulos superiores al 35% en seco.

Entre todos los obstáculos encontrados durante la fabricación de un extracto de harpagófito, existe la dificultad asociada a la degradación de los principios activos. Por tanto, el experto en la técnica usa disolventes tales como el agua o alcoholes para realizar los extractos brutos, y disolventes tales como alcoholes y cetonas alifáticas para purificarlos.

Si estos extractos se realizan en las condiciones habituales (extracción, eliminación del disolvente orgánico a vacío si es necesario, concentración, para obtener un extracto bruto, que puede secarse o purificarse con ayuda de otro disolvente orgánico, con eliminación del disolvente orgánico a vacío, concentración y secado), siempre se obtienen títulos inferiores al 3% de harpagósido. Los productos intermedios están mucho más concentrados, pero las diferentes etapas conllevan una degradación progresiva de los principios activos.

Entre las mejoras propuestas, puede mencionarse el secado en fase de disolvente orgánico (alcohol o butanol) (tal como se describe por ejemplo en la patente US 6 280 737) que necesita equipos muy costosos y con bajo rendimiento. En todos los casos, los títulos de harpagósido de los extractos obtenidos de este modo son como máximo del 20%.

El uso de un disolvente orgánico no miscible con agua de tipo butanol para la purificación de los extractos de

harpagófito también plantea el problema de la temperatura impuesta al producto para eliminar dicho disolvente orgánico. En efecto, el butanol solo hierve a 117°C a temperatura ambiente y la mezcla de agua-butanol encontrada durante las etapas de purificación hierve a 92,6°C. Incluso en condiciones de evaporación – secado a vacío, el producto se somete entonces a una alta temperatura, lo cual conlleva una degradación de los principios activos.

5 El uso de un disolvente orgánico no miscible con agua de tipo éster permite realizar las operaciones de evaporación – secado a una temperatura mucho más baja, y por tanto limitar las degradaciones de los principios activos. Por tanto, el uso de ésteres cuyo punto de ebullición es inferior al de los alcoholes usados en el estado de la técnica (concretamente el butanol) permite no exponer el producto (principio activo - harpagósido) a altas temperaturas, lo cual permite reducir la duración del procedimiento que expone el producto a temperaturas elevadas. Entonces las degradaciones térmicas de los principios activos no tienen lugar y pueden conservarse de ese modo títulos elevados en los extractos purificados obtenidos (hasta al menos el 35%).

15 Por otro lado, debido a la posibilidad de concentrar el producto a baja temperatura, puede realizarse un concentrado en fase acuosa desprovisto de la fracción de disolvente orgánico, y aumentar la productividad en la etapa de secado que puede realizarse en equipos convencionales y por tanto menos costosos, por tanto con mejores dimensiones. La liofilización puede ser un medio de secado usado, por ejemplo.

20 El título de harpagósido mencionado anteriormente es un título en peso/peso (p/p) expresado con respecto al peso total de materias secas.

Se mide mediante el método de la farmacopea europea 5.07 de la siguiente manera: se trabaja mediante cromatografía de líquidos usando cinamato de metilo como patrón interno.

25 *Preparación de la disolución de patrón interno:* se disuelven 0,130 g de cinamato de metilo en 50 ml de metanol y se completa hasta 100,0 ml con el mismo disolvente.

30 *Preparación de la disolución que va a analizarse:* a 0,500 g de raíz de harpagófito (*Harpagophytum procumbens*) pulverizada, se le añaden 50 ml de metanol. Se agita durante 1 h y se filtra. A continuación se transfiere el residuo a un matraz de fondo redondo de 100 ml, y se añaden 50 ml de metanol y se calienta a reflujo durante 1 h. Entonces se enfría el conjunto y se filtra. Entonces se lavan el matraz de fondo redondo y el filtro con 2 veces 5 ml de metanol. A continuación, se agrupan los extractos y se evaporan hasta sequedad a presión reducida y a una temperatura que no supera 40°C. Después se trata el residuo con 3 veces 5 ml de metanol y se filtran los extractos en un matraz aforado de 25 ml. Lavando el filtro, se completa hasta 25,0 ml con metanol. A 10,0 ml de esta disolución, se le añade 1,0 ml de disolución de patrón interno y se completa hasta 25,0 ml con metanol.

35 *Preparación de la disolución de control:* Se extraen 0,5 ml de disolución de control (1 mg de harpagósido en 1 ml de metanol) y se completa hasta 2,0 ml con metanol.

40 La cromatografía puede realizarse por ejemplo usando:

- una columna de acero inoxidable, con una longitud de 0,10 m y de un diámetro interior de 4 mm, rellena con gel de sílice con octadecilsilano para cromatografía (5 µm),

45 - como fase móvil, a un caudal de 1,5 ml/min, una mezcla de volúmenes iguales de agua y metanol,

- como detector, un espectrofotómetro ajustado a 278 nm,

50 - y un inyector con bucle de 10 µl.

Análisis mediante cromatografía: se inyecta la disolución que va a examinarse y se ajusta la sensibilidad del sistema de manera que la altura del pico correspondiente al cinamato de metilo representa el 50% de la escala total del registrador.

55 Se determina el tiempo de retención del harpagósido usando 10 µl de disolución de control examinada en las mismas condiciones que la disolución que va a examinarse. A continuación, se calcula el contenido (%) en harpagósido con ayuda de la expresión

$$\frac{m_2 \times F_1 \times 7,622}{F_2 \times m_1}$$

60 donde

m_1 = masa de la muestra de ensayo (g)

m_2 = masa del cinamato de metilo (g) en la disolución de patrón interno

5 F_1 = superficie del pico correspondiente al harpagósido en el cromatograma obtenido con la disolución que va a analizarse

F_2 = superficie del pico correspondiente al cinamato de metilo en el cromatograma obtenido con la disolución que va a analizarse

10 Según un modo de realización particular, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un extracto concentrado de *Harpagophytum procumbens*, en forma líquida o seca, con un título de harpagósido superior o igual al 5%, que comprende las siguientes etapas:

15 - una etapa de purificación de tipo extracción líquido-líquido entre un extracto bruto de *Harpagophytum procumbens* en forma líquida en fase acuosa y un disolvente orgánico elegido de ésteres, para obtener una fase acuosa y una fase orgánica concentrada en cuanto a harpagósido,

20 - una etapa de eliminación del disolvente a partir de la fase orgánica anteriormente obtenida, para obtener dicho extracto concentrado en forma líquida, y

- una eventual etapa de transformación de dicho extracto concentrado en forma líquida mediante medios físicos o fisicoquímicos, para obtener un extracto concentrado en forma seca.

25 La fase orgánica concentrada en cuanto a harpagósido presenta preferiblemente un título de harpagósido superior o igual al 5%.

30 Según un modo de realización ventajoso de la presente invención, el disolvente orgánico usado en el contexto de la etapa de purificación mediante una técnica de tipo extracción líquido-líquido se elige de ésteres, concretamente ésteres alifáticos, y más particularmente de acetatos de alquilo C_1 - C_6 , preferiblemente C_1 - C_4 .

Preferiblemente, el disolvente orgánico usado para la etapa de extracción líquido-líquido es el acetato de metilo, el acetato de etilo y el acetato de butilo.

35 Se prefiere particularmente el acetato de etilo ya que es el más habitual a nivel industrial, tiene una temperatura de ebullición muy baja (77,06°C) y es un disolvente alimentario. Por tanto, el acetato de etilo presenta la ventaja de ser un disolvente no miscible con agua permitido en la industria alimentaria que permite purificar los extractos de harpagófito y alcanzar títulos superiores o iguales al 35%.

40 El uso del acetato de etilo permite realizar las operaciones de evaporación – secado a una temperatura mucho más baja que cuando se usa por ejemplo el butanol. Esta disminución de la temperatura permite entonces limitar las degradaciones de los principios activos. Por tanto, el acetato de etilo (punto de ebullición de 77°C a la presión atmosférica) y el agua forman un azeótropo que hierve a 70,4°C a presión atmosférica, y a menos de 40°C a vacío de 0,1 bar.

45 Además el azeótropo de agua-butanol contiene el 42,4% de agua, mientras que el azeótropo de agua-acetato de etilo sólo contiene el 8,5% de agua, lo cual permite su reciclado industrial para nuevas purificaciones sin tratamiento adicional.

50 La selectividad del acetato de etilo con respecto a las moléculas buscadas, iridoides glucósidos del harpagófito, así como las propiedades de dicho disolvente en la evaporación permiten obtener extractos con títulos muy altos (> 35%), con un auténtico rendimiento económico industrial, para la realización de producto destinado a complementos alimenticios.

55 En el contexto de la etapa de purificación mediante extracción líquido-líquido, los equipos usados son de cualquier tipo que permite el mezclado de dos líquidos, más particularmente reactor con agitación o columna con relleno y en particular de tipo centrífuga, equipo que permite recoger rápidamente las dos fases del procedimiento: la fase acuosa concentrada, agotada en cuanto a harpagósido, y la fase orgánica cargada con harpagósido. Este procedimiento permite recuperar más del 90% de los principios activos presentes en la fase acuosa de partida.

60 Por tanto, a partir de un extracto bruto en forma líquida en fase acuosa, obtenido o bien mediante extracto bruto de la planta con agua, o bien mediante extracto bruto con alcohol y desolvatado, o bien mediante nueva disolución del extracto bruto en polvo en agua, puede aplicarse un método de purificación mediante extracción líquido-líquido.

65 La presente invención también se refiere a un procedimiento tal como se definió anteriormente, caracterizado porque el extracto bruto de *Harpagophytum procumbens* se obtiene mediante un procedimiento que comprende una etapa

de puesta en contacto de un disolvente de tipo hidro-alcohólico constituido hasta el 90% por alcohol con raíces secundarias secadas de *Harpagophytum procumbens*, y concretamente mediante extracción, maceración, decocción o percolación, una etapa de eliminación del disolvente mediante separación sólido/líquido, concretamente mediante filtración, mediante desolvatación o mediante centrifugación para recuperar dicho extracto bruto y una eventual etapa de concentración de dicho extracto bruto con el fin de obtener dicho extracto bruto en forma de un líquido espeso que contiene del 2 al 50% en materias secas.

Preferiblemente, el alcohol mencionado anteriormente que constituye el disolvente de tipo hidro-alcohólico es metanol o etanol.

La presente invención también se refiere a un procedimiento tal como se definió anteriormente, en el que la transformación del extracto concentrado en forma líquida mediante medios físicos o fisicoquímicos se realiza mediante eliminación del agua en un flujo de aire caliente, mediante secado, mediante nebulización, mediante evaporación, mediante sublimación, mediante deshidratación, mediante adsorción sobre soporte.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un extracto concentrado de *Harpagophytum procumbens*, en forma líquida, con un título de harpagósido superior o igual al 5%, preferiblemente comprendido entre el 35 y el 50%, comprendiendo dicho procedimiento:

- una etapa de purificación de tipo extracción líquido-líquido entre un extracto bruto de *Harpagophytum procumbens* en forma líquida en fase acuosa y un disolvente orgánico elegido de ésteres, para obtener una fase acuosa y una fase orgánica concentrada en cuanto a harpagósido, y

- una etapa de eliminación del disolvente a partir de la fase orgánica anteriormente obtenida, para obtener dicho extracto concentrado en forma líquida.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un extracto concentrado de *Harpagophytum procumbens*, en forma seca, con un título de harpagósido superior o igual al 5%, preferiblemente comprendido entre el 35 y el 50%, comprendiendo dicho procedimiento:

- una etapa de purificación de tipo extracción líquido-líquido entre un extracto bruto de *Harpagophytum procumbens* en forma líquida en fase acuosa y un disolvente orgánico elegido de ésteres, para obtener una fase acuosa y una fase orgánica concentrada en cuanto a harpagósido,

- una etapa de eliminación del disolvente a partir de la fase orgánica anteriormente obtenida, para obtener dicho extracto concentrado en forma líquida, y

- una etapa de transformación de dicho extracto concentrado en forma líquida mediante medios físicos o fisicoquímicos, para obtener un extracto concentrado en forma seca.

La presente invención también se refiere a los extractos tal como se obtienen mediante la puesta en práctica del procedimiento de la invención tal como se definió anteriormente.

La presente invención se refiere a un extracto concentrado de *Harpagophytum procumbens*, en forma líquida, soluble en fase acuosa, con un título de harpagósido superior o igual al 35%, preferiblemente comprendido entre el 35% y el 50%, concretamente del 35% al 45%, y preferiblemente del 35% al 40%.

La presente invención también se refiere a un extracto concentrado de *Harpagophytum procumbens*, en forma seca, con un título de harpagósido superior o igual al 35%, preferiblemente comprendido entre el 35% y el 50%, concretamente del 35% a aproximadamente el 45%, y preferiblemente del 35% al 40%.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende a modo de sustancia activa un extracto concentrado de *Harpagophytum procumbens*, en forma líquida o seca, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a un complemento alimenticio que comprende un extracto concentrado de *Harpagophytum procumbens*, en forma líquida o seca, en asociación con un vehículo aceptable.

Ejemplos

EJEMPLO 1

1) Realización del extracto bruto:

Se prepara el extracto bruto a partir de una tonelada de raíces secundarias de harpagófito. Se ponen estas raíces secundarias a macerar en agua, con agitación, durante 2 horas. A continuación, se realiza una etapa de separación

entre la planta y el disolvente mediante filtraciones sucesivas (600 μm , 100 μm , después 25 μm). La siguiente etapa es una etapa de concentración a vacío, lo cual permite eliminar aún más disolvente y permite evitar manipular a continuación una cantidad demasiado grande de disolvente.

5 Se obtiene entonces un extracto bruto en forma concentrada.

2) Realización de la purificación:

10 Se extrae directamente el concentrado en fase líquida con 1000 l de acetato de etilo usando un extractor centrífugo en continuo.

Se recupera la fase orgánica y se desolvata a vacío.

15 Se obtiene un concentrado en fase acuosa que puede reducirse para dar un polvo por ejemplo en reactor con agitación a vacío.

El producto obtenido tiene un título del 35% de harpagósido medido mediante HPLC. Debe observarse que la fase acuosa inicial está agotada en cuanto a harpagósido y contiene menos del 0,3% de harpagósido.

20 EJEMPLO 2

1) Realización del extracto bruto:

25 Se prepara el extracto bruto a partir de un kg de raíces secundarias de harpagófito. Se ponen estas raíces secundarias a macerar en etanol (al 70% en vol.) a 65°C, con agitación, durante 2 horas. A continuación, se realiza una etapa de separación entre la planta y el disolvente mediante filtraciones sucesivas (600 μm , 100 μm , después 25 μm). La siguiente etapa es una etapa de concentración a vacío lo cual permite eliminar aún más disolvente y permite evitar manipular una cantidad demasiado grande de disolvente.

30 Se obtiene entonces un extracto bruto en forma concentrada (200 ml).

2) Realización de la purificación:

35 Se extrae directamente el concentrado en fase líquida con 1000 ml de acetato de etilo usando un extractor centrífugo en continuo (a 0°C).

Se recupera la fase orgánica y se desolvata a vacío.

40 Se obtiene un concentrado en fase acuosa que puede reducirse para dar un polvo por ejemplo mediante liofilización. Por tanto, en el contexto de este ejemplo, se obtiene un polvo (20 g).

El producto obtenido tiene un título del 55% de harpagósido medido mediante HPLC.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de fabricación de un extracto concentrado de *Harpagophytum procumbens*, en forma líquida o seca con un título de harpagósido superior o igual al 5%, que comprende una etapa de purificación de un extracto bruto de *Harpagophytum procumbens* en forma líquida en fase acuosa, mediante una técnica de extracción líquido-líquido con un disolvente orgánico elegido de ésteres, preferiblemente ésteres alifáticos, y más particularmente acetatos de alquilo.
5
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el disolvente orgánico es acetato de etilo.
10
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, que comprende las siguientes etapas:
- una etapa de purificación de tipo extracción líquido-líquido entre extracto bruto de *Harpagophytum procumbens* en forma líquida en fase acuosa y un disolvente orgánico elegido de ésteres, para obtener una fase acuosa y una fase orgánica concentrada en cuanto a harpagósido,
15
- una etapa de eliminación del disolvente a partir de la fase orgánica anteriormente obtenida, para obtener dicho extracto concentrado en forma líquida, y
- una etapa de transformación eventual de dicho extracto concentrado en forma líquida mediante medios físicos o fisicoquímicos, para obtener un extracto concentrado en forma seca.
20
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** el extracto bruto de *Harpagophytum procumbens* usado para la puesta en práctica de la etapa de purificación se obtiene mediante un procedimiento que comprende una etapa de puesta en contacto de un disolvente de tipo hidro-alcohólico constituido hasta el 90% por alcohol con raíces secundarias secadas de *Harpagophytum procumbens*, y concretamente mediante extracción, maceración, decocción o percolación, una etapa de eliminación del disolvente mediante separación sólido/líquido, concretamente mediante filtración, mediante desolvatación o mediante centrifugación para recuperar dicho extracto bruto y una eventual etapa de concentración de dicho extracto bruto con el fin de obtener dicho extracto bruto en forma de un líquido que contiene del 2 al 50% en materias secas.
25
30
5. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado por que** el alcohol que constituye el disolvente de tipo hidro-alcohólico es metanol o etanol.
35
6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la transformación del extracto concentrado en forma líquida mediante medios físicos o fisicoquímicos se realiza mediante eliminación del agua en un flujo de aire caliente, mediante secado, mediante nebulización, mediante evaporación, mediante sublimación, mediante deshidratación o mediante adsorción sobre soporte.
40
7. Extracto concentrado de *Harpagophytum procumbens*, en forma líquida, con un título de harpagósido superior o igual al 35%, preferiblemente comprendido entre el 35% y el 50%, concretamente del 35% al 45%, y preferiblemente del 35% al 40%.
45
8. Extracto concentrado de *Harpagophytum procumbens*, en forma seca, con un título de harpagósido superior o igual al 35%, preferiblemente comprendido entre el 35% y el 50%, concretamente del 35% al 45%, y preferiblemente del 35% al 40%.
50
9. Composición farmacéutica que comprende a modo de sustancia activa un extracto concentrado de *Harpagophytum procumbens* según la reivindicación 7 u 8, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. Complemento alimenticio que comprende un extracto concentrado de *Harpagophytum procumbens* según la reivindicación 7 u 8, en asociación con un vehículo aceptable.