

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 927**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/534** (2006.01)

**A61P 1/06** (2006.01)

**A61K 36/77** (2006.01)

**A61K 36/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2013 PCT/US2013/068550**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014 WO14081563**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2013 E 13856441 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2922557**

54 Título: **Suplementos herbales y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

**21.11.2012 US 201261728893 P**

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

**18.12.2017**

73 Titular/es:

**KBS RESEARCH, LLC (100.0%)  
8616 Naomi Street  
Plano, TX 75024, US**

72 Inventor/es:

**BROWN, KENNETH y  
SCOTT, BRANDI, M.**

74 Agente/Representante:

**LÓPEZ CAMBA, María Emilia**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 646 927 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

Suplementos herbales y métodos de uso de los mismos

5 La presente descripción se refiere a composiciones herbales y a su uso médico para tratar enfermedades asociadas con hinchazón, estreñimiento y/o aumento de peso. Más particularmente, la presente descripción se refiere a un suplemento herbal y a su uso médico que comprende la administración oral de taninos condensados en sujetos humanos para tratar la hinchazón, el estreñimiento y/o el aumento de peso. En los documentos D1 (B. R. Min: "Effects of condensed tannins supplementation level on weight gain and in vitro and in vivo bloat precursors in steers grazing winter wheat", Journal of Animal Science), D2, (Fenghua Fu *et al.*: "Escin: Inhabiting Inflammation and Promoting Gastrointestinal Transit to Attenuate Formation of Postoperative Adhesions" World Journal of Surgery, Official Journal of the International society of Surgery/Société Internationale de Chirurgie, Springer-Verlag, NE), D3 (Grigoleit H-G *et al.*: "Peppermint oil in irritable bowel syndrome", Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, DE) se describen suplementos herbales similares.

15 **ANTECEDENTES**

Los trastornos intestinales se caracterizan a menudo por la hinchazón y el estreñimiento y se cree que afecta a al menos un 20 % de la población. No obstante, hasta la fecha, no está disponible ninguna terapia eficaz. Tales trastornos intestinales incluyen síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento funcional, pseudoobstrucción crónica y síndrome de distensión abdominal crónico. Los síntomas incluyen dolor abdominal, estreñimiento, hinchazón, reflujo ácido, flatulencias, náuseas y vómitos, letargo crónico y trastornos del sueño.

25 SII es un trastorno gastrointestinal caracterizado por dolor abdominal crónico y hábitos intestinales alterados con estreñimiento (SII-E), diarrea (SII-D) o ambos (SII-M; tipo mixto). SII es la afección GI más comúnmente diagnosticada. Sólo se ve superada por el resfriado común como causa de absentismo laboral. Se estima que alrededor del 20 % de la población general padece SII, lo que resulta en un aumento de los costes sanitarios. Los costos anuales directos e indirectos que se notifican pueden ser de hasta 30 mil millones de dólares.

30 El estreñimiento funcional es el problema gastrointestinal más común que afecta a 63 millones de estadounidenses con SII. SII se suele caracterizar por heces duras o esfuerzo defecatorio o por tener menos de 3 movimientos peristálticos a la semana, al menos el 25 por ciento del tiempo.

35 A pesar de la gravedad del SII como cuestión de atención sanitaria, las causas subyacentes siguen siendo en gran parte desconocidas. La atención tradicional se ha centrado en las alteraciones de la motilidad GI y en la hipersensibilidad visceral. Informes recientes sugieren que la hiperproliferación bacteriana en el intestino delgado (SIBO) puede desempeñar un papel significativo en el desarrollo del SII, así como la obesidad y la diabetes tipo II. Por ejemplo, múltiples estudios han demostrado niveles excesivos de bacterias coliformes en el intestino delgado de pacientes con SII.

40 Las arqueobacterias metanogénicas son un grupo importante de bacterias colonizadoras del intestino que contribuyen a desarrollar SIBO que proliferan principalmente en condiciones anaerobias y producen metano (CH<sub>4</sub>) como un subproducto de la fermentación. La degradación de carbohidratos por parte de las bacterias entéricas, incluyendo las bacterias metanogénicas, conduce a la producción de ácidos grasos de cadena corta (butirato, propionato, acetato), así como dióxido de carbono, hidrógeno y metano. Estos productos están asociados con heces ácidas, distensión abdominal, flatulencias, diarrea y estreñimiento. Las bacterias metanogénicas son únicas en que su metabolismo aumenta en presencia de productos procedentes de otras bacterias. Usan hidrógeno y amoníaco a partir de otras bacterias como sustratos para la producción de metano. La producción de metano intestinal se ha relacionado con SII-E, estreñimiento funcional, obesidad y diabetes tipo II. El metano influye directamente en el tiempo de tránsito colónico, motilidad colónica y función sensomotora rectal, dando lugar a una disminución del umbral de dolor.

55 Existe una evidencia creciente de que la microbiota desempeña un papel crítico en el determinante de la ingesta de nutrientes, regulación de la energía y, en última instancia, en los trastornos de peso y metabólicos. Los microbios intestinales pueden influir en la captura de la energía a partir de los componentes de la dieta y en cómo la energía se almacena y se gasta. A este respecto, se han hallado bacterias productoras de metano que están presentes en mayor abundancia en ratones obesos y seres humanos en comparación con los animales e individuos delgados. Se ha demostrado que la transferencia de hidrógeno entre especies bacterianas y arqueas puede aumentar la captura de energía por el intestino grueso por medio de metanógenos mediante la eliminación de productos intermedios de fermentación, tales como H<sub>2</sub> o formiato. Esto permite una mayor producción y disponibilidad de ácidos grasos de cadena corta para la absorción a través del lumen intestinal. El metano producido actúa igualmente como un parálisis local que permite que los sustratos alimenticios tengan contacto prolongado con las vellosidades absorbentes en el intestino delgado.

65 Las opciones de tratamiento para los trastornos gastrointestinales y la obesidad son limitadas. Por ejemplo, aunque hay opciones de tratamiento para SII que incluyen el uso de agentes de carga, tales como fibra, antiespasmódicos,

antidepresivos, y más recientemente, probióticos y antibióticos, tales opciones de tratamiento no son suficientemente eficaces y no tratan el problema subyacente. Por ejemplo, no se ha mostrado que los agentes de carga demuestren una mejora en los síntomas generales de SII y en realidad se ha demostrado que aumentan la hinchazón y el dolor. Los antiespasmódicos disponibles en los EE.UU. para SII incluyen dicitomina, hiosciamina y aceite esencial de menta. Un meta-análisis reciente descubrió que sólo el aceite esencial de menta es eficaz en la mejora de los síntomas generales de SII. Los antidepresivos han mostrado malos resultados y conflictivos, en última instancia, no demuestran alivio alguno de los síntomas. Respecto a los probióticos, un gran meta-análisis no demostró efecto alguno superior sobre placebo. Y, por supuesto, la obesidad es un problema epidémico con pocas opciones eficaces.

Las encuestas han demostrado que menos del 14 % de los pacientes con SII están satisfechos con su tratamiento. En la actualidad, existen pocas opciones de tratamiento farmacéutico fiable para SII u obesidad.

En vista de las actuales deficiencias asociadas con tratamientos para trastorno intestinal, incluyendo SII y estreñimiento funcional, así como obesidad o aumento de peso no deseado, existe una necesidad de nuevos tratamientos. La presente descripción responde a esta necesidad y proporciona nuevos métodos y formulaciones para el tratamiento de tales trastornos o enfermedades.

## **SUMARIO**

La presente invención se define en las reivindicaciones.

La presente descripción se refiere a composiciones herbales y a su uso médico en el tratamiento de enfermedades asociadas con hinchazón, estreñimiento y/o aumento de peso. En un aspecto, la presente descripción proporciona su uso en un método para tratar la hinchazón, el estreñimiento o el aumento de peso, que comprende administrar por vía oral a un sujeto humano en necesidad del mismo un suplemento herbal que comprende taninos condensados en una cantidad eficaz para reducir la hinchazón, el estreñimiento y/o el aumento de peso.

En algunas formas de realización, el método emplea un suplemento herbal que comprende un extracto de quebracho colorado. En otras formas de realización, el suplemento incluye adicionalmente bien una composición herbal que comprende una saponina triterpenoide, bien una composición herbal que comprende un agente antiespasmódico, o ambos.

Las composiciones y métodos pueden aplicarse al tratamiento de los trastornos intestinales caracterizados por hinchazón o estreñimiento, así como obesidad y otras afecciones caracterizadas por el aumento de peso indeseable. Los trastornos intestinales a modo de ejemplo para el tratamiento incluyen síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento funcional y síndrome de distensión abdominal crónico. Las composiciones pueden aplicarse además a la gestión o control de la obesidad o a la diabetes tipo II.

En una forma de realización, el suplemento herbal comprende un extracto de quebracho colorado y un suplemento herbal que comprende bien una saponina triterpenoide, bien un agente antiespasmódico, o ambos, en donde el suplemento está formulado para reducir la hinchazón, el estreñimiento y/o el aumento de peso. En otra forma de realización, el suplemento herbal comprende un extracto de quebracho colorado y un vehículo nutracéuticamente aceptable, en donde el suplemento se encuentra en forma de un comprimido o una cápsula.

El extracto de quebracho colorado puede derivarse de cualquier árbol de quebracho colorado. Especies de quebracho colorado a modo de ejemplo incluyen *Shinopsis lorentzii*, *Schinopsis balansae*, *Schinopsis brasiliensis*, *Schinopsis haenkeana*, *Schinopsis heterophylla* y *Schinopsis marginata*. Preferiblemente, el suplemento comprende un extracto de quebracho colorado que tiene un contenido en taninos condensados comprendido entre aproximadamente 50 % y aproximadamente 80 %. Los taninos condensados son conocidos por unir, precipitar y/o reducir proteínas, y por provocar un impacto negativo en la actividad de los protozoos y las bacterias metanogénicas.

En ciertas formas de realización, la saponina triterpenoide se proporciona en forma de un extracto vegetal, tal como un extracto vegetal de la especie *Aesculus* o *Satindus*. En las plantas, las saponinas triterpenoides se consideran compuestos de defensa frente a microbios patógenos y herbívoros. Las saponinas triterpenoides son útiles en vista de sus propiedades antibacterianas, incluyendo una capacidad para contrarrestar bacterias y hongos, aunque las interacciones de la superficie celular con los mismos y en su capacidad para formar complejos con los carbohidratos mejoran la digestibilidad. En una forma de realización, la saponina triterpenoide se proporciona en forma de un extracto de castaño de Indias (*Aesculus hippocastanum*), extracto de nuez de sapindo (*Satindus trifoliatus*) o un extracto de semilla de los mismos.

En algunas formas de realización, el suplemento herbal incluye uno o más agentes antiespasmódicos en forma de un extracto herbal derivado de una planta. Los agentes antiespasmódicos (o espasmolíticos) previenen o alivian los espasmos o calambres en los músculos y proporcionan un beneficio particular en los músculos del intestino y de la vejiga de pacientes con SII, especialmente en lo que respecta a su capacidad para reducir el dolor abdominal,

calmar y relajar el sistema digestivo y relajar el esfínter gastroesofágico. Las fuentes de agentes antiespasmódicos a modo de ejemplo incluyen plantas, tales como agracejo, albahaca, cohosh negro, centella, manzanilla, corteza del calambre, eneldo, hinojo, jengibre, espino, lúpulo, bayas de enebro, melisa, regaliz, malvavisco, nuez moscada, menta romana, romero, azafrán, salvia, escutelaria, olmo, hierbabuena, tomillo, valeriana, lechuga silvestre y ñame silvestre. En una forma de realización, el agente antiespasmódico se proporciona en forma de un aceite esencial de menta.

En una forma de realización particular, el suplemento herbal se encuentra en una forma farmacéutica que comprende entre aproximadamente 20 y 500 mg de extracto de quebracho colorado; entre aproximadamente 100 y aproximadamente 2.000 mg de extracto vegetal *Aesculus hippocastanum*; y entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 1 ml de aceite esencial de menta.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

La siguiente descripción detallada se presenta para permitir que cualquier experto en la materia efectúe y use la presente descripción. Para fines de explicación, una nomenclatura específica se expone para proporcionar una comprensión profunda de la presente descripción. Sin embargo, resultará evidente para un experto en la materia que estos detalles específicos no son necesarios para practicar la presente descripción. Descripciones de aplicaciones específicas se proporcionan sólo como ejemplos representativos. La presente descripción no tiene por objeto limitarse a las realizaciones mostradas, sino que debe concedérsele el alcance más amplio posible acorde con los principios y características descritos en la presente memoria.

A menos que se defina lo contrario, los términos científicos y técnicos usados en relación con la presente descripción tendrán los significados entendidos comúnmente por los expertos en la materia. Además, a menos que sea requerido de otro modo por el contexto, los términos en singular incluirán pluralidades y los términos en plural incluirán el singular.

### **DEFINICIONES**

Como se usa en la presente memoria, los siguientes términos tendrán los siguientes significados:

como se usa en la presente memoria, la expresión "composición herbal" se usa con referencia a cualquier fitoquímico o mezcla de los mismos que se obtiene, aísla y/o deriva de uno o más extractos de material o materiales vegetales o aceite o aceites esenciales de los mismos. La expresión "material vegetal" se refiere a cualquier material vegetal que incluye, entre otros, hojas, corteza, tallos, flores, frutos, semillas, raíces y combinaciones de los mismos. Las expresiones "extracto herbal", y "extracto vegetal" se usan indistintamente con referencia a un material vegetal extraído directamente de una planta. Un extracto puede encontrarse en forma de polvo seco, solución o aceite.

Como se usa en la presente memoria, el término "tratar" o "tratamiento" del aumento de peso es sinónimo de favorecer la pérdida de peso, así como control o gestión del peso corporal, o más específicamente, prevención del aumento de peso y/o inhibición del favorecimiento del aumento de peso.

La expresión "nutracéuticamente aceptable", tal como en la recitación de un "vehículo nutracéuticamente aceptable", se refiere a un material que no es biológicamente o de otro modo indeseable, es decir, el material se puede incorporar en una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causarle ningún efecto biológico indeseable o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición en la que está contenido.

Una "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad no tóxica pero suficiente de una composición o material vegetal para proporcionar un efecto sistémico o local deseado. La cantidad eficaz variará con la naturaleza de la composición y las partes constituyentes, edad y condición física del usuario final, la gravedad de la enfermedad intestinal, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, el vehículo concreto farmacéuticamente aceptable usados y factores similares. Como se usa en la presente memoria, todos los porcentajes son en peso a menos que se especifique lo contrario.

Como se usa en la presente memoria, el término transicional "que comprende" y "comprende" son sinónimos de "que incluye", "que contiene" o "caracterizado por", uno cualquiera de los cuales es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas del método adicionales, no citados, independientemente de su uso en el preámbulo o el cuerpo de una reivindicación. El término abarca además las expresiones "que consiste en" y "que consiste esencialmente en". En las reivindicaciones y/o la memoria descriptiva, "que comprende" puede significar "uno", pero también es consistente con el significado de "uno o más", "al menos uno," y "uno o más de uno".

La presente invención se define en las reivindicaciones.

La presente descripción se refiere a composiciones herbales y a su uso médico para el tratamiento de trastornos intestinales asociados con hinchazón, estreñimiento y aumento de peso. Más particularmente, la presente

descripción se refiere a un suplemento herbal y a su uso en un método de tratamiento que comprende la administración oral de taninos condensados en sujetos humanos para el tratamiento de hinchazón, estreñimiento y/o aumento de peso. En una forma de realización, un método de tratamiento de la hinchazón, el estreñimiento y/o el aumento de peso comprende administrar oralmente a un sujeto humano en necesidad del mismo un suplemento herbal que comprende taninos condensados en una cantidad eficaz, en donde el suplemento está formulado para reducir la hinchazón, el estreñimiento y/o el aumento de peso.

Las composiciones y métodos se aplican a cualquier trastorno intestinal caracterizado por hinchazón, estreñimiento, o ambos, así como obesidad y otras enfermedades caracterizadas por el aumento de peso no deseado. Los trastornos intestinales a modo de ejemplo para el tratamiento incluyen síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento funcional y síndrome de distensión abdominal crónico.

En ciertas formas de realización, las composiciones y los métodos se relacionan con el tratamiento de uno o más síntomas de un subtipo de enfermedad de SII, incluyendo hinchazón y/o estreñimiento. Según el sistema de clasificación de Roma III, hay cuatro subtipos reconocidos de SII: a) SII con estreñimiento predominante (SII-E), caracterizado por heces duras o grumosas en  $\geq 25\%$  de los movimientos peristálticos y heces sueltas (blandas) o acuosas en  $<25\%$  de los movimientos peristálticos; b) SII con diarrea predominante (SII-D), caracterizado por heces sueltas (blandas) o acuosas en  $\geq 25\%$  de los movimientos peristálticos y heces duras o grumosas en  $<25\%$  de los movimientos peristálticos; y c) SII tipo mixto (SII-M; a veces diarrea, a veces estreñimiento), caracterizado por heces duras o grumosas en  $\geq 25\%$  de los movimientos peristálticos y heces (blandas) o acuosas en  $\geq 25\%$  de los movimientos peristálticos; y d) SII no subtipificado (SII-NS), caracterizado por anormalidad insuficiente de la consistencia de las heces para cumplir con los criterios para SII-E, D o M. El SII alterno (SII-A) representa una gran proporción de pacientes cuyo hábito intestinal oscila entre la diarrea y el estreñimiento, y viceversa, tal que hasta el 75 % de pacientes (o más) transiciona entre SII-D e SII-E durante un periodo de 1 año.

En una forma de realización, el suplemento herbal comprende un extracto de quebracho colorado y un suplemento herbal que comprende bien una saponina triterpenoide, bien un agente antiespasmódico, o ambos, en donde el suplemento está formulado para reducir uno o más síntomas del trastorno intestinal en un sujeto humano, incluyendo hinchazón, estreñimiento o ambos. Los síntomas adicionales tratados por composiciones de la presente descripción pueden incluir dolor; plenitud abdominal, distensión abdominal; frecuencia anormal de deposiciones, es decir, menos de tres movimientos peristálticos por semana o más de tres movimientos peristálticos por día; heces duras o grumosas, a veces heces sueltas (blandas) o acuosas; esfuerzo defecatorio durante un movimiento peristáltico; urgencia (apresurarse por tener un movimiento peristáltico); sensación de movimiento peristáltico incompleto; o pasar a un estado mucoso durante un movimiento peristáltico.

En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un método para gestionar o controlar el aumento de peso, la obesidad o la diabetes tipo II, que comprende administrar por vía oral a un sujeto humano en necesidad del mismo un suplemento herbal que se describe en la presente memoria, en una cantidad eficaz para reducir el aumento de peso o reducir uno o más síntomas de la obesidad o la diabetes tipo II.

El suplemento herbal se puede preparar usando cualquier extracto o extractos vegetales adecuados, preferiblemente al menos uno conocido por poseer un alto contenido de taninos condensados. Los taninos condensados son un grupo complejo de compuestos polifenólicos que se encuentran en una amplia variedad de especies vegetales. Los taninos condensados o proantocianidinas, son polímeros no ramificados de unidades de flavonoides (por ejemplo, flavan-3-ol, flavan-3,4-diol), y tienen generalmente un peso molecular de aproximadamente 1-20 kDa.

Los taninos condensados unen, precipitan y/o reducen proteínas y se ha demostrado que reducen los niveles de metano por provocar un impacto negativo en la actividad de los protozoos y las bacterias metanogénicas del intestino. Además, los taninos condensados forman complejos con los carbohidratos y proteínas para mejorar el metabolismo de proteínas, mejorar la digestibilidad y reducir el estreñimiento.

La microbiota intestinal desempeña un importante papel en la regulación de la energía y el control del peso y se cree que influye en el desarrollo y progresión de la obesidad y la diabetes tipo 2. En consecuencia, el microbioma intestinal representa además un objetivo para los taninos condensados, no sólo en el tratamiento del trastorno intestinal descrito anteriormente, sino también en el tratamiento de la obesidad y/o diabetes tipo II.

Las partes vegetales que contienen taninos incluyen corteza, madera, frutos, vainas de los frutos, hojas, raíces y agallas de las plantas. Los taninos condensados se pueden proporcionar en forma de extractos vegetales derivados de plantas seleccionadas (y sus miembros representativos), incluyendo, entre otros, abedul (*Betula* sp.), canaigre (*Rumex hymenoccephalus*), madera de castaño (*Castanea* sp., incl. *sativa* y *dentata*), abeto oriental (*Tsuga canadensis*), eucalipto (*Eucalyptus* sp.), alerce europeo (*Latrix decidua*), manglar (*Rhizophora* sp., incl. *mangle*), roble (*Quercus* sp., incl. *montana*), pino (*Pinus* sp.), granado (*Punica granatum*), quebracho colorado (*Schniposis* sp.), raíz de ratania (*Krameria triandra*), corteza de pino royo (*Pinus sylvestris*), abeto (*Picea* sp., incl. *abies*), zumaque (*Rhus* sp.), acacia (*Acacia* sp., incl. *decurrens* y *mearnsii*), sauce (*Salix caprea*) y semillas de uva (*Vitis vinifera*).

En una forma de realización preferida, el método emplea un suplemento herbal en el que un extracto de quebracho colorado proporciona los taninos condensados. El extracto de quebracho colorado puede derivar de cualquier árbol de quebracho colorado, incluyendo, entre otros, *Shinopsis lorentzii*, *Schinopsis balansae*, *Schinopsis brasiliensis*, *Schinopsis haenkeana*, *Schinopsis heterophylla* y *Schinopsis marginata*. En una forma de realización, el extracto de quebracho colorado se prepara a partir de la corteza de un árbol de quebracho colorado.

En la presente descripción, extractos de quebracho colorado pueden comprender al menos 25 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 % o al menos 90 % o más de taninos condensados (p/p). En una forma de realización, el extracto de quebracho colorado está sustancialmente exento de taninos hidrolizables. Alternativamente, o, además, el extracto de quebracho colorado se encuentra en forma de polvo. En una forma de realización, el extracto de quebracho colorado se encuentra en forma de polvo con un contenido de taninos condensados de al menos 80 %. Cuando se administra en una cápsula, el extracto de quebracho colorado comprende preferiblemente un polvo, sustancialmente exento de taninos hidrolizables y con un contenido de taninos condensados del 50 %, al menos 60 %, al menos 70 % o aproximadamente 73 %.

El extracto de quebracho colorado puede estar presente en cualquier cantidad suficiente para el tratamiento de la hinchazón o el estreñimiento. En algunas formas de realización, el suplemento herbal se encuentra en una forma farmacéutica que comprende un extracto de quebracho colorado en una cantidad comprendida entre aproximadamente 10 y aproximadamente 1.000 mg, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 500 mg o entre aproximadamente 50 y aproximadamente 200 mg.

En otras formas de realización, el suplemento herbal incluye adicionalmente bien una composición herbal que comprende una saponina triterpenoide, bien una composición herbal que comprende un agente antiespasmódico, o ambos, en donde el suplemento está formulado para reducir uno o más síntomas de un trastorno intestinal en un sujeto humano caracterizado por tener hinchazón o estreñimiento. En otra forma de realización, el suplemento herbal comprende un extracto de quebracho colorado y un vehículo nutracéuticamente aceptable, en donde el suplemento se encuentra en forma de un comprimido o una cápsula.

Las saponinas triterpenoides pertenecen a un gran grupo de compuestos glicósidos estructuralmente diversos de superficie activa que se encuentran en una amplia variedad de especies vegetales. Los compuestos de saponina triterpenoide contienen normalmente restos de azúcares en una configuración de cuatro o cinco anillos de aproximadamente 30 carbonos con varios oxígenos unidos. En las plantas, las saponinas triterpenoides se consideran compuestos de defensa frente a microbios patógenos y herbívoros. Las saponinas triterpenoides son útiles en el tratamiento de la hinchazón, estreñimiento y/o aumento de peso en vista de sus propiedades antibacterianas, incluyendo una capacidad para contrarrestar bacterias y hongos, aunque las interacciones de la superficie celular con los mismos y en su capacidad para formar complejos con los carbohidratos mejoran la digestibilidad.

En ciertas formas de realización, la saponina triterpenoide se proporciona en forma de un extracto vegetal, tal como un extracto vegetal de la especie *Aesculus* o *Sapindus*. En ciertas formas de realización particular, la saponina triterpenoide se proporciona en forma de un extracto de castaño de Indias (*Aesculus hippocastanum*) o un extracto de nuez de sapindo (*Satindus trifoliatus*), incluyendo un extracto de semilla de los mismos.

Los agentes antiespasmódicos (o espasmolíticos) previenen o alivian los espasmos o calambres en los músculos y proporcionan un beneficio particular en los músculos del intestino y de la vejiga de pacientes con SII, especialmente en lo que respecta a su capacidad para reducir el dolor abdominal, calmar y relajar el sistema digestivo, relajar los músculos lisos gastrointestinales, relajar el esfínter gastroesofágico y aumentar el tiempo y la absorción de agentes terapéuticos en el intestino delgado. Se conoce una amplia variedad de plantas por sintetizar naturalmente agentes antiespasmódicos.

En algunas formas de realización, el agente antiespasmódico se proporciona en forma de un extracto herbal derivado de plantas seleccionadas (y sus miembros representativos), incluyendo, entre otros, agracejo (*Berberis vulgaris*), albahaca (*Ocimum basilicum*), cohosh negro (*Actaea racemosa*), centella (*Centella asiatica*), manzanilla (*Matricaria recutita*), corteza del calambre (*Viburnum opulus*), eneldo (*Anethum graveolens*), hinojo (*Foeniculum vulgare*), jengibre (*Zingiber officinale*), espino blanco (*Crataegus monogyna*), lúpulo (*Humulus lupulus*), bayas de enebro (*Juniperus communis*), melisa (*Melissa officinalis*), regaliz (*Glycyrrhiza glabra*), malvavisco (*Althaea officinalis*), nuez moscada (*Myristica fragrans*), menta piperita (*Mentha piperita*), romero (*Rosmarinus officinalis*), azafrán (*Crocus sativus*), salvia (*Salvia officinalis*), escutelaria, (*Scutellaria baicalensis*), olmo (*Ulmus rubra*), menta romana (*Mentha spicata*), tomillo (*Thymus vulgaris*), valeriana (*valeriana officinale*), lechuga salvaje (*Lactuca virosa*) y ñame silvestre (*Dioscorea villosa*).

En una forma de realización particular, el agente antiespasmódico se proporciona en forma de aceite esencial de menta, un agente aromatizante muy conocido derivado de las hojas y de las sumidades floridas de la planta *Mentha piperita* L, un híbrido de menta que es un cruce entre menta acuática y menta romana.

5 Cuando se usa solo, el extracto de quebracho colorado puede estar presente en el suplemento herbal en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 100 % en peso del suplemento total. Cuando se usa junto con otras composiciones herbales descritas en la presente memoria, el extracto de quebracho puede estar presente en el suplemento herbal en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 75 %, entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 40 % o entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 20 % en peso del suplemento total.

10 Cuando se proporciona la composición herbal que comprende saponina triterpenoide en forma de un extracto herbal, el extracto puede estar presente en el suplemento herbal en una cantidad comprendida entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 90 %, entre aproximadamente 20 % y 80 %, o entre aproximadamente 40 % y aproximadamente 65 % en peso del suplemento herbal. En algunas formas de realización, el suplemento herbal se encuentra en una forma farmacéutica que comprende una saponina triterpenoide en una cantidad comprendida entre aproximadamente 50 y aproximadamente 2.000 mg, entre aproximadamente 150 y aproximadamente 1.000 mg o entre aproximadamente 300 y 600 mg.

15 Cuando se proporciona la composición herbal que comprende el agente antiespasmódico en forma de un extracto, el extracto puede ser proporcionado en una cantidad comprendida entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 70 %, más preferiblemente entre aproximadamente 5 % y 40 %, más preferiblemente entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 30 % en peso del suplemento herbal. En algunas formas de realización, la composición herbal se encuentra en una forma farmacéutica que comprende el agente antiespasmódico en una cantidad comprendida entre aproximadamente 10 y aproximadamente 1.000 mg, entre aproximadamente 50 y aproximadamente 500 mg o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 300 mg.

20 El suplemento herbal puede comprender uno o más extractos administrados por separado en combinación el uno con el otro (por ejemplo, en forma de cápsulas o comprimidos) o se puede administrar conjuntamente en una única formulación que comprende un extracto de quebracho colorado, una saponina triterpenoide y un agente antiespasmódico.

25 En una forma de realización, el suplemento herbal se encuentra en una forma farmacéutica que comprende entre aproximadamente 20 y 500 mg de extracto de quebracho colorado; entre aproximadamente 100 y aproximadamente 2.000 mg de extracto vegetal de *Aesculus hippocastanum*; y entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 1 ml de aceite esencial de menta. En una forma de realización particular, el suplemento herbal comprende 100 mg de extracto de quebracho colorado, 470 mg de extracto de *Aesculus hippocastanum* y 180 mg de aceite esencial de menta.

30 Los extractos para su uso en la presente descripción pueden producirse a partir de cualquier tejido de plantas que pueda extraerse por agua, o disolventes polares o del petróleo para tratar el síndrome de intestino irritable. Un extracto se puede preparar usando procedimientos de extracción muy conocidos en la técnica (por ejemplo, el uso de disolventes orgánicos tales como alcoholes inferiores, ésteres de alquilo, éteres de alquilo, alquil cetonas, cloroformo, éter de petróleo, hexano y/o disolventes inorgánicos tales como agua). Adicionalmente, los extractos se pueden producir por técnicas de extracción en frío usando una variedad de diferentes disolventes de extracción incluyendo, entre otros, agua, disolventes grasos (tales como aceite de oliva), y disolventes alcohólicos (por ejemplo, etanol al 70 %). Las técnicas de extracción en frío se pueden aplicar a partes más blandas de la planta, tales como hojas y flores, o en casos en donde los componentes activos deseados de la planta son lábiles al calor. De manera alternativa, los disolventes antes mencionados se pueden usar para producir extractos de las plantas deseadas por una técnica de extracción en caliente, en donde dichos disolventes se calientan a una temperatura alta, el valor preciso de dicha temperatura depende de las propiedades del disolvente elegido, y se mantiene a esa temperatura durante todo el proceso de extracción. Las técnicas de extracción en caliente se aplican más comúnmente a las partes más duras, más resistentes de la planta, tales como corteza, ramas leñosas y raíces más grandes. En algunos casos, las extracciones secuenciales pueden llevarse a cabo en más de un disolvente y a diferentes temperaturas.

35 Los procedimientos convencionales de producción de extractos vegetales (incluyendo extracción en caliente, extracción en frío y otras técnicas) se describen en numerosas publicaciones, incluyendo "Medicinal plants: a field guide to the medicinal plants of the Land of Israel (en hebreo), autor: N. Krispil, Har Gilo, Israel, 1986" y "Making plant medicine, autor: R. Checa, publ. por Horizon Herbs, 2000", incorporados en la presente memoria por referencia en su totalidad. Preferiblemente, el suplemento comprende uno o más extractos vegetales preparados en forma de polvo.

40 Las composiciones y medicamentos que contienen mezclas de extractos de diferentes especies vegetales, tales como las de la presente descripción pueden prepararse usando diferentes relaciones de cada extracto.

45 En ciertas formas de realización, el suplemento puede incluir un extracto herbal en forma de un aceite esencial. Como se usa en la presente memoria, la expresión "aceite esencial" se refiere a un aceite derivado de hierbas u otras plantas por destilación al vapor o prensado en frío. Un aceite esencial se puede mezclar con un aceite vegetal o agua y puede ingerirse por vía oral para su uso de conformidad con las presentes descripciones.

En algunos casos, las hojas de una especie vegetal dada pueden destilarse al vapor para fabricar el aceite esencial de esa especie vegetal. El aceite esencial fabricado a partir de una especie arbórea definida se puede usar de forma intercambiable por el nombre de las especies vegetales y por el nombre del aceite esencial producido a partir de las hojas y otros componentes de las especies vegetales. De manera análoga, lo mismo se aplica a un extracto derivado de una especie vegetal dada.

El suplemento herbal se puede proporcionar en cualquier forma nutracéuticamente aceptable. Preferiblemente, el suplemento herbal se formula para administración oral como, por ejemplo, entre otros, polvos de fármacos, cristales, gránulos, partículas pequeñas (que incluyen partículas con un tamaño del orden de micrómetros, tales como microsferas y microcápsulas), partículas (que incluyen partículas con un tamaño del orden de milímetros), perlas, microperlas, pellets, píldoras, microcomprimidos, comprimidos obtenidos por compresión o triturados de comprimidos, comprimidos moldeados o triturados de comprimidos, y en cápsulas, que son duras o blandas y contienen la composición en forma de polvo, partícula, perla, solución o suspensión.

El suplemento herbal también puede formularse para administración oral como una solución o suspensión en un líquido acuoso, como un líquido incorporado en una cápsula de gel o como cualquier otra formulación conveniente para administración, o para administración rectal, como un supositorio, enema u otra forma conveniente. Además, las composiciones de la solicitud también se pueden proporcionar como un sistema de liberación controlada.

El suplemento herbal puede incluir además cualquier excipiente, vehículo nutracéuticamente aceptable o mezcla de los mismos. Como se usa en la presente memoria, la expresión "excipiente o vehículo nutracéuticamente aceptable" se refiere a un sólido inerte no tóxico, semi-sólido, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de formulación de cualquier tipo. Los excipientes ejemplares incluyen, entre otros, diluyentes o materiales de relleno, tales como dextratos, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco, sorbitol, sacarosa, inositol, azúcar en polvo, bentonita, celulosa microcristalina o hidroxipropilmetilcelulosa pueden añadirse a la molécula inhibidora para aumentar el volumen de la composición. Además, aglutinantes, tales como, entre otros, almidón, gelatina, sacarosa, glucosa, dextrosa, melazas, lactosa, goma acacia, alginato de sodio, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, Veegum y arabogalactano de almidón, polietilenglicol, etilcelulosa, y ceras, se pueden añadir al suplemento para aumentar sus cualidades cohesivas. De manera adicional, lubricantes, tales como, entre otros, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, carbowax, laurilsulfato de sodio, y laurilsulfato de magnesio se pueden añadir al suplemento. También, deslizantes, tales como, entre otros, dióxido de silicio coloidal o talco se pueden añadir para mejorar las características de flujo de un suplemento en polvo. Finalmente, disgregantes, tales como, entre otros, almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas, polímeros reticulados (por ejemplo, croscarmelosa, crospovidona y glicolato sódico de almidón), Veegum, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa y productos de madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos, carboximetilcelulosa o lauril sulfato sódico con almidón también pueden agregarse para facilitar la desintegración del suplemento en el intestino.

En ciertas formas de realización, una o más composiciones del suplemento se pueden formular para proteger la composición de la degradación por las condiciones ácidas del estómago y de las interacciones con proteínas, tales como pepsina, presentes en el estómago. Tal formulación puede incluir un recubrimiento entérico dependiente del pH para evitar la liberación hasta después del vaciado gástrico. Por consiguiente, en algunas formas de realización, una o más composiciones o el suplemento completo está recubierto de forma entérica. No obstante, en otras formas de realización, ninguna composición del suplemento está recubierta entéricamente.

Una composición o suplemento con recubrimiento entérico se puede formular como comprimidos recubiertos entéricos, perlas o gránulos, que pueden contener opcionalmente un lubricante tal como, entre otros, estearato de magnesio.

El recubrimiento entérico puede incluir uno o más polímeros dependientes del pH. Los polímeros dependientes del pH pueden permanecer intactos a valores de pH inferiores a aproximadamente 4,0 y disolverse a valores de pH superiores a 4,0, preferiblemente superiores a 5,0, lo más preferiblemente aproximadamente 6,0. Los polímeros dependientes del pH a modo de ejemplo incluyen, entre otros, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (por ejemplo, EUDRAGIT® L100 (Tipo A), EUDRAGIT® S100 (Tipo B), Rohm GmbH, Alemania); copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de etilo (por ejemplo, EUDRAGIT® L100-55 (Tipo C) y dispersión de copolímero EUDRAGIT® L30D-55, Rohm GmbH, Alemania); copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo y metacrilato de metilo (EUDRAGIT® FS); terpolímeros de ácido metacrílico, metacrilato y acrilato de etilo; ftalatos de acetato de celulosa (CAP); ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP) (por ejemplo, HP-55, HP-50, HP-55S, Shinetsu Chemical, Japón); ftalatos de acetato de polivinilo (PVAP) (por ejemplo, COATERIC®, OPADRY® con recubrimiento entérico en blanco OY-P-7171); acetato butirato de polivinilo; succinatos de acetato de celulosa (CAS); succinato acetato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), por ejemplo, HPMCAS calidad LF, calidad MF, calidad HF, incluyendo AQQAT® LF y AQQAT® MF (Shin-Etsu Chemical, Japón); Shinetsu Chemical, Japón); goma laca (por ejemplo, MARCOAT™ 125 y MARCOAT™ 125N); copolímero de acetato de

5 vinilo-anhídrido maleico; copolímero de estireno-monoéster maleico; carboximetiletilcelulosa (CMEC, Freund Corporation, Japón); ftalatos de acetato de celulosa (CAP) (por ejemplo, AQUATERIC®); trimelitados de acetato de celulosa (CAT); y mezclas de dos o más de los mismos en relaciones en peso comprendidas entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 5:1, tales como, por ejemplo, una mezcla de EUDRAGIT® L 100-55 y EUDRAGIT® S 100 en una relación en peso de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 5:1.

10 Los polímeros dependientes del pH se pueden incorporar en una cantidad de aproximadamente 10 % a 90 %, preferiblemente de aproximadamente 20 % a 80 % y lo más preferiblemente de aproximadamente 30 % a 70 % en peso de la unidad de dosificación o suplemento. El polímero o polímeros se pueden incorporar en la formulación antes o después de la granulación o se pueden añadir en el suplemento, como un material seco o pueden dispersarse o disolverse en un disolvente apropiado, y dispersarse durante la granulación.

15 Una composición o suplemento con recubrimiento entérico pueden incluir perlas recubierta de forma entérica en una cápsula, microesferas con recubrimiento entérico en una cápsula, microesferas con recubrimiento entérico proporcionadas en una suspensión o mezcladas con los alimentos, que son particularmente convenientes para administración pediátrica, y comprimidos obtenidos por compresión con recubrimiento entérico. La cápsula puede ser una cápsula de gelatina de cubierta dura o una cápsula de celulosa. En particular, la composición o suplemento herbal se puede formular como una cápsula con recubrimiento entérico. En ciertas formas de realización, un suplemento herbal que comprende una composición antiespasmódica, tal como aceite esencial de menta se administra en una forma de comprimido que se rellena con celulosa microcristalina. Alternativamente, el aceite esencial de menta se puede administrar sin el uso de un recubrimiento entérico.

20 En algunas formas de realización, la composición o composiciones y/o suplementos se pueden comprimir directamente, con o sin excipientes, en un comprimido u otro suplemento herbal que tiene una dureza y friabilidad nutracéuticamente aceptables. Preferiblemente, el suplemento herbal directamente comprimible se puede comprimir en comprimidos que tienen una dureza de más de 4 kp (kilopondios), preferiblemente una dureza de 8 a 14 kp, más preferentemente una dureza de 10 al 13 kp. Una composición directamente comprimible se puede comprimir en un comprimido que tiene una friabilidad de no más de 1 % de pérdida de peso, preferiblemente inferior a una pérdida de 0,8 % en peso, más preferiblemente inferior a una pérdida de 0,5 % en peso.

30 La presente descripción se ilustra adicionalmente mediante el siguiente Ejemplo que ha de interpretarse como limitante.

### 35 **Ejemplo**

Un estudio controlado con placebo ciego simple incluye 20 pacientes que se presentan con hinchazón y estreñimiento activos que reciben un placebo [**N=10**] o un suplemento herbal [**N=10**] según la presente descripción. Los criterios de evaluación incluyen el alivio de las molestias del gas e hinchazón, y la evaluación del estreñimiento y la pérdida de peso. Los perfiles de seguridad y los cambios de peso son controlados durante todo el ensayo.

40 La descripción anterior tiene como fin enseñar al experto en la materia la forma en la que se pone en práctica la presente descripción, y no tiene por objeto detallar todas aquellas modificaciones y variaciones obvias de la misma que resultarán evidentes para el experto tras leer la descripción. Se tiene por objeto, no obstante, que todas estas modificaciones y variaciones obvias se incluyan dentro del alcance de la presente descripción, que se define por las siguientes reivindicaciones. Las reivindicaciones tienen por objeto abarcar los componentes y etapas reivindicadas en cualquier secuencia que sea eficaz para cumplir los objetivos pretendidos, a menos que el contexto indique específicamente lo contrario.

**REIVINDICACIONES**

1. Un suplemento herbal, que comprende:
- 5 un extracto de quebracho colorado,  
una composición herbal que comprende una saponina triterpenoide y un agente antiespasmódico,  
en donde el extracto de quebracho colorado está presente en el suplemento herbal en una cantidad comprendida  
entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 75 % en peso del suplemento total,  
10 en donde la saponina triterpenoide se proporciona en forma de un extracto herbal y dicho extracto está presente  
en el suplemento herbal en una cantidad comprendida entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 90 %  
en peso del suplemento herbal,  
en donde el agente antiespasmódico se proporciona en forma de extracto y dicho extracto está presente en el  
suplemento herbal en una cantidad comprendida entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 70 % del  
15 suplemento herbal, y  
en donde el suplemento está formulado para reducir la hinchazón, el estreñimiento y/o el aumento de peso en un  
sujeto humano, en donde el extracto de quebracho colorado comprende taninos condensados en una cantidad  
de aproximadamente 50 % o más,  
en donde la saponina triterpenoide se proporciona en forma de extracto vegetal de la especie *Aesculus* o  
20 *Sapindus*.
2. El suplemento herbal de la reivindicación 1, en donde el agente antiespasmódico se proporciona en  
forma de un aceite esencial de menta.
3. El suplemento herbal de la reivindicación 1, en donde el suplemento herbal se formula en una forma  
25 farmacéutica que comprende entre aproximadamente 20 y 500 mg de extracto de quebracho colorado, entre  
aproximadamente 100 y aproximadamente 2.000 mg de extracto vegetal de *Aesculus hippocastanum*, y entre  
aproximadamente 0,05 y aproximadamente 1 ml de aceite esencial de menta.
4. El suplemento herbal de la reivindicación 1, que comprende además un vehículo nutracéuticamente  
30 aceptable, en donde el suplemento herbal se encuentra en forma de un comprimido o una cápsula.
5. Un suplemento herbal para su uso en el tratamiento de la hinchazón, el estreñimiento y/o la obesidad  
en un sujeto humano, que comprende:
- 35 un extracto de quebracho colorado,  
un vehículo nutracéuticamente aceptable, y  
una o más composiciones herbales que comprenden una saponina triterpenoide y un agente antiespasmódico,  
en donde el suplemento herbal se encuentra en forma de uno o más comprimidos o cápsulas, y  
40 en donde el suplemento herbal se encuentra en una forma farmacéutica que comprende 10 a 1.000 mg de  
extracto de quebracho colorado, 50-2.000 mg de composición herbal que comprende una saponina triterpenoide  
y 10-1.000 mg de agente antiespasmódico.
6. El suplemento herbal para su uso según la reivindicación 5, en donde el extracto de quebracho  
45 colorado se proporciona en forma de un suplemento herbal en una cantidad comprendida entre aproximadamente  
2 % y aproximadamente 40 % del suplemento herbal, en donde la composición herbal está presente en el  
suplemento herbal en una cantidad comprendida entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 80 % del  
suplemento herbal, en donde el agente antiespasmódico está presente en el suplemento herbal en una cantidad  
comprendida entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 40 % del suplemento total.
- 50 7. El suplemento herbal para su uso según la reivindicación 5, en donde el extracto de quebracho  
colorado está presente en el suplemento herbal en una cantidad comprendida entre aproximadamente 5 % y  
aproximadamente 20 % en peso del suplemento herbal, en donde la composición herbal está presente en el  
suplemento herbal en una cantidad comprendida entre aproximadamente 40 % y aproximadamente 65 % en peso  
del suplemento herbal, en donde el agente antiespasmódico está presente en el suplemento herbal en una cantidad  
55 comprendida entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 30 % en peso del suplemento total.
8. El suplemento herbal para su uso según la reivindicación 5, en donde el suplemento herbal se  
encuentra en una forma farmacéutica que comprende 25 a 500 mg de extracto de quebracho colorado, 150-1.000  
60 mg de composición herbal que comprende una saponina triterpenoide y 50-500 mg de agente antiespasmódico.
9. El suplemento herbal para su uso según la reivindicación 5, en donde el suplemento herbal se  
encuentra en una forma farmacéutica que comprende 25 a 500 mg de extracto de quebracho colorado, 50-1.000 mg  
de composición herbal que comprende una saponina triterpenoide y 10-1.000 mg de agente antiespasmódico.
- 65 10. El suplemento herbal para su uso según la reivindicación 5, en donde el suplemento herbal se  
encuentra en una forma farmacéutica que comprende 50 a 200 mg de extracto de quebracho colorado, 300-600 mg

ES 2 646 927 T3

de composición herbal que comprende una saponina triterpenoide y 100-300 mg de agente antiespasmódico.