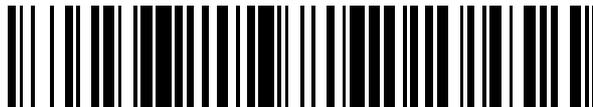


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 049**

51 Int. Cl.:

A61K 36/54 (2006.01)

A61K 36/53 (2006.01)

A61K 36/45 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61K 31/11 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2009 PCT/FR2009/050991**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2009 WO09153500**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2009 E 09766062 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2303301**

54 Título: **Composiciones basadas en plantas y utilizaciones**

30 Prioridad:

28.05.2008 FR 0853458

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

21.01.2019

73 Titular/es:

**ADDEVISTA (100.0%)
21 Rue de la République
95650 Boissy-l'Aillierie**

72 Inventor/es:

**PIERRON, FRÉDÉRIC y
CORNU, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 697 049 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones basadas en plantas y utilidades

5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones basadas en plantas y sus utilidades, particularmente como complemento alimenticio o como medicamento. La invención se refiere más particularmente a composiciones que comprenden al menos un extracto de canela y un extracto de albahaca, y sus utilidades en el campo alimenticio, nutracéutico o farmacéutico, alopático u homeopático. La presente invención se refiere también a la utilización de un extracto de canela, solo o en asociación con al menos otro extracto de planta, para el tratamiento de infecciones urinarias.

Antecedentes técnicos de la invención

10 Existen numerosos documentos que describen preparaciones medicinales basadas en plantas. Por ejemplo, una base de datos, la Database WPI Week 200878 de la entidad Thomson Scientific, menciona una preparación tradicional china basada en aceites esenciales de plantas. Se trata de una pomada destinada únicamente a un uso externo y propuesta para el tratamiento de dolores de cabeza, migrañas, picaduras de mosquitos o inflamaciones. Esta pomada comprende además sesenta ingredientes, entre los cuales, la cantidad de aceite de albahaca y aceite de canela es insignificante, no sobrepasando la concentración de estos aceites siquiera un 0,1% del peso total de la pomada.

En conocido en la bibliografía que numerosas plantas poseen propiedades antibacterianas (véase, en particular, la publicación de Cowan, *Clinical Microbiology Reviews* 12 (1999) 564). Así, por ejemplo, Hussain et al., 2007, describen actividades antimicrobianas y antioxidantes del aceite esencial de albahaca.

20 Otra publicación científica, Lopez et al., 2005, se refiere a un estudio de la actividad antimicrobiana de diferentes aceites esenciales, que se utiliza para crear una atmósfera protectora durante el acondicionamiento de los alimentos, permitiendo minimizar la degradación de sus cualidades organolépticas. Estos aceites esenciales, entre los que se encuentran el aceite de canela y el aceite de albahaca, nunca han sido ensayados en su integridad. Solo sus fracciones sólida o gaseosa han sido ensayadas separadamente, en diluciones múltiples. Ninguna composición basada en una mezcla de canela y albahaca ha sido descrita, ni sugerida en este documento, ni su utilización como medicamento o complemento alimenticio o compuesto contra infecciones urinarias.

La solicitud de patente WO 2004/014416 se refiere a una composición antimicrobiana que comprende, entre otros, extractos de canela. No ha sido propuesta utilización alguna de esta composición contra infecciones urinarias en este documento.

30 La solicitud de patente WO 2007/109804 se refiere a extractos de diferentes variedades de canela con fracciones bien específicas obtenidas mediante la técnica de espectrometría de masas. Se menciona una actividad antibacteriana y antifúngica de la canela en este documento, sin que por ello que aporten datos estandarizados; además, no se ha sugerido en este documento composición alguna basada en canela sola o una composición de canela y albahaca, y la utilización de canela sola o asociada nunca ha sido descrita como medicamento o complemento alimenticio o compuesto contra infecciones urinarias.

Otro documento de Reid et al., 2002, estudia la función del arándano en la prevención de infecciones intestinales u urogenitales. No obstante, no se describe en este documento composición alguna basada en canela sola o asociada a arándano o albahaca o a cualquier otra planta no descrita en este documento, para prevenir o al menos incluso tratar los síntomas de una infección urinaria.

40 Las propiedades antibacterianas conocidas de ciertas plantas están asociadas a la presencia de ciertos principios activos contenidos en las plantas como, en particular, los compuestos terpénicos, alcohólicos, proantocianidinas, compuestos fenólicos, compuestos fenólicos, fenolmetil-éteres, aldehídos alifáticos y aromáticos. Con la excepción del arándano, que es ampliamente utilizado como complemento alimenticio para reducir la frecuencia de recaídas de episodios de cistitis y para los principales compuestos, las proantocianidinas de tipo A, que tienen como efecto reducir la adhesión de las bacterias *E. coli* sobre la pared vesical y de las vías urinarias en su conjunto, no existen otras composiciones específicas basadas en una o varias plantas consideradas como complementos alimenticios o principios activos de medicamentos y que hayan demostrado una acción bactericida y/o bacteriostática comparables a la de ciertos antibióticos sobre los gérmenes responsables de las infecciones urinarias.

50 En términos generales, las plantas han sido utilizadas para el tratamiento de infecciones en el hombre, pero los estudios clínicos controlados son raros y los pocos informes que establecen la eficacia y la tolerancia de composiciones basadas en plantas que están disponibles proceden generalmente de estudios no controlados y/o no aleatorios (Véase: Cowan, *Clinical Microbiology Reviews* 12 (1999), páginas 575/577).

Igualmente, nunca se han realizado estudios bacteriológicos que comparen los aceites esenciales de referencia y los antibióticos de referencia sobre un grupo de gérmenes representativo de las infecciones urinarias.

Sumario de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones basadas en plantas como se definen en las reivindicaciones y sus utilizaciones, particularmente como complemento o aditivo alimenticio o como medicamento. La invención se refiere más particularmente a composiciones que comprenden al menos un extracto de canela y un extracto de albahaca, y sus utilizaciones en el campo alimentario, nutracéutico o farmacéutico, alopático u homeopático. Las composiciones de la invención son utilizables particularmente para tratar, prevenir o mejorar el estado de pacientes afectados por una infección urinaria.

10 Descripción detallada de la invención

La presente invención propone nuevas composiciones basadas en plantas como se definen en las reivindicaciones y sus utilizaciones, particularmente como complemento o aditivo alimentario o como medicamento.

15 Se refiere también a composiciones que comprenden al menos un extracto de canela o un extracto de cinamaldehído y un extracto de albahaca, y sus utilizaciones en el campo alimentario, nutracéutico o farmacéutico, alopático u homeopático. Se refiere en particular a una composición que comprende un extracto de canela en forma de aceite esencial para el tratamiento o la prevención de una infección urinaria.

Un primer objeto de la invención se refiere por tanto a una composición que comprende, con respecto al peso total de la composición:

- de 1% a 80% en peso de un extracto de canela; y

20 - de 1% a 80% en peso de un extracto de albahaca, para una utilización para tratar o prevenir una infección urinaria o aliviar los síntomas de la infección urinaria.

Otro objeto preferido de la invención se refiere a una composición que comprende, con respecto al peso total de la composición:

- de 36% a 81% en peso de un extracto de canela; y

25 - de 19% a 64% en peso de un extracto de albahaca.

30 La composición comprende normalmente los dos extractos en forma de mezcla. El extracto de canela comprende preferentemente un extracto de *Cinnamomum cassia* (Tabla 1), el extracto de albahaca comprende preferentemente un extracto de *Ocimum basilicum* L. y el extracto de cinamaldehído comprende preferentemente un extracto de trans-cinamaldehído. Además, como se expondrá en lo que sigue de la memoria descriptiva, la composición puede comprender además otros ingredientes activos y/o excipientes aceptables en el contexto fisiológico.

35 La divulgación se refiere también a la utilización de un extracto de canela y un extracto de albahaca para tratar infecciones urinarias. La invención demuestra un efecto de las propiedades antibacterianas destacables de los extractos de canela, particularmente adaptadas para el tratamiento de este tipo de infección. Por tanto, la invención demuestra por primera vez, en ensayos estandarizados, que un extracto de canela que comprende al menos 30% en peso de cinamaldehído posee una acción sobre gérmenes característicos de las infecciones urinarias, más potente que algunos antibióticos. Por tanto, la invención permite proponer un tratamiento de las infecciones urinarias utilizando un extracto de canela y de albahaca ya sea en forma de medicamento o bien de complemento alimenticio, con carácter terapéutico o preventivo, solo o como complemento de otros tratamientos.

40 Otro objeto de la divulgación se refiere a un procedimiento de preparación de una composición como se define con anterioridad, que comprende la mezcla de un extracto de canela, un extracto de albahaca y un extracto de arándano.

Otro objeto de la invención consiste en la utilización de una composición como se define en la presente solicitud, para la preparación de un complemento alimenticio o medicamento, en particular para el tratamiento o la prevención de una infección urinaria.

45 La presente invención se refiere también a una composición según la invención para una utilización para tratar o prevenir una infección urinaria o aliviar los síntomas de la infección urinaria.

La invención es utilizable en particular en cualquier mamífero, en particular animal o humano, adulto o infantil. Puede ser utilizada para el tratamiento o la mejora del estado fisiológico de pacientes afectados por infecciones en

diferentes grados de gravedad. Está particularmente adaptada al caso de cistitis.

Como se ha indicado, la invención resulta particularmente de la comprobación sorprendente de que la canela asociada a la albahaca produce una composición que tiene un perfil de actividad antibacteriana ventajoso. La canela y la albahaca son productos naturales, utilizados separadamente en alimentación. Esta utilización no permite controlar y garantizar la cantidad de componentes activos disponibles con fines curativos o preventivos de infecciones urinarias. Además, la cocción, debido a su duración y el calor inducido, destruye numerosos enlaces dobles y ciclos aromáticos. Las propiedades asociadas a estas moléculas se hacen ineficaces o incluso se anulan.

La canela ha sido elegida como compuesto permanente de la composición según la invención por ser la planta significativamente más bactericida sobre una serie de gérmenes representativos por ser primordiales y/o virulentos, y comparativamente respecto a un conjunto de plantas de referencia y antibióticos de referencia. Como ejemplo, el efecto antibacteriano inesperado de la canela, demostrado por los inventores (véase la tabla 4) es incluso más importante que el efecto antibacteriano obtenido con algunos antibióticos (por ejemplo, sulfametizol).

Los inventores han observado también que la actividad del cinamaldehído, que es un ingrediente mayoritario del aceite esencial *Cinnamomum cassia*, es particularmente ventajoso en las composiciones según la invención, por poseer una de las actividades bactericidas más específicas sobre los gérmenes estudiados.

En consecuencia, las composiciones que comprenden canela en la forma de aceite esencial y, en particular, en la forma de aceite esencial de cinamaldehído, preferentemente trans-cinamaldehído, son las composiciones preferidas de la invención (véanse las tablas 2 y 3). En términos de CMI, un extracto que comprende canela en asociación con albahaca o arándano parece que posee una actividad menos considerable que un extracto que comprende canela sola (tabla 2). No obstante, de forma sorprendente, los inventores han encontrado que las composiciones que comprenden canela en asociación con albahaca o arándano, presentan propiedades muy ventajosas, que permiten conservar la actividad antibacteriana de la canela, ampliar el espectro de acción y mejorar la actividad clínica del producto (antiinflamatorio, analgésico, antipuriginoso y antiespasmódico).

Las composiciones de la invención son utilizables particularmente para tratar o prevenir infecciones urinarias bajas y altas y/o para mejorar el estado de pacientes afectados por una infección urinaria y, por extensión, todas las infecciones localizadas a nivel de los órganos o tejidos en los que los gérmenes estudiados pueden ser susceptibles de desarrollarse y/o ser responsables de una sobreinfección.

La canela es un árbol de la familia de las Lauráceas (familia del laurel y aguacates) que alcanza 15 m de altura. Procedente de China, se cosecha y se descorteza. Se obtiene la canela cortando las pequeñas ramas viejas de 3 años sobre las que se practican incisiones longitudinales. Al secar, la capa fina interior de la corteza desgarrada de su epidermis (capa externa) se enrolla sobre ella misma, formando bastoncillos quebradizos de 7 a 8 cm de longitud y de aproximadamente 1 cm de diámetro que tiene la forma de un tubo (*cannella* en italiano). Siendo al mismo tiempo especia y remedio natural, es considerada como una de las plantas medicinales más antiguas. La corteza de *Cannelle* es un aceite esencial digestivo (fermentación, gas), antiespasmódico y antiséptico intestinal (diarrea infecciosa, colitis, enterobiasis). Posee también una acción tónica nerviosa (convalecencia), cardíaca y respiratoria (infecciones de Gram (+) y (-)).

Existen diferentes variedades de *Cannelle*, entre las que se pueden citar en particular: *Cinnamomum acuminatifolium*; *Cinnamomum acuminatissimum*; *Cinnamomum acutatum*; *Cinnamomum africanum*; *Cinnamomum aggregatum*; *Cinnamomum alainii*; *Cinnamomum alatum*; *Cinnamomum albiflorum*; *Cinnamomum alcinii*; *Cinnamomum alexei*; *Cinnamomum alibertii*; *Cinnamomum alternifolium*; *Cinnamomum altissimum*; *Cinnamomum ammannii*; *Cinnamomum amoenum*; *Cinnamomum amplexicaule*; *Cinnamomum amplifolium*; *Cinnamomum anacardium*; *Cinnamomum andersonii*; *Cinnamomum angustifolium*; *Cinnamomum angustitepalum*; *Cinnamomum antillarum*; *Cinnamomum appelianum*; *Cinnamomum arbusculum*; *Cinnamomum archboldianum*; *Cinnamomum areolatocostae*; *Cinnamomum areolatum*; *Cinnamomum areolatum*; *Cinnamomum arfakense*; *Cinnamomum argenteum*; *Cinnamomum aromaticum* (*Cassia*); *Cinnamomum arsenei*; *Cinnamomum asa-grayi*; *Cinnamomum assamicum*; *Cinnamomum aubletii*; *Cinnamomum aureo-fulvum*; *Cinnamomum australe*; *Cinnamomum austrosinense*; *Cinnamomum austro-yunnanense*; *Cinnamomum bahianum*; *Cinnamomum bahiense*; *Cinnamomum baileyianum*; *Cinnamomum baillonii*; *Cinnamomum balansae*; *Cinnamomum bamoense*; *Cinnamomum barbatoaxillatum*; *Cinnamomum barbeyanum*; *Cinnamomum barlowii*; *Cinnamomum bartheifolium*; *Cinnamomum barthii*; *Cinnamomum bazania*; *Cinnamomum beccarii*; *Cinnamomum bejolghota*; *Cinnamomum bengalense*; *Cinnamomum biafranum*; *Cinnamomum bintulense*; *Cinnamomum birmanicum*; *Cinnamomum blumei*; *Cinnamomum bodinieri*; *Cinnamomum bonii*; *Cinnamomum bonplandii*; *Cinnamomum borneense*; *Cinnamomum bourgeauvianum*; *Cinnamomum boutonii*; *Cinnamomum brachythyrsum*; *Cinnamomum bractefoliaceum*; *Cinnamomum burmannii*; *Cinnamomum camphora* (laurel de camphora); *Cinnamomum cassia* (L.) Nees; *Cinnamomum caudiferum*; *Cinnamomum chartophyllum*; *Cinnamomum citriodorum*; *Cinnamomum contractum*; *Cinnamomum filipes*; *Cinnamomum glanduliferum*; *Cinnamomum glaucescens*; *Cinnamomum ilicioides*; *Cinnamomum impressinervium*; *Cinnamomum iners*; *Cinnamomum japonicum*; *Cinnamomum javanicum*; *Cinnamomum jensenianum*; *Cinnamomum kotoense*; *Cinnamomum kwangtungense*; *Cinnamomum liangii*; *Cinnamomum longepaniculatum*; *Cinnamomum longipetiolatum*; *Cinnamomum loureiroi* (cinnamon de Saigon); *Cinnamomum mairei*; *Cinnamomum micranthum*;

Cinnamomum migao; Cinnamomum mollifolium; Cinnamomum oliveri; Cinnamomum osmophloeum; Cinnamomum parthenoxylon; Cinnamomum pauciflorum; Cinnamomum philippinense; Cinnamomum pingbienense; Cinnamomum pittosporoides; Cinnamomum platyphyllum; Cinnamomum porphyrium; Cinnamomum reticulatum; Cinnamomum rigidissimum; Cinnamomum saxatile; Cinnamomum septentrionale; Cinnamomum subavenium; Cinnamomum tamala (Malabathrum o Tejpat); Cinnamomum tenuipilum; Cinnamomum tonkinense; Cinnamomum triplinerve; Cinnamomum tsangii; Cinnamomum tsoi; Cinnamomum validinerve; Cinnamomum verum (Cinnamon o cinnamon de Ceilán) y Cinnamomum wilsonii.

Entre estas diferentes variedades, en el contexto de la presente invención se prefiere utilizar muy particularmente un extracto de Cinnamomum cassia (L.), Nees (Tabla 1), también denominado canela de China. Debe entenderse que pueden ser utilizadas diversas variedades, ocasionalmente en mezcla.

La presente invención describe por primera vez las propiedades bactericidas y bacteriostáticas de la canela, que permiten reducir las dosis o la duración del tratamiento de ciertos antibióticos o incluso sustituirlos, particularmente en presencia de gérmenes como Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Pasteurella multocida y entre las cuales algunas han desarrollado resistencias a los antibióticos.

La presente invención describe también por primera vez que las actividades bactericidas y bacteriostáticas de la canela se conservan cuando ésta es asociada a la albahaca y/o a cualquier otro extracto, en particular los aceites esenciales de referencia, a pesar de una actividad bactericida más baja y a pesar de su baja proporción de canela asociada, y demuestra también un verdadero efecto sobre su potencia bactericida.

De forma sorprendente, los inventores han encontrado que la utilización de aceites esenciales de plantas presenta actividades mucho más interesantes con respecto a la utilización de los extractos secos de plantas. Así, el extracto de planta en forma de aceite esencial, en particular, el aceite esencial de canela y/o de albahaca, es utilizado de forma preferente en todos los modos de realización de la invención descritos en la presente solicitud. De forma incluso más preferente, se utiliza un aceite esencial de canela que contiene al menos 30% de cinamaldehído y/o un aceite esencial de albahaca.

Además, la combinación de un aceite esencial de canela o de otro aceite que contenga cinamaldehído y un extracto seco (cualquier que se a partir de esta invención, en los casos en que estos extractos secos muestren la presencia de hongos y/o de colonias bacterianas) presenta características muy ventajosas. En efecto, teniendo en cuenta la presencia de hongos y de colonias bacterianas contenidas, por ejemplo, en el extracto seco de arándano (estos tienen tendencia natural a desarrollarse en el caldo de cultivo), la presente invención demuestra que la canela asociada con el extracto seco de arándano permite, por una parte, esterilizar el extracto de arándano y mantener la integridad de sus compuestos, particularmente las proantocianidinas (PAC) y, por otra parte, proteger su función bactericida, y tratar así al mismo tiempo de forma curativa y preventiva las infecciones urinarias.

La albahaca es una planta de la familia de las Lamiáceas procedente de Vietnam. El término "basilic" (albahaca en francés) deriva del griego "basilikon" que significa "real". Los antiguos griegos lo reservaban a sus soberanos. Muy olorosa, la albahaca es desde siempre una hierba altamente apreciada. La albahaca es abundantemente utilizada en la cocina mediterránea, tailandesa, vietnamita y laosiana. Esta planta rechoncha forma un pequeño arbusto que puede medir entre 20 y 60 cm de altura. Sus hojas redondas o lanceoladas son de color verde, más o menos oscuro, rojizo o púrpura. Son frágiles, tienen un sabor picante que alcanza su máximo antes de que las espigas de flores blancas aparezcan en las extremidades de los tallos. El sabor difiere según las variedades; puede recordar al limón, alcanfor, jazmín, clavo, anís o tomillo. La recogida de las hojas se debe efectuar antes de la floración, ya que si no pierden su aroma. La albahaca es un aceite esencial digestivo (espasmos digestivos, reflujo gastro-esofágico, aerofagia, diarreas), pulmonar (bronquitis con o sin moco, alivio del asma) y cutáneo (soriasis, equimosis, esguinces, picores diversos).

Existen diferentes variedades de albahaca, entre las cuales se pueden citar en particular: Ocimum basilicum ssp; Ocimum viride Willd.; Ocimum americanum L. Synonymes; O. stamineum Sims; O. brachiatum Blume; O. fluminense Vell.; O. hispidulum Schumach. & Thonn.; O. incanescens Mart.; O. pilosum Willd.; O. citratum Rumph; O. hispidum Lam.; O. africanum Lour.; O. graveolens A; O. dichotomum Hochst. ex Benth.; Ocimum basilicum L. Synonymes; O. thysiflorum L.; O. album L.; O. médium Mill.; O. bullatum Lam.; O. integerrimum Willd.; O. ciliatum Hornem.; O. barrelieri Roth.; O. Plectranthus barrelieri (Roth) Spreng.; O. caryophyllatum Roxb., O. citrodorum Blanco.; Ocimum canum; Ocimum filamentosum Forssk. Synonymes : Becium filamentosum (Forssk.) Chiov.; Ocimum adscendens Willd.; Ocimum indicum Roth.; Plectranthus indicus (Roth.) Spreng.; Ocimum cristatum Roxb.; Ocimum exsul Collet & Helmsl.; Ocimum gratissimum L. synonymes : O. petiolare Lam.; O. urticifolium Roth; O. viridiflorum Roth; O. viride Willd.; O. suave Willd.; O. febrifugum Lindl.; O. guineense Schumach. & Thonn.; O. cillosum Weinm.; O. paniculum Boj.; O. anosurum Fenzl.; Ocimum hispidus (Benth) Murata; Ocimum kilimandscharicum Baker ex Gürke.; Ocimum menthaefolium Benth.; Ocimum tenuiflorum L. synonymes : O. sanctum L.; O. monachorum L.; O. inodorum Burm.; O. tomentosum Lam.; O. Lumnitzeria tenuiflora (L.) Spreng.; O. Plectranthus monoachorum (L.) Spreng.; O. hirsutum Benth.; O. villosum Roxb.; O. album Blanco; O. Moschosma tenuiflora (L.) Heynh.; O. nelsonii Zipp.; O. virgatum Blanco et Ocimum ternifolius (D. Don) Kudo.

Entre estas diferentes variedades, se prefiere utilizar muy particularmente en el contexto de la presente invención un extracto de *Ocimum basilicum* L., más preferentemente *Ocimum basilicum* L var *basilicum*. Debe entenderse que pueden ser utilizadas diversas variedades, ocasionalmente en mezcla.

5 El extracto de planta utilizado en el contexto de la presente invención puede ser cualquier tipo de extracto, seco o húmedo, preparado a partir de la totalidad o parte de las plantas consideradas según técnicas generalmente conocidas por sí mismas. Se puede tratar de un polvo total, un extracto seco, un aceite esencial o cualquier otra preparación procedente de la planta.

El polvo total de la planta (hoja, madera, flor, fruto raíz, cono, tallo, cogollo, grano, raíz, corteza, semilla o cualquier otra parte de la planta) puede ser preparado como sigue:

10 - se procede a un secado natural o mecánico de la planta hasta obtener una proporción de humedad de aproximadamente 5 a 10%. Las condiciones operatorias difieren según la naturaleza de la parte que se va a secar (flor, hoja, madera, cono, etc.);

- se efectúa una trituración mecánica sin elevación de la temperatura intrínseca para no desnaturalizar las moléculas termosensibles, las más frágiles.

15 La trituración se efectúa normalmente en condiciones que permitan la obtención de un triturado que tenga una granulometría comprendida entre 150 µm y 450 µm aproximadamente, por ejemplo, de aproximadamente 300 µm. Este intervalo de granulometría corresponde al tamaño medio que permite al mismo tiempo una mecanización del acondicionamiento y una superficie de contacto digestivo considerable, que favorece los intercambios y, por tanto, la asimilación con fines terapéuticos o nutritivos. En la medida en que la oxidación del polvo de la planta sea superior a la de la planta completa, se recomienda realizar la etapa de trituración solo de forma lo más tardía posible antes del acondicionamiento.

25 El extracto seco resulta de un procedimiento de extracción específico dirigido a conservar solo los elementos denominados activos y suprimir mecánica o químicamente los elementos inertes o sin relación con la actividad prevista (celulosa, etc.). Por tanto, con un extracto seco más concentrado que un polvo total o de planta, se reduce el volumen o la dosis diaria indispensable para el tratamiento, sin reducir el contenido de moléculas activas. Los extractos secos pueden ser obtenidos sin o con disolvente(s) naturales o químicos. En un modo de realización particular, los extractos secos pueden ser obtenidos tratando en un primer momento la planta fresca en una solución vaporizable (éter, agua, alcohol, etc.) mediante diversos métodos de extracción (maceración, digestión, infusión, digestión o lixiviación). En un segundo momento, estas soluciones son evaporadas hasta obtener una consistencia fluida, blanda o seca. En función de la concentración del disolvente y del tiempo de contacto, se obtiene una relación r superior a 1 (planta fresca/extracto seco). En el caso de un producto seco, se le puede reducir a polvo.

30 Los aceites esenciales (o esencias vegetales) corresponden al líquido concentrado e hidrófobo de los compuestos aromáticos esencialmente volátiles de una planta. Es una mezcla de moléculas variadas, que comprende, en particular, terpenos (hidratos de carbono no aromáticos) y compuestos oxigenados como alcoholes, aldehídos y/o cetonas.

Existen varios métodos de extracción de aceites esenciales, y particularmente.

- arrastre por vapor o hidrodestilación a partir de la planta fresca o seca. la sedimentación permite separar la fase hidrófila de la fase hidrófoba;

40 - extracción en disolvente volátiles con un extractor de tipo Soxhlet y hexano o cualquier otro tipo de disolvente. Este procedimiento sustituye la maceración (método de extracción por grasas);

- extracción con CO₂ supercrítico, que permite no utilizar y no recuperar el residuo del disolvente; o incluso

- extracción mediante expresión en frío produciendo un aceite esencial denominado esencia vegetal. Esta técnica es aplicada mediante aplicación de presión en frío a maderas, cortezas, granos, núcleos, pepinos, semillas, algas, hongos, especias y cualesquiera otras plantas (particularmente hespéridos: limón, naranja, pomelos o mandarina).

45 En un modo de realización particular de la invención, se utiliza un extracto de canela y/o de albahaca escogido entre un polvo total, un extracto seco o un aceite esencial. Preferentemente, cuando el extracto de una planta es un aceite esencial, el extracto de la(s) otras plantas asociadas puede(n) ser indiferentemente un aceite esencial o un extracto seco y según un procedimiento de preparación del que se describe un ejemplo en la presente invención.

50 En un modo de realización particular, el procedimiento de preparación de una composición según la invención permite asociar uno o varios aceites esenciales con un extracto seco en un producto final (tableta o cápsula) que se presenta en forma de polvo. De forma sorprendente, esta asociación de uno o varios aceites esenciales y de un

extracto seco confiere al producto final en forma de polvo una mejor homogeneidad y permite por tanto un mejor acondicionamiento del producto durante su fabricación industrial.

5 La presente invención se refiere también a una tableta que comprende un aceite esencial de canela y un aceite esencial de albahaca, microencapsulados en estado de polvo, y asociados al menos a un extracto seco de planta, preferentemente un extracto seco de arándano. En una variante, la presente invención se refiere también a una tableta que comprende un aceite esencial de canela, microencapsulado en estado de polvo y asociado al menos a un extracto seco de planta, preferentemente un extracto seco de arándano.

10 El extracto de canela puede ser preparado a partir de la planta entera o de una parte de la misma escogida ventajosamente entre la corteza, la hoja, la raíz, la madera, la flor y/o los frutos. Un extracto preferido de canela se prepara a partir de corteza. Puede ser preparado de 3 maneras distintas:

- El totum de la planta: por trituración directa de la corteza. El polvo es incorporado en una unidad galénica para controlar la dosificación;

- El extracto seco, mediante concentración de la corteza a una relación de 4/1 (relación desde 1/1 hasta un máximo de 25/1);

15 - El aceite esencial mediante destilación con vapor de agua, por ejemplo, con el fin de recuperar la fase hidrófoba que es utilizada por vía externa o interna a dosis adaptadas en función de la edad.

El extracto de albahaca puede ser preparado a partir de la planta completa o de una parte de la misma, escogida ventajosamente entre las hojas, la parte aérea de la planta florecida o no, el tallo, las raíces, semillas y/o granos. Un extracto preferido de albahaca se prepara a partir de las hojas. Puede ser obtenido mediante los métodos siguientes:

20 - El totum de la planta: mediante trituración directa de la hoja seca. El polvo es seguidamente incorporado a una unidad galénica para controlar la dosificación;

- El extracto seco, mediante concentración de la hoja a la relación de 4/1 (relación desde 1/1 hasta un máximo de 25/1);

25 - El aceite esencial mediante destilación en vapor de agua, por ejemplo, con el fin de recoger la fase hidrófoba que será utilizada por vía externa o interna a dosis adaptadas en función de la antigüedad.

En un modo de realización particular de la presente invención, el extracto de albahaca es un extracto de hojas de albahaca, preferentemente en forma de extracto seco o de aceite esencial. En un modo particularmente ventajoso, el extracto de albahaca comprende compuestos de aldehídos alifáticos, cetonas, alcoholes terpenicos, fenoles, terpenos y otros.

30 Según otro modo de realización particular de la presente invención, el extracto de canela es un extracto de corteza de canela, preferentemente en forma de extracto seco o de aceite esencial. En un modo particularmente ventajoso, el extracto de canela comprende los compuestos principales como el cinamaldehído, benzaldehído, 4-etilguayacol, isoeugenol e hidrocinaldehído.

35 En un modo de práctica preferido, la relación en peso entre el extracto de canela y el extracto de albahaca en las composiciones de la invención varía en función del tipo de extracto.

40 La relación en peso entre el extracto en polvo de canela y de albahaca está comprendida entre 0,1 y 10, preferentemente entre 0,2 y 5, entre 0,2 y 3, normalmente entre 0,5 y 1, con la excepción de los tratamientos de uso homeopático, para los que no ha sido determinada relación alguna, pero que corresponden a dosis que varían entre 1/1000 y 1/10 de la dosis habitual recomendada para los extractos en polvo. La relación en peso entre el extracto HE (aceite esencial) de canela y de albahaca está comprendida entre 0,1 y 10, preferentemente entre 0,2 y 5, entre 0,2 y 3, normalmente entre 0,5 y 3, con la excepción de los tratamientos de uso homeopático, para los que no ha sido determinada relación alguna, pero que corresponden a dosis que varían entre 1/1000 y 1/10 de la dosis habitual recomendada para los extractos en polvo. La relación en peso entre el extracto HE de canela y el extracto de arándano está comprendida entre 0,01 y 10, preferentemente entre 0,02 y 1, normalmente entre 0,05 y 0,3, con la excepción de los tratamientos de uso homeopático, para los que no ha sido determinada relación alguna, pero que corresponden a dosis que varían entre 1/1000 y 1/10 de la dosis habitual recomendada para los extractos en polvo. Los ejemplos particulares que siguen muestran que la relación 12/7 en peso entre un extracto de canela y un extracto de otra planta, preferentemente albahaca o arándano, es particularmente eficaz.

50 En un modo de práctica preferido, el extracto de canela representa de 1% a 80% del peso total de la composición, normalmente de 2% a 80%, más preferentemente de 30% a 55%, para un contenido de excipientes u otros componentes activos disponibles para el complemento. En un modo de práctica particular, el extracto de canela

representa de 1% a 20% para los aceites esenciales y de 30% a 55% para los extractos secos.

5 En un modo de práctica preferido, el extracto de albahaca representa de 1% a 80% del peso de la composición, normalmente de 2% a 80%, más preferentemente de 25% a 45%, para un contenido de excipientes u otros componentes activos disponibles para el complemento. En un modo de práctica particular, el extracto de albahaca representa de 1% a 20% para los aceites esenciales y de 30% a 55% para los extractos secos.

En un modo de práctica incluso más preferido, el extracto de albahaca es un aceite esencial y representa de 1 a 20% en peso de la composición y/o el extracto de canela es un aceite esencial y representa de 1 a 20% del peso de la composición.

10 El conjunto de moléculas seleccionadas y contenidas en la canela de China (principalmente cis-cinamaldehído, trans-cinamaldehído e hidroxicinamaldehído, benzaldehído e isouegenol) y cuyas propiedades se pueden mostrar esenciales en la atención de la cistitis son las que ponen de manifiesto una acción sobre los gérmenes bacterianos y enterobacterias responsables de los espasmos vesicales y de la inflamación de las mucosas del tracto urinario.

15 El *Ocimum basilicum*, gracias a otras moléculas, principalmente el metil-chavicol, pinenos, geraniol y geranial, eugenol, timol y metil-eugenol, posee el mismo espectro de actividad de la canela de China sobre *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, incluso aunque su acción bactericida y/o bacteriostática sea menos potente sobre estos gérmenes, pero su asociación a la canela es ventajosa gracias a sus propiedades antiinfecciosas, antiespasmódicas y analgésica y su acción sobre otros diversos gérmenes presentes a menudo (*Staphylococcus saprophyticus*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.* y enterococos) con un efecto debido a la asociación para abarcar un espectro antibacteriano más amplio (cocos gram (+), bacilos gram (+), bacilos gram (-), enterobacterias, parásitos, *Candida spp.* y *Aspergillus* [clasificación según la norma de Raisin del 16.11.2001]).

Se determinaron las dosis fisiológicas activas con el fin de respetar los límites de seguridad óptimos, es decir, una dosis comprendida normalmente para cada uno de los ingredientes entre 1 mg y 50 mg en forma de aceites esenciales y entre 10 mg y 600 mg en forma de extractos secos.

25 La dosificación y el protocolo pueden ser adaptados según la aplicación buscada y la composición. Normalmente, las composiciones de la invención son utilizadas a una frecuencia y una cantidad que permiten la adopción de una dosis habitual de extracto de canela y de albahaca comprendida para cada uno de los extractos entre:

- 1 mg y 50 mg, más preferentemente entre 2 mg y 30 mg, para los aceites esenciales;

- 10 y 600 mg, más preferentemente entre 60 mg y 400 mg, para los extractos secos.

30 Como ejemplo específico, pueden ser utilizadas las dosis siguientes:

- *Cinnamomum cassia* a 12 mg por día, en forma de aceites esenciales o a 180 mg por la mañana y la tarde, en forma de extracto seco;

- *Ocimum basilicum* a 7 mg por día, en forma de aceites esenciales o a 280 mg por la mañana y tarde, en forma de extracto seco.

35 Debe entenderse que las proporciones respectivas de los ingredientes en la composición final pueden variar y ser adaptadas por el experto en la técnica en función del número de ingredientes activos presentes, el tipo de extracto, la forma galénica o la utilización buscada.

40 La composición según la invención identifica las actividades específicas esenciales (antibacteriana, antiinflamatoria, antiséptica, antiespasmódica, bacteriostática, gramocida y antiséptica urinaria específica) y accesorias (analgésica-anestésica, antioxidante-antirradicalaria, antipirética, antrigram (+), antigram (-), candidicida y descongestionante).

La composición según la invención puede estar asociada a uno o varios de otros ingredientes activos o excipientes aceptables en un contexto fisiológico. Entre los ingredientes activos complementarios, se puede citar cualquier principio activo, particularmente uno o varios extractos de plantas escogidos según las propiedades deseadas y el destino de la composición.

45 De forma ventajosa, se utilizan uno o varios ingredientes activos complementarios que presenten una acción antiespasmódica, antibacteriana general, antibacteriana específica de *E. coli*, enterobactericidas y cocci gram(+)icida, bacilo grama(-)icida, antiinflamatoria (particularmente de las vías urinarias), antálgica, antiinfecciosa, antipruriginosa, bactericida, descongestionante, diurética, inmunoestimulante y/o miorrelajante de las fibras lisas.

Como ejemplo, la composición de base puede comprender además uno o varios extractos escogidos entre parmi

Eugenia caryophyllata, Satureia montana, Thymus vulgaris, Perilla frutescens, Bursera delpechiana, Pelargonium graveolens, Citrus limon, Rosmarinus officinalis, o incluso para actividades accesorias, Fagara schinifolia, Illicium verum, Myristica fragrans, Pimpinella asinatum, Artemisia dracunculus.

Una composición preferida en el contexto de la invención comprende al menos:

- 5 - un extracto de canela,
- un extracto de albahaca, y
- un extracto de arándano.

10 El extracto de Cranberry (arándano, en particular Vaccinium macrocarpon L.) se prepara ventajosamente a partir de las bayas, particularmente las bayas maduras. Se trata normalmente de un polvo total, que puede ser preparado mediante trituración directa de la baya. El polvo a continuación es normalmente incorporado en una unidad galénica para controlar la dosificación. El extracto utilizado pueden ser también un extracto seco, a una relación comprendida entre 1/1 y 50/1, normalmente de aproximadamente 10/1. El disolvente preferido para la extracción es etanol, normalmente utilizado a una proporción de 20% a 40%.

15 El interés de esta asociación se presenta sobre todo desde los últimos días del tratamiento de la crisis y sobre la frecuencia de supervivencia de los episodios.

20 Entre los ingredientes complementarios que pueden estar presentes en las composiciones de la invención en adición o en sustitución de la canela, se pueden citar frutas, legumbres, especias ricas en proantocianidinas como el aguacate, la ciruela, el cacahuete, el curry, el cacao (véase Gu, L., Kelm, M., Hammerstone, JF., Beecher, G., Holden, J., Haytowitz, D., Gebhardt, S., and Prior, R.L. - Concentrations of proanthocyanidins in common foods and estimations of normal consumption. J. Nutr., 2004, 134(3), 613-617).

25 Se pueden citar también compuestos escogidos entre vitaminas, aminoácidos, minerales y oligoelementos. Los compuestos de oligoelementos y minerales utilizables son particularmente el cobre (antiinfecciosos), selenio (diurético, antirradicalario), magnesio (aumento de los intercambios celulares, diurético), zinc (que interviene en los procedimientos de cicatrización de tejidos), fósforo (que interviene en reacciones celulares), molibdeno (cuya carencia implica un déficit de excreción urinaria), procaroteno, calcio o boro. Entre las vitaminas, se pueden citar particularmente la vitamina A, indispensable para la estructura celular, vitamina B1, implicada en la regulación del equilibrio celular de azúcares, vitamina B6, útil para el funcionamiento del sistema inmune, vitamina C, antioxidante, vitamina D, para favorecer la absorción de P y de Ca o incluso vitamina E, que interviene en el buen funcionamiento celular. Conviene prever o no la adición de uno o varios aminoácidos que favorecen, mediante su metabolización, una acción complementaria y/o sinérgica.

30 Por tanto, una composición preferida según la divulgación comprende:

- un extracto de canela;
- un extracto de albahaca;
- un excipiente aceptable en el contexto fisiopatológico;
- 35 - de forma opcional, un extracto de arándano; y
- de forma opcional, una vitamina, un mineral o un oligoelemento.

Otra composición particular según la divulgación comprende:

- un extracto de canela;
- un extracto de albahaca;
- 40 - un excipiente aceptable en el contexto fisiopatológico; y
- una vitamina, un mineral o un oligoelemento.

Las composiciones según la invención pueden ser composiciones farmacéuticas, cosméticas, nutracéuticas o alimenticias. Pueden ser administradas según diferentes vías y protocolos de aplicación. Por tanto, pueden estar adaptadas a una administración oral, vaginal, rectal, tópica, aérea, sistémica, por inyección, etc. En este contexto,

son posibles diferentes formas galénicas, como en particular formas sólidas, semisólidas, blandas, líquidas, vaporizadas o presurizadas, vaporizaciones y difusiones ultrasónicas.

- 5 Entre las formas galénicas sólidas, las composiciones de la invención se pueden presentar en forma de bastoncillo, sello, comprimidos, revestido o no, efervescente, soluble, disgregables por vía oral, en películas, gastrorresistentes o de liberación modificada, cápsula con envoltura blanda, gragea, tableta (cápsulas con envoltura dura: HPMC, algas, cartílago, hueso), con película o no, gastrorresistente o no, goma o pasta para mascar, gránulo, granulado, píldora, pastilla, polvo oral o para aplicación tópica, polvo liofilizado soluble en un líquido caliente o frío, tableta, supositorio o óvulo.
- 10 Entre las formas galénicas blandas, las composiciones de la invención se pueden presentar en forma de dispositivo transdérmico, de lacas blandas.
- Entre las formas galénicas semisólidas, las composiciones de la invención se pueden presentar en forma de cataplasma, crema, emplastes medicamentosos, gel, emulsión, pasta, aceite o pomada.
- 15 Entre las formas galénicas líquidas, las composiciones de la invención se pueden presentar en forma de emulsión bebible (puede ser en gotas), aceites de maceración, tintura oficial, tintura madre, aceite vegetal tópico, linimento, líquido oral, loción, espuma o jarabe.
- Entre las formas galénicas presurizadas o neumáticas, las composiciones de la invención se pueden presentar en forma de nebulizador, inhalador (por ejemplo, presurizada con válvula dosificadora o en polvo) y difusor sónico.
- 20 Según la forma galénica utilizada, pueden estar presentes en las composiciones de la invención diferentes excipientes o vehículos aceptables en el contexto fisiológico, esencialmente inertes, como soluciones isotónicas, tamponadas, salinas, sales, gomas, azúcares, agentes estabilizantes, espesantes, edulcorantes, gelificantes, tensioactivos, etc.
- 25 En el caso de tabletas o cápsulas, se utiliza normalmente estearato de magnesio y/o sílice coloidal y/o maltodextrina o sílice orgánica o diversos aceites de maceración o de expresión obtenidos mediante comprensión en frío o en caliente. Además, la envoltura de estas cápsulas o tabletas puede estar constituida por gelatina de origen animal, vegetal o de pescado, algas, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y celulosa. Pueden estar revestidas por una capa gastrorresistente o no y ser modificadas para efectuar una liberación prolongada en el tracto digestivo.
- Las composiciones según la invención se pueden presentar también en forma de complemento o aditivo alimenticio, de tipo alimentos funcionales (polvo para diluir, barra, ampolla, jugo, etc.).
- Por tanto, la invención se refiere a una composición como se definió con anterioridad como medicamento.
- 30 La invención se refiere también a una composición como se definió con anterioridad como agente cosmético.
- La invención se refiere también a una composición como se definió con anterioridad como complemento o aditivo alimenticio.
- La invención se refiere también a una composición como se definió con anterioridad como especialidad homeopática.
- 35 La presente divulgación se refiere también a un procedimiento de preparación de una composición según la invención, como se describió con anterioridad, que comprendería una etapa de mezcla entre un extracto de canela y un extracto de albahaca y, en su caso, uno o varios de otros extractos de plantas, en particular de arándano.
- Otro objeto de la presente invención se refiere a la utilización de la composición de la invención para la preparación de un medicamento o de un complemento alimenticio por el tratamiento o la prevención de una infección urinaria.
- 40 Otro objeto particular de la presente invención se refiere a la utilización de un extracto de canela en forma de aceite esencial y de un extracto de albahaca para la fabricación de una composición destinada a tratar o prevenir una infección urinaria.
- La presente invención se refiere también a una composición que comprende un extracto de canela y de albahaca en forma de aceite esencial para el tratamiento de una infección urinaria.
- 45 Otro objeto de la presente divulgación se refiere a un método para tratar una infección urinaria, que comprende la administración a un paciente de una cantidad eficaz de un extracto de canela en forma de aceite esencial, en asociación con un extracto de albahaca.

- 5 Teniendo en cuenta las propiedades biológicas de la canela o de la combinación de los extractos de canela con albahaca y/o arándano, las composiciones de la invención presentan una acción antibacteriana adaptada para la atención de infecciones en mamíferos, particularmente seres humanos, y pueden ser utilizadas con carácter curativo y/o preventivo, solas o en combinación o de forma alternada con otros tratamientos. Las composiciones de la invención están particularmente adaptadas para el tratamiento de las infecciones por enterobacterias que afectan al tracto urinario como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia* y *Pasteurella multocida* y, más raramente, asociadas a otras bacterias o levaduras como *Chlamydia tracomatis*, *Mycoplasma hominos* y *Candida spp.*
- 10 La invención está particularmente adaptada al tratamiento de infecciones del aparato urinario, de las vías bajas o altas y, particularmente, de la cistitis, en particular de la cistitis aguda simple o de la cistitis aguda complicada. La invención es también utilizable, por ejemplo, en el caso de micosis solas o asociadas.
- 15 Como se indicó con anterioridad, la invención es utilizable para la atención de pacientes afectados por estas infecciones, o para mejorar el estado fisiológico de personas sometidas a estas infecciones (o que no desean ser tratadas mediante antibióticos de entrada y/o para las que los antibióticos no están indicados), o bien con el fin de reducir las dosis, debido a intolerancias y al surgimiento de resistencia a estos productos. La invención puede ser utilizada sola, en tratamiento de entrada o en combinación o de forma alternada con otros tratamientos, particularmente con antibióticos. Permite reducir la gravedad de la invención, bloquear su desarrollo o suprimirla totalmente. Permite facilitar la defensa del organismo contra la infección. Es utilizable en un ser humano, per también en cualquier mamífero.
- 20 Otros aspectos y ventajas de la presente invención se apreciarán mediante la lectura de los ejemplos que siguen, que deben ser considerados como ilustrativos y no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de comprimidos, cápsulas o tabletas

- 25 Las composiciones siguientes son preparadas y adaptadas para una administración oral. El extracto de albahaca utilizado es un polvo total preparado mediante trituración. El extracto de canela utilizado es un polvo total preparado mediante trituración. El extracto de arándano utilizado es un polvo total preparado mediante trituración.

Comprimido o tableta por vía oral 1 (2 plantas)

140 mg de polvo de *Acimum basilicum*

90 mg de polvo de *Cinnamomun cassia*

- 30 Excipientes para comprimido o para tableta (csp 100%)

Este comprimido o tableta se utiliza normalmente a razón de 1 a 3 tomas habituales de 1 a 2 comprimidos o tabletas.

Otros comprimidos, cápsulas o tabletas similares pueden ser productos en los que las proporciones respectivas de los ingredientes varían en los intervalos siguientes, no pudiendo sobrepasar de 100% el total:

- polvo de *Ocimum basilicum*: 36 a 56%

- 35 - polvo de *Cinnamomum cassia*: 36 a 56%

- excipientes: 4 a 28%

Comprimido o tableta por vía oral 2 (3 plantas)

140 mg de polvo de *Ocimum basilicum*

90 mg de polvo de *Cinnamomum cassia*

- 40 126 mg de polvo de *Vaccinium macrocarpon*

Excipientes para comprimidos o para tabletas (csp 100%)

Este comprimido o tableta es utilizado normalmente a razón de 1 a 3 tomas habituales de 1 a 2 comprimidos o tabletas.

ES 2 697 049 T3

Pueden ser producidos otros comprimidos, cápsulas o tabletas similares en los que las proporciones respectivas de los ingredientes varían en los intervalos siguientes, no pudiendo sobrepasar de 100% el total:

- polvo de *Ocimum basilicum*: 30 a 60%
- polvo de *Cinnamomum cassia*: 15 a 50%
- 5 - polvo de *vaccinium macrocarpon*: 30 a 50%
- excipientes: csp 100%.

Ejemplo 2: preparación de tabletas

10 Las composiciones siguientes son preparadas y adaptadas para una administración oral. El extracto de albahaca utilizado es un aceite esencial preparado mediante destilación al vapor de agua. El extracto de canela utilizado es un aceite esencial preparado mediante destilación al vapor de agua también.

Tabletas o cápsulas de canela (ilustrativo) de 5 a 30 mg de aceite esencial de *Cinnamomun cassia*

Excipiente para cápsulas o para tabletas (csp 100%)

Esta tableta o cápsula es utilizada normalmente a razón de 1 a 3 tomas por día.

Tabletas o cápsulas de dos plantas

15 12 mg de aceite esencial de *Cinnamomum cassia*

7 mg de aceite esencial de *Ocimum basilicum*

Excipientes para cápsulas o para tableta (csp 100%)

Esta tableta o cápsula es utilizada normalmente a razón de 1 a 3 tomas por día.

20 Pueden ser producidas otras tabletas similares en las que las proporciones respectivas de los ingredientes varíen en las gamas siguientes, en porcentaje del peso total de ingredientes activos:

- aceite esencial de *Cinnamomun cassia*: 25 a 90%
- aceite esencial de *Ocimum basilicum*: 30 a 75%

Eta tableta o cápsula es utilizada normalmente a razón de 1 a 3 tomas habituales.

Gránulos o microgránulos homeopáticos de dos plantas

25 14 µg a 1,4 mg de aceite esencial de *Cinnamomum cassia*

9 µg a 0,9 mg de aceite esencial de *Ocimum basilicum*

Excipientes para gránulos o microgránulos (csp 100%)

Posología de gránulos: 3 a 7 gránulos por día durante 10 días, renovar 3 veces.

Posología de microgránulos: 1 tubo por día durante 10 días, renovar 3 veces.

30 Ejemplo 3: Procedimientos de preparación (encapsulación) de una composición que comprende una etapa de mezcla entre dos o tres ingredientes activos, de ellos un extracto de canela y/o un extracto de albahaca en forma de aceites esenciales con un extracto seco de arándano

35 Los excipientes se escogen para su función como agentes de carga, emulsionantes y estabilizadores. Una parte de la maltodextrina de la fórmula y el ingrediente activo nº 1 (por ejemplo, el arándano) se utilizan en una instalación que permite una fluidización de estos dos polvos. Esta etapa permite efectuar una mezcla homogénea de los mismos. La utilización del conjunto de los otros ingredientes, ingrediente activo nº 2 y/o ingrediente activo nº 3 y el resto de los excipientes se asegura en otro procedimiento que permite obtener una solución homogénea antes de la

estabilización. Esta solución es seguidamente asociada de forma progresiva a la mezcla de polvos de maltodextrina y del ingrediente nº 1 (el arándano) en fluidización. Esta adición progresiva de la solución permite obtener gránulos homogéneos que contienen en la misma proporción una parte de polvo inicialmente en fluidización y una parte de la solución deshidratada.

- 5 Ejemplo 4: Estudio de la actividad antimicrobiana de aceites esenciales de cinamaldehído (HE) o de canela (HE) asociados o no a albahaca (HE) o a un extracto seco de arándano (ES) o a otra planta de referencia frente a antibióticos de referencia y otras plantas contra diversas cepas bacterianas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Pasteurella multocida*)

1. Objetivo y principio del estudio:

- 10 Determinar la CMI (concentración mínima inhibidora) de aceites esenciales, frente a antibióticos y otras plantas.

2. Metodología y protocolo estandarizado:

- 15 El método está basado en la determinación de la capacidad de microorganismos para producir un crecimiento visible en un caldo que contiene diluciones en serie del agente antimicrobiano. Se realizan controles de calidad sobre al menos dos cepas bacterianas de referencia entre las 6 cepas propuestas en la norma, y estas dos cepas son ensayadas en las mismas condiciones que las soluciones bacterianas ensayadas.

Los aceites esenciales son verificados a nivel de su cantidad y su integridad (hermeticidad del contenido) y se conservan a 4°C, a resguardo de la luz. Cada aceite esencial es ensayado a 7 concentraciones y cada concentrado es ensayada 3 veces el mismo día con cada una de las bacterias a $5 \cdot 10^5$ CFU/ml.

- 20 La determinación de la CMI de los aceites esenciales se realiza mediante microdilución en el caldo, de acuerdo con la norma internacional NF EN ISO 20776-1 (abril de 2007): Sistemas de ensayos en laboratorio y de diagnóstico in vitro - Sensibilidad in vitro de los agentes infecciosos y evaluación de los rendimientos de los dispositivos para antibiogramas - Parte 1: Método de referencia para la determinación de la sensibilidad in vitro a los agentes antimicrobianos de las bacterias aeróbicas de crecimiento rápido implicados en las enfermedades infecciosas. El conjunto de las manipulaciones y preparaciones se realiza bajo condiciones de seguridad microbiológica, en condiciones estériles. La preparación de los diferentes aceites en ensayo se realiza en agua fisiológica con adición de Tween 20 0,5% (v/v) con el fin de facilitar la solubilización. La preparación de las soluciones antibióticas se realiza con las mismas soluciones que las utilizadas para los aceites.

- 30 Las placas de microdilución preparadas para los ensayos, los testigos de los ensayos, los testigos de crecimientos positivos y los testigos de crecimientos negativos deben ser inoculados en los 30 minutos siguientes a continuación de la normalización (10^6 CFU/ml) de la suspensión bacteriana con el fin de mantener la concentración del número de células viables. Se depositan así 50 µl de suspensión bacteriana a 10^6 CFU/ml en cada una de los pocillos que contienen 50 µl de ensayo de cada solución antibacteriana, preparación basada en aceite esencial o antibiótico o bien que contiene 50 µl de caldo (testigos de crecimiento positivos). Recuento de las soluciones bacterianas de ensayo inmediatamente después de la inoculación. Las placas de microdilución y las placas de recuento se incuban a 37°C durante 18 ± 2 horas.

3. Resultados:

a. Control de la viabilidad del ensayo

Se comprueban los testigos de crecimiento, la pureza y el número de células en el inóculo:

- testigos de crecimiento positivos: se observa una turbidez
- 40 - testigos de crecimiento negativos: ninguna turbidez observada
- pureza: se observa un solo tipo de colonias sobre las placas de recuento;
- número de células: el número de colonias sobre las placas está comprendido entre 20 y 80 (valor mínimo).

- 45 El ensayo sólo es válido si se comprueban estos 4 valores, si el grado de crecimiento en cada pocillo del control de calidad es comparable al de los testigos de crecimiento positivos y si la CMI del antibiótico para las bacterias testigos se encuentra en los intervalos de referencia.

b. Resumen de los resultados (véanse las Tablas 2, 3, 4 y 5)

La calidad de los resultados de todos los ensayos presentados se comprueba en estas tablas

Tabla 2: Estudio de la actividad antimicrobiana del aceite esencial de cinamaldehído (HE) o de canela (HE) asociado o no a la albahaca (HE) o a un extracto seco de arándano (ES) contra diversas cepas bacterianas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*).

- 5 Las composiciones principales de la presente invención, a saber, el cinamaldehído, la canela sola o asociada a la albahaca o al arándano demuestran su potente actividad bactericida ya que inhiben todas completamente el crecimiento de los 3 tipos de cepas representados por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis* en órdenes de magnitud comprendidos entre 203 mg/l y 786 mg/l (véase la tabla 2).

- 10 Tabla 3: Estudio comparativo de la actividad antimicrobiana del aceite esencial de canela (HE) frente a otros aceites esenciales de referencia contra diversas cepas bacterianas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) presenta los datos siguientes:

- 15 Una determinación de la CMI de 8 aceites esenciales para 3 cepas bacterianas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*) permitió poner de manifiesto la actividad bactericida más elevada de la canela sobre el conjunto de los 3 gérmenes estudiados ante un grupo compacto de 5 plantas, malaleuca, orégano, ajedrea, clavo y ajowan. Ninguna de las plantas ensayadas en comparación con la canela demuestra un buen nivel de actividad general sobre los 3 gérmenes más representativos de las infecciones urinarias. No obstante, en el caso de aparición de infecciones urinarias en el hospital o durante infecciones urinarias recidivantes, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae* se hacen más frecuentes con, respectivamente, 9,5% y 8% en el hospital, 13% y 11% para los recaídos.

- 20 Tabla 4: Estudio de la actividad antimicrobiana del aceite esencial de canela (HE) asociado o no al de albahaca (HE) o a aceites esenciales de referencia frente a los antibióticos de referencia contra diversas cepas bacterianas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*).

- 25 La canela, debido a su potente actividad bactericida demostrada sobre la terna de enterobacterias que son *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis* demuestra que esta actividad bactericida es bastante superior a la del sulfametizol, comparable a la de la amoxicilina sobre *K. pneumoniae* y al menos comparable a la de los tres antibióticos estudiados sobre *P. aeruginosa*, amoxicilina, nitrofurantoina y sulfametizol.

- 30 Los trabajos publicados por Kern, Frimondt-Moller N, Espersen demuestran que el sulfametizol posee una CMI sobre *E. coli* que varía en función de la resistencia de las cepas estudiadas, una cepa sensible corresponda a una CMI de 0,5 mg/l, una cepa medianamente sensible a una CMI de 128 mg/l, una cepa resistente a una CMI de 512 mg/l y una cepa muy resistente a una CMI > 2048 mg/l (Kern MB, Frimodt-Møller N, Espersen. F Urinary concentrations and urine ex-vivo effect of mecillinam and sulphamethizole. Clin Microbiol Infect 2004; 10; 54-61 et Kern MB, Frimodt-Møller N, Espersen F. Effects of Sulfamethizole and Amdinocillin against *Escherichia coli* Strains (with various Susceptibilities) in an Ascending Urinary Tract Infection Mouse Model. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Mar 2003, pag.1002-1009).

- 35 Teniendo en cuenta los resultados obtenidos por el sulfametizol para *E. coli* en el estudio bacteriológico comparativo con la canela (CMI > 512 mg/l), esto demuestra que la canela no solamente demostró su actividad bactericida potente contra *E. coli*, sino también sobre las cepas resistentes. La canela demuestra también que puede mantener una CMI óptima sustituyendo un 30% de su dosis inicial con otro aceite, cualquiera que sea el potencial bactericida de la planta asociada.

- 40 Tabla 5: Estudio de la actividad antimicrobiana del aceite esencial de canela (HE) asociado o no a la albahaca (HE) según diferentes proporciones de dosis contra diversas cepas bacterianas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*).

- 45 Tabla 6: Estudio de la actividad antimicrobiana del aceite esencial de canela (HE) asociado o no a la albahaca (HE) según diferentes proporciones de dosis frente al antibiótico de referencia (ciprofloxacina) contra una cepa bacteriana (*Pasteurella multocida*).

ES 2 697 049 T3

Tabla 1: Informe de análisis de aceite esencial Cinnamomum cassia,

	TR [min]	Área [%]
1 alfa-pineno	3,02	0,12
2 canfeno	3,63	0,08
3 beta-pineno	4,35	0,04
4 cineol 1,8	6,46	0,046
paracimeno	8,54	0,04
7 alfa-copaeno	16,19	0,22
8 benzaldehído	17,05	0,87
9 beta-cariofileno	19,82	0,10
10 alfa-humuleno	22,47	0,21
12 alfa-terpineol	23,81	0,09
14 safrol	25,20	0,07
16 hidroxicaldehído	25,85	0,06
19 ci-cinamaldehído	29,78	0,32
22 óxido de cariofileno	32,36	0,09
23 trans-cinamaldehído	34,43	73,69
24 acetato de cinamilo	35,01	0,11
28 o-metoxicinamaldehído	37,28	0,09
29 eugenol	38,11	2,85
30 alcohol cinámico	41,87	0,20
31 cumarina	45,32	1,70
		100,00

Tabla 2

Cepas	E. coli	K. pneumoniae	P. mirabilis
Productos ensayados (CMI en mg/l)			
Canela (HE)	203	405	405
Cinamaldehído (HE)	205	410	410
Canela (HE)/Albahaca (HE) 12/7	393	786	393
Canela (HE)/Arándano (ES) 12/7	405	405	405

Tabla 3

Cepas	E. coli	K. pneumoniae	P. mirabilis
Productos ensayados (CMI en mg/l)			
Canela (HE)	<203	405	<203
Ajowan (HE)	1410	1410	
Albahaca (HE)	5988	11975	11975
Calvo (HE)	1636		1636
Ho-Wood, Shiu (HE)	2685	2685	1343
Melaleuca (HE)	698	1396	5582
Orégano (HE)	732		
Ajedrea (HE)	714	1427	

Tabla 4

Cepas	E. coli	K. pneumoniae	P. mirabilis	P. aureginosa
Productos ensayados (CMI en mg/l)				
Canela (HE)	<203	405	<203	810
Canela (HE)/Albahaca (HE) 12/7	393	786	393	1572
Canela (HE)/Clavo (HE) 12/7	406	406	406	1624
Canela (HE)/Melaleuca (HE) 12/7	384	384	384	1535
Sulfametizol	>512	>512	>512	>512

ES 2 697 049 T3

Nitrofurantoina	8	32	128	>256
Amoxicilina	16	>256	8	>256

Tabla 5

Cepas	E. coli	K. pneumoniae	P. mirabilis
Productos ensayados (CMI en mg/l)			
Canela (HE)	<203	405	<203
Canela (HE)/Albahaca (HE) 12/7	393	786	393
Canela (HE)/Albahaca (HE) 30/7	398	398	398
Canela (HE)/Albahaca (HE) 7/12	734		

Tabla 6

(CMI en mg/l)	P. multocida	P. aeruginosa	S. aureus
Canela (HE) 100%	97	ND	ND
Canela (HE)/Albahaca (HE) 12/7	188	ND	DN
Antibiótico Ciprofloxacina	0,0078	0,25	0,25

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende, con respecto al peso total de la composición:
 - de 1% a 80% en peso de un extracto de canela; y
 - de 1% a 80% en peso de un extracto de albahaca
- 5 siendo dicho extracto un aceite esencial, un extracto seco o un polvo total de la planta, siendo utilizada dicha composición para tratar o prevenir una infección urinaria o aliviar los síntomas de la infección urinaria.
2. Composición para una utilización según la reivindicación 1, en la que el extracto de canela comprende un extracto de *Cinnamomum cassia* (canela de China) o *Cinnamomum verum* (canela de Ceilán).
- 10 3. Composición para una utilización según la reivindicación 1 o 2, en la que el extracto de albahaca comprende un extracto de *Ocimum basilicum* L.
4. Composición para una utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la proporción en peso del extracto de canela respecto al extracto de albahaca está comprendida entre 0,1 y 10, preferentemente entre 0,2 y 5.
- 15 5. Composición para una utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el aceite esencial de albahaca representa de 1 a 20% del peso de la composición y/o porque el aceite esencial de canela representa de 1 a 20% del peso de la composición.
6. Composición para una utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende además uno o varios de otros ingredientes activos.
- 20 7. Composición para una utilización según la reivindicación 6, caracterizado porque al menos uno de los otros ingredientes activos es un extracto de planta, preferentemente un extracto de arándano.
8. Composición para una utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende además un compuesto escogido entre una vitamina, un aminoácido, un mineral y un oligoelemento.
9. Composición para una utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende además un excipiente o vehículo aceptables en el contexto fisiológico.
- 25 10. Composición, caracterizada porque comprende:
 - un extracto de canela;
 - un extracto de albahaca; y
 - un extracto de arándano.
- 30 11. Composición o composición para una utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición se presenta en forma de tableta, capsula, gránulo, comprimido, crema, gel, emulsión, aceite, goma, dispositivo transdérmico o pasta para masticar.
12. Composición o composición para una utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición está adaptada a una administración oral o vaginal.
13. Composición según la reivindicación 10, para una utilización como medicamento.
- 35 14. Utilización de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento o de un complemento alimenticio para el tratamiento o la prevención de una infección urinaria.
15. Tableta que comprende un aceite esencial de canela y un aceite esencial de albahaca, microencapsuladas en estado de polvo y asociadas a al menos un extracto seco de planta, preferentemente un extracto seco de arándano.
- 40 16. Utilización según la reivindicación 14, caracterizada porque dicha composición comprende al menos 30% en peso de trans-cinamaldehído.

17. Composición que comprende, con respecto al peso total de la composición:

- de 36% a 81% en peso de un extracto de canela; y

- de 19% a 64% en peso de un extracto de albahaca,

siendo dicho extracto un aceite esencial, un extracto seco o un polvo total de la planta.