

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 008**

21 Número de solicitud: 201830854

51 Int. Cl.:

A61K 36/28 (2006.01)

A23L 33/105 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

30.08.2018

30 Prioridad:

22.09.2017 US 62/562,293

43 Fecha de publicación de la solicitud:

27.03.2019

71 Solicitantes:

**EUROMED, S.A. (100.0%)
C/ REC DE DALT 21-23 POL.IND.
08100 MOLLET DEL VALLÈS (Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

**RULL PROUS, Santiago;
MULA DALTELL, Anna y
VILLAR GONZALEZ, Agustin**

74 Agente/Representante:

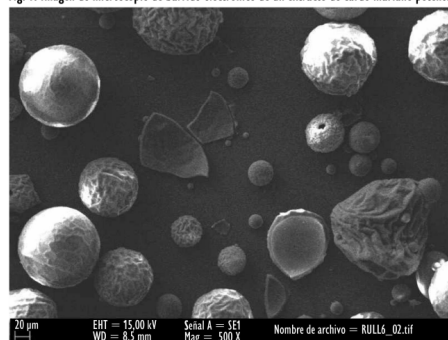
DURAN-CORRETJER, S.L.P

54 Título: **SOLUBILIDAD MEJORADA DEL EXTRACTO DE CARDO MARIANO**

57 Resumen:

Solubilidad mejorada del extracto de cardo mariano. En la presente memoria descriptiva se da a conocer un procedimiento para la producción de un extracto de cardo mariano potente. Dicho procedimiento implica la adición de un aceite al extracto de cardo mariano conduciendo a un aumento en la tasa de liberación del fármaco vegetal. En la presente memoria descriptiva también se da a conocer un producto obtenido mediante un procedimiento para la producción de un extracto de cardo mariano potente y las utilidades de dicho producto.

Fig. 1: Imagen de microscopio de barrido electrónico de un extracto de cardo mariano potente



ES 2 706 008 A1

DESCRIPCIÓN

Solubilidad mejorada del extracto de cardo mariano

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se conoce la eficacia del fármaco silimarina, extraído del fruto del cardo mariano, en el tratamiento y la prevención de varias formas de disfunción del hígado y la vesícula biliar. Para la preparación general de un extracto de cardo mariano, se extrae el fármaco vegetal (silimarina), se purifica y se seca, seguido de un desgrasado del fruto del cardo mariano. Se sabe que los flavonolignanos que comprende el fármaco vegetal tienen muy poca solubilidad en agua o no son solubles. Esta característica de solubilidad dificulta la tasa de liberación de estos compuestos y, de este modo, su biodisponibilidad/capacidad de absorción en el cuerpo de humanos o mamíferos es inadecuada.

15

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

En el presente documento se da a conocer un extracto de cardo mariano obtenido mediante el siguiente proceso:

20 (a) proporcionar un extracto de cardo mariano aceitoso obtenido mediante el desgrasado del fruto del cardo mariano

(b) recoger el extracto aceitoso de (a) en un disolvente orgánico para formar una solución;

(c) proporcionar un extracto adicional a partir del fruto del cardo mariano desgrasado, en el que el extracto adicional se obtiene mediante el lavado del fruto del cardo mariano desgrasado con un disolvente y, a continuación, la eliminación, posteriormente, de dicho disolvente;

(d) recoger el extracto adicional de (c) en un disolvente para formar una solución;

(e) combinar la solución de (b), con la solución de (d) para formar una solución de extractos combinada, de tal modo que la cantidad de extracto aceitoso de (a) en el producto final de (f) es del 0,5-10,0% en peso;

(f) eliminar el disolvente de la solución de extractos combinada de (e) para obtener un sólido y, opcionalmente, pulverizar el sólido; en el que el producto tiene una tasa de liberación de silimarina del 90% o superior.

35 En una realización, la solución de (b) se concentra y/o se filtra. En una realización, la solución de (d) se concentra y/o se filtra. En una realización, la solución de (e) se concentra

y/o se filtra. En una realización, el extracto seco de (c) y/o (f) se pulveriza. En una realización, el extracto seco de (c) se vuelve a solvatar en un disolvente orgánico, opcionalmente, se concentra y/u, opcionalmente, se filtra y se seca y, opcionalmente, se pulveriza antes de la etapa (d). En una realización, el extracto de cardo mariano aceitoso de (a) se obtiene mediante prensado en frío del fruto del cardo mariano. En una realización, el extracto de cardo mariano aceitoso de (a) se obtiene mediante el lavado del fruto del cardo mariano con un disolvente orgánico. En una realización, el disolvente es un disolvente de hidrocarburo. En una realización, el extracto de cardo mariano aceitoso de (a) se obtiene mediante la extracción con gases o fluidos supercríticos. En una realización, la extracción se lleva a cabo con dióxido de carbono supercrítico. En una realización, el extracto de cardo mariano aceitoso obtenido de (a) es el 5-35% en peso del fruto del cardo mariano sin procesar, en el que el 65-95% de peso restante es el fruto del cardo mariano desgrasado. En una realización, el disolvente de (b) es un alcohol. En una realización, el disolvente es etanol. En una realización, el disolvente de (c) es acetato de etilo, etanol metanol o acetona. En una realización, el disolvente de (c) es acetato de etilo. En una realización, el disolvente de la reivindicación (d) es un alcohol. En una realización, el disolvente es etanol. En una realización, la cantidad de extracto aceitoso en (e) es del 0,5-6,0% en peso. En una realización, la cantidad de extracto aceitoso en (e) es del 1-3% en peso. En una realización, el producto tiene una tasa de liberación de silimarina del 91% o superior.

20

En la presente memoria descriptiva se da a conocer un producto de cardo mariano que comprende un extracto de cardo mariano y un aceite. En una realización, el extracto de cardo mariano se obtiene mediante el lavado de un fruto del cardo mariano desgrasado con un disolvente y, a continuación, la eliminación, posteriormente, de dicho disolvente. En una realización, el fruto del cardo mariano desgrasado se obtiene mediante prensado en frío, extrayendo, de este modo, un aceite de cardo mariano. En una realización, el aceite es un aceite vegetal, un aceite animal, un aceite de petróleo, o cualquier combinación de los mismos. En una realización, el aceite es un aceite vegetal, un aceite esencial, un aceite herbal, o cualquier combinación de los mismos. En una realización, el aceite es un aceite de cardo mariano. En una realización, el aceite de cardo mariano se obtiene mediante el desgrasado del fruto del cardo mariano. En una realización, el procedimiento de desgrasado es el prensado en frío. En una realización, el extracto de cardo mariano se obtiene mediante el lavado del fruto del cardo mariano desgrasado con acetato de etilo, etanol, o metanol, y, a continuación, la eliminación, posteriormente, de dicho disolvente. En una realización, el producto se obtiene mediante la combinación de aceite de cardo mariano con el extracto de cardo mariano solvatado, y la eliminación de todos los disolventes.

35

En la presente memoria descriptiva se da a conocer una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto de cualquiera de los procesos que se dan a conocer en la presente memoria descriptiva. En una realización, la
 5 composición farmacéutica comprende, como mínimo, un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición farmacéutica es una pastilla, gragea, cápsula, píldora, gránulo, supositorio, solución, jarabe, suspensión, o emulsión.

En la presente memoria descriptiva se da a conocer un procedimiento para el tratamiento o
 10 prevención de enfermedades del hígado, el estómago o la vesícula biliar en un sujeto mediante la administración de cualquiera de los productos que se dan a conocer en el presente documento. En una realización, la enfermedad del hígado es daño hepático por tóxicos, hepatitis, fallo hepático agudo, necrosis hepática, distrofia hepática, cirrosis hepática, fibrosis hepática, hepatomegalia, degeneración grasa del hígado, insuficiencia
 15 hepática y hepatitis. En una realización, la enfermedad del hígado se selecciona del grupo que comprende fascioliasis, hepatitis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) con fibrosis o sin fibrosis, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso (FLD), enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), enfermedad hepática alcohólica, síndrome de Allagille, atresia biliar, galactosemia, cálculos biliares, hemocromatosis, cáncer de hígado, deficiencia de la
 20 lipasa ácida lisosomal (LALD), porfiria, hepatotoxicidad por acetaminofén, síndrome de Reye, sarcoidosis, tirosinemia, enfermedad de Wilson, síndrome de Gilbert, cirrosis y colangitis esclerosante primaria. En una realización, la hepatitis es hepatitis C. En una realización, la enfermedad del hígado es enfermedad del hígado graso no alcohólica.

25 En la presente memoria descriptiva se da a conocer un procedimiento para la preparación de extracto del fruto del cardo mariano que tiene una tasa de liberación de silimarina del 90% o superior, comprendiendo el procedimiento:

- (a) proporcionar un extracto de cardo mariano aceitoso obtenido mediante el desgrasado del fruto del cardo mariano;
- 30 (b) recoger el extracto aceitoso de (a) en un disolvente orgánico para formar una solución;
- (c) proporcionar un extracto adicional del fruto del cardo mariano desgrasado, en el que el extracto adicional se obtiene mediante el lavado del fruto del cardo mariano desgrasado con un disolvente y, a continuación, la eliminación, posteriormente, de dicho disolvente;
- (d) recoger el extracto adicional de (c) en un disolvente para formar una solución;
- 35 (e) combinar la solución de (b), con la solución de (d) para formar una solución de extractos combinada, de tal modo que la cantidad de extracto aceitoso de (a) en el producto final de (f)

es del 0,5-10,0% en peso;

(f) eliminar el disolvente de la solución de extractos combinada de (e) para obtener un sólido y, opcionalmente, pulverizar el sólido.

5 En una realización, la solución de (b) se concentra y/o se filtra. En una realización, la solución de (d) se concentra y/o se filtra. En una realización, la solución de (e) se concentra y/o se filtra. En una realización, el extracto seco de (c) y/o (f) se pulveriza. En una realización, el extracto seco de (c) se vuelve a solvatar en un disolvente orgánico, opcionalmente, se concentra y/u, opcionalmente, se filtra y se seca y, opcionalmente, se
10 pulveriza antes de la etapa (d). En una realización, el extracto de cardo mariano aceitoso de (a) se obtiene mediante el prensado en frío del fruto del cardo mariano. En una realización, el extracto de cardo mariano aceitoso de (a) se obtiene mediante el lavado del fruto del cardo mariano con un disolvente orgánico. En una realización, el disolvente es un disolvente de hidrocarburo. En una realización, el extracto de cardo mariano aceitoso de (a) se obtiene
15 mediante la extracción con gases o fluidos supercríticos o en combinación con los mismos. En una realización, la extracción se lleva a cabo con dióxido de carbono supercrítico. En una realización, el extracto de cardo mariano aceitoso obtenido de (a) es el 5-35% en peso del fruto del cardo mariano sin procesar, en el que el 65-95% del peso restante es el fruto del cardo mariano desgrasado. En una realización, el disolvente de (b) es un alcohol. En una
20 realización, el disolvente es etanol. En una realización, el disolvente de (c) es acetato de etilo, etanol o metanol. En una realización, el disolvente de (c) es acetato de etilo. En una realización, el disolvente de la reivindicación (d) es un alcohol. En una realización, el disolvente es etanol. En una realización, la cantidad de extracto aceitoso en (e) es 0,5-6,0% en peso. El procedimiento, según la reivindicación 58, en el que la cantidad de extracto
25 aceitoso en (e) es del 1-3% en peso.

En la presente memoria descriptiva se da a conocer un producto de cualquiera de los procesos que se dan a conocer en la presente memoria descriptiva, en la que el producto tiene una tasa de liberación de silimarina del 91% o superior.

30

En la presente memoria descriptiva se da a conocer un procedimiento para la preparación de un extracto de cardo mariano potenciado que comprende un extracto de cardo mariano y un aceite, en el que la adición de dicho aceite a dicho extracto de cardo mariano da como resultado un aumento en la tasa de liberación de silimarina.

35

En una realización, el aceite se deriva de fuentes vegetales, animales o petroquímicas. En

una realización, el aceite se deriva de una planta. En una realización, el aceite se deriva de frutos, semillas o vegetales. En una realización, el aceite se deriva de frutos y/o semillas del cardo mariano. En una realización, la tasa de liberación se mejora en el 1,0% o más. En una realización, la tasa de liberación se mejora en el 5,0% o más. En una realización, la tasa de liberación se mejora en el 10,0% o más. En una realización, la tasa de liberación se mejora en el 20,0% o más.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un extracto del fruto del cardo mariano, in particular, una preparación de flavonolignano, que tiene una tasa de liberación aumentada, y a la utilización del mismo, en particular, para el tratamiento y prevención de enfermedades hepáticas. La presente memoria descriptiva también da a conocer un producto que se hace mediante el proceso del mismo, dado que el
15 extracto de cardo mariano que se da a conocer en la presente memoria descriptiva contiene una mezcla de compuestos químicos de origen natural, muchos de los cuales son isoméricos.

En una realización, la presente memoria descriptiva da a conocer un procedimiento para la
20 producción de un extracto del fruto del cardo mariano con una tasa de liberación de silimarina aumentada. En algunos casos, el extracto se prepara esencialmente sin aditivos, suplementos, sustancias portadoras, o agentes humectantes. En una realización de la presente invención que se describe en la presente memoria descriptiva, se da un procedimiento para la preparación de un extracto de cardo mariano que tiene una tasa de
25 liberación de silimarina del 90% o superior, utilizando solo componentes del fruto del cardo mariano.

En general, la preparación de un extracto del fruto del cardo mariano requiere, en primer lugar, la eliminación de una fracción aceitosa dentro del fruto del cardo mariano. En algunas
30 preparaciones, esta fracción aceitosa se rechaza o se utiliza como un aceite in un producto no relacionado, mientras que la planta del cardo mariano desengrasada se lava con disolventes orgánicos para extraer el fármaco de silimarina. A continuación, los lavados se procesan para producir un extracto sólido.

35 En la presente invención que se divulga en la presente memoria descriptiva, la fracción aceitosa que deriva del desgrasado del fruto del cardo mariano se vuelve a añadir durante el

procedimiento de procesado del extracto sólido. De manera inesperada, la adición del 0,5-10% en peso de la fracción aceitosa al extracto produce un producto con características de disolución marcadamente superiores. No se espera que la adición de un aceite a un extracto cuyos componentes principales tienen solubilidad baja aumente dicha solubilidad. La adición de un aceite a otra sustancia a menudo confiere propiedades hidrofóbicas a la sustancia. También se podría esperar que la adición del aceite afectara de manera adversa a las propiedades físicas del extracto aumentando la capacidad de adhesión o disminuyendo la fluidez del polvo extraído. Sin embargo, no se ha hecho ninguna de tales observaciones y el extracto sólido tiene unas propiedades de formulación excelentes.

10

En una realización de la presente invención, se puede añadir un aceite antes, durante o después del procesado del extracto de cardo mariano para aumentar la tasa de liberación de silimarina del extracto. En algunas realizaciones, se proporciona la fracción aceitosa mediante el desgrasado del propio fruto del cardo mariano. En realizaciones adicionales, se proporciona el aceite a partir de una fuente no relacionada con el fruto del cardo mariano, tal como un aceite vegetal, un aceite animal, un aceite de petróleo, o cualquier combinación de los mismos. En algunos casos, el aceite vegetal es un aceite vegetal, un aceite esencial, un aceite de suplemento herbal, o cualquier combinación de los mismos.

20 **Términos y Definiciones**

El término "solución" se refiere a mezclas homogéneas y/o heterogéneas de un material y un disolvente.

25 El término "disolvente de hidrocarburo" se refiere a disolventes que se construyen a partir de átomos de hidrógeno y carbono. Entre los ejemplos de disolventes se incluyen, pero sin limitación a los mismos, cualquier disolvente o mezcla de disolventes que comprende alcanos C_5-C_{11} lineales, ramificados o cíclicos, tales como pentano, hexano, heptano, octano, nonano, decano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, o arilos o arilalcanos C_6-C_{10} , tales como benceno, tolueno, xileno o etil benceno. El término también puede ser aplicable a disolventes que contienen heteroátomos, tales como oxígeno, nitrógeno y flúor que no son polares de manera perceptible. Entre los ejemplos se incluyen, pero sin limitación a los mismos, éter dietílico, 1,4-diclorobenceno y metil t-butil éter.

35 El término "gas o líquido supercrítico" se refiere a una sustancia que está a una temperatura o presión por encima de su punto crítico, en la que no existen fases de líquido o gas

diferentes. Como tal, el término “gas o líquido supercrítico” es equivalente a “líquido supercrítico” y “gas supercrítico”. Además, los términos “líquido supercrítico” y “gas supercrítico” se utilizan indistintamente y se pretende que hagan referencia al mismo estado físico de la materia. Entre los ejemplos de sustancias que pueden utilizarse como gases o líquidos supercríticos se incluyen dióxido de carbono, agua, metano, etano, butano, propano, etileno, propeno, buteno, etanol, metanol, propanol, óxido nitroso y dinitrógeno.

El término “alcohol” incluye preferentemente alcoholes C₁-C₄, de forma particularmente preferente etanol, tal como del 99% de pureza o incluso del 99,5%.

Dentro del alcance de la presente memoria descriptiva, “silimarina” se refiere a una mezcla de sustancias que comprende (como mínimo) las cuatro sustancias silibinina, silidianina, silicristina, e isosilibinina en diferentes concentraciones.

Una “una tasa de liberación de silimarina del 90% o superior” significa que las sustancias activas son, como mínimo, solubles en solución acuosa en el 90%.

El término “aceite” describe una sustancia untuosa, combustible que es líquida, o fácilmente licuificable, tras el calentamiento, y es soluble in éter pero insoluble in agua. Los aceites pueden describirse como de animal, vegetal o de petroquímica, dependiendo de su origen. El término también incluye ácidos grasos de cadena larga, ésteres, alcoholes, o alcanos. El término incluye, adicionalmente, siliconas, hidrocarburos, glucósidos, glutamatos, glicéridos, ésteres de glicerilo y ceras.

El término “suplemento dietético” se refiere a un producto que complementa la dieta. Un suplemento dietético es diferente de un fármaco que debe experimentar ensayos extensos y aprobarse previamente por la FDA antes de comercializarse. En algunos casos, los suplementos dietéticos se pueden etiquetar como que tienen impacto sobre una enfermedad o afección. Los suplementos dietéticos no se representan para la utilización como alimento convencional o como el único elemento de una comida o dieta. Los suplementos dietéticos se adaptan, habitualmente, a complementar, es decir, a añadirse al consumo alimenticio de un individuo de uno o más componentes dietéticos.

El término “extracto de cardo mariano potente” describe un extracto de cardo mariano obtenido mediante un proceso en el cual se ha añadido un aceite y también posee una tasa de liberación o una tasa de disolución aumentadas, si se compara con un extracto de cardo

mariano obtenido mediante un proceso que no comprende la etapa de adición de un aceite.

Las expresiones “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz”, tal como se utilizan en la presente memoria descriptiva, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se está administrando que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas, o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una “cantidad eficaz” para los usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto, tal como se ha dado a conocer en la presente memoria descriptiva, requerida para proporcionar una disminución significativa de los síntomas de la enfermedad. Una cantidad adecuada “eficaz” en cualquier caso individual se puede determinar mediante la utilización de técnicas, tales como un estudio de escalado de dosis.

El término “opcional” u “opcionalmente” significa que el acontecimiento o circunstancia descritos posteriormente pueden o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho acontecimiento o circunstancia ocurre y casos en los cuales no ocurre.

El término “sujeto” o “paciente” incluye mamíferos. Entre los ejemplos de mamíferos se incluyen, pero sin limitación a los mismos, humanos. En una realización, el mamífero es un humano.

Los términos “tratar,” “tratando” o “tratamiento”, tal como se utilizan en la presente memoria descriptiva, incluyen aliviar, remitir o mejorar, como mínimo, un síntoma de una enfermedad o afección, evitar síntomas adicionales, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, causar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad o afección, o parar los síntomas de la enfermedad o afección de manera profiláctica y/o terapéutica.

El término “portador farmacéuticamente aceptable”, “excipiente farmacéuticamente aceptable”, “portador fisiológicamente aceptable” o “excipiente fisiológicamente aceptable” se refieren a un material, composición, o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, un diluyente, un disolvente o un material de encapsulamiento. En una realización, cada componente es “farmacéuticamente aceptable” en el sentido de ser compatible con otros ingredientes de la formulación farmacéutica y adecuado para la

utilización en contacto con el tejido u órgano de humanos y animales sin toxicidad, irritación, repuesta alérgica, inmunogenicidad excesivas, u otros problemas o complicaciones, que corresponde a una proporción de beneficios/riesgos razonable. Véase, *Remington: La ciencia y práctica de la farmacia* (“*The Science and Practice of Pharmacy*”), 21ª edición, 5 Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Manual de excipientes farmacéuticos* (“*Handbook of Pharmaceutical Excipients*”), 5ª edición, Rowe y otros, eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; y *Manual de aditivos farmacéuticos* (“*Handbook de Pharmaceutical Additives*”), 3ª edición, Ash y Ash eds., Gower Publishing Company: 2007; *Preformulación y formulación farmacéutica* (“*Pharmaceutical Preformulation y Formulation*”), 2a edición, Gibson Ed., CRC Press LLC: 10 Boca Raton, FL, 2009.

El término “aproximadamente” o “de manera aproximada” significa un error aceptable para un valor particular, cuando lo determina un experto en la técnica, lo que depende, en parte, 15 de cómo se mide o determina el valor. En algunas realizaciones, el término “aproximadamente” o “de manera aproximada” significa 1, 2, 3 ó 4 desviaciones estándar. En algunas realizaciones, el término “aproximadamente” o “de manera aproximada” significa el 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% o 0,05% de un valor o intervalo determinado.

20

Procedimiento de preparación y producto por proceso

En la presente memoria descriptiva se dan a conocer procedimientos para la preparación de un extracto del fruto del cardo mariano que comprenden:

- 25 (a) proporcionar un extracto de cardo mariano aceitoso obtenido mediante el desgrasado del fruto del cardo mariano;
- (b) recoger el extracto aceitoso de (a) en un disolvente orgánico para formar una solución;
- (c) proporcionar un extracto adicional del fruto del cardo mariano desgrasado, en el que el extracto adicional se obtiene mediante el lavado del fruto del cardo mariano desgrasado con 30 un disolvente y, a continuación, la eliminación, posteriormente, de dicho disolvente;
- (d) recoger el extracto adicional de (c) en un disolvente para formar una solución;
- (e) combinar una parte de la solución de (b), con la solución de (d) para formar una solución de extractos combinada, de tal modo que la cantidad de extracto aceitoso de (a) en el producto final de (f) es del 0,5-10,0% en peso;
- 35 (f) eliminar el disolvente de la solución de extractos combinada de (e) para obtener un sólido y, opcionalmente, pulverizar el sólido, en el que el producto tiene una tasa de liberación de

silimarina del 90% o superior.

En una realización de la presente memoria descriptiva se da a conocer un procedimiento para la preparación de extracto de cardo mariano, en el que la adición de un aceite a un extracto de cardo mariano da como resultado un aumento en la tasa de liberación de silimarina. En algunas realizaciones, la adición de un aceite al extracto de cardo mariano produce un aumento del 1% o superior en la tasa de liberación de silimarina. En algunas realizaciones, la adición de un aceite al extracto de cardo mariano produce un aumento del 2% o superior en la tasa de liberación de silimarina. En algunas realizaciones, la adición de un aceite al extracto de cardo mariano produce un aumento del 5% o superior en la tasa de liberación de silimarina. En algunas realizaciones, la adición de un aceite al extracto de cardo mariano produce un aumento del 10% o superior en la tasa de liberación de silimarina. En algunas realizaciones, la adición de un aceite al extracto de cardo mariano produce un aumento del 15% o superior en la tasa de liberación de silimarina. En algunas realizaciones, la adición de un aceite al extracto de cardo mariano produce un aumento del 20% o superior en la tasa de liberación de silimarina. En algunas realizaciones, la adición de un aceite al extracto de cardo mariano produce un aumento del 30% o superior en la tasa de liberación de silimarina. En algunas realizaciones, la adición de un aceite al extracto de cardo mariano produce un aumento del 50% o superior en la tasa de liberación de silimarina.

En otra realización de la presente memoria descriptiva se da a conocer un producto que muestra una tasa de liberación de silimarina aumentada. En algunas realizaciones, el producto se produce a partir de un proceso que comprende la etapa de adición de un aceite. El producto se compara al producto obtenido mediante un proceso que no comprende la etapa de adición de un aceite. En algunas realizaciones, la adición de un aceite al extracto de cardo mariano produce un aumento del 1% o superior en la tasa de liberación de silimarina. En algunas realizaciones, la adición de un aceite al extracto de cardo mariano produce un aumento del 2% o superior en la tasa de liberación de silimarina. En algunas realizaciones, la adición de un aceite al extracto de cardo mariano produce un aumento del 5% o superior en la tasa de liberación de silimarina. En algunas realizaciones, la adición de un aceite al extracto de cardo mariano produce un aumento del 10% o superior en la tasa de liberación de silimarina. En algunas realizaciones, la adición de un aceite al extracto de cardo mariano produce un aumento del 15% o superior en la tasa de liberación de silimarina. En algunas realizaciones, la adición de un aceite al extracto de cardo mariano produce un aumento del 20% o superior en la tasa de liberación de silimarina. En algunas realizaciones, la adición de un aceite al extracto de cardo mariano produce un aumento del 30% o superior

en la tasa de liberación de silimarina. En algunas realizaciones, la adición de un aceite al extracto de cardo mariano produce un aumento del 50% o superior en la tasa de liberación de silimarina.

- 5 Además, en la presente memoria descriptiva se da a conocer un extracto de cardo mariano potente producido mediante el siguiente proceso:
- (a) proporcionar un extracto de cardo mariano aceitoso obtenido mediante el desgrasado del fruto del cardo mariano;
 - (b) recoger el extracto aceitoso de (a) en un disolvente orgánico para formar una solución;
 - 10 (c) proporcionar un extracto adicional del fruto del cardo mariano desgrasado, en el que el extracto adicional se obtiene mediante el lavado del fruto del cardo mariano desgrasado con un disolvente y, a continuación, la eliminación, posteriormente, de dicho disolvente;
 - (d) recoger el extracto adicional de (c) en un disolvente para formar una solución;
 - (e) combinar la solución de (b), con la solución de (d) para formar una solución de extractos
 - 15 combinada, de tal modo que la cantidad de extracto aceitoso de (a) en el producto final de (f) es del 0,5-10,0% en peso; (f) eliminar el disolvente de la solución de extractos combinada de (e) para obtener un sólido y opcionalmente pulverizar el sólido, en el que el producto tiene una tasa de liberación de silimarina del 90% o superior.
- 20 En algunas realizaciones, la solución de (b) se concentra y/o se filtra. En algunas realizaciones, la solución de (d) se concentra y/o se filtra. En algunas realizaciones, la solución de (e) se concentra y/o se filtra. En algunas realizaciones, el extracto seco de (c) y/o (f) se pulveriza. En algunas realizaciones, el extracto seco de (c) se vuelve a solvatar en un disolvente orgánico, opcionalmente concentrado y/u opcionalmente se filtra, y se seca
- 25 para proporcionar un sólido, el cual se pulveriza, opcionalmente, antes de la etapa (d).

En algunas realizaciones, el extracto de cardo mariano aceitoso de (a) se obtiene mediante prensado en frío del fruto del cardo mariano. En algunas realizaciones, el extracto de cardo mariano aceitoso de (a) se obtiene mediante el lavado del fruto del cardo mariano con un

30 disolvente orgánico.

En algunas realizaciones, el disolvente de (a) es un disolvente de hidrocarburo. En algunas realizaciones, el extracto de cardo mariano aceitoso de (a) se obtiene mediante la extracción con gases o fluidos supercríticos o en combinación con los mismos. En algunas

35 realizaciones, la extracción se lleva a cabo con dióxido de carbono supercrítico. En algunas realizaciones, el disolvente de (b) es un alcohol. En algunas realizaciones, el disolvente de

(b) es etanol. En algunas realizaciones, el disolvente de (c) es acetato de etilo, etanol, metanol o acetona. En algunas realizaciones, el disolvente de (c) es acetato de etilo. En algunas realizaciones, el disolvente de la reivindicación (d) es un alcohol. En algunas realizaciones, el disolvente es etanol.

5

En algunas realizaciones, la cantidad de extracto aceitoso en (e) es del 0,5-6,0% en peso. En algunas realizaciones, la cantidad de extracto aceitoso en (e) es del 1-3% en peso.

10 En otra realización, el procedimiento para la preparación de un extracto del fruto del cardo mariano se describe en un procedimiento que comprende:

(a) El fruto de la planta se desengrasa mediante el prensado mecánico en frío o bien mediante el lavado con disolventes de hidrocarburo o fluidos supercríticos. En el caso en el que se utilizan disolventes de hidrocarburo, el disolvente se elimina posteriormente. En algunos casos, la fracción aceitosa se filtra o concentra. La fracción aceitosa aislada se encuentra habitualmente en el 5-35% en peso del fruto del cardo mariano sin procesar. El fruto del cardo mariano desgrasado contiene el peso restante.

(b) La fracción aceitosa de (a) se combina con un disolvente orgánico para formar una solución, entre los ejemplos no limitantes de del cual se incluyen etanol, propanol, éter dietílico, hexano y acetato de etilo. Esta solución, opcionalmente, se concentra y/o se filtra.

20 (c) El fruto del cardo mariano desgrasado se lava con un disolvente orgánico, entre los ejemplos no limitantes del cual se incluyen acetato de etilo, etanol, acetona y metanol. La solución resultante, opcionalmente, contiene fracciones acuosas. The solución, opcionalmente, se lava con hexano u otro disolvente no polar. La solución también, opcionalmente, se concentra y/o se filtra. La solución se seca, opcionalmente, al vacío con agitación. El extracto crudo resultante, opcionalmente, se lava con agua caliente y se seca y/u, opcionalmente, se pulveriza.

(d) El extracto crudo obtenido en (c) se redisuelve en un disolvente orgánico, entre los ejemplos no limitantes del cual se incluyen alcoholes, tal como metanol, etanol, propanol y butanol. La solución resultante, opcionalmente, se concentra y/o se filtra.

30 (e) La solución de (d) se combina con la solución de (b), en una proporción, de tal modo que el producto final de la etapa (f) contiene el 0,5-10,0% en peso de la fracción aceitosa obtenida en (a). La solución, opcionalmente, se concentra y/o se filtra.

(f) Eliminar el disolvente de la solución de extractos combinada de (e) para obtener un sólido y, opcionalmente, pulverizar el sólido, en el que el producto tiene una tasa de liberación de silimarina del 90% o superior.

35

En otra realización, un extracto de cardo mariano potente se produce mediante el proceso que comprende:

- 5 (a) El fruto de la planta se desengrasa mediante el prensado en frío mecánico o bien mediante el lavado con disolventes de hidrocarburo o fluidos supercríticos. En el caso en el que se utilizan disolventes de hidrocarburo, el disolvente se elimina posteriormente. En algunos casos, la fracción aceitosa se filtra o se concentra. La fracción aceitosa aislada se encuentra habitualmente en el 5-35% en peso del fruto del cardo mariano sin procesar. El fruto del cardo mariano desgrasado contiene el peso restante.
- 10 (b) La fracción aceitosa de (a) se combina con un disolvente orgánico para formar una solución, ejemplos no limitantes del cual incluyen etanol, propanol, éter dietílico, hexano y acetato de etilo. Esta solución, opcionalmente, se concentra y/o se filtra.
- 15 (c) El fruto del cardo mariano desgrasado se lava con un disolvente orgánico, entre los ejemplos no limitantes del cual se incluyen acetato de etilo, etanol, acetona y metanol. La solución resultante, opcionalmente, contiene fracciones acuosas. La solución, opcionalmente, se lava con hexano u otro disolvente no polar. La solución también, opcionalmente, se concentra y/o se filtra. La solución se seca, opcionalmente, al vacío con agitación. El extracto crudo resultante, opcionalmente, se lava con agua caliente y se seca y/u opcionalmente, se pulveriza.
- 20 (d) El extracto crudo obtenido en (c) se redisuelve en un disolvente orgánico, entre los ejemplos no limitantes del cual se incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol y butanol. La solución resultante, opcionalmente, se concentra y/o se filtra.
- (e) La solución de (d) se combina con la solución de (b), en una proporción de tal modo que el producto final de la etapa (f) contiene el 0,5-10,0% en peso de la fracción aceitosa obtenida en (a). La solución, opcionalmente, se concentra y/o se filtra.
- 25 (f) eliminar el disolvente de la solución de extractos combinada de (e) para obtener un sólido y, opcionalmente, pulverizar el sólido, en el que el producto tiene una tasa de liberación de silimarina del 90% o superior.

30 En algunas realizaciones, la extracción de la etapa (c) se lleva a cabo a 40-80 grados Celsius. En otra realización, la extracción se lleva a cabo a 50-70 grados Celsius.

En algunas realizaciones, la solución de la etapa (c) se seca a una temperatura inferior a 60 grados Celsius. En otra realización, la solución se seca a una temperatura inferior a 40 grados Celsius.

35

En algunas realizaciones, el etanol utilizado en la etapa (d) es etanol del 96% o superior. En

algunas realizaciones, las soluciones combinadas se concentran a una presión de 1-100 mbar.

5 En una realización, el procedimiento para la preparación de un extracto del fruto del cardo mariano se describe en un procedimiento que comprende:

- (a) proporcionar un cardo mariano aceitoso obtenido mediante prensado en frío del fruto del cardo mariano;
- (b) recoger el extracto aceitoso de (a) en etanol para formar una solución;
- (c) proporcionar un extracto adicional del fruto del cardo mariano desgrasado, en el que el
10 extracto adicional se obtiene mediante el lavado del fruto del cardo mariano desgrasado con acetato de etilo y, a continuación, la eliminación, posteriormente, de dicho disolvente;
- (d) recoger el extracto adicional de (c) en etanol para formar una solución;
- (e) combinar la solución de (b), con la solución de (d) para formar una solución de extractos combinada, de tal modo que la cantidad de extracto aceitoso de (a) en el producto final de (f)
15 es del 1,0-3,0% en peso; (f) eliminar el disolvente de la solución de extractos combinada de (e) para obtener un sólido y, opcionalmente, pulverizar el sólido, en el que el producto tiene una tasa de liberación de silimarina del 90% o superior.

20 En una realización, un extracto de cardo mariano potente se produce mediante el siguiente proceso que comprende:

- (a) proporcionar un cardo mariano aceitoso obtenido mediante prensado en frío el fruto del cardo mariano;
- (b) recoger el extracto aceitoso de (a) in un etanol para formar una solución;
- (c) proporcionar un extracto adicional del fruto del cardo mariano desgrasado, en el que el
25 extracto adicional se obtiene mediante el lavado del fruto del cardo mariano desgrasado con acetato de etilo y, a continuación, la eliminación, posteriormente, de dicho disolvente;
- (d) recoger el extracto adicional de (c) in un etanol para formar una solución;
- (e) combinar la solución de (b), con la solución de (d) para formar una solución de extractos combinada, de tal modo que la cantidad de extracto aceitoso de (a) en el producto final de (f)
30 es del 1,0-3,0% en peso; (f) eliminar el disolvente de la solución de extractos combinada de (e) para obtener un sólido y, opcionalmente, pulverizar el sólido, en el que el producto tiene una tasa de liberación de silimarina del 90% o superior.

35 En algunas realizaciones de la presente divulgación, la tasa de liberación de silimarina del extracto de cardo mariano es del 85% o superior. En algunas realizaciones, la tasa de liberación de la silimarina es del 90% o superior. En algunas realizaciones, la tasa de

liberación de la silimarina es del 91% o superior.

En algunas realizaciones, se utilizan un gas y/o un fluido supercríticos para desengrasar el fruto del cardo mariano en la etapa (a). En algunos casos, el fruto del cardo mariano se
5 corta, muele, pica o, de otra manera, se pulveriza en una pasta. La pasta se puede remover o agitar en presencia del fluido supercrítico para facilitar el desgrasado. En algunas realizaciones, el dióxido de carbono es el gas supercrítico en el proceso de desgrasado. En otras realizaciones, entre los ejemplos no limitantes de gases o fluidos supercríticos se incluyen metano, etano, butano, propano, etileno, propeno, buteno, etanol, metanol,
10 propanol, agua, óxido nitroso y dinitrógeno.

En algunas realizaciones, se utilizan disolventes de hidrocarburo para desengrasar el fruto del cardo mariano. En algunos casos, el fruto del cardo mariano se corta, muele, pica o, de otra manera, se pulveriza en una pasta. La pasta se puede remover o agitar en presencia
15 del disolvente de hidrocarburo para facilitar el desgrasado. Los disolventes de hidrocarburo incluyen alcanos C_5-C_{11} lineales, ramificados o cíclicos tal como pentano, hexano, heptano, octano, nonano, decano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, o arilos o arilalcanos C_6-C_{10} tal como benceno, tolueno, xileno o etil benceno. En algunas realizaciones, dichos disolventes de hidrocarburo contienen heteroátomos, tales como
20 oxígeno, nitrógeno y flúor en los que la molécula no es polar de manera perceptible, o tiene un momento dipolar por debajo de 2. En algunas realizaciones, el momento dipolar está por debajo de 1,5. Entre los ejemplos se incluyen, pero sin limitación a los mismos, éter dietílico, 1,4-diclorobenceno y metil t-butil éter.

25 En algunas realizaciones, la extracción de la fracción aceitosa se obtiene por medio del prensado en frío. En algunas realizaciones, el proceso del prensado en frío implica cortar, moler, picar o pulverizar el fruto del cardo mariano crudo. Esto da como resultado la formación de una pasta semisólida. A continuación, el material se prensa mecánicamente para forzar que la fracción aceitosa salga del material sólido. En algunas realizaciones, la
30 fracción pasa a través de uno o varios filtros. En algunas realizaciones, no se aplica calor externo al proceso durante la molienda, el prensado o la filtración.

En algunas realizaciones, la fracción aceitosa obtenida mediante el prensado en frío del fruto del cardo mariano se vuelve a añadir al extracto obtenido mediante el lavado del fruto
35 del cardo mariano desgrasado. La readición del aceite de cardo mariano al extracto aumenta la tasa de liberación de silimarina en el producto final. En realizaciones alternativas, se

añade un aceite vegetal diferente al aceite de cardo mariano para aumentar la tasa de liberación de silimarina. En la presente memoria descriptiva se divulgan ejemplos no limitantes de aceites derivados de plantas para utilizarse como aditivos, tales como aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de canola, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de almendra, aceite de hayuco, aceite de nuez del Brasil, aceite de anacardo, aceite de avellana, aceite de macadamia, aceite de nuez de mongongo, aceite de pecán, aceite de piñón, aceite de pistacho, aceite de nuez, aceite de semilla de pomelo, aceite de limón, aceite de naranja, aceite de calabaza amarga, aceite de calabaza búfalo, aceite de semilla de calabaza moscada, aceite de semilla de calabaza, aceite de semilla de sandía, aceite de acai, aceite de semilla negra, aceite de semilla de grosella negra, aceite de semilla de borraja, aceite de semilla de lino, aceite de amaranto, aceite de albaricoque, aceite de semilla de manzana, aceite de argán, aceite de aguacate, aceite de babassu, aceite de ben, aceite de nuez de sebo de borneo, aceite de vaina de carob (aceite de algarroba), mantequilla de cacao, conocida a veces como aceite de teobroma, aceite de cocklebur, aceite de girasol, aceite de corozo (“cohune”), aceite de semilla de coriandro, aceite de semilla de dátil, aceite de dika, falso aceite de lino, aceite de semilla de uva, aceite de cáñamo, aceite de semilla de kapok, aceite de semilla de kenaf, aceite de semilla de algodón, aceite de lallemantia, aceite de mafura, aceite de marula, aceite de semilla de hierba de la pradera, aceite de mostaza, aceite de semilla de niger, aceite de nutmeg, aceite de semilla de okra, aceite de semilla de perilla, aceite de semilla de caqui, aceite de pequi, aceite de nuez pili, aceite de semilla de granada, aceite de semilla de amapola, aceite de pracaxi, aceite de ciruela kernel, aceite de quinoa, aceite de ramtil, aceite de salvado de arroz, aceite de royle, aceite de sacha inchi, aceite de zapote, aceite de seje, aceite de shea, aceite de taramira, aceite de semilla de té, aceite de chufa (o aceite de juncia avellanada), aceite de semilla del tabaco, aceite de semilla de tomate, aceite de germen de trigo, aceite de agar, aceite de ajwain, aceite de raíz de angélica, aceite de anís, aceite de asafétida, aceite de albahaca, aceite de laurel, aceite de bergamota, aceite de pimienta negra, aceite de buchu, aceite de abedul, aceite de alcanfor, aceite esencial de flor de cáñamo, aceite de calamodina, aceite esencial de calamansi, aceite de alcarabea, aceite de semilla de cardamomo, aceite de semilla de zanahoria, aceite de cedro (o aceite de madera de cedro), aceite de manzanilla, aceite de cálamo, aceite de canela, aceite de limón, aceite de citronela, aceite de salvia clara, aceite de coco, aceite de café, aceite de coriandro, aceite de costmary (aceite de “bible leaf”), aceite de raíz de costo, aceite de semilla de arándano, aceite de cubeba, aceite de comino, aceite de ciprés, aceite de cypriol, aceite de hoja de curry, aceite de davana, aceite de elecampane, aceite de elemí, aceite de eucaliptus, aceite

de semilla de hinojo, aceite de fenogreco, aceite de abeto, aceite de incienso, aceite de galanga, aceite de gálbano, aceite de geranio, aceite de jengibre, aceite de vara de oro, aceite de helicriso, aceite de nuez de nogal americano, aceite de rábano picante, aceite de jazmín, aceite de bayas de enebro, aceite de lavanda, aceite del árbol de te melaleuca, 5 aceite de melisa, aceite de menta, aceite de moringa, aceite de artemisa, aceite de mirra, aceite de arrayán o aceite del árbol de neem, aceite de orégano, aceite de orris, aceite de perejil, aceite de pachulí, aceite esencial de perilla, aceite de poleo, aceite de menta, aceite de pino, aceite de rosa, aceite de escaramujo, aceite de romero, aceite de palisandro, aceite de salvia, aceite de azafrán, aceite de tomillo, aceite de palmito salvaje, aceite de 10 schisandra, aceite de hierbabuena, aceite de picea, aceite de anís estrellado, aceite de estragón, aceite de árbol de té, aceite de tomillo, aceite de vetiver (aceite de khus) y aceite de milenrama.

En algunas realizaciones, entre los ejemplos de aceites derivados de animales para la 15 utilización en el procedimiento que se da a conocer se incluyen, pero sin limitación a los mismos, aceite de hueso, aceite de hígado de bacalao, aceite de pescado, grasa de oca, aceite de hígado de halibut, aceite de maneca de cerdo, aceite de menhaden, aceite de pie de buey, aceite de óleo, aceite de salmón, aceite de sardina, aceite de tiburón, aceite de lana y aceite de sebo. En algunas realizaciones, entre los ejemplos de aceites derivados de 20 petroquímica para la utilización en el procedimiento que se da a conocer se incluyen, pero sin limitación a los mismos, aceite mineral, aceite de silicona, gelatina de petróleo y mezclas de alcanos C_9-20 .

En algunas realizaciones, los requerimientos para un extracto seco son un contenido, 25 preferentemente, del 35-70% en peso de silimarina, comprendiendo la parte de silimarina las siguientes fracciones del 40-65% en peso: silibinina A y B (mezcla diastereomérica, $C_{25}H_{22}O_{10}$, PM 482,4); el 10-20% en peso de isosilibinina A y B (mezcla diastereomérica, $C_{25}H_{22}O_{10}$, PM 482,4); y el 20-45% en peso: ailidanina y silicristina ($C_{25}H_{22}O_{10}$, PM 482,4).

30 **Utilización y composiciones farmacéuticas**

En la presente memoria descriptiva también se da a conocer una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del extracto del fruto del cardo mariano que se divulga en la presente memoria descriptiva.

35

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica que comprende el extracto del fruto

del cardo mariano que se da a conocer en la presente memoria descriptiva se utiliza para el tratamiento y la prevención de disfunción del hígado y la vesícula biliar, en particular, para el daño hepático por tóxicos (hígado graso, alcohol), hepatitis, tal como envenenamiento por setas, fallo hepático agudo, necrosis hepática, necrosis hepática, enfermedad hepática, cirrosis hepática, fibrosis hepática, hepatomegalia, y degeneración grasa del hígado, insuficiencia hepática, y hepatitis, en particular hepatitis C.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica que comprende extracto del fruto del cardo mariano que se da a conocer en la presente memoria descriptiva se utiliza para el tratamiento y la prevención de enfermedades hepáticas, tales como fascioliasis, hepatitis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) con fibrosis o sin fibrosis, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso (FLD), enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), enfermedad hepática alcohólica, síndrome de Allagille, atresia biliar, galactosemia, cálculos biliares, hemocromatosis, cáncer de hígado, deficiencia de la lipasa ácida lisosomal (LALD), porfiria, hepatotoxicidad por acetaminofén, síndrome de Reye, sarcoidosis, tirosinemia, enfermedad de Wilson, síndrome de Gilbert, cirrosis y colangitis esclerosante primaria.

Los extractos del fruto del cardo mariano que se dan a conocer en la presente memoria descriptiva se pueden proporcionar en forma de preparaciones farmacéuticas en unidades de dosificación. En algunas realizaciones, la preparación está presente en forma de partes individuales, por ejemplo pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, supositorios, y ampollas, el contenido de sustancia activa de las cuales, opcionalmente, corresponde a una fracción o múltiples de una dosis individual. Las unidades de dosificación pueden contener, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 dosis individuales. Una dosis individual contiene, preferentemente, la cantidad de sustancia activa que se dispensa en una administración y que habitualmente corresponde a una dosis diaria completa o a media, un tercio o una cuarta parte de una dosis diaria.

Las sustancias portadoras adecuadas farmacéuticamente, no tóxicas, inertes, se entiende que significan sólidas, semisólidas, o diluyentes líquidos, cargas y adyuvantes de formulación de todos los tipos.

Como formulaciones farmacéuticas se nombran como preferentes, pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, gránulos, supositorios, soluciones, jarabes, suspensiones, y emulsiones. Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden comprender la sustancia o sustancias activas además de sustancias portadoras habituales, tales como a) cargas y

5 extendedores, por ejemplo almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manita, y ácido silícico, b) aglutinantes, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatinas, y poliviilpirrolidona, c) humectantes, por ejemplo glicerina, d) desintegrantes, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio, y carbonato de sodio, e) retardantes de solubilidad, por ejemplo parafina, f) aceleradores de la absorción, por ejemplo compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, por ejemplo alcohol cetílico y glicerina mono estearato, h) adsorbentes, por ejemplo kaolina y bentonita, y i) lubricantes, por ejemplo talco, calcio y estearato de magnesio, y polietilenglicoles sólidos, o mezclas de las sustancias que se han expuesto en a) hasta i).

10 Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, y los gránulos pueden proporcionarse con recubrimientos habituales y coberturas que contienen, opcionalmente, agentes opacificantes, y también pueden tener una composición, de tal modo que liberan la sustancia o sustancias activas solamente en el tracto intestinal o, de manera preferente, en una parte específica del mismo, opcionalmente de una manera retardada, en las que las
15 sustancias poliméricas y ceras, por ejemplo, se pueden utilizar como compuestos de encapsulación.

La sustancia o sustancias activas también pueden estar presentes en forma microencapsulada, opcionalmente con una o más de las sustancias portadoras a las que se
20 ha hecho referencia anteriormente.

Además de la sustancia o sustancias activas, los supositorios pueden contener sustancias portadoras habituales solubles en agua o insolubles en agua, por ejemplo, polietilenglicoles, grasas, por ejemplo mantequilla de coco y ésteres superiores (por ejemplo, alcohol C₁₄ con
25 ácido graso C₁₆), o mezclas de estas sustancias.

Además de la sustancia o sustancias activas, las soluciones y emulsiones pueden contener sustancias portadoras, tales como disolventes, solubilizantes, y emulsificantes, por ejemplo agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol
30 bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de trigo, aceite de oliva, aceite de ricino, y aceite de sésamo, glicerina, glicerina formal, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles, y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, o mezclas de estas sustancias.

35 Además de la sustancia o sustancias activas, las suspensiones pueden contener sustancias

portadoras habituales, tales como diluyentes líquidos, por ejemplo agua, alcohol etílico, y propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitano, y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y goma tragacanto, o mezclas de estas sustancias. Las formas de formulación a las que se hace referencia también pueden contener colorantes, conservantes y aditivos potenciadores de la fragancia y del sabor, por ejemplo, aceite de menta y aceite de eucalipto, y edulcorantes, por ejemplo sacarina.

En la presente memoria descriptiva se da a conocer una composición de suplemento dietético que comprende el producto de cualquiera de los procesos que se describen en la misma. En algunas realizaciones, la composición de suplemento dietético es una pastilla, gragea, cápsula, píldora, gránulo, solución, jarabe, suspensión o emulsión. En algunas realizaciones, la composición de suplemento dietético es para la utilización en la modificación de la función hepática. En algunas realizaciones, la composición de suplemento dietético se utiliza para el tratamiento y prevención de enfermedades hepáticas, tales como la fascioliasis, hepatitis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) con fibrosis o sin fibrosis, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso (FLD), enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), enfermedad hepática alcohólica, síndrome de Allagille, atresia biliar, galactosemia, cálculos biliares, hemocromatosis, cáncer de hígado, deficiencia de la lipasa ácida lisosomal (LALD), porfiria, hepatotoxicidad por acetaminofén, síndrome de Reye, sarcoidosis, tirosinemia, enfermedad de Wilson, síndrome de Gilbert, cirrosis y colangitis esclerosante primaria.

EJEMPLOS

25

Ejemplo 1

Se determinó la disolución de isómeros de silimarina en productos de cardo mariano utilizando un aparato de disolución que cumple los requisitos de la farmacopea europea (Ph. Eur) y la farmacopea de Estados Unidos USP. El aparato de disolución tiene una conformación de palas y el medio de disolución es una solución tampón a pH 7,5 (desgasificada).

El extracto 1 se preparó según las etapas del párrafo [0034] anterior sin añadir la fracción de aceite de las etapas (a) y (b) en la etapa (e). El extracto 2 se preparó según todas las etapas (a) hasta (f) en el párrafo [0034].

Muestra	Tiempo de disolución	Cantidad de silimarina disuelta en %
Extracto 1	Después de 30 min	>80,0 %
Extracto 2	Después de 30 min	>90,0 %

Ejemplo 2

5 Análisis por cromatografía de gases del extracto 2 que da como resultado un contenido en ácido graso del 3,8% en peso. El análisis por cromatografía de gases del extracto 1 dio como resultado un contenido en ácido graso del 1,0% en peso.

10 Aunque en la presente memoria descriptiva se han mostrado y descrito realizaciones preferentes de la presente invención, será obvio para los expertos en la materia que dichas realizaciones se proporcionan solamente a modo de ejemplo. Tendrán lugar numerosas variaciones, cambios y sustituciones que les ocurrirán a los expertos en la materia, sin apartarse de la invención. Debería entenderse que se pueden utilizar varias alternativas de las realizaciones de la invención que se describen en la presente memoria descriptiva, a la
 15 hora de poner en práctica la presente invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la presente invención y que se abarquen, de este modo, los procedimientos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes.

20 **Ejemplo 3**

Ensayo clínico 1

25 Se asignará de manera aleatoria que los participantes reciban silimarina o un suplemento vitamínico. Se buscarán los participantes de una cohorte de individuos infectados con hepatitis C y recibirán los suplementos diariamente durante 18 meses, con mediciones obtenidas cada seis meses. Se tomarán una pastilla que comprende 210 mg de silimarina diariamente. Las mediciones que se van a evaluar incluirán: retención en el estudio, cumplimiento con la asignación del estudio, síntomas autodescritos, niveles de alanina
 30 aminotransferasa, marcadores de colágeno en suero, ultrasonidos abdominal, carga y aclaramiento viral y calidad de vida.

Ensayo clínico 2

El estudio será un ensayo doble ciego controlado con placebo. Los presentes inventores compararán un transcurso de 4 semanas de terapia con pastillas de silimarina que contienen
5 400 mg de silimarina y una preparación de vitaminas de baja dosis (placebo) administradas diariamente y, a continuación, seguimiento durante un total de 8 semanas para evaluar la respuesta al tratamiento. Los resultados del ensayo controlado al azar de los presentes inventores son mejora en los síntomas y signos, normalización de las funciones hepáticas, tiempo en reanudar las actividades normales y sentido de bienestar.

10

Se ensayará en suero acabado de recoger IgM anti-HAV, IgM anti-HBc, anti-HB, HB Ag, anticuerpo antiHCV, HCV-ARN, IgM anti-HDV, IgM anti-HEV, CMV y EBV y alanina aminotransferasa (ALT), AST, bilirrubina directa y total.

15 *Ensayo clínico 3*

Este estudio será un estudio abierto, al azar de determinación de dosis. Habrán tres grupos correspondientes a tres dosis de IdB 1016 diferentes: 314 mg, 624 mg, y 942 mg tid. Cada grupo tendrá 15 pacientes diagnosticados con hepatitis C crónica y se estratificará a cinco
20 pacientes con fibrosis en fase II (fibrosis periportal), cinco pacientes con fibrosis en fase III (fibrosis en puente), y cinco pacientes con fibrosis en fase IV (cirrosis compensada). La duración del tratamiento será de 12 semanas.

Se hará un seguimiento de los pacientes durante 4 semanas adicionales después de
25 concluir el tratamiento para evaluar los efectos residuales de los parámetros medidos. Los pacientes tendrán visitas clínicas en el día -21 (cribado) día 1 (iniciación del tratamiento), día 29, día 57, día 85 (fin del tratamiento) y día 113 (seguimiento después del reposo farmacológico).

REIVINDICACIONES

1. Extracto de cardo mariano potente obtenido mediante el siguiente proceso:
- 5 (a) proporcionar un extracto de cardo mariano aceitoso obtenido mediante el desgrasado del fruto del cardo mariano;
- (b) recoger el extracto aceitoso de (a) en un disolvente orgánico para formar una solución;
- (c) proporcionar un extracto adicional del fruto del cardo mariano desgrasado, en el que el extracto adicional se obtiene mediante el lavado del fruto del cardo mariano desgrasado con un disolvente y, a continuación, la eliminación, posteriormente, de dicho disolvente;
- 10 (d) recoger el extracto adicional de (c) en un disolvente para formar una solución;
- (e) combinar la solución de (b), con la solución de (d) para formar una solución de extractos combinada, de tal modo que la cantidad de extracto aceitoso de (a) en el producto final de (f) es del 0,5-10,0% en peso;
- (f) eliminar el disolvente de la solución de extractos combinada de (e) para obtener un sólido
- 15 y, opcionalmente, pulverizar el sólido;
- en el que el producto tiene una tasa de liberación de silimarina del 90% o superior.
2. Producto, según la reivindicación 1, en el que la solución de (b) se concentra y/o se filtra.
- 20 3. Producto, según la reivindicación 1 ó 2, en el que la solución de (d) se concentra y/o se filtra.
4. Producto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la solución de (e) se concentra y/o se filtra.
- 25 5. Producto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el extracto seco de (c) y/o (f) se pulveriza.
6. Producto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el extracto seco de (c)
- 30 se vuelve a solvatar en un disolvente orgánico, opcionalmente, se concentra y/u, opcionalmente, se filtra y se seca y, opcionalmente, se pulveriza antes de la etapa (d).
7. Producto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el extracto de cardo mariano aceitoso de (a) se obtiene mediante prensado en frío del fruto del cardo mariano.
- 35 8. Producto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el extracto de cardo

mariano aceitoso de (a) se obtiene mediante el lavado del fruto del cardo mariano con un disolvente orgánico.

5 9. Producto, según la reivindicación 8, en el que el disolvente es un disolvente de hidrocarburo.

10. Producto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el extracto de cardo mariano aceitoso de (a) se obtiene mediante la extracción con gases o fluidos supercríticos.

10 11. Producto, según la reivindicación 10, en el que la extracción se lleva a cabo con dióxido de carbono supercrítico.

15 12. Producto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el extracto de cardo mariano aceitoso obtenido de (a) es el 5-35% en peso del fruto del cardo mariano sin procesar, en el que el 65-95% del peso restante es el fruto del cardo mariano desgrasado.

13. Producto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el disolvente de (b) es un alcohol.

20 14. Producto, según la reivindicación 13, en el que el disolvente es etanol.

15. Producto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el disolvente de (c) es acetato de etilo, etanol metanol, o acetona.

25 16. Producto, según la reivindicación 15, en el que el disolvente de (c) es acetato de etilo.

17. Producto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que el disolvente de la reivindicación (d) es un alcohol.

30 18. Producto, según la reivindicación 17, en el que el disolvente es etanol.

19. Producto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que la cantidad de extracto aceitoso en (e) es del 0,5-6,0% en peso.

35 20. Producto, según la reivindicación 19, en el que la cantidad de extracto aceitoso en (e) es del 1-3% en peso.

21. Producto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que el producto tiene una tasa de liberación de silimarina del 91% o superior.
- 5 22. Producto de cardo mariano que comprende un extracto de cardo mariano y un aceite.
23. Producto de cardo mariano, según la reivindicación 22, en el que el extracto de cardo mariano se obtiene mediante el lavado de un fruto del cardo mariano desgrasado con un disolvente y, a continuación, la eliminación, posteriormente, de dicho disolvente.
- 10 24. Producto de cardo mariano, según la reivindicación 22 ó 23, en el que el fruto del cardo mariano desgrasado se obtiene mediante prensado en frío, extrayendo, de este modo, un aceite de cardo mariano.
- 15 25. Producto de cardo mariano, según cualquiera de las reivindicaciones 22-24, en el que el aceite es un aceite vegetal, un aceite animal, un aceite de petróleo, o cualquier combinación de los mismos.
- 20 26. Producto de cardo mariano, según cualquiera de las reivindicaciones 22-25, en el que el aceite es un aceite vegetal, un aceite esencial, un aceite herbal, o cualquier combinación de los mismos.
27. Producto de cardo mariano, según cualquiera de las reivindicaciones 22-26, en el que el aceite es un aceite de cardo mariano.
- 25 28. Producto de cardo mariano, según cualquiera de las reivindicaciones 22-27 en el que el aceite de cardo mariano se obtiene mediante el desgrasado del fruto del cardo mariano.
- 30 29. Producto de cardo mariano, según cualquiera de las reivindicaciones 22-28, en el que el procedimiento de desgrasado es el prensado en frío.
- 35 30. Producto de cardo mariano, según cualquiera de las reivindicaciones 22-29, en el que el extracto de cardo mariano se obtiene mediante el lavado del fruto del cardo mariano desgrasado con acetato de etilo, etanol, o metanol, y, a continuación, la eliminación, posteriormente, de dicho disolvente.

31. Producto de cardo mariano, según cualquiera de las reivindicaciones 22-30, en el que el producto se obtiene mediante la combinación de aceite de cardo mariano con el extracto de cardo mariano solvatado, y la eliminación de todos los disolventes.
- 5 32. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-31.
33. Composición farmacéutica, según la reivindicación 32 y, como mínimo, un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 34. Composición farmacéutica, según la reivindicación 32, en la que la composición farmacéutica es una pastilla, una gragea, una cápsula, una píldora, un gránulo, un supositorio, una solución, un jarabe, una suspensión o una emulsión.
- 15 35. Procedimiento para el tratamiento o prevención de enfermedades del hígado, el estómago o la vesícula biliar en un sujeto mediante la administración de un producto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-31.
- 20 36. Procedimiento para el tratamiento o prevención de una enfermedad del hígado, según la reivindicación 35, en el que la enfermedad del hígado es daño hepático por tóxicos, hepatitis, fallo hepático agudo, necrosis hepática, necrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis hepática, hepatomegalia, degeneración grasa del hígado, insuficiencia hepática y hepatitis.
- 25 37. Procedimiento, según la reivindicación 35, en el que la enfermedad del hígado se selecciona del grupo que comprende fascioliasis, hepatitis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) con fibrosis o sin fibrosis, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso (FLD), enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), enfermedad hepática alcohólica, síndrome de Allagille, atresia biliar, galactosemia, cálculos biliares, hemocromatosis, cáncer de hígado, deficiencia de la lipasa ácida lisosomal (LALD), porfiria, hepatotoxicidad por acetaminofén, síndrome de Reye, sarcoidosis, tirosinemia, enfermedad de Wilson, síndrome de Gilbert, cirrosis y colangitis esclerosante primaria.
- 30 38. Procedimiento, según la reivindicación 36, en el que la hepatitis es hepatitis C.
- 35 39. Procedimiento, según la reivindicación 37, en el que la enfermedad del hígado es

enfermedad del hígado graso no alcohólica.

40. Procedimiento para la preparación de extracto del fruto del cardo mariano que tiene una tasa de liberación de silimarina del 90% o superior, comprendiendo el procedimiento:

- 5 (a) proporcionar un extracto de cardo mariano aceitoso obtenido mediante el desgrasado del fruto del cardo mariano;
- (b) recoger el extracto aceitoso de (a) en un disolvente orgánico para formar una solución;
- (c) proporcionar un extracto adicional del fruto del cardo mariano desgrasado, en el que el extracto adicional se obtiene mediante el lavado del fruto del cardo mariano desgrasado con
10 un disolvente y, a continuación, la eliminación, posteriormente, de dicho disolvente;
- (d) recoger el extracto adicional de (c) en un disolvente para formar una solución;
- (e) combinar la solución de (b), con la solución de (d) para formar una solución de extractos combinada, de tal modo que la cantidad de extracto aceitoso de (a) en el producto final de (f) es del 0,5-10,0% en peso;
- 15 (f) eliminar el disolvente de la solución de extractos combinada de (e) para obtener un sólido y, opcionalmente, pulverizar el sólido.

41. Procedimiento, según la reivindicación 40, en el que la solución de (b) se concentra y/o se filtra.

20

42. Procedimiento, según la reivindicación 40 ó 41, en el que la solución de (d) se concentra y/o se filtra.

43. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 40-42, en el que la solución de
25 (e) se concentra y/o se filtra.

44. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 40-43, en el que el extracto seco de (c) y/o (f) se pulveriza.

30 45. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 40-44, en el que el extracto seco de (c) se vuelve a solvatar en un disolvente orgánico, opcionalmente, se concentra y/u, opcionalmente, se filtra y se seca y, opcionalmente, se pulveriza antes de la etapa (d).

35 46. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 40-45, en el que el extracto de cardo mariano aceitoso de (a) se obtiene mediante el prensado en frío del fruto del cardo mariano.

47. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 40-45, en el que el extracto de cardo mariano aceitoso de (a) se obtiene mediante el lavado del fruto del cardo mariano con un disolvente orgánico.

5

48. Procedimiento, según la reivindicación 47, en el que el disolvente es un disolvente de hidrocarburo.

49. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 40-45, en el que el extracto de cardo mariano aceitoso de (a) se obtiene mediante la extracción con gases o fluidos supercríticos o en combinación con los mismos.

10

50. Procedimiento, según la reivindicación 49, en el que la extracción se lleva a cabo con dióxido de carbono supercrítico.

15

51. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 40-50, en el que el extracto de cardo mariano aceitoso obtenido de (a) es el 5-35% en peso del fruto del cardo mariano sin procesar, en el que el 65-95% de peso restante es el fruto del cardo mariano desgrasado.

20

52. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 40-51, en el que el disolvente de (b) es un alcohol.

53. Procedimiento, según la reivindicación 52, en el que el disolvente es etanol.

25

54. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 40-53, en el que el disolvente de (c) es acetato de etilo, etanol o metanol.

55. Procedimiento, según la reivindicación 54, en el que el disolvente de (c) es acetato de etilo.

30

56. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 40-55, en el que el disolvente, según la reivindicación (d), es un alcohol.

57. Procedimiento, según la reivindicación 56, en el que el disolvente es etanol.

35

58. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 40-57, en el que la cantidad de

extracto aceitoso en (e) es del 0,5-6,0% en peso.

59. Procedimiento, según la reivindicación 58, en el que la cantidad de extracto aceitoso en (e) es del 1-3% en peso.

5

60. Producto, según cualquiera de las reivindicaciones 40-59, en el que el producto tiene una tasa de liberación de silimarina del 91% o superior.

61. Procedimiento para la preparación de un extracto de cardo mariano potenciado que comprende un extracto de cardo mariano y un aceite, en el que la adición de dicho aceite a dicho extracto de cardo mariano da como resultado un aumento en la tasa de liberación de silimarina.

10

62. Procedimiento, según la reivindicación 61, en el que el aceite se deriva de fuentes vegetales, animales o petroquímicas.

15

63. Procedimiento, según la reivindicación 61 ó 62, en el que el aceite se deriva de una planta.

64. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 61-63, en el que el aceite se deriva de frutos, semillas o vegetales.

20

65. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 61-64, en el que el aceite se deriva de frutos y/o semillas del cardo mariano.

25

66. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 61-65, en el que la tasa de liberación se mejora en un 1,0% o más.

67. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 61-66, en el que la tasa de liberación se mejora en un 5,0% o más.

30

68. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 61-67, en el que la tasa de liberación se mejora en un 10,0% o más.

69. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 61-68, en el que la tasa de liberación se mejora en un 20,0% o más.

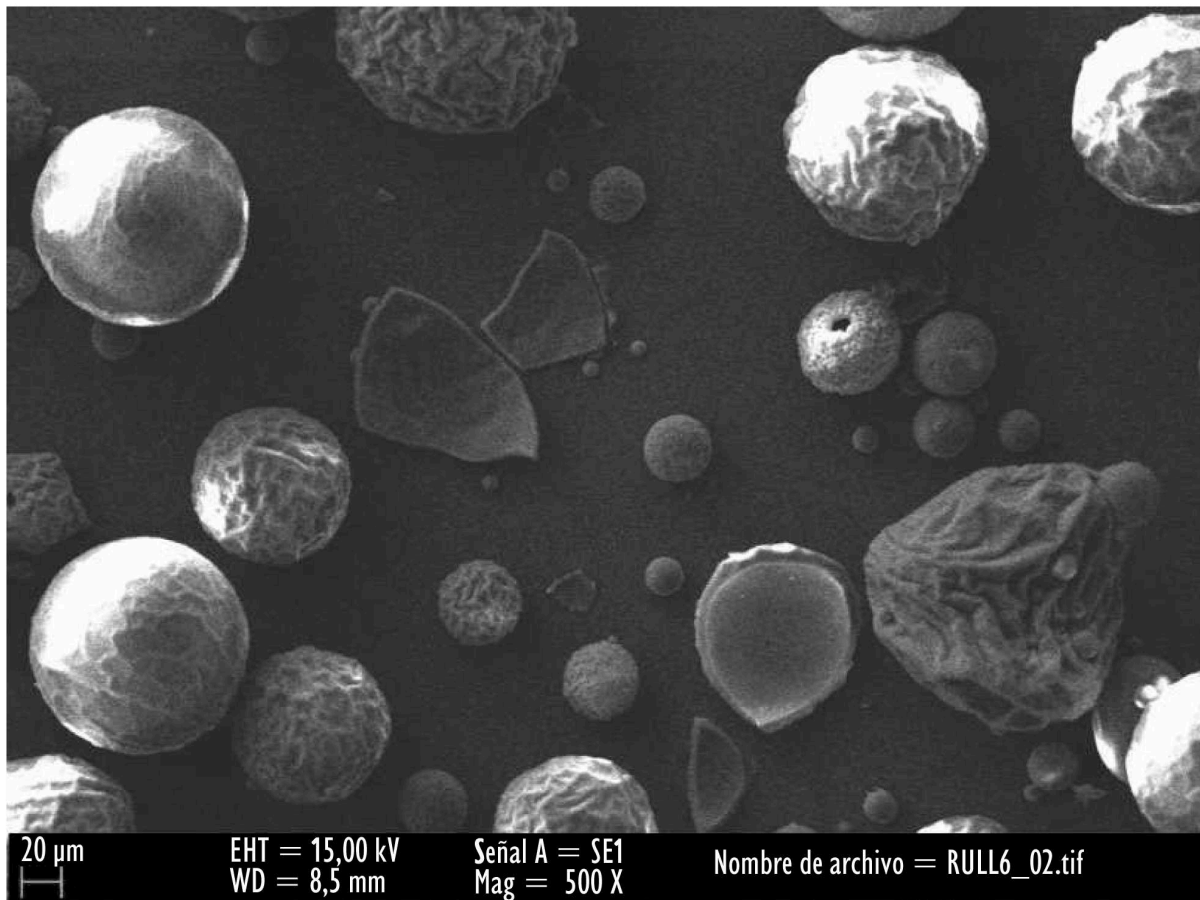
35

70. Composición de suplemento dietético que comprende el producto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-31.

5 71. Composición de suplemento dietético, según la reivindicación 70, en la que la composición de suplemento dietético es una pastilla, gragea, cápsula, píldora, gránulo, solución, jarabe, suspensión, o emulsión.

10 72. Composición de suplemento dietético, según la reivindicación 70 ó 71, para su utilización en la modificación de la función hepática.

Fig. 1: Imagen de microscopio de barrido electrónico de un extracto de cardo mariano potente





- ②① N.º solicitud: 201830854
 ②② Fecha de presentación de la solicitud: 30.08.2018
 ③② Fecha de prioridad: **22-09-2017**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K36/28** (2006.01)
A23L33/105 (2016.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 20120108825 A1 (ROVATI et al.) 03/05/2012, párrafos 14, 29-46, 67, 88, 98, 99.	1-21, 32-39, 60, 70-72
X	WO 2013124700 A2 (UNIVERSITY OF DEBRECEN) 29/08/2013, Página 3-página 5; reivindicaciones 1-7.	22-39, 61-72
Y		1-21, 40-60
X	US 20110027396 A1 (NAGELL et al.) 03/02/2011, párrafos 24-28, 34-35, 52.	22-39, 61-72
Y		1-21, 40-60
X	WO 0101961 A1 (HANMY PHARM CO) 11/01/2001, Página 2, línea 1- página 4, línea 33, figura 1.	22-39, 61-72
X	CZ 2004404 A3 (NATURPRODUKT CZ) 17/07/2002, Resumen de la base de datos EPODOC. Recuperado de EPOQUE [en línea]. Recuperado de Internet. Recuperado el 28.12.2018.	22-31, 61-72

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
 A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
28.12.2018

Examinador
A. I. Polo Diez

Página
1/2

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, HCAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, BD-TXTE