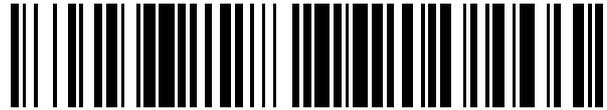


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 766 902**

51 Int. Cl.:

A61K 36/85 (2006.01)
A61K 36/886 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61K 36/32 (2006.01)
A61K 36/68 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.02.2016 PCT/EP2016/052836**
87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2016 WO16128471**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2016 E 16704186 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 3256142**

54 Título: **Fitomezcla inmunológicamente activa y su uso en la prevención y en un procedimiento para el tratamiento de eflorescencias**

30 Prioridad:

12.02.2015 DE 102015102020

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.06.2020

73 Titular/es:

**WILMANOWICZ, RENATE (100.0%)
Dreieckstr. 5
40227 Düsseldorf, DE**

72 Inventor/es:

WILMANOWICZ, RENATE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 766 902 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

Fitomezcla inmunológicamente activa y su uso en la prevención y en un procedimiento para el tratamiento de eflorescencias

5 La presente invención se refiere a una fitomezcla inmunológicamente activa que comprende al menos un extracto vegetal etanólico seleccionado de a) *Bidens alba*, *Bidens pilosa* del género *Bidens* de la familia Asteraceae y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) *Stachytarpheta jamaicensis*, *Stachytarpheta cayennensis*, *Stachytarpheta indica* del género *Stachytarpheta* de la familia Verbenaceae y/o c) *Bursera microphylla*, *Bursera glabrifolia* y *Bursera simaruba* del género *Bursera* de la familia Burseraceae. La fitomezcla contiene opcionalmente d) al menos un extracto vegetal biológicamente activo adicional, como *Aloe vera* y/o *Stemodia maritima*. La fitomezcla previamente mencionada según la
10 invención presenta buena eficacia antimicrobiana contra la flora cutánea transitoria y es especialmente adecuada para la prevención y el tratamiento de eflorescencias. Por tanto, la presente invención también se refiere a una preparación para administración oral y tópica para la prevención y el tratamiento de eflorescencias de la piel y la membrana mucosa.

15 En la medicina moderna, se proporciona a los pacientes productos farmacéuticos que comprenden productos sintéticos para la prevención o el tratamiento de irritaciones cutáneas y enfermedades de la piel. Estos se recetan por el médico como fármacos autorizados o están disponibles como productos médicos de venta sin receta. No obstante, debido a los principios activos sintéticos, las composiciones farmacéuticas causan cada vez más efectos secundarios, provocan reacciones alérgicas, o conducen a resistencias en crecimiento
20 continuo en los gérmenes de la infección que provocan la irritación o enfermedad de la piel.

Por tanto, cada vez hay más esfuerzos para aislar nuevos principios activos que presenten en el futuro una eficacia contra gérmenes resistentes, provoquen en los seres humanos menos efectos secundarios o reacciones alérgicas, o ninguno, y presenten posiblemente una resorción mejorada en seres humanos. Para este fin, como fuentes de nuevos principios activos sirven los propios microorganismos o plantas.

25 En el caso de las fuentes vegetales, se aíslan clases de compuestos individuales como, por ejemplo, flavonas y se procesan en preparaciones farmacéuticas. El documento de patente RU2412719 da a conocer dichos extractos de flavona para fármacos para el tratamiento de enfermedades hepáticas. El documento de patente CN102743651 da a conocer una mezcla de 30 plantas distintas en forma de una loción para el tratamiento de celulitis.

30 En el estado de la técnica se prueban diversas plantas, especialmente de la medicina tradicional, para su eficacia, se identifican sus sustancias contenidas, se investiga la toxicidad, pero solo se observan pocas o ningunas eficacias (documento de patente EP114709A1).

ROJAS JHON J et al. ("Screening for antimicrobial activity of ten medicinal plants used in Colombian folkloric medicine: A possible alternative in the treatment of non-nosocomial infections", BMC COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE, BIOMED CENTRAL LTD., LONDON, GB, tomo 6, N° 1, 17 de febrero de
35 2006 (17-02-2006), página 2, XP021017341, ISSN: 1472-6882, DOI: 10.1186/1472-6882-6-2) da a conocer la actividad antimicrobiana de extractos de *Bidens pilosa* frente a distintos gérmenes de prueba, así como su uso para el tratamiento de infecciones.

MANTARING-CHUA NIMFA ("Quantitative microbial assay, clinical testing and stability studies of the crude leaf extract of *Bidens pilosa* LINN", ACTA MANILANA. SERIES A, NATURAL AND APPLIED SCIENCES, MANILA, PH, tomo 39, 1 de enero de 1991 (01-01-1991), páginas 31-37, XP009189308, ISSN: 0065-1370) da a conocer la actividad antimicrobiana de extractos de *Bidens pilosa* frente a distintos gérmenes de prueba, así como su estabilidad al pH.

45 El documento de patente JP 2001 178390 A (MUSASHINO MENEKI KENKYUSHO KK) da a conocer la actividad antibacteriana y antiinflamatoria de extractos de *Bidens pilosa* frente a distintos gérmenes de prueba, así como su uso en fármacos y alimentos.

CHARIANDY C M et al. ("Screening of medicinal plants from trinidad and Tobago for antimicrobial and insecticidal properties", JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY, ELSEVIER IRELAND LTD, IE, tomo 64, N° 3, 21 de julio de 1998 (21-07-1998), páginas 265-270, XP028142962, ISSN: 0378-8741, DOI: 10.1016/S0378-8741(98)00130-5) da a conocer la actividad antimicrobiana de extractos de *Bidens pilosa*, así como de *Stachytarpheta jamaicensis*.

Okoye Tc et al. ("Antimicrobial and antispasmodic activity of leaf extract and fractions of *Stachytarpheta cayennensis*", 1 de enero de 2010 (01-01-2010), páginas 189-192, XP055261695, DOI: 10.1016/S1995-7645(10)60006-5) describe la actividad antimicrobiana de *Stachytarpheta cayennensis*.

55 Las propiedades antibacterianas de *Bursera simaruba* se describen en Camporese A. et al. ("Screening of anti-bacterial activity of medicinal plants from Belize (Central America)", JOURNAL OF

ETHNOPHARMACOLOGY, tomo 87, N° 1, 1 de julio de 2003 (01-07-2003), páginas 103-107, XP055006356, ISSN: 0378-8741, DOI: 10.1016/80378-8741(03)00115-6) y en Elston D. M. ("Topical Antibiotics in Dermatology: Emerging Patterns of Resistance", DERMATOLOGIC CLINICS, W.B. SAUNDERS CO., LONDON, GB, tomo 27, N° 1, 1 de enero de 2009 (01-01-2009), páginas 25-31, XP008143934, ISSN: 0733-8635, DOI: 10.1016/J.DET.2008.07.004).

Hasta la fecha solo se han realizado muy pocas investigaciones sobre preparaciones vegetales y ninguna presenta tanto actividad antibacteriana como antiinflamatoria. Por tanto, hasta la fecha no se detectó ninguna alternativa vegetal a los principios activos sintéticos como, por ejemplo, antibióticos o inhibidores de la inflamación sintéticos, que presentaran ambas eficacias.

La presente invención tiene el objetivo de proporcionar nuevas preparaciones con componentes eficaces de fuentes naturales, especialmente componentes eficaces de fuentes vegetales. Otro objetivo consiste en proporcionar un producto vegetal y preparaciones con componentes antimicrobianamente, preferiblemente antibacterianamente, y/o antiinflamatoriamente eficaces. A este respecto, se deben proporcionar diferentes combinaciones posibles de productos vegetales individuales, como extractos vegetales, que se puedan mezclar individualmente por el usuario. Otro objetivo es la provisión de una fitomezcla para la preparación de preparaciones para la aplicación preventiva o aplicación terapéutica en el tratamiento de eflorescencias. Para esto, se deberán proporcionar composiciones farmacéuticas, productos de cuidado, complementos alimenticios, así como productos médicos que contienen una fitomezcla de extractos totales de plantas. Además, la presente invención tiene el objetivo de proporcionar un producto natural como alternativa a los productos preparados sintéticos. Existe el objetivo de proporcionar un producto natural de fuentes vegetales, especialmente para seres humanos, en el que los productos preparados sintéticos conocidos por el estado de la técnica presenten una eficacia fuertemente reducida o ya no presenten eficacia y/o causen efectos secundarios. Los productos vegetales previamente mencionados y sus preparaciones que contienen la fitomezcla se deberán proporcionar para la prevención y el tratamiento de eflorescencias.

La presente invención proporciona, por tanto, una fitomezcla como producto natural de fuentes vegetales, que tiene efecto tanto antimicrobiano, preferiblemente antibacteriano, como también antiinflamatorio.

Por tanto, es un objeto de la presente invención una fitomezcla inmunológicamente activa que presenta una eficacia antimicrobiana contra una flora cutánea transitoria y una eficacia antiinflamatoria, preferiblemente eficacia antibacteriana y/o antimicótica, en la que la fitomezcla comprende al menos un extracto vegetal etanólico seleccionado de

a) *Bidens alba* (*Bid. alba*), *Bidens pilosa* (*Bid. pilosa*), del género *Bidens* de la familia Asteraceae, y al menos un extracto vegetal etanólico adicional, seleccionado de

b) *Stachytarpheta jamaicensis* (*Sta. jamaicensis*), *Stachytarpheta indica* (*Sta. indica*) y *Stachytarpheta cayennensis* (*Sta. cayennensis*) del género *Stachytarpheta* de la familia Verbenaceae y/o

c) *Bursera microphylla* (*Bur. microphylla*), *Bursera glabrifolia* (*Bur. Glabrifolia*) y *Bursera simaruba* (*Bur. simaruba*) del género *Bursera* de la familia Burseraceae y opcionalmente adicionalmente d) al menos un extracto adicional de una planta biológicamente activa, como se describe a continuación.

Cuando se usa la expresión "extractos vegetales a) y b) y/o c)" sin limitación a una especie concreta, entonces ésta se debe entender como abreviatura de la expresión previamente mencionada. A continuación, la designación del género respectivo se abrevia a) *Bidens* con "Bid.", b) *Stachytarpheta* con "Sta." y c) *Bursera* con "Bur."

Los extractos vegetales previamente mencionados son extractos etanólicos (mayor o igual que 70% de etanol, el resto agua). Se describen extractos acuosos.

La "fitomezcla inmunológicamente activa" según la invención se designa de forma abreviada, también de forma sinónima, "fitomezcla".

"Inmunológicamente activa" en el sentido de la invención significa que la fitomezcla según la invención, especialmente las sustancias y compuestos contenidos, previene, inhibe o reduce las reacciones inmunitarias del cuerpo. "Inmunológicamente activa" comprende un efecto preventivo, de manera que las reacciones inmunitarias del cuerpo ni se desencadenan, y terapéutico, de manera que las reacciones inmunitarias ya desencadenadas en el cuerpo se paran, regulan por disminución o reducen. En función del momento de la administración, se puede inhibir la reacción inmunitaria que empieza antes de que aparezcan los síntomas y que acompañan a la reacción inmunitaria y los fenómenos fenotípicos. Los desencadenantes de las reacciones inmunitarias previamente mencionadas pueden ser microorganismos endógenos, patógenos que influyen dentro / sobre el cuerpo, como bacterias, virus, hongos y parásitos, o compuestos de acción tóxica y/o desencadenantes de reacciones alérgicas.

Como reacciones inmunitarias se designa la respuesta inmunitaria del sistema inmunitario a un organismo,

especialmente a microorganismos o sustancias, especialmente toxinas.

Lo que sirve de desencadenante de la reacción inmunitaria previamente mencionada depende de la constitución del organismo, ser humano o animal. Por tanto, se debe diferenciar entre un organismo sano y un organismo inmunosupresor.

5 Un organismo sano, especialmente humano, no presenta enfermedad congénita, especialmente ninguna enfermedad debilitante inmunitaria, y, por tanto, dispone de un sistema inmunitario de funcionamiento y reacción normal.

10 Un organismo inmunodebilitado, especialmente ser humano inmunodebilitado, presenta un sistema inmunitario debilitado. El debilitamiento puede ocurrir por una enfermedad temporal, como gripe o resfriado, una enfermedad de larga duración, como cáncer, malnutrición/desnutrición, infecciones con determinados patógenos, así como toma de determinados medicamentos, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, o radiación. El debilitamiento previamente mencionado es una inmunodeficiencia adquirida que se debe diferenciar de una inmunodeficiencia congénita. Una inmunodeficiencia congénita se basa en mutaciones en genes que perjudican, por ejemplo, la producción o función de anticuerpos o fagocitos que afectan las respuestas inmunitarias dominadas por linfocitos T o linfocitos B.

La presente invención se refiere preferiblemente a una fitomezcla inmunológicamente activa, que es adecuada preventivamente o para el tratamiento de eflorescencias en seres humanos sanos y seres humanos con inmunodebilidad adquirida.

20 En otra forma de realización, la fitomezcla inmunológicamente activa según la invención comprende opcionalmente adicionalmente d) al menos un extracto adicional de una planta biológicamente activa que comprende especies de *Aloe* del género *Aloe* de la subfamilia Asphodeloideae, especies del género *Stemodia* (abreviadamente "*Stem.*") de la familia Plantaginaceae y *Stem. maritima*. Las especies de *Aloe* preferidas son *Aloe vera*, *Aloe barbadensis*, *Aloe perfoliata*, *Aloe vulgaris*, *Aloe indica* y *Aloe chinensis*.

25 La familia Asteraceae comprende a) el género *Bidens* (=A), que comprende diversas especies de *Bidens*, que coloquialmente también se describe como "Beggartick". El género *Bidens* había sido previamente asignado por el experto a la familia Compositae. El género *Bidens* comprende las especies *Bid. alba*, *Bid. pilosa*, *Bid. aurea*, *Bid. beckii*, *Bid. bipinnata*, *Bid. biternata*, *Bid. parviflora*, *Bid. connata* y *Bid. tripartita*. Las especies *Bid. alba*, *Bid. pilosa*, *Bid. bipinnata* y *Bid. parviflora* se usan preferiblemente según la invención. Las especies *Bid. alba* y *Bid. pilosa* se usan según la invención.

30 La distinción entre las especies mencionadas se realiza preferiblemente en plantas jóvenes y adultas que presentan un crecimiento diferenciado y ya presentan órganos fructíferos, como capullos y flores, y en el color y la forma de las hojas y flores diferenciadas. Se usan preferiblemente plantas de uno a cuatro años, con especial preferencia de uno a tres años.

35 Las plantas diferenciadas de las especies *Bid. alba* y *Bid. pilosa* se diferencian en la altura de crecimiento, en la que *Bid. alba* presenta una altura de crecimiento máxima más pequeña que *Bid. pilosa* de hasta 2 m. Las flores de *Bid. alba* son pequeñas y presentan una simetría radial y tienen un aspecto similar a las margaritas silvestres con un polen amarillo en el centro de la flor y cinco pétalos, especialmente blancos. Las flores están siempre dispuestas en la cabeza de una rama o tallo. Las características distintivas adicionales de *Bid. pilosa* son conocidas por el experto.

40 Las especies de *Bidens* previamente mencionadas comprenden como sustancias vegetales secundarias flavonoides, luteolina, terpenos, poliacetilenos, fenilheptatriina (PHT), fenilpropanoides, especialmente anetol, apiol, aldehído cinámico, dilapiol y estragol, lípidos y benzoides y presentan según la invención una eficacia antimicrobiana, preferiblemente antibacteriana y/o antimicótica, así como antiinflamatoria.

45 En una forma de realización de la invención, la flora cutánea transitoria comprende estafilococos, estreptococos, *Staphylococcus aureus* resistente a metililina (MRSA), pseudomonados y/o acinetobacterias.

50 En el sentido de la invención, las especies de *Bidens* según la invención, preferiblemente *Bid. alba* y/o *Bid. pilosa*, presentan una eficacia antimicrobiana, especialmente al menos antibacteriana, contra una flora cutánea transitoria, que comprende especialmente estafilococos, estreptococos, *Staphylococcus aureus* resistente a metililina (MRSA), pseudomonados y/o acinetobacterias. Las especies de *Bidens* según la invención, preferiblemente *Bid. alba* y/o *Bid. pilosa*, presentan con especial preferencia una eficacia antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 14990), MRSA (NCTC 10442), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) y *Acinetobacter baumannii* (ATCC BAA 747) (Ejemplo 7).

55 Se logra especialmente una eficacia antimicrobiana, preferiblemente antibacteriana, mediante extractos vegetales de una especie de *Bidens*, preferiblemente *Bid. alba* y/o *Bid. pilosa*, que presentan compuestos activos contra los microorganismos, especialmente bacterias Gram-positivas y/o Gram-negativas, que

comprenden centaureína, centauredina, poliacetileno, fenilheptatriína (PHT), poliína, 1,2-dihidroxitrideca-3,5,7,9,11-pentaína.

En el sentido de la invención, las especies de *Bidens* previamente mencionadas, tienen, preferiblemente además de eficacia antimicrobiana, especialmente antibacteriana, una eficacia antiinflamatoria menor o igual que $200 \pm 10 \mu\text{g/mL}$ del extracto vegetal respectivo, preferiblemente menor o igual que $180 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, menor o igual que $160 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, menor o igual que $140 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, con especial preferencia menor o igual que $130 \pm 10 \mu\text{g/mL}$ y menor o igual que $110 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, medida como CI_{50} de la inhibición de 5-LOX.

Se logra especialmente una eficacia antiinflamatoria por extractos vegetales de una especie de *Bidens*, preferiblemente *Bid. alba* y/o *Bid. pilosa*, que contienen compuestos activos contra la 5-lipoxigenasa, que comprenden triterpenos, flavonoides, auronas, chalconas, luteolina, acetato de 1-fenil-1,3-diin-5-en-7-ol, cafeatos y cafeatos de etilo.

La familia *Verbenaceae*, también conocida como verbenáceas, comprende aproximadamente 35 géneros. b) El género *Stachytarpheta* (=B) comprende las especies *Sta. angustifolia*, *Sta. cayennensis*, *Sta. chamissonis*, *Sta. glauca*, *Sta. glabra*, *Sta. jamaicensis*, *Sta. indica*, *Sta. mutabilis*, *Sta. steyermarkii*, *Sta. svensonii* y *Sta. urticaefolia*. Las especies en el sentido de la invención son *Sta. cayennensis*, *Sta. jamaicensis* y *Sta. indica*, y se prefiere especialmente *Sta. jamaicensis* como extracto vegetal en la fitomezcla según la invención.

Las especies de *Stachytarpheta* previamente mencionadas contienen como compuestos activos las sustancias contenidas ácido 3,4-dihidroxicinámico (ácido cafeico), flavonoides, saponinas, taninos, fenoles, esteroides, especialmente escutellarina e hispidulina, terpenos, fenilpropanoides, especialmente verbascósidos (también conocidos como acteósidos), glucósidos, especialmente glucósidos feniletanoides, glucósidos fenilpropanoides, iridoides, glucósidos iridoides, ipolamiidas, tarfetalina y 4-metoxicarbonil-7-metilciclopenta[c]pirano (fulvoipolamiidas).

Los verbascósidos son glucósidos feniletanoides que son un éster del hidroxitirosol feniletanoide, del ácido 3,4-dihidroxicinámico feniletanoide y del azúcar alfa-L-ramnopiranosil-(1-3)-beta-D-glicopiranososa.

Las especies de *Stachytarpheta* comprenden los compuestos verbascósidos, flavonoides, glucósidos, glucósidos feniletanoides y fenilpropanoides, y antraquinonas como compuestos que actúan antimicrobianamente, preferiblemente antibacterianamente y/o antimicóticamente.

Las especies de *Stachytarpheta* comprenden verbascósidos, flavonoides, iridoides, ipolamiidas, ipolamiidas iridoides, acetósidos, fulvoipolamiidas, lactonas sesquiterpénicas y proazulenos como compuestos que actúan antiinflamatoriamente. Estos compuestos se encuentran especialmente en las hojas de las especies *Stachytarpheta* según la invención. Por tanto, en el sentido de la invención se usan preferiblemente componentes vegetales que contienen los compuestos previamente mencionados, especialmente al menos las hojas, para la preparación de un extracto vegetal, de *Sta. jamaicensis*, *Sta. indica* y/o *Sta. cayennensis*. El extracto vegetal previamente mencionado se obtiene preferiblemente como extracto vegetal etanólico con mayor o igual que 70% de etanol.

Para *Bid. alba*, *Sta. jamaicensis* y *Bur. simaruba* como representantes respectivos de las especies según la invención de a), b), y c) se demostró sorprendentemente, respectivamente, una eficacia antiinflamatoria significativa (Ejemplo 6, Tabla 2). Esta eficacia se puede atribuir a los compuestos contenidos en las especies según la invención y extraídos mediante el procedimiento según la invención, que comprenden verbascósidos, flavonoides, iridoides, ipolamiidas, fulvoipolamiidas, lactonas sesquiterpénicas, poliacetilenos y/o proazulenos.

En el sentido de la invención, los extractos vegetales de las especies de *Stachytarpheta* según la invención presentan una buena eficacia antimicrobiana, al menos antibacteriana, contra una flora cutánea transitoria, que comprenden especialmente estafilococos, estreptococos, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), pseudomonados y/o acinetobacterias. *Sta. cayennensis*, *Sta. jamaicensis* y/o *Sta. indica* presentan especialmente una eficacia antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 14990), MRSA (NCTC 10442), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) y *Acinetobacter baumannii* (ATCC BAA 747) (Ejemplo 7).

En el sentido de la invención, las especies de *Stachytarpheta* según la invención tienen, preferiblemente además de eficacia antimicrobiana, preferiblemente antibacteriana y/o antimicótica, una eficacia antiinflamatoria menor o igual que $200 \pm 10 \mu\text{g/mL}$ del extracto vegetal respectivo, preferiblemente menor o igual que $180 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, menor o igual que $160 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, menor o igual que $140 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, menor o igual que $120 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, con especial preferencia menor o igual que $100 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, menor o igual que $85 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, menor o igual que $80 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, medida como CI_{50} de la inhibición de 5-LOX.

La familia *Burseraceae* comprende las subtribus Burserinae, a la que se le asigna c) el género *Bursera* (=C). El género *Bursera* comprende aproximadamente 100 especies que comprenden *Bur. bipinnata*, *Bur. fagaroides*, *Bur. glabrifolia*, *Bur. malacophylla*, *Bur. microphylla*, *Bur. bolivarii*, *Bur. trifoliolata* y *Bur. simaruba*.

En el sentido de la invención se usan *Bur. simaruba*, *Bur. microphylla* y/o *Bur. glabrifolia*. Se prefiere especialmente *Bur. simaruba* como extracto vegetal en la fitomezcla según la invención.

5 En el sentido de la invención, los extractos vegetales de las especies de *Bursera* según la invención presentan una buena eficacia antimicrobiana, al menos antibacteriana, contra una flora cutánea transitoria, que comprenden especialmente estafilococos, estreptococos, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), pseudomonados y/o acinetobacterias. *Bur. simaruba*, *Bur. microphylla* y/o *Bur. glabrifolia* son eficaces contra *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 14990), MRSA (NCTC 10442), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) y *Acinetobacter baumannii* (ATCC BAA 747) (Ejemplo 7).

10 En el sentido de la invención, las especies de *Bursera* según la invención tienen, preferiblemente además de la eficacia antimicrobiana, una eficacia antiinflamatoria menor o igual que $200 \pm 10 \mu\text{g/mL}$ del extracto vegetal respectivo, preferiblemente menor o igual que $180 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, menor o igual que $160 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, menor o igual que $140 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, con especial preferencia menor o igual que $135 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, menor o igual que $125 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, medida como CI_{50} de la inhibición de 5-LOX.

15 Se demostró sorprendentemente una eficacia antibacteriana de *Sta. jamaicensis* y *Bid. alba*, así como de *Stem. maritima* (véase el Ejemplo 7). Las especies previamente mencionadas presentan especialmente una eficacia significativa contra bacterias Gram-positivas y especialmente contra MRSA. Por tanto, las fitomezclas según la invención descritas en el presente documento presentan al menos una eficacia antibacteriana y preferiblemente además una antiinflamatoria.

20 En una forma de realización, la fitomezcla según la invención presenta una eficacia antiinflamatoria menor o igual que $200 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, medida como CI_{50} de la inhibición de 5-LOX de la mezcla de extractos respectivos. Una combinación especialmente preferida en el sentido de la invención es una fitomezcla de un extracto vegetal de a) *Bid. alba* y/o *Bid. pilosa* y un extracto vegetal de b) *Sta. jamaicensis*, *Sta. cayennensis* y/o *Sta. indica*. Las combinaciones previamente mencionadas presentan sorprendentemente una elevada eficacia antibacteriana, así como antiinflamatoria (Ejemplos 2 a 8). Se ha observado especialmente sorprendentemente una eficacia doble para todas las especies preferidas previamente mencionadas. Los experimentos descritos en el presente documento resumen a modo de ejemplo las eficacias descritas para las especies respectivas según la invención del género a) *Bidens*, b) *Stachytarpheta* y c) *Bursera*.

30 Una realización de la fitomezcla según la invención que comprende la combinación respectiva de extractos vegetales etanólicos, preferiblemente extractos secos, de

a) *Bidens alba* y/o *Bidens pilosa* y

b) *Stachytarpheta jamaicensis*

35 presenta sorprendentemente una eficacia antiinflamatoria menor o igual que $90 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, preferiblemente menor o igual que $70 \pm 10 \mu\text{g/mL}$ y con especial preferencia a $50 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, medida como CI_{50} de la inhibición de 5-LOX (Tabla 3). La fitomezcla previamente mencionada presenta, en contra de lo esperado, al mismo tiempo una buena eficacia antimicrobiana, especialmente antibacteriana (Tabla 5b). Las otras especies a), b) y c) según la invención presentan las eficacias correspondientes, como ya se ha mencionado anteriormente.

Se describe la combinación de b) *Stachytarpheta jamaicensis* y c) *Bursera simaruba*.

40 Una realización de la fitomezcla según la invención que comprende la combinación de extractos vegetales etanólicos, preferiblemente extractos secados a continuación, de

a) *Bidens alba* y c) *Bursera simaruba*

45 presenta una eficacia antiinflamatoria menor o igual que $90 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, preferiblemente menor o igual que $80 \pm 10 \mu\text{g/mL}$, medida como CI_{50} de la inhibición de 5-LOX (Tabla 3). La fitomezcla previamente mencionada presenta al mismo tiempo una buena eficacia antimicrobiana, especialmente antibacteriana. Las otras especies según la invención del género a) *Bidens* y c) *Bursera* presentan respectivamente eficacias correspondientes.

Las combinaciones especialmente preferidas de a) y b) y/o c) y opcionalmente d) comprenden

50 i) al menos un extracto vegetal etanólico con una eficacia antiinflamatoria y al menos un segundo extracto vegetal etanólico con una eficacia antimicrobiana,

ii) al menos un extracto vegetal etanólico con una eficacia antiinflamatoria y al mismo tiempo con una eficacia antimicrobiana,

iii) al menos un extracto vegetal etanólico con una eficacia antiinflamatoria y al mismo tiempo con una

ES 2 766 902 T3

eficacia antimicrobiana y al menos un extracto adicional de una planta biológicamente activa d),

en las que respectivamente se usan preferiblemente extractos de etanol, mayor o igual que 70% de etanol, y especialmente después del secado con un contenido residual de etanol menor o igual que 5%, menor o igual que 1%, con especial preferencia menor o igual que 0,1%. Las realizaciones anteriormente descritas de las sustancias contenidas de las especies vegetales individuales valen correspondientemente aquí.

Las formulaciones preferidas de la fitomezcla previamente descrita y sus combinaciones comprenden té, tintura, disolución, dispersión y suspensión, formas en polvo y semisólidas, como pomadas, cremas y pastas. El té según la invención se basa en al menos un extracto vegetal seco y sin etanol de a) y al menos otro extracto vegetal etanólico seleccionado de b) y/o c) y opcionalmente d).

Como otras d) plantas biológicamente activas en el sentido de la invención se utilizan especies del género *Stemodia* (=D1). Éstas se habían asignado previamente a la familia *Scrophulariaceae* y actualmente a la familia *Plantaginaceae*, que pertenece al orden *Lamiales*. Al género *Stemodia* (Stem.) pertenecen aproximadamente 40 especies que comprenden *Stem. maritima*, *Stem. lantana* y *Stem. durantifolia*, que se utilizan en el sentido de la invención. Se prefiere especialmente *Stem. maritima*.

Como otras d) plantas biológicamente activas también se utilizan especies del género *Aloe* (=D2), que se asignan a la subfamilia *Asphodelideae*, que pertenecen a la familia *Xanthorrhoeaceae*. El género *Aloe* comprende aproximadamente 500 especies. Según la invención, se utilizan preferiblemente *Aloe vera*, *Aloe barbadensis*, *Aloe albiflora*, *Aloe perfoliata*, *Aloe vulgaris*, *Aloe indica* y/o *Aloe chinensis*. Se prefiere especialmente *Aloe vera* con o sin antraquinonas.

Una mezcla de un extracto vegetal etanólico de a) *Bid. alba*, *Bid. pilosa*, y al menos otro extracto vegetal etanólico seleccionado de b) *Sta. jamaicensis*, *Sta. cayennensis*, *Sta. indica* y/o c) *Bur. simaruba*, *Bur. microphylla*, *Bur. glabrifolia* y opcionalmente d) una especie de *Aloe* (D2), preferiblemente *Aloe vera*, presenta especialmente buenas eficacias en la aplicación tópica a la piel, membrana mucosa y mucosa bucal, especialmente para la prevención y el tratamiento de eflorescencias en el sentido de la invención. La Tabla 1a resume combinaciones adecuadas de las especies preferidas.

Tabla 1a

Combinación de extractos	Especies preferidas	Especies preferidas opcionales de	Especies preferidas opcionales de
A-E / B-E	<i>Bi. alba</i> / <i>Sta. jamaicensis</i>	C-E	D1 y/o D2
A-E / C-E	<i>Bid. alba</i> / <i>Bur. simaruba</i>	B-E	D2 = <i>Aloe vera</i>
B-E / C-E	<i>Sta. jamaicensis</i> / <i>Bur. simaruba</i>	A-E	D1 = <i>Stem. maritima</i> y dado el caso D2
A-E / D1-E	<i>Bid. alba</i> / <i>Stem. maritima</i>	B-E	D2
B-E / D1-E	<i>Sta. jamaicensis</i> / <i>Stem. maritima</i>	A-E	D2
C-E / D1-E	<i>Bur. simaruba</i> / <i>Stem. maritima</i>	A-E	D2
A-E / D2	<i>Bid. alba</i> / <i>Aloe vera</i>	B-E	D1
B-E / D2	<i>Sta. jamaicensis</i> / <i>Aloe vera</i>	C-E	D1
C-E / D2	<i>Bur. simaruba</i> / <i>Aloe vera</i>	A-E	D1

En las que A = género *Bidens*, B = género *Stachytarpheta*, C = género *Bursera*, D1 = género *Stemodia*, D2 = género *Aloe* y E = extracto etanólico.

La proporción del al menos un extracto vegetal de a) y b) y/o c) y opcionalmente d) asciende a, referido al peso seco respectivo (hasta 100% en peso), mayor o igual que 1% en peso, preferiblemente hasta menor o igual que 50% en peso, preferiblemente mayor o igual que 3% en peso, mayor o igual que 5% en peso, mayor o igual que 7% en peso hasta respectivamente menor o igual que 50% en peso, en la que el contenido total del al menos un extracto vegetal o de la combinación de a) y b) y/o c) asciende preferiblemente a mayor o igual que 3% en peso, referido al contenido total de la fitomezcla (hasta 100% en peso), asciende preferiblemente a mayor o igual que 5% en peso, mayor o igual que 7% en peso hasta menor o igual que 50% en peso, preferiblemente menor o igual que 30% en peso. En caso de la adición de d) un extracto de *Aloe* (D2), la proporción de D2 asciende preferiblemente a mayor o igual que 5% en peso, mayor o igual que

10% en peso, mayor o igual que 15% en peso, mayor o igual que 20% en peso, hasta respectivamente menor o igual que 70% en peso. Las proporciones de los otros extractos vegetales a) y b) y/o c) son correspondientemente más bajas (Ejemplo 8b). Las proporciones preferidas aquí descritas valen correspondientemente para las composiciones y formulaciones descritas a continuación.

5 En caso de combinación de dos extractos vegetales, se hacen preferiblemente relaciones de mezclas 1:1, como también se investigan en los siguientes Ejemplos 2 a 8. Las relaciones se pueden ajustar de forma variable entre 1:10 y 10:1 en la combinación de dos extractos vegetales. En caso de tres o más extractos vegetales se utilizan preferiblemente relaciones de 1:1:1, etc. Las relaciones de cantidades se pueden ajustar de forma variable, dependiendo de la disponibilidad del material y de la tolerancia del paciente al extracto respectivo. Así, en caso de existencia de una alergia a una de las plantas contenidas en su interior o intolerancia a una de las sustancias previamente descritas, estos se pueden excluir de la fitomezcla. Para lograr la eficacia deseada, para esto se puede adecuar correspondientemente el contenido de los otros extractos vegetales.

10 En una forma de realización, la fitomezcla según la invención presenta preferiblemente una eficacia antibacteriana y/o antimicrobiana contra una flora cutánea transitoria y una eficacia antiinflamatoria.

15 "Eficacia antimicrobiana" en el sentido de la invención comprende la inhibición y reducción de la capacidad de multiplicación, capacidad de división y reproducción de microorganismos hasta la inactivación o destrucción de los microorganismos. "Antimicrobianamente" comprende al menos antibacterianamente (contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas) y preferiblemente además antimicrobicamente (contra hongos y levaduras).
 20 Una eficacia antimicrobiana comprende además la inhibición del aparato de la biosíntesis de los microorganismos, como, por ejemplo, la síntesis de toxinas, factores de patogenia y otras reacciones fisiológicas, o compuestos que desencadenan una respuesta inmunitaria. Las toxinas comprenden exotoxinas y endotoxinas. Especialmente exotoxinas, como las toxinas fúngicas aflatoxinas o exoflantina A y B de *Staphylococcus aureus*.

25 La "eficacia antimicrobiana" comprende preferiblemente al menos una eficacia análoga a antibióticos, especialmente a un menor grado y preferiblemente con menos efectos secundarios o ninguno en comparación con los antibióticos sintéticos.

30 Una "flora cutánea transitoria" en el sentido de la invención significa una flora microbiológica sobre / dentro de la piel y/o mucosa bucal, que puede conducir a una eflorescencia por la acción de diversos factores determinantes, puede resultar en eflorescencia o puede dañar otros tejidos por diseminación sistémica.

35 La flora cutánea de una piel sana comprende una "flora cutánea residente", que también se denomina flora cutánea endógena fisiológica, o también "flora localizada". La "flora cutánea residente" comprende gérmenes que no dañan el organismo sano, que comprende estafilococos, especialmente *Staphylococcus epidermidis*, propionibacterias, micobacterias y corinebacterias. Estos gérmenes se multiplican preferiblemente en el estrato córneo y forman una flora protectora contra microorganismos patógenos y extraños. La composición de la flora cutánea residente puede ser variable para diferentes regiones de la piel, como la cara, manos, pies, cabeza, oído externo, así como los labios y la mucosa bucal, la piel del ojo, especialmente la córnea, conjuntiva y membrana mucosa del ojo.

40 Se debe diferenciar de la misma la flora cutánea transitoria, por tanto predominante, que comprende gérmenes patógenos. Los gérmenes patógenos comprenden cocos Gram-negativos, como *Neisseria*, *Gonococcus*, *Meningococcus*, cocos Gram-positivos, como estafilococos, estreptococos, especialmente *Streptococcus aureus*, micrococcos, enterobacterias, neumococos y clostridios, bacilos Gram-negativos, como *Bordetella*, *Campylobacter*, *Haemophilus*, *Heliobacter*, *Legionella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio*, *Yersinia*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* y pseudomonados, bacilos Gram-positivos, como *Bacillus*, *Clostridium*,
 45 *Corynebacterium*, *Listeria* y micobacterias, y/o levaduras, hongos, *Candida* y/o virus.

50 Una flora cutánea sana también se puede dañar por diferentes factores determinantes, como factores determinantes fisiológicos físicos, químicos, patógenos y endógenos, y fundirse en una flora cutánea transitoria. Gérmenes extraños o gérmenes patógenos pueden alterar o desplazar especialmente la flora cutánea sana y, por tanto, multiplicarse y extenderse, lo que puede conducir por último lugar a enfermedades de la piel. Especialmente enfermedades del cutis, preferiblemente de la epidermis, que comprenden al menos una modificación de al menos un tejido seleccionado del estrato córneo, estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinoso, estrato basal y/o estrato germinativo (=estrato espinoso + estrato basal), dermis que comprende estrato papilar y estrato reticular, y/o la hipodermis que comprende tejido conjuntivo con fibroblastos, células endoteliales, colágeno y adipocitos.

55 En consecuencia, una flora cutánea transitoria según la invención comprende una flora cutánea alterada que comprende al menos uno de los gérmenes previamente mencionados que puede conducir fenotípicamente a eflorescencias de al menos uno del tejido previamente mencionado sobre la piel y la mucosa bucal.

Los factores determinantes físicos comprenden la alteración y daño físico de la estructura cutánea y

comprenden lesiones, cuchillada, cortes, arañazos, abrasiones, quemaduras o quemaduras químicas al menos de la epidermis que comprende el estrato córneo, estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinoso, estrato basal y/o estrato germinativo (=estrato espinoso + estrato basal), opcionalmente de la dermis que comprende estrato papilar y estrato reticular, y/o de la hipodermis que comprende tejido conjuntivo con fibroblastos, células endoteliales, colágeno y adipocitos.

En una realización especial, la presente invención presenta la fitomezcla inmunológicamente activa según la invención que comprende al menos un extracto vegetal etanólico según la invención seleccionado de a) y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) y/o c) y opcionalmente d) con una eficacia antimicrobiana, preferiblemente antibacteriana, contra una flora cutánea transitoria, en la que la flora cutánea transitoria comprende estafilococos, estreptococos, *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA), pseudomonados y/o acinetobacterias.

En una realización especial de la presente invención, la fitomezcla inmunológicamente activa según la invención comprende al menos un extracto vegetal, que presenta una eficacia antibacteriana contra al menos uno de los gérmenes previamente mencionados de una flora cutánea transitoria a una concentración mayor o igual que 10 µg/mL hasta menor o igual que 10 mg/mL, medida como concentración mínima inhibidora (CMI) y/o como concentración mínima bactericida (CMB) del extracto vegetal respectivo o de la mezcla de extractos. El al menos un extracto vegetal presenta preferiblemente una eficacia antibacteriana a una concentración mayor o igual que 10 µg/mL hasta menor o igual que 10 mg/mL, mayor o igual que 10 µg/mL hasta menor o igual que 8 mg/mL, mayor o igual que 100 µg/mL hasta menor o igual que 8 mg/mL, mayor o igual que 250 µg/mL hasta menor o igual que 8 mg/mL, preferiblemente mayor o igual que 500 µg/mL hasta menor o igual que 8 mg/mL, especialmente mayor o igual que 10 µg/mL hasta menor o igual que 6 mg/mL, mayor o igual que 100 µg/mL hasta menor o igual que 6 mg/mL, mayor o igual que 250 µg/mL hasta menor o igual que 6 mg/mL, mayor o igual que 500 µg/mL hasta menor o igual que 6 mg/mL, mayor o igual que 10 µg/mL hasta menor o igual que 4 mg/mL, mayor o igual que 100 µg/mL hasta menor o igual que 4 mg/mL, mayor o igual que 250 µg/mL hasta menor o igual que 4 mg/mL, mayor o igual que 500 µg/mL hasta menor o igual que 4 mg/mL.

En una forma de realización, la fitomezcla según la invención comprende una eficacia antibacteriana a una concentración mayor o igual que 10 µg/mL hasta menor o igual que 10 mg/mL, medida como concentración mínima inhibidora (MHK/CMI) y/o como concentración mínima bactericida (MBK/CMB) de la mezcla de extractos respectiva. En una forma de realización especial, la fitomezcla según la invención con las siguientes combinaciones preferidas de extractos vegetales presenta una eficacia antimicrobiana, preferiblemente antibacteriana, a una concentración mayor o igual que 100 µg/mL hasta menor o igual que 10 mg/mL (CMI y/o CMB) que comprende

i) *Sta. jamaicensis*, *cayennensis* y/o *indica* y *Bid. alba* y/o pilosa

ii) *Sta. jamaicensis*, *cayennensis* y/o *indica* y *Bur. simaruba* y *Bidens alba* pilosa

iii) *Sta. jamaicensis* y/o *indica* y *Bur. simaruba*, *Bur. microphylla* y *Bur. glabrifolia* y *Bid. alba* y/o pilosa y

iv) i), ii) o iii) y respectivamente una especie de *Aloe* y opcionalmente *Stemodia maritima*

Las fitomezclas previamente mencionadas presentan sorprendentemente buenas eficacias contra MRSA, como se muestra en el Ejemplo 7 (Tabla 5a y 5b). Se ha detectado sorprendentemente una eficacia antibacteriana a modo de ejemplo para especies seleccionadas a), b) y c) de los extractos vegetales según la invención. Vale correspondientemente para las otras especies según la invención del género a), *Bidens*, b) *Stachytarpheta* y c) *Bursera*.

La fitomezcla inmunológicamente activa según la invención que comprende al menos uno de los extractos vegetales previamente descritos según la invención seleccionados de a) y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) y/o c) presenta una eficacia antiinflamatoria menor o igual que 200 ± 10 µg/mL, preferiblemente menor o igual que 180 ± 10 µg/mL, menor o igual que 160 ± 10 µg/mL, menor o igual que 140 ± 10 µg/mL, menor o igual que 130 ± 10 µg/mL, con especial preferencia menor o igual que 120 ± 10 µg/mL, medida como CI₅₀ de la inhibición de 5-LOX, del extracto vegetal respectivo o de la mezcla de extractos. Las realizaciones especialmente preferidas presentan una eficacia antiinflamatoria menor o igual que 100 ± 10 µg/mL, preferiblemente menor o igual que 90 ± 10 µg/mL, menor o igual que 80 ± 10 µg/mL, menor o igual que 70 ± 10 µg/mL, y menor o igual que 60 ± 10 µg/mL, o menor o igual que 50 ± 10 µg/mL.

El al menos un extracto vegetal presenta con especial preferencia una eficacia antiinflamatoria menor o igual que 90 ± 10 µg/mL del extracto vegetal respectivo de las especies según la invención a) y b) y/o c).

La fitomezcla inmunológicamente activa comprende preferiblemente al menos un extracto vegetal seleccionado de a) *Bid. alba*, *Bid. pilosa* y b) *Sta. jamaicensis*, *Sta. indica*, *Sta. cayennensis* y/o c) *Bur. microphylla*, *Bur. glabrifolia* y/o *Bur. simaruba* y opcionalmente d) como extracto de las sustancias contenidas de las plantas respectivas, preferiblemente de los componentes aéreos de al menos una planta. El extracto

comprende preferiblemente sustancias contenidas de partes de plantas frescas, sin alterar, recién recogidas o secadas que comprenden corteza, tallo, ramitas, ramas, hojas, flores, capullos, semillas, vainas, polen, órganos fructíferos, componentes activos fotosintéticos y/u órganos de almacenamiento. Se prefiere la extracción de componentes de plantas secados. Las ventajas de una extracción de componentes de plantas secados es la ausencia del agua, de manera que se obtienen extracciones más concentradas de las plantas respectivas. Así se obtienen extractos con mayores contenidos comparables de los compuestos activos por unidad de masa de la extracción respectiva.

En consecuencia, los extractos vegetales obtenidos según la invención a partir de plantas secadas presentan una alta proporción de los compuestos previamente descritos, preferiblemente al menos un compuesto antibacterianamente y/o antiinflamatoriamente activo que comprende flavonoides, terpenos, benzoides, fenilpropanoides, glucósidos y verbascósidos, iridoides, ipolamiidas, fulvopolamiidas, lactonas sesquiterpénicas y/o proazulenos.

"Sustancias contenidas" en el sentido de la invención comprenden todos los compuestos vegetales biológica y/o fisiológicamente activos descritos en el presente documento.

En otra realización de la presente invención, la fitomezcla inmunológicamente activa comprende al menos un extracto vegetal etanólico seleccionado de a) y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) y/o c) y opcionalmente d), que comprende respectivamente un extracto de al menos uno de los siguientes compuestos, especialmente de la sustancia contenida: flavonoides, saponinas, iridoides, ácidos fenólicos, polifenoles, polisacáridos, glicosilatos, terpenos, monoterpénos, lactonas sesquiterpénicas, proazulenos, sulfuros, carotinoides, vitaminas A B C D E, aminoácidos y/o minerales. Los extractos vegetales etanólicos secados de a) *Bid. alba*, *Bid. pilosa*, b) *Sta. jamaicensis*, *Sta. cayennensis*, *Sta. indica*, c) *Bur. microphylla*, *Bur. glabrifolia*, *Bur. simaruba* y/o d) *Stem. maritima* presentan con especial preferencia uno de los compuestos previamente mencionados.

En una realización especial de la fitomezcla inmunológicamente activa según la invención, ésta comprende al menos un extracto vegetal etanólico seleccionado de a) y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) y/o c) y opcionalmente d), que comprende al menos uno de los compuestos de acción antimicrobiana, preferiblemente antibacteriana, verbascósidos, flavonoides, glucósidos, glucósidos feniletanoides, glucósidos fenilpropanoides y/o antraquinonas. La fitomezcla previamente mencionada comprende preferiblemente al menos un extracto vegetal de b) *St. jamaicensis*, *Sta. cayennensis*, *Sta. indica*, a) *Bid. alba* y/o *Bid. pilosa*.

En otra realización de la fitomezcla inmunológicamente activa según la invención, ésta comprende al menos un extracto vegetal etanólico seleccionado de a) y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) y/o c) y opcionalmente d), que comprende al menos uno de los compuestos de acción antiinflamatoria verbascósidos, flavonoides, iridoides, ipolamiidas, fulvoipolamiidas, lactonas sesquiterpénicas y/o proazulenos. La fitomezcla previamente mencionada comprende preferiblemente al menos un extracto vegetal de b) *Sta. jamaicensis*, *Sta. cayennensis*, *Sta. indica*, a) *Bid. alba* y/o *Bid. pilosa*.

En una realización especial de la fitomezcla inmunológicamente activa según la invención, ésta comprende al menos dos de los extractos vegetales previamente mencionados seleccionados de a) y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) y/o c) y opcionalmente d) que comprende preferiblemente al menos una de las especies b) *Sta. jamaicensis*, *Sta. cayennensis*, y/o *Sta. indica*, y una de las especies b) *Bid. alba* y/o *Bid. pilosa*, que contienen extractos etanólicos de las sustancias contenidas previamente mencionadas.

Los extractos vegetales previamente descritos según la invención, las fitomezclas que contienen los extractos vegetales y las realizaciones según la invención se proporcionan para la preparación de fármacos, productos médicos, complementos alimenticios y cosméticos. Para estos fines, la fitomezcla se presenta en diferentes formas.

Por tanto, es otro objeto de la presente invención la fitomezcla inmunológicamente activa según la invención, en la que el al menos un extracto vegetal a) *Bid. alba*, *Bid. pilosa*, y b) *Sta. jamaicensis*, *Sta. indica*, *Sta. cayennensis*, y/o c) *Bur. microphylla*, *Bur. glabrifolia* y/o *Bur. simaruba* y opcionalmente d) está presente en

- forma líquida que comprende disolución, dispersión, suspensión, emulsión, tintura, sirope, jarabe y té
- forma sólida que comprende comprimidos, polvo, polvo antimaculante, comprimido recubierto de azúcar, glóbulos, gránulo y liofilizado, cápsulas, especialmente forma liofilizada, o
- como mezcla que comprende cápsulas, aerosol, espray, emulsión, loción y crema.

En una forma de realización de la fitomezcla inmunológicamente activa, la fitomezcla según la invención en forma líquida, preferiblemente tintura, disolución, dispersión y/o suspensión, presenta respectivamente alternativamente un pH tolerable por la piel mayor o igual que 3 hasta menor o igual que 9, un pH tolerable

para la mucosa bucal mayor o igual que 6 hasta menor o igual que 8, un pH tolerable por la mucosa nasal mayor o igual que 5 hasta menor o igual que 7, o un pH tolerable por el ojo mayor o igual que 7 hasta menor o igual que 9.

5 Después de la preparación del extracto vegetal según la invención, especialmente la fitomezcla, según el procedimiento según la invención, el producto directo está presente en forma liofilizada, preferiblemente como liofilizado, después de la liofilización. A continuación, se puede procesar en polvos finos, comprimidos o formas líquidas.

En una realización, la fitomezcla inmunológicamente activa líquida según la invención está presente como tintura, especialmente como disolución, suspensión o dispersión, que comprende

- 10 - mayor o igual que 1% en peso, preferiblemente mayor o igual que 3% en peso, mayor o igual que 5% en peso, mayor o igual que 7% en peso, referido al contenido total de la tintura (T = 100% en peso), de al menos un extracto vegetal etanólico seleccionado de a) *Bid. alba*, *Bid. pilosa*, y un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) *Sta. jamaicensis*, *Sta. cayennensis*, *Sta. indica* y/o c) *Bur. simaruba*, *Bur. microphylla*, *Bur. glabrifolia*,
- 15 - al menos un acidificante que comprende ácido acético, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido adípico, ácido tartárico, ácido mandélico y/o ácido málico,
- mayor o igual que 1% en peso, preferiblemente mayor o igual que 3% en peso, mayor o igual que 5% en peso, mayor o igual que 10% en peso, mayor o igual que 15% en peso, de un extracto de *Aloe*, referido al contenido total de la tintura (T = 100% en peso),

20 en la que la tintura presenta un valor de pH mayor o igual que 3 hasta menor o igual que 9 y la tintura es una mezcla acuosa / etanólica con una concentración de etanol mayor o igual que 70%, referido a la composición total de la tintura (por ejemplo, Ejemplo 8b). El contenido total del extracto vegetal de la combinación de respectivamente un extracto vegetal a) y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) y/o c) asciende preferiblemente a mayor o igual que 3% en peso, preferiblemente mayor o igual que 5% en peso, mayor o igual que 7% en peso, respectivamente referido a la fitomezcla (hasta 100% en peso).

25

Como acidificantes son adecuados todos los acidificantes fisiológicamente compatibles, sintéticos, de base biológica y naturales. Especialmente, se pueden utilizar como acidificantes los acidificantes disponibles como alimentos como vinagre, vinagre de sidra, vinagre de vino blanco, vinagre balsámico. Se utilizan preferiblemente acidificantes de alta pureza, farmacéuticos y/o cosméticamente autorizados.

30 El valor de pH adecuado de la fitomezcla respectiva depende del tipo de indicación y su forma de administración. El acidificante es adecuado para ajustar el valor de pH, sin limitarlo a estas funciones. El valor de pH asciende a mayor o igual que 3 hasta menor o igual que 9, preferiblemente mayor o igual que 3,1, mayor o igual que 3,2, mayor o igual que 3,5 hasta respectivamente menor o igual que 8,7, menor o igual que 8,5 8,3 8,1 7,9, menor o igual que 7,8 y preferiblemente menor o igual que 7,6.

35 Las formulaciones tópicas, preferiblemente disolución, dispersión, suspensión, tintura, aerosol, spray y/o formulaciones semisólidas, como pomada, crema y pasta, para aplicación a la piel en el sentido de la invención, excluyendo la mucosa bucal / nasal, ojo, córnea, conjuntiva y membrana mucosa del ojo, que contienen la fitomezcla según la invención que comprende al menos un extracto vegetal etanólico a) y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) y/o c) y opcionalmente d), presentan respectivamente preferiblemente un pH mayor o igual que 3 hasta menor o igual que 9, preferiblemente mayor o igual que 3,5 hasta menor o igual que 8,7, menor o igual que 8,5 8,3 8,1 7,9. Especialmente respectivamente pH 3,2 3,4 3,6 3,8 4,0 4,2 4,4 4,6 4,8 5,0 5,2 5,3 5,4 5,5 5,6 5,7 5,8 5,9 6,0 6,2 6,4 6,6 6,8 7,0 7,2 7,4 7,6 7,8 8,0 8,1 8,3 8,5 u 8,7.

40

45 Las formulaciones según la invención (Ejemplo 8a-b) para aplicación en el oído externo y el conducto auditivo, preferiblemente disolución, dispersión, suspensión, tintura, spray, aerosol y formulaciones semisólidas, presentan respectivamente un pH mayor o igual que 3 hasta menor o igual que 9, preferiblemente mayor o igual que 4 hasta menor o igual que 7.

50 Las formulaciones según la invención (Ejemplo 8a-b) para aplicaciones a la mucosa bucal, preferiblemente disolución, dispersión, suspensión, tintura, spray, aerosol y formulaciones semisólidas, presentan respectivamente un pH preferiblemente mayor o igual que 6 hasta menor o igual que 8, preferiblemente mayor o igual que 6,2 hasta menor o igual que 7,8. Especialmente 6,2 6,3 6,4 6,5 6,6 6,5 6,6 6,7 6,8 6,9 7,0 7,1 7,2 7,3 7,4 7,5 o 7,6.

55 Las formulaciones según la invención para aplicar a la mucosa nasal, preferiblemente tintura, disolución, dispersión, suspensión, spray, aerosol y formulaciones semisólidas, presentan respectivamente un pH preferiblemente mayor o igual que 5 hasta menor o igual que 7. Especialmente pH 5,1 5,2 5,3 5,4 5,5 5,5 5,6 5,7 5,8 5,9 6,0 6,1 6,2 6,3 6,4 6,5 6,6 6,7 6,8 6,9 o 7,0.

Las formulaciones según la invención, preferiblemente disolución, dispersión, suspensión y tintura, para aplicar / incorporar sobre / dentro del ojo, especialmente sobre la córnea, conjuntiva y membrana mucosa del ojo, presentan respectivamente un valor de pH fisiológico, preferiblemente mayor o igual que 7 hasta menor o igual que 9. Especialmente pH 7,1 7,2 7,3 7,4 7,5 7,6 7,7 7,8 7,9 8,0 8,1 8,2 8,3 8,4 u 8,5.

5 Los valores de pH previamente descritos e intervalos de pH preferidos para las aplicaciones respectivas valen correspondientemente para todas las formas de realización descritas de la fitomezcla según la invención y sus formulaciones que comprenden al menos un extracto vegetal etanólico a) y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) y/o c) y opcionalmente d) sin establecerlo explícitamente.

10 Otra realización de la fitomezcla inmunológicamente activa según la invención comprende en forma sólida al menos un extracto vegetal esencialmente seco, especialmente sin disolvente, seleccionado de a) *Bid. alba*, *Bid. pilosa*, b) *Sta. indica*, *Sta. jamaicensis*, *Sta. cayennensis*, y/o c) *Bur. simaruba*, *Bur. microphylla*, *Bur. glabrifolia*, y opcionalmente d) *Stemodia maritima*, y/o una especie de *Aloe*.

15 "Esencialmente seco" en el sentido de la invención significa que el extracto vegetal respectivo a) y b) y/o c) y opcionalmente d) de la al menos una planta tiene una humedad residual menor o igual que 10% en peso, preferiblemente menor o igual que 8% en peso, menor o igual que 5% en peso, menor o igual que 4% en peso, menor o igual que 3% en peso, menor o igual que 2% en peso, con especial preferencia menor o igual que 1% en peso, menor o igual que 0,1% en peso, igual a 0% en peso, referido al peso total del extracto vegetal respectivo.

20 "Sin disolvente" en el sentido de la invención significa un contenido residual de disolvente menor o igual que 10% en peso, preferiblemente menor o igual que 8% en peso, menor o igual que 5% en peso, menor o igual que 4% en peso, menor o igual que 3% en peso, menor o igual que 2% en peso, menor o igual que 1% en peso, con especial preferencia menor o igual que 0,1% en peso, referido al peso total del extracto vegetal respectivo de la al menos una planta, en el que los disolventes comprenden etanol acuoso, etanol, especialmente mayor o igual que etanol al 70% hasta menor o igual que etanol al 100%, mayor o igual que etanol al 70%. Se prefieren disolventes que se pueden eliminar completamente, especialmente sin residuos perjudiciales para la salud o irritantes.

25 Es otro objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de una fitomezcla inmunológicamente activa según la invención que comprende al menos un extracto vegetal etanólico seleccionado respectivamente de las especies según la invención del género a) *Bid. alba*, *Bid. pilosa*, y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) *Sta. jamaicensis*, *Sta. cayennensis*, *Sta. indica*, y/o c) *Bur. simaruba*, *Bur. microphylla* y/o *Bur. glabrifolia* y opcionalmente d) *Stemodia* y/o *Aloe*, que comprende las etapas

30 - Proporcionar al menos un componente vegetal de al menos una planta seleccionada de a) y otra planta seleccionada de b) y/o c) respectivamente seleccionados de componentes vegetales aéreos y/o subterráneos, especialmente corteza, tallo, ramitas, ramas, hojas, flores, capullos, semillas, vainas, polen, órganos fructíferos, componentes activos fotosintéticos, órganos de almacenamiento y/o raíces,

35 - respectivamente al menos una etapa de extracción, en la que como disolvente se utiliza etanol acuoso con mayor o igual que 70% de etanol hasta menor o igual que 100% de etanol, especialmente al menos un ciclo del procedimiento que comprende al menos una etapa de extracción, al menos una etapa de separación y opcionalmente al menos una etapa de secado, y

40 - obtener al menos un extracto vegetal etanólico de la planta respectiva, preferiblemente en forma seca o líquida, y

- opcionalmente una etapa de procesamiento adicional que comprende secado, trituración, molienda mediante un molino, procesamiento en un mortero, dispersión, y/o

45 - mezclar al menos dos de los extractos vegetales etanólicos, en el que uno se selecciona de a) y el al menos segundo de b) y/o c),

- opcionalmente añadir un tercer extracto vegetal seleccionado de b), c) y/o d) y

- opcionalmente procesar en una mezcla homogénea.

50 En la etapa de separación, se separa el extracto obtenido de los componentes vegetales restantes con el disolvente, preferiblemente mediante filtración, cromatografía en capa fina, destilación, agitación o evaporación. La elección de la etapa de separación es conocimiento del experto.

En una forma de realización del procedimiento según la invención, se obtienen los al menos dos extractos vegetales en forma líquida, en forma seca, o como mezcla de formas sólidas y líquidas. En una forma de realización especial, los al menos dos extractos vegetales se obtienen por secado de los extractos etanólicos

y la adición de un disolvente acuoso en forma líquida.

5 Los componentes vegetales restantes y separados se pueden introducir a continuación a una nueva extracción y en caso de necesidad se trituran previamente. Las etapas de extracción, separación, secado opcional del extracto obtenido y trituración de los componentes vegetales separados se pueden combinar de forma variable, unir con componentes vegetales nuevos, y repetir. La configuración del procedimiento es conocimiento del experto, de manera que se logra un rendimiento máximo de las sustancias contenidas ya anteriormente descritas en el extracto vegetal según la invención a) y b) y/o c) y opcionalmente d) y la fitomezcla según la invención.

Se utilizan preferiblemente componentes vegetales de las plantas, seleccionados de

- 10 a) *Bid. alba*,
 b) *Sta. jamaicensis* y
 c) *Bur. simaruba* y opcionalmente
 d) el género *Aloe* y/o género *Stemodia*, preferiblemente *Stem. maritima*, *Aloe vera*, *Aloe barbadensis*, *Aloe perfoliata*, *Aloe vulgaris*, *Aloe indica* y/o *Aloe chinensis*.

15 Un ciclo del procedimiento comprende al menos una etapa de extracción y al menos una etapa de separación. Opcionalmente, entre los ciclos se puede realizar al menos una etapa de secado del extracto ya obtenido. En caso de necesidad se puede realizar una etapa de secado de los componentes vegetales separados. En caso de uso de un disolvente tóxico se realiza preferiblemente una etapa adicional para la eliminación del disolvente.

20 En una forma de realización del procedimiento según la invención, se retiran sustancias contenidas no deseadas del extracto vegetal según la invención respectivo a) y b) y/o c) y opcionalmente d). Preferiblemente, los compuestos de acción laxante, especialmente antraquinonas, se retiran para las formulaciones orales para la absorción por el tubo gastrointestinal.

25 La al menos otra etapa de procesamiento para la homogeneización del extracto vegetal líquido o seco obtenido se realiza preferiblemente antes de la mezcla de los al menos dos extractos vegetales y antes de la formulación en una de las formas de administración descritas en el presente documento (Ejemplo 8a-b) de la fitomezcla según la invención.

30 En el procedimiento según la invención para la preparación de una fitomezcla inmunológicamente activa que comprende al menos un extracto vegetal etanólico según la invención a) y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) y/o c) y opcionalmente d), se realiza la extracción con al menos un disolvente, seleccionado de etanol acuoso, etanol, mayor o igual que 70% de etanol hasta menor o igual que 100% de etanol. Como disolventes se describen agua, metanol, acetona, cloroformo, n-butanol, hexano, acetato de etilo y/o dietil éter, especialmente una mezcla de al menos dos de los disolventes previamente mencionados.

35 Como disolventes se utilizan preferiblemente etanol acuoso mayor o igual que 70% de etanol hasta menor o igual que 100% de etanol para la extracción. Debido a la toxicidad de baja a ninguna del etanol, los extractos de etanol de las especies según la invención a) y b) y/o c) y opcionalmente d) se prefieren a diferencia de, por ejemplo, metanol, acetona o cloroformo. Después del secado, el contenido de etanol residual asciende preferiblemente a menor o igual que 5%, con especial preferencia a menor o igual que 1%, menor o igual que 0,1% de etanol. Los disolventes preferidos son etanol acuoso, etanol, preferiblemente mayor o igual que 70% hasta menor o igual que 100% de etanol. Especialmente mayor o igual que 75%, mayor o igual que 80%, mayor o igual que 85%, mayor o igual que 90%, mayor o igual que 95%, 96%, 97%, 98% hasta menor o igual que 100% de etanol. Se usa preferiblemente especialmente etanol de alta pureza o de alta pureza de base biológica.

45 En la configuración preferida del procedimiento según la invención para la preparación de una fitomezcla inmunológicamente activa en el sentido de la invención, el al menos un extracto vegetal etanólico a) y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) y/o c) y opcionalmente d) se obtienen en forma líquida, en forma seca o como mezcla de formas sólidas y líquidas.

50 "Mezcla", en relación con el producto obtenido según el procedimiento según la invención, comprende componentes secos y líquidos extraídos de los componentes vegetales. Los componentes líquidos pueden comprender una humedad residual de los líquidos procedentes de las plantas, componentes aceitosos de las plantas y disolvente residual.

En el procedimiento según la invención, los extractos vegetales según la invención seleccionados de a), b) y/o c) se mezclan especialmente en forma líquida, en forma seca y/o como mezcla de formas sólidas y

líquidas, en la etapa de mezcla respectiva. Se puede realizar especialmente una etapa para la homogeneización, dispersión del al menos un extracto vegetal antes de la mezcla.

En una configuración del procedimiento según la invención es posible mezclar una forma seca de al menos un extracto vegetal, por ejemplo, un polvo, con una forma líquida de al menos un extracto vegetal adicional. La forma líquida puede ser, por ejemplo, un extracto de etanol no secado. Esto tiene la ventaja de que la concentración del extracto vegetal total por volumen no se reduce por líquidos adicionales. Además, mejora la pureza del extracto, ya que se evitan mezclas de disolventes y se preparan concentraciones definidas y mezclas.

Se mezclan preferiblemente formas secas de los extractos dando una fitomezcla inmunológicamente activa que comprende al menos un extracto vegetal según la invención a) y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) y/o c) y a continuación se procesan con un disolvente etanólico, preferiblemente etanol de alta pureza, dando una forma líquida, preferiblemente disolución, disolución para uso como tintura, tintura, suspensión y/o dispersión. Se obtiene preferiblemente una fitomezcla según la invención de extractos secos según del procedimiento según la invención, que comprende

- Proporcionar al menos un componente vegetal, respectivamente, de

a) *Bidens alba* y/o *Bidens pilosa*,

b) *Sta. jamaicensis*, *Sta. cayennensis* y/o *Sta. indica*,

c) *Bur. simaruba*, *Bur. microphylla* y/o *Bur. glabrifolia* y opcionalmente

d) una especie de *Aloe* seleccionada de *Aloe vera*, *Aloe barbadensis*, *Aloe perfoliata*, *Aloe vulgaris*, *Aloe indica* y *Aloe chinensis*,

- respectivamente, extracción de los componentes vegetales previamente mencionados de a) y b) y/o c) y opcionalmente d) con un disolvente etanólico descrito, especialmente al menos una etapa de extracción y preferiblemente respectivamente al menos un ciclo del procedimiento,

- obtener respectivamente un extracto vegetal líquido de a) y b) y/o c) y opcionalmente d) que comprende al menos un disolvente etanólico, y

- secar el extracto vegetal respectivamente obtenido, preferiblemente mediante liofilización,

- repetir opcionalmente la etapa de extracción de los componentes vegetales restantes

- opcionalmente una etapa de procesamiento adicional que comprende secado, trituración, molienda mediante un molino, procesamiento en un mortero, dispersión, y

- mezclar los extractos vegetales secos, preferiblemente finos, obtenidos a) y b) y/o c) y opcionalmente d),

- obtener una fitomezcla inmunológicamente activa en forma seca, y

- añadir mayor o igual que 70% hasta menor o igual que 100% de etanol, preferiblemente mayor o igual que 75%, mayor o igual que 80%, mayor o igual que 85%, mayor o igual que 90%, mayor o igual que 95%, 96%, 97%, 98% hasta menor o igual que 100% de etanol, con especial preferencia etanol de alta pureza o etanol de alta pureza de base biológica, y

- obtener una disolución etanólico de al menos 70%, especialmente suspensión, tintura o dispersión, referido a 100 mL de volumen total (hasta 100%), (Ejemplo 8b).

En una alternativa del procedimiento anteriormente descrito, la extracción se realiza con un disolvente etanólico y a continuación de ésta se retira y se seca el extracto vegetal. Para la preparación de una disolución, dispersión, suspensión o tintura, el extracto vegetal secado y sin disolvente no se mezcla homogéneamente en etanol, sino en un disolvente acuoso sin etanol. Esto tiene la ventaja de que en la aplicación sobre la piel y la membrana mucosa, especialmente sobre heridas, no están contenidos disolventes irritantes. La "alternativa acuosa" vale para todas las formulaciones según la invención e indicaciones correspondientes. Especialmente para formulaciones para aplicación en el ojo, sobre la mucosa nasal y bucal.

"Disolvente acuoso" significa disoluciones fisiológicas farmacéuticamente compatibles basadas en agua o sistemas tampón fisiológicamente compatibles, en los que los extractos vegetales secos se pueden mezclar homogéneamente en una dispersión u homogéneamente en una disolución. El experto conoce dichos "disolventes acuosos".

Se mezclan preferiblemente extractos vegetales, que según el procedimiento según la invención se obtienen

a partir de componentes vegetales de las plantas seleccionados de

a) *Bid. alba* o *Bid. pilosa*,

b) *Sta. jamaicensis*, *Sta. cayennensis* o *Sta. indica* y

c) *Bur. simaruba*, *Bur. microphylla* o *Bur. glabrifolia* y opcionalmente

5 d) al menos una especie del género *Aloe* y/o *Stemodia*, preferiblemente *Stem. maritima*, *Aloe vera*, *Aloe barbadensis*, *Aloe perfoliata*, *Aloe vulgaris*, *Aloe indica* y/o *Aloe chinensis*.

10 Otro objeto de la presente invención es una fitomezcla inmunológicamente activa obtenida según el procedimiento previamente descrito, en el que la fitomezcla comprende al menos un extracto vegetal etanólico, seleccionado de a) *Bid. alba*, *Bid. pilosa*, y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) *Sta. jamaicensis*, *Sta. cayennensis*, *Sta. indica*, c) *Bur. simaruba*, *Bur. microphylla* y/o *Bur. glabrifolia* y opcionalmente d) al menos un extracto adicional de otra planta biológicamente activa, preferiblemente del género *Aloe* y/o *Stemodia*, con especial preferencia *Stem. maritima* y/o al menos una especie de *Aloe*.

15 Las realizaciones de las sustancias contenidas, eficacias antiinflamatorias y antimicrobianas, preferiblemente antibacterianas, valen correspondientemente para el procedimiento según la invención y los productos directamente obtenidos mediante el procedimiento. Por tanto, los productos obtenidos según el procedimiento descrito presentan las eficacias previamente descritas, como se puede extraer de los Ejemplos 2 a 9.

20 Otro objeto de la presente invención es una fitomezcla inmunológicamente activa del tipo previamente descrito y/o preparada según el procedimiento previamente descrito que comprende al menos un extracto vegetal etanólico seleccionado de a) *Bidens*, y al menos un extracto vegetal adicional seleccionado de b) *Stachytarpheta* y/o c) *Bursera* y opcionalmente d) al menos un extracto adicional de otra planta biológicamente activa para uso como fármaco, producto médico, complemento alimenticio, cosmético y/o como aditivo inmunológicamente activo a uno de los productos previamente mencionados.

25 Todas las formulaciones descritas según la invención son adecuadas como o para la preparación de fármacos, productos médicos, complementos alimenticios y cosméticos.

30 Los "complementos alimenticios" según la invención cumplen preferiblemente la directiva EU 2002/46/EG y comprenden productos para el elevado suministro del cuerpo humano, preferiblemente como polvo, comprimido o té, conteniendo respectivamente la fitomezcla inmunológicamente activa que comprende al menos un extracto vegetal según la invención a) y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) y/o c) y opcionalmente d) o una realización preferida de la fitomezcla.

35 Los "productos médicos" en el sentido de la invención son las formulaciones descritas en el presente documento que contienen la fitomezcla inmunológicamente activa descrita que comprenden al menos un extracto vegetal según la invención a) y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) y/o c) y opcionalmente d) para aplicación en la prevención o el tratamiento de seres humanos para fines médicamente terapéuticos. Los productos médicos según la invención cumplen preferiblemente la directiva 93/42/EWG. Los ejemplos son té medicinal, gotas, tintura, pomada, crema y pasta que contienen la fitomezcla.

40 "Cosmético" en el sentido de la invención son productos cosméticos tópicos para aplicar sobre la piel que comprenden la fitomezcla según la invención que contiene al menos un extracto vegetal según la invención a) y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) y/o c) y opcionalmente d). Aquellos productos cosméticos son crema, jabón, exfoliante, máscara, loción o leche limpiadora, y productos de cuidado de la piel relacionados.

En una forma de realización especial, la fitomezcla inmunológicamente activa según la invención está presente en formas acuosas para administraciones tópicas y orales.

45 Por tanto, es otro objeto una composición farmacéutica o cosmética que comprende la fitomezcla inmunológicamente activa según la invención que comprende al menos un extracto vegetal etanólico según la invención seleccionado de a) y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) y/o c) y opcionalmente d) al menos un extracto adicional de una planta biológicamente activa adicional que comprende especies de *Aloe* del género *Aloe* de la subfamilia Asphodeloideae, especies del género *Stemodia* de la familia Plantaginaceae y/o *Stem. maritima*.

50 Las composiciones previamente mencionadas contienen preferiblemente al menos un excipiente cosméticamente y/o farmacéuticamente autorizado. Las formas de realización preferidas descritas de la fitomezcla y las formulaciones valen correspondientemente para las composiciones farmacéuticas o cosméticas.

Otro objeto de la presente invención es una fitomezcla inmunológicamente activa, preferiblemente una composición que contiene la fitomezcla, para aplicación en la prevención o en un procedimiento para el tratamiento de eflorescencias que contiene al menos un extracto vegetal etanólico según la invención seleccionado de

- 5 a) *Bid. alba*, *Bid. pilosa* de la familia *Asteraceae*, y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de
- b) *Sta. jamaicensis*, *Sta. cayennensis*, *Sta. indica* y/o
- c) *Bur. simaruba*, *Bur. microphylla* y/o *Bur. Glabrifolia* y opcionalmente
- 10 d) el género *Aloe* de la subfamilia *Asphodeloideae*, el género *Stemodia* de la familia *Plantaginaceae*, preferiblemente *Stemodia maritima*, *Aloe vera*, *Aloe barbadensis*, *Aloe perfoliata*, *Aloe vulgaris*, *Aloe indica* y/o *Aloe chinensis*.

15 Las "eflorescencias" son en general alteraciones de la piel y comprenden eflorescencias cosméticas, que aparecen sin alteración perjudicial para la salud del ser humano, pero son relevantes para el bienestar psicológico del ser humano, y eflorescencias fisiológicamente patológicas, que conducen a alteraciones perjudiciales para la salud hasta enfermedades graves y potencialmente mortales, como cáncer de piel, en seres humanos y animales.

Las eflorescencias cosméticas comprenden arañazos superficiales en la piel, especialmente la epidermis, irritaciones o abrasiones de la superficie de la piel, rasgado de la piel y aspereza respectivamente de la piel, especialmente la epidermis.

20 Las eflorescencias patológicas comprenden enfermedades de la piel que van acompañadas de una reacción inflamatoria de al menos un tejido de la piel y/o una infección microbiana, especialmente bacteriana. Por eflorescencias patológicas también se resumen aquellas alteraciones de la piel que aparecen originariamente como eflorescencias cosméticas y se desarrollan en eflorescencias patológicas en el transcurso de la enfermedad, especialmente mediante alteraciones de la constitución de las células de la piel.

25 Las "eflorescencias" comprenden según la invención irritaciones e inflamaciones de la piel y la membrana mucosa, infecciones bacterianas, infecciones bacterianas acompañadas de infecciones virales, micosis, consecuencias e infecciones secundarias de enfermedades infecciosas y parasitarias, enfermedades del oído externo, otitis externa (H60., H62.1, H62.2 ICD-10-GM), absceso del oído externo (H60.0 ICD-10-GM), furúnculo del oído de externo, infecciones locales de la piel y la hipodermis, impétigo (L01.- ICD-10-GM), abscesos de la piel, furúnculos y carbúnculos (L02.-, L02.0 a L02.9 ICD-10-GM), inflamaciones de la piel acompañadas de quiste pilonidal (L05.-), eritrasma (L08.1 ICD-10-GM), dermatosis bullosa (L10-L14), dermatitis y eccema (L20-L30), dermatitis del pañal (L22), dermatitis alérgica de contacto (L23), dermatitis tóxica (L24), prurito (L29.-), otras dermatitis (L30- a L30,09), liquen ruber (L43.-), enfermedades papulo-escamosas de la piel (L45), urticaria y eritema (L50-54), síntomas que afectan a la piel y el tejido subcutáneo, quemaduras, quemaduras químicas, enfermedades de la piel y la hipodermis por exposición a radiación (L55-L59) incluida quemadura solar, dermatitis solar aguda de 1º a 2º grado (L55), congelaciones, complicaciones por tratamientos médicos y quirúrgicos, y alteraciones que los acompañan que comprenden cicatrización, cicatrices y heridas.

30

35

40 La abreviatura "ICD-10-GM" representa la "Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados, 10ª Revisión, Modificación Alemana" (ICD-10-GM) y se actualiza regularmente. Con ella se hace referencia explícita a esta clasificación y la descripción de las enfermedades de la piel, y el contenido de los Capítulos XII, L00-L59, se incorpora especialmente en la divulgación de la presente invención.

45 "Piel" en el sentido de la invención comprende la piel de los miembros, las extremidades, las articulaciones, la parte superior del cuerpo, la cabeza, el oído externo, nariz, mucosa nasal, así como los labios y la mucosa bucal, y la piel del ojo, especialmente la córnea, conjuntiva y membrana mucosa del ojo. La "piel" comprende especialmente al menos una capa de tejido que comprende el estrato córneo, estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinoso, estrato basal y/o estrato germinativo (=estrato espinoso + estrato basal), opcionalmente la dermis que comprende estrato papilar y estrato reticular, y/o la hipodermis que comprende tejido conjuntivo con fibroblastos, células endoteliales, colágeno y adipocitos.

50

La fitomezcla inmunológicamente activa, preferiblemente la composición que contiene la fitomezcla, se utiliza preferiblemente para aplicación en la prevención o en un procedimiento para el tratamiento de las eflorescencias previamente mencionadas, en la que el al menos un extracto vegetal etanólico se selecciona de

- 55 a) *Bid. alba*, *Bid. pilosa*, y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de

b) *Sta. jamaicensis*, *Sta. cayennensis*, *Sta. indica* y/o

c) *Bur. simaruba*, *Bur. microphylla* y/o *Bur. glabrifolia* y opcionalmente

5 d) una especie de *Aloe* del género *Aloe* y/o del género *Stemodia*, preferiblemente *Stem. maritima*, *Aloe vera*, *Aloe barbadensis*, *Aloe perfoliata*, *Aloe vulgaris*, *Aloe indica* y/o *Aloe chinensis*. Se prefiere una formulación tópica, como tintura, disolución, suspensión, dispersión, polvo, pomada, pasta o crema (véase el Ejemplo 8a-b).

10 La fitomezcla inmunológicamente activa para aplicación en la prevención o en un procedimiento para el tratamiento de eflorescencias, como se ha descrito arriba, comprende preferiblemente como d) al menos un extracto adicional de una planta biológicamente activa de al menos una especie de *Aloe* del género *Aloe* que comprende *Aloe vera*, *Aloe barbadensis*, *Aloe perfoliata*, *Aloe vulgaris*, *Aloe indica* o *Aloe chinensis*, *Aloe vera*, una especie del género *Stemodia* y/o *Stemodia maritima*.

15 En una configuración preferida de la aplicación de la fitomezcla inmunológicamente activa según la invención, preferiblemente de la composición que contiene la fitomezcla, para la prevención o en un procedimiento para el tratamiento de eflorescencias, eflorescencias que comprenden eflorescencias cosméticas y patológicas, enfermedades de la piel asociadas con la flora cutánea transitoria, infecciones bacterianas y/o virales de la piel, furunculosis, micosis, reacciones inflamatorias de la piel, impétigo, formación de tumores benignos y malignos, dermatosis, eccema, prurito, psoriasis, acné, irritaciones de la piel, eritema, eflorescencias sintomáticas, quemaduras, quemaduras químicas, congelaciones, eflorescencias que ocurren por venenos, fármacos, drogas, alérgenos, radiación y como efecto secundario, irritaciones e inflamaciones de la piel causadas por mordeduras y picaduras de insectos y parásitos. Especialmente eflorescencias según ICD-10-GM.

La eficacia de la fitomezcla según la invención en algunas de las eflorescencias con aplicación de las formulaciones según la invención se describe en el Ejemplo 9 y en la Tabla 7, sin limitarse a estos.

25 La fitomezcla inmunológicamente activa, preferiblemente la composición que contiene la fitomezcla, para aplicación en la prevención o en un procedimiento para el tratamiento de eflorescencias en el sentido de la invención comprende preferiblemente al menos un excipiente seleccionado de cargas, aceleradores de la disgregación, deslizante, disgregantes, lubricante, agentes de desmoldeo, reguladores de flujo, disolventes, emulsionantes, agentes solubilizantes, solubilizadores, humectantes, formadores de sales, tampones, formadores de gel, espesantes, formadores de película, aglutinantes, sorbentes, edulcorantes, colorantes, plastificantes, estabilizadores, formadores de matriz, polímeros, acidificantes, conservantes, sustancias olorosas y/o agentes retardantes.

30 Cada formulación según la invención (Ejemplo 8a y 8b), preferiblemente la composición que contiene la fitomezcla inmunológicamente activa, puede presentar excipientes conocidos por el estado de la técnica. Los excipientes adicionales comprenden vehículos, conservantes, antioxidantes, estabilizadores, vitaminas, colorantes, agentes que mejoran el olor y sustancias saborizantes.

40 Las sustancias saborizantes sirven para enmascarar un sabor potencialmente desagradable de la fitomezcla, especialmente de las formulaciones que contiene la fitomezcla previamente descrita. Para esto son adecuados, por ejemplo, menta, anís, hinojo, mentol, comino, miel medicinal, miel, jarabe de ágave, azúcar, sustituto del azúcar, así como sustancias sustitutas del azúcar, própolis y otros saborizantes y aromatizantes conocidos según el estado de la técnica.

45 Para formulaciones cosméticas, preferiblemente de la composición que contiene la fitomezcla, que contiene la fitomezcla inmunológicamente activa de a) y b) y/o c) y opcionalmente d), como pomadas, pastas, cremas y geles, como excipientes se utilizan grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de al menos dos de las sustancias previamente mencionadas.

50 Los excipientes para polvos antimaculantes o esprays que contienen la fitomezcla inmunológicamente activa de a) y b) y/o c) y opcionalmente d) comprenden lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio, carbonato de calcio y magnesio, óxido de magnesio, jabones metálicos, polvo de celulosa, almidones puros y modificados, y polvo de polímero, de poliamida, o mezclas de al menos dos de las sustancias previamente mencionadas. Los esprays y aerosoles pueden contener además los agentes de expansión habituales, por ejemplo, hidroclo fluorocarbonos, propano/butano o dimetil éter, en los que se utilizan preferiblemente agentes de expansión biológica y farmacéuticamente compatibles. Los polvos antimaculantes contienen preferiblemente lactosa, ácido silícico, silicato de calcio y/o cenizas minerales, por ejemplo, de cereales.

55 Las disoluciones, dispersiones, suspensiones y emulsiones que contienen la fitomezcla inmunológicamente activa de a) y b) y/o c) y opcionalmente d) pueden comprender los excipientes habituales, como disolventes, solubilizantes y emulsionantes, por ejemplo, agua, etanol, isopropanol, carbonato de etilo, acetato de etilo,

alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilglicol, aceites, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos de glicerina, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, o mezclas de al menos dos de las sustancias previamente mencionadas.

5 Las suspensiones que contienen la fitomezcla inmunológicamente activa de a) y b) y/o c) y opcionalmente d) comprenden excipientes habituales, como diluyentes líquidos, por ejemplo, agua, etanol o propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbitol y ésteres de polioxietilensorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar agar y tragacanto, o mezclas de al menos dos de las sustancias previamente mencionadas.

10 Son especialmente adecuados para la aplicación diaria los jabones que contienen la fitomezcla inmunológicamente activa de a) y b) y/o c) y opcionalmente d), que contienen excipientes, como sales alcalinas de ácidos grasos, sales de semiésteres de ácidos grasos, hidrolizados de proteínas de ácidos grasos, isotionatos, lanolina, alcohol graso, aceites vegetales, extractos vegetales, glicerina, azúcares o mezclas de al menos dos de las sustancias previamente mencionadas.

15 Los excipientes preferidos para las formulaciones de productos médicos para la prevención o el tratamiento de eflorescencias en el sentido de la presente invención en forma sólida o líquida comprenden lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón, gelatina, tragacanto, pectina, celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), ácido

20 poliacrílico, polietilenglicol, poli(óxido de etileno), dodecilsulfato de sodio, cetilestearilsulfato de sodio y/o dioctilsulfosuccinato de sodio (también sales de K, Ca).

Los excipientes preferidos para las tinturas, disoluciones, dispersiones y suspensiones según la invención que contienen la fitomezcla inmunológicamente activa de a) y b) y/o c) y opcionalmente d) comprenden dextrosa, manitol, tragacanto, pectina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), ácido poliacrílico, polietilenglicol, poli(óxido de etileno), dodecilsulfato de sodio, cetilestearilsulfato de sodio y/o dioctilsulfosuccinato de Na (también sales de K, Ca) y especialmente para suspensiones también celulosa.

25 Las formas semisólidas o mezclas que contienen la fitomezcla inmunológicamente activa de a) y b) y/o c) y opcionalmente d) comprenden preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol, poli(óxido de etileno), dodecilsulfato de sodio, cetilestearilsulfato de sodio y/o pectina.

30 En una configuración especial de la fitomezcla inmunológicamente activa según la invención que comprende al menos un extracto vegetal etanólico de a) y al menos un extracto vegetal etanólico adicional de b) y/o c) y opcionalmente d), preferiblemente la composición que contiene la fitomezcla, para aplicación en la prevención o en un procedimiento para el tratamiento de eflorescencias en el sentido la invención, la fitomezcla según la invención está presente como

35 - formulación oral que comprende i) formas sólidas, como comprimidos, polvo, gránulo, comprimido efervescente, jarabe seco, comprimido recubierto de azúcar, glóbulos, cápsula y liofilizado, ii) formas líquidas, como suspensión, disolución, dispersión, tintura, concentrado, té, o iii) mezcla, como spray o

40 - formulación tópica que comprende i) formas sólidas, como polvo, sales de baño, polvos para baño de asiento, ii) formas líquidas, como suspensión, disolución, dispersión, tintura, té o iii) mezcla, como spray, aerosol, lociones, formas semisólidas que comprenden pomadas, cremas y pastas.

45 Los comprimidos en el sentido de la invención comprenden comprimidos simples, pastillas, comprimidos sublinguales y bucales, comprimidos dispersables orales, comprimidos para disolución, microtabletas, comprimidos masticables y comprimidos efervescentes, pastillas para incrustación, de esqueleto y multicapa, comprimidos recubiertos de azúcar y pellas. En el caso de disolución en la boca y la mucosa bucal, el valor de pH se encuentra preferiblemente en los intervalos de pH descritos.

50 La mezcla en el contexto de una formulación (Ejemplo 8a y 8b) comprende formas semisólidas. A las formas semisólidas de fármacos y productos cosméticos pertenecen preparaciones de tipo pomada que destacan por que solo presentan una estabilidad dimensional limitada. Las pomadas y cremas son todas preparaciones extensibles que se aplican sobre la piel o membrana mucosa. Dependiendo del carácter, las formas semisólidas se diferencian en pomadas, cremas, pastas o geles.

55 Las pomadas, en el sentido más estricto, son preparaciones sin fase acuosa. Se diferencian pomadas hidrófobas, higroscópicas e hidrófilas. Las cremas son pomadas que, además de una fase líquida, contienen una fase acuosa. Las pastas son pomadas en suspensión altamente concentradas que representan la transición fisicoquímica de suspensiones altamente concentradas a polvos húmedos.

Preferiblemente, la fitomezcla inmunológicamente activa según la invención que comprende al menos un

extracto vegetal según la invención etanólico de a) y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) y/o c) y opcionalmente d), preferiblemente la composición que contiene la fitomezcla, está presente para aplicación en la prevención o en un procedimiento para el tratamiento de eflorescencias en el sentido de la invención como tintura, especialmente como disolución, suspensión, dispersión o en forma semisólida (Ejemplo 9), que comprende

5

- mayor o igual que 1% en peso, preferiblemente hasta menor o igual que 50% en peso, preferiblemente mayor o igual que 3% en peso, mayor o igual que 5% en peso, mayor o igual que 7% en peso, referido al contenido total de la tintura (T = 100% en peso), de al menos un extracto vegetal seleccionado de *Bid. alba*, *Bid. pilosa*, y al menos un extracto vegetal adicional seleccionado de *Sta. jamaicensis*, *Sta. cayennensis*, *Sta. indica* y/o *Bur. simaruba*, *Bur. microphylla*, *Bur. glabrifolia*.

10

- al menos un acidificante seleccionado de ácido acético, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido adípico, ácido tartárico, ácido mandélico y/o ácido málico,

15

- mayor o igual que 1% en peso, preferiblemente mayor o igual que 3% en peso, mayor o igual que 5% en peso, mayor o igual que 7% en peso, mayor o igual que 10% en peso, hasta respectivamente menor o igual que 70% en peso, de un d) extracto de *Aloe*, referido al contenido total de la tintura (T = 100% en peso), y

- al menos un excipiente,

en la que la tintura presenta un valor de pH mayor o igual que 3 hasta menor o igual que 9 y la tintura es una mezcla acuosa/etanólica, especialmente una disolución o dispersión, con una concentración de etanol mayor o igual que 70%, referido a 100 mL de volumen total de la tintura (hasta 100%). La tintura previamente descrita contiene preferiblemente mayor o igual que 3% en peso, mayor o igual que 5% en peso, preferiblemente mayor o igual que 7% en peso, de contenido total de al menos un extracto vegetal según la invención o combinación de a) y al menos otro extracto vegetal etanólico seleccionado de b) y/o c) y preferiblemente mayor o igual que 15% en peso de al menos de un d) extracto de *Aloe*, respectivamente referido al contenido total de la fitomezcla (hasta 100% en peso).

20

25

La tintura, disolución, suspensión, dispersión y formas semisólidas previamente descritas correspondientes presentan, en función de su indicación respectiva, valores de pH preferidos que ya se describieron detallados anteriormente en relación con el acidificante.

La "mezcla acuosa/etanólica" en el sentido de la invención comprende disoluciones y dispersiones que contienen componentes y partículas insolubles. La presencia de la mezcla acuosa/etanólica es dependiente del comportamiento de disolución de los componentes extraídos, de la etapa de separación y dependiente de la concentración de etanol.

30

También se prefiere la fitomezcla inmunológicamente activa según la invención que comprende al menos un extracto vegetal según la invención de a) y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) y/o c) y opcionalmente d), preferiblemente la composición que contiene la fitomezcla, para aplicación en la prevención o en un procedimiento para el tratamiento de eflorescencias en el sentido de la invención, en la que la formulación oral (véase el Ejemplo 8a-b y 9) se basa en una forma sólida, en la que

35

- la forma sólida comprende al menos un extracto vegetal seco, especialmente sin disolvente, seleccionado de *Bid. alba*, *Bid. pilosa*, y al menos un extracto vegetal adicional seleccionado de *Sta. jamaicensis*, *Sta. cayennensis*, *Sta. indica*, *Bur. simaruba* y/o una especie de *Aloe*,

40

- el al menos un extracto vegetal está contenido con un contenido mayor o igual que 1% en peso, preferiblemente mayor o igual que 3% en peso, mayor o igual que 5% en peso, mayor o igual que 7% en peso referido al contenido total de la forma sólida (F = 100% en peso),

45

- la humedad residual asciende a menor o igual que 5% en peso, preferiblemente es menor o igual que 1% en peso y con especial preferencia menor o igual que 0,1% en peso, referido al contenido total del extracto vegetal seco (F = 100% en peso) y

- al menos está contenido un excipiente.

Las formulaciones tópicas especialmente preferidas son aquellas para extender, aplicar, masajear, pulverizar, añadir en gotas y/o disponer sobre la superficie de la piel afectada y así para la absorción de la fitomezcla inmunológicamente activa mediante la piel o la membrana mucosa, especialmente la mucosa nasal y/o bucal.

50

Las formas de administración oral especialmente preferidas de la fitomezcla según la invención que comprende al menos un extracto vegetal según la invención a) y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) y/o c) y opcionalmente d) comprenden formulaciones para disolver en una bebida y beber posteriormente, para tragar (por ejemplo, como comprimidos) y absorción por el tracto

gastrointestinal, para la absorción oral y descomposición en la cavidad bucal, o aplicación sobre la mucosa bucal y absorción por la mucosa bucal. Las formulaciones para absorción por el tracto gastrointestinal no contienen preferiblemente antraquinonas, ya que éstas pueden tener un efecto laxante. Las formulaciones según la invención para indicaciones en las que no se desea un efecto laxante no contienen preferiblemente extracto de Aloe o un extracto de Aloe sin antraquinona. Vale correspondientemente para las especies según la invención del género a) *Bidens*, b) *Stachytarpheta* y c) *Bursera*.

Los siguientes ejemplos explican la invención más detalladamente y solo representan formas de realización seleccionadas sin limitarla. Para esto se utilizaron especies individuales según la invención como representantes del género respectivo a) *Bidens*, b) *Stachytarpheta* y c) *Bursera* y para las especies descritas como preferidas del género respectivo.

Ejemplos

Ejemplo 1: Origen del material vegetal usado

Las plantas *Bur. simaruba*, *Sta. jamaicensis*, *Bid. alba* y *Stem. maritima* dadas a conocer y reivindicadas en el marco de esta solicitud de patente se obtuvieron respectivamente de las Bahamas, isla "Long Island", como representantes según la invención del género a) *Bidens*, b) *Stachytarpheta*, c) *Bursera* y d) *Stemodia*. Para la recogida de las plantas aquí usadas y su exportación a Alemania para fines de investigación y experimentales, el gobierno de las Bahamas expidió certificados correspondientes ("Servicio de protección vegetal de las Bahamas" N° 2928 y N° 2929 y "Permiso para realizar investigación científica en las Bahamas"). Los experimentos descritos a continuación se realizaron en el marco de este permiso de investigación y autorización de exportación.

A: *Bidens alba* (*Bid. alba*) / B: *Stachytarpheta jamaicensis* (*Sta. jamaicensis*)

De plantas jóvenes de 1 a 3 años (A y B) se recogieron frescos respectivamente componentes aéreos vegetales que comprendían tallo, hojas, brotes y flores. Estos se secaron a 40 °C a 55 °C durante 6 a 20 horas y a continuación se almacenaron en un lugar fresco y seco. La duración del secado y la temperatura es variablemente libremente elegible según el conocimiento del experto.

C: *Bursera simaruba* (*Bur. simaruba*)

Hojas y ramas de un árbol de 5 a 20 años. Las hojas recogidas se secaron a 57 °C a 62 °C durante 8 a 20 horas y a continuación se almacenaron en un lugar fresco y seco.

D1: *Stemodia maritima* (*Stem. maritima*)

Hierba aérea de aproximadamente 1 año. La hierba recogida se secó a aproximadamente 40 °C durante 7 horas y a continuación se almacenó en un lugar fresco y seco.

D2: *Aloe vera*

Material de partida: 500 mL de un extracto en agua libre de antraquinona de *Aloe vera* (allcura Naturheilmittel GmbH, Reichenäcker 7, 97877 Wertheim). Se liofilizaron 20 mL del extracto en agua (Christ LMC-1, Delta 1-20 KD). Rendimiento: Peso seco 450 mg de polvo (aproximadamente 22,5 mg/mL).

Tabla 1b: Material vegetal

Planta	Material vegetal como polvo después de la trituración [g]	Peso seco del extracto en agua [g]	Peso seco del extracto en etanol [g]
A	31,5	0,931	1,464
B	38,7	0,7275	2,485
C	33,1	1,1212	5,8
D1	38,7	0,299	1,39
D2	./.	0,450	./.

Ejemplo 2: Trituración del material vegetal

Se preparó el material vegetal previamente descrito con los componentes vegetales descritos, se trituró y se pulverizó durante aproximadamente 2 minutos en una mezcladora comercial. A continuación, se procesó el polvo respectivo, por un parte, en un extracto acuoso y, por otra, en un extracto etanólico.

Ejemplo 3: Preparación de un extracto vegetal acuoso (estado de la técnica)

A *Bidens alba* - Extracto acuoso:

5 Se transfirió el polvo a un matraz de tres bocas con agua destilada (8,2 g polvo en 120 mL de agua destilada) y se agitó a 40 °C dos veces respectivamente durante 4 horas o en total 8 horas. Después de la posterior filtración del extracto, se obtuvo una disolución clara. La disolución clara se sometió durante 64 horas a liofilización (Christ LMC-1, Delta 1-20 KD). Rendimiento después de la liofilización: 0,931 g

B *Stachytarpheta jamaicensis* - Extracto acuoso:

Se procesaron 8,0 g del polvo de *Stachytarpheta jamaicensis* análogamente a *Bidens alba*. Rendimiento después de la liofilización: 0,7275 g

10 C *Bursera simaruba* - Extracto acuoso:

Se procesaron 8,2 g del polvo de *Bursera simaruba* análogamente a *Bidens alba*. Rendimiento después de la liofilización: 1,1212 g

D1 *Stemodia maritima* - Extracto acuoso:

15 Se procesaron 8,1 g del polvo de *Stemodia maritima* análogamente a *Bidens alba*. Rendimiento después de la liofilización: 0,299 g

Ejemplo 4: Preparación de un extracto vegetal etanólico (en el sentido de la invención)

A *Bidens alba* - Extracto en etanol:

20 Se cargó el polvo (8,0 g) en un manguito de extracción (Macherey & Nagel; MN 645; 23 x 100 mm) y se realizó la extracción con reflujo durante 8 horas usando una extracción en Soxhlet con 280 mL de etanol al 96% a temperatura ambiente. Se filtró la fase orgánica sobre lana de vidrio (empresa Migge N° 1408/3). A continuación, se evaporó hasta sequedad el extracto en etanol usando un evaporador rotatorio (Heidolph; temperatura del baño de agua 50 °C, 112 bares). Rendimiento: 1,464 g de peso seco

25 Se disolvió el peso seco en 15 mL de etanol para disolver los residuos secos adheridos al fondo del matraz redondo. A continuación, se dividió la disolución en recipientes de muestra para su almacenamiento a -20 °C y se secó mediante soplado en gas nitrógeno.

B *Stachytarpheta jamaicensis* - Extracto en etanol:

Se procesaron 8,0 g del polvo de *Stachytarpheta jamaicensis* análogamente a *Bidens alba*. Rendimiento: 2,485 g de peso seco

C *Bursera simaruba* - Extracto en etanol:

30 Se procesaron 8,2 g del polvo de *Bursera simaruba* análogamente a *Bidens alba*. Rendimiento: 5,8 g de peso seco

D1 *Stemodia maritima* - Extracto en etanol:

Se procesaron 6,7 g del polvo de *Stemodia maritima* análogamente a *Bidens alba*. Rendimiento: 1,39 g de peso seco

35 El contenido residual de etanol del extracto vegetal en etanol anterior ascendió a menos de 0,1%.

Ejemplo 5: Determinación de la citotoxicidad de los extractos preparados

Cultivo celular

40 Se mantuvieron células HaCaT (queratinocitos humanos espontáneamente transformados *in vitro* de piel histológicamente normal) de DSMZ (Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares) en medio Eagle modificado con Dulbecco (DMEM) con Glutamax (Invitrogen/Gibco, Karlsruhe, Alemania) con 10% de suero bovino fetal (Sigma Aldrich, Alemania), 100 U/mL de penicilina y 100 µg/mL de estreptomomicina y 1% de NEAA.

45 Las células se cultivaron a 37 °C, 5% de CO₂ y 95% de humedad del aire. Las células se subcultivaron mediante eliminación del medio, adición de 0,075% de disolución de EDTA en 1 x PBS (solución salina tamponada con fosfato) y a continuación se incubaron 10 min a 37 °C. Se retiró el EDTA y las células HaCaT se desprendieron del recipiente de cultivo mediante la adición de 0,25% de tripsina y 0,02% de EDTA durante 5 min a 37 °C. Luego se realizó la adición de medio fresco, centrifugación, aspiración del medio y

transferencia a un nuevo matraz (relación 1: 5 o 1:10). Todos los experimentos se realizaron con células en la fase de crecimiento logarítmica.

Preparación de muestras: Se disolvieron los extractos acuosos en agua (100 mg /mL de agua) y los extractos de etanol en sulfóxido de dimetilo, DMSO (200 mg/mL de DMSO).

5 Ensayo de MTT según Mosmann. 1983 (J. of Immunological Methods 65, 55-63)

10 Para determinar la citotoxicidad dependiente de la concentración, se transfirieron 2×10^4 células HaCat/pocillo de muestra de una placa de 96 pocillos y se incubaron durante 24 horas. La incubación de las células HaCat se realizó con 100 μ L de medio que contenía diferentes concentraciones del extracto vegetal respectivo (véase la Tabla 2) o una mezcla 1:1 de dos extractos vegetales (véase la Tabla 3). A continuación, se añadieron 0,5 mg/mL de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) y se incubaron durante 4 horas. Después de la disolución de los cristales de formazano formados por las células HaCat en 100 μ L de DMSO (agitando 10 minutos), se midió la absorción a 570 nm (mediante Tecan Safire II Reader, Tecan Crailsheim, Alemania). Como referencia se midió doxorubicina. Se determinó la vitalidad celular según la siguiente fórmula:

$$15 \quad \text{Vitalidad [\%]} = \frac{[(\text{DO Muestra de células HaCat tratadas}) - (\text{DO Muestra Medio de control})]}{[(\text{DO Células HaCat sin tratar}) - (\text{DO Medio de control})]} * 100$$

Análisis estadísticos

20 Se realizó una determinación por triplicado ($n=3$) con repetición triple y los resultados se especifican como valores medios \pm desviación estándar. Se calcularon los valores de CI_{50} mediante la curva de dosis-efecto que se creó usando una curva de regresión logística con 4 parámetros con el software GraphPad Prism® 5.01 o SigmaPlot® 11.0. No se representan aquí las curvas individuales. En las Tablas 2 y 3 se resumen los valores medios de CI_{50} con las desviaciones estándar.

Resultados

25 Ninguno de los extractos vegetales los acuosos *Bid. alba* (A-W), *Sta. jamaicensis* (B-W), *Bur. simaruba* (C-W), *Stem. maritima* y *Aloe vera* presenta citotoxicidad, en comparación con doxorubicina como compuesto citotóxico de referencia (véase la Tabla 2).

Los extractos vegetales etanólicos de *Bid. alba* y *Bur. simaruba* no presentan citotoxicidad, en comparación con doxorubicina como compuesto citotóxico de referencia. Los extractos etanólicos de *Sta. jamaicensis* y *Stem. maritima* presentan una baja citotoxicidad.

30 De las combinaciones, solo aquellas con extractos vegetales de valores de CI_{50} algo mayores se analizaron nuevamente para citotoxicidad (véase la Tabla 3).

Ejemplo 6: Determinación de la actividad antiinflamatoria

35 Se determinó espectrofotométricamente la inhibición de la 5-lipoxigenasa (5-LOX) por los extractos individuales y sus combinaciones (véanse las Tablas 2 y 3) (Baylac & Racine 2003). Para esto, se mezclaron 970 μ L de tampón fosfato (21,2 g de K_3PO_4 en 1 L de H_2O), pH 9,0 con 10 μ L de 1 mg/mL de 5-LOX concentrado (polvo liofilizado, Fluka) y 20 μ L de concentraciones diferentes (0,48 μ g/mL hasta 250 μ g/mL) de extractos vegetales individuales y se mezclaron las combinaciones (mezcla 1:1). La mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción enzimática se inició mediante la adición de 20 μ L de una disolución 5 mM de linoleato de sodio (Sigma Aldrich). La cinética de reacción se determinó a 234 nm cada 5 segundos durante 1 minuto mediante un espectrofotómetro WPA Biowave II. Como control positivo de un inhibidor selectivo de 5-LOX se utilizó ácido nordihidroguaiarético (NDGA).

40 Se determinó respectivamente la velocidad inicial de reacción a partir de la pendiente de la parte lineal de la curva. Se calculó la inhibición de la actividad enzimática a partir de experimentos triples. Se determinó el porcentaje de la actividad inicial según la siguiente fórmula:

$$[\%] \text{ de actividad inicial} = (IA_{\text{Control}} - IA_{\text{Muestra}}) / IA_{\text{Control}} \times 100$$

45 en la que Muestra se corresponde a un extracto vegetal individual o una combinación de al menos dos extractos vegetales y Control es igual a NDGA.

50 Se representó gráficamente (eje Y) el porcentaje [%] de actividad inicial en función de la concentración del extracto vegetal respectivo o de la combinación (mezcla 1:1) para determinar el valor CI_{50} como la concentración a la que se inhibe la actividad enzimática al 50% por el extracto vegetal respectivo o la combinación.

Resultados

A partir de la Tabla 2 es evidente que el extracto etanólico de *Bur. simaruba* (C-E) presenta una inhibición significativa de la 5-lipoxigenasa. Por tanto, un extracto vegetal en etanol de *Bur. simaruba* (C-E con $CI_{50} = 132 \pm 13 \mu\text{g/mL}$) presenta una actividad antiinflamatoria demostrablemente significativa. Vale correspondientemente para el extracto individual etanólico respectivo de *Sta. jamaicensis* (B-E con $CI_{50} = 84 \pm 10 \mu\text{g/mL}$) y *Bid. alba* (A-E con $CI_{50} = 139 \pm 7 \mu\text{g/mL}$).

A partir de la Tabla 3 es evidente que las combinaciones de los extractos respectivos presentan una elevada inhibición de la 5-lipoxigenasa. Estos experimentos demuestran una eficacia antiinflamatoria significativa para *Bid. alba*, *Sta. jamaicensis* y *Bur. simaruba* como representantes del género a) *Bidens*, b) *Stachytarpheta* y c) *Bursera*, respectivamente. Esta eficacia se puede atribuir, en las especies previamente mencionadas, a los compuestos contenidos y extraídos mediante el procedimiento según la invención, que comprenden verbascósidos, flavonoides, iridoides, ipolamiidas, fulvoipolamiidas, lactonas sesquiterpénicas y/o proazulenos.

Tabla 2: Extractos individuales (no según la invención)

Extracto	Planta	Citotoxicidad CI_{50} [$\mu\text{g/mL}$]	Inhibición de 5-Lox CI_{50} [$\mu\text{g/mL}$]
A-W	<i>Bid. alba</i>	>3000	>1000
A-E	<i>Bid. alba</i>	527 ± 68	139 ± 7
B-W	<i>Sta. jamaicensis</i>	1023 ± 153	>1000
B-E	<i>Sta. jamaicensis</i>	546 ± 66	84 ± 10
C-W	<i>Bur. simaruba</i>	4670 ± 400	>1000
C-E	<i>Bur. simaruba</i>	1800 ± 670	132 ± 13
D1-W	<i>Stem. maritima</i>	1399 ± 321	>1000
D1-E	<i>Stem. maritima</i>	127 ± 5	>1000
D2	<i>Aloe vera</i>	3360 ± 860	>1000
Doxorrubicina		$8,6 \pm 2,03$./.
NDGA		./.	$0,53 \pm 0,09$

W = Extracto acuoso; E = Extracto en etanol, A, B, C, D1 y D2 corresponden a la nomenclatura del Ejemplo 1

Tabla 3: Combinaciones de extractos Mezcla 1:1 (según la invención: A+B, o A+C)

Combinación de extractos Mezcla 1:1	CI_{50} de citotoxicidad [$\mu\text{g/mL}$]	Inhibición de 5-Lox CI_{50} [$\mu\text{g/mL}$]
A-E / B-E	n.d.	$52 \pm 1,3$
A-E / C-E	n.d.	78 ± 6
B-E / C-E	n.d.	57 ± 8
A-E / D1-E	101 ± 15	$98 \pm 7,5$
B-E / D1-E	$117 \pm 8,7$	$94 \pm 4,5$
C-E / D1-E	144 ± 16	99 ± 14
A-E / D2	n.d.	115 ± 15
B-E / D2	n.d.	73 ± 16
C-E / D2	2710 ± 290	161 ± 23
D1-E / D2	128 ± 13	130 ± 18
Doxorrubicina	$8,6 \pm 2,03$./.
NDGA	./.	$0,53 \pm 0,09$

W = Extracto acuoso; E = Extracto en etanol, A, B, C, D1 y D2 corresponden a la nomenclatura del Ejemplo 1

Ejemplo 7: Determinación de la eficacia antimicrobiana

Se analizaron la eficacia antibacteriana de los extractos vegetales respectivos como extracto individual y como combinación de dos extractos individuales contra los siguientes gérmenes de prueba:

Bacterias Gram-positivas

- 5 - *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina MRSA NCTC 10442 (MRSA NCTC 10442)
- *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (*S. aureus* ATCC 25923)
- *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990 (*S. epid.* ATCC 14990)

Bacterias Gram-negativas

- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (*P. aerug.* ATCC 27853) y
- 10 - *Acinetobacter baumannii* ATCC BAA747 (ATCC BAA747)

Preparación de cultivos

15 Se cultivaron previamente las bacterias en medio Columbia con 5% de sangre de oveja a 37 °C durante 24 horas. Se suspendieron de una a dos colonias en solución salina (0,9% de NaCl) y se ajustaron a una turbidez de 0,5 de patrón de McFarland, que corresponde a 1×10^8 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL). A continuación, se diluyó a 1×10^6 UFC/mL.

Determinación de la concentración mínima inhibidora (CMI) y de la concentración mínima bactericida (CMB)

20 Se determinó la CMI mediante el procedimiento de dilución en micro-caldo según NCCLS (2006). Para esto, se diluyeron los extractos acuosos en agua (p/v) y los extractos etanólicos según la invención en DMSO al 5% (p/v) con respectivamente 80 mg/mL y se suspendieron *Bur. simaruba*, así como *Aloe vera*, con 160 mg/mL. Se transfirieron extractos y las combinaciones (mezcla 1:1) de dos extractos vegetales respectivamente a un pocillo de muestra de una placa de 96 pocillos. Se ajustaron los extractos individuales a concentraciones de 4 mg/mL hasta 8 mg/mL y 0,03 mg/mL y las combinaciones a 2:2 mg/mL hasta 0,3:0,3 mg/mL. A continuación, se añadieron respectivamente las suspensiones bacterianas con aproximadamente 5×10^5 UFC/mL en medio Müller Hinton (Fluka). Se incubaron las placas de 96 pocillos correspondientemente ajustadas durante 24 horas a 37 °C.

25 Se determinó la CMI respectivamente mediante la turbidez a 600 nm. Para determinar la CMB, se extendieron 3 µL de la suspensión del pocillo de muestra respectivo sobre un medio nutritivo completo y se incubaron a 37 °C durante 24 horas. Se determinó la CMB como la concentración más baja del extracto respectivo que destruyó completamente los microorganismos.

30 Todos los experimentos se realizaron como determinación triple (Tablas 4 a 5). Como controles positivos para el efecto antimicrobiano se utilizaron paralelamente los antibióticos vancomicina (abreviadamente: Van) y estreptomycinina (abreviadamente: Strep) a cada enfoque experimental (Tabla 5c). Como controles negativos para un efecto inhibidor por el disolvente usado se realizó respectivamente uno de los gérmenes de prueba mencionados con el disolvente respectivo (agua, DMSO). En comparación con el control de crecimiento sin adición alguna, no se observó ninguna influencia negativa sobre el crecimiento en ninguno de los controles negativos. Un control de esterilidad confirmó la esterilidad de los medios usados (datos no mostrados). La composición de los controles se resume en la Tabla 5d.

Resultados

40 La Tabla 4a resume la actividad antimicrobiana de los extractos vegetales individuales acuosos. De la Tabla 4a se deduce una eficacia antibacteriana para *Sta. jamaicensis* (B-W) y *Bid. alba* (A-W). *Stem. maritima* (D1-W) presenta una mayor eficacia antibacteriana en comparación con B-W y A-W.

Las siguientes combinaciones (mezcla 1:1) de los extractos acuosos mostraron todas la misma eficacia contra bacterias Gram-positivas con CMI $\geq 2/2$ y CMB $\geq 2/2$: A-W / B-W, A-W / C-W, B-W / C-W, C-W / D1-W, B-W / D1-W, A-W / D1-W, A-W / D2, B-W / D2, C-W / D2, D1-W / D2

45 La Tabla 5a resume la actividad antimicrobiana de los extractos individuales etanólicos y la Tabla 5b las combinaciones según la invención (A+B, o A+C) de los extractos vegetales etanólicos. Los experimentos demuestran claramente una eficacia antibacteriana de *Sta. jamaicensis* y *Bid. alba*, así como de *Stem. maritima*. Las especies previamente mencionadas presentan especialmente una eficacia significativa contra bacterias Gram-positivas y especialmente contra MRSA.

Tabla 4: Actividad antimicrobiana de extractos vegetales individuales acuosos

Germen de prueba	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
	C-W		B-W		A-W		D1-W		D2		Van		Strep	
MRSA NCTC 10442	>8	>8	4	>4	>4	>4	2	4	8	>8	1	2	./.	n.d.
S. aureus ATCC 25923	>8	>8	4	>4	>4	>4	2	4	4	>8	0,5	0,5	2	8
S. epid. ATCC 14990	>8	>8	4	>4	>4	>4	2	4	8	>8	1	2	1	8
P. aerug. ATCC 27853	>8	>8	>4	>4	>4	>4	>4	>4	>8	>8	./.	n.d.	4	8
ATCC BAA747	>8	>8	>4	>4	>4	>4	>4	>4	8	>8	64	128	2	4

Tabla 5a: Actividad antimicrobiana de extractos vegetales individuales etanólicos

Germen de prueba	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
	C-E		B-E		A-E		D1-E		D2		Van		Strep	
MRSA NCTC 10442	>8	>8	2	4	4	>4	0,5	1	8	>8	1	2	./.	n.d.
S. aureus ATCC 25923	>8	>8	1	4	2	4	0,5	1	4	>8	0,5	0,5	2	8
S. epid. ATCC 14990	>8	>8	1	2	1	2	0,5	1	8	>8	1	2	1	8
P. aerug. ATCC 27853	>8	>8	>4	>4	>4	>4	>4	>4	>8	>8	./.	n.d.	4	8
ATCC BAA747	8	>8	4	>4	4	>4	2	4	8	>8	64	128	2	4

Tabla 5b: Antimicrobiana actividad de combinaciones de extractos vegetales etanólicos (mezcla 1:1)

Germen de prueba	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
	A-E / B-E		A-E / C-E		B-E / C-E		C-E / D1-E		B-E / D1-E		A-E / D1-E	
MRSA NCTC 10442	2/2	>2/2	>2/2	>2/2	2/2	>2/2	1/1	2/2	0,5/0,5	1/1	1/1	2/2
S. aureus ATCC 25923	1/1	>2/2	2/2	>2/2	1/1	>2/2	0,5/0,5	1/1	0,5/0,5	1/1	1/1	2/2
S. epid. ATCC 14990	1/1	2/2	1/1	>2/2	1/1	2/2	1/1	2/2	0,5/0,5	1/1	1/1	2/2

Tabla 5c: Controles positivos (efecto antimicrob.)

Germen de prueba	CMI	CMB	CMI	CMB
	Van µg/mL		Strep µg/mL	
MRSA NCTC 10442	1	2	./.	n.d.
S. aureus ATCC 25923	0,5	0,5	2	8
S. epid. ATCC 14990	1	2	1	8
P. aerug. ATCC 27853	./.	n.d.	4	8
ATCC BAA747	64	128	2	4

Tabla 5d: Composición de los controles

Controles de crecimiento	Medio + germen de prueba sin extracto / sin antibiótico
Control negativo	Medio + germen de prueba + disolvente (agua/DMSO) sin extracto / sin antibiótico
Control de esterilidad	Medio sin adiciones adicionales
Control positivo	Medio + germen de prueba + disolvente (agua/DMSO) + antibiótico (véase la Tabla 5c)

Ejemplo 8a: Formulaciones de ejemplo

Excipiente	Aplicación										Función técnica											
	Trituración homeopática	Té	Comprimidos y pelias con y sin recubrimiento de película	Cápsulas de gelatina dura	Cápsulas de gelatina blanda	Disolución	Suspensión	Preparación semisólida	Polvo	Carga	Accelerador de la disgregación, disgregante	Deslizante, lubricante, agente de desmoldeo, regulador de flujo	Disolvente, acelerador de la disolución	Emulsionante, agente solubilizante, solubilizante, agente humectante, agente antiespumante	Agente formador de sales, tampón	Agente formador de gel, agente espesante, agente formador de película, aglutinante	Sorbente (humectante o desecante, respectivamente)	Edulcorante	Colorante	Plastificante	Base, por ejemplo, para polvo, formador de matriz	Estabilizante
1,2-Propilenglicol			1	1	1															1		
Citrato de acetiltributilo			1	1	1															1		
Agar agar						1									1							
4-Hidroxibenzoato de alquilo			1	1	1	1	1															1
Compuestos de ácidos grasos de aluminio			1	1	1				1								1					
Óxido/hidróxido de aluminio			1	1	1				1													1
Goma arábica						1			1						1							
Aceites esenciales	1	1	1	1	1	1	1	1	1											1		
Bentonita							1	1							1							
Carbonato cálcico			1	1						1					1							
Hidrogenofosfato de calcio	1		1	1				1	1	1					1							
Carboximetilcelulosa sódica			1	1	1	1	1	1			1				1							
Carotina			1	1	1														1			
Celulosa			1		1		1			1							1					1
Acetato-ftalato de celulosa			1		1										1							
Alcohol cetílico								1					1									
Alcohol cetilestearílico								1					1									
Ácido cítrico			1			1	1							1								
Dextrosa			1			1	1			1								1				
Ftalato de dibutilo/dietilo			1	1	1															1		
Dimetilpolisiloxano							1	1				1										
Óxido de hierro			1	1	1														1			

Excipiente	Aplicación											Función técnica										
	Trituración homeopática	Té	Comprimidos y pelias con y sin recubrimiento de película	Cápsulas de gelatina dura	Cápsulas de gelatina blanda	Disolución	Suspensión	Preparación semisólida	Pollo	Carga	Acelerador de la disgregación, disgregante	Deslizante, lubricante, agente de desmoldeo, regulador de flujo	Disolvente, acelerador de la disolución	Emulsionante, agente solubilizante, solubilizante, agente humectante, agente antiespumante	Agente formador de sales, tampón	Agente formador de gel, agente espesante, agente formador de película, aglutinante	Sorbente (humectante o desecante, respectivamente)	Edulcorante	Colorante	Plastificante	Base, por ejemplo, para polvo, formador de matriz	Estabilizante
Alcohol etílico	1		1	1	1	1	1					1										
Etilcelulosa			1		1											1						1
Gelatina				1	1											1						1
Triacetato de glicerol			1	1	1															1		
Glicina						1				1					1							
Glicerol	1		1	1	1	1	1					1					1			1		
Monoestearato de glicerol			1					1					1									
Dióxido de silicona altamente disperso	1		1	1			1	1	1		1					1	1					1
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)			1	1	1	1	1	1								1						1
Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa			1		1											1						1
Alcohol isopropílico	1		1	1	1	1	1					1										
Miristato de isopropilo												1										
Lactosa	1		1																			
Lecitina						1		1					1									
Monolaurato, monoestearato, monooleato de Macrogol 1000-glicerol								1					1									
Tricinoleato de Macrogol 1500-glicerol								1					1									
Hidroxiestearato de Macrogol-glicerol								1					1									
Estearato de Macrogol 400								1					1									
Estearato de magnesio			1	1												1						

Excipiente	Aplicación											Función técnica										
	Trituración homeopática	Té	Comprimidos y pelias con y sin recubrimiento de película	Cápsulas de gelatina dura	Cápsulas de gelatina blanda	Disolución	Suspensión	Preparación semisólida	Polvo	Carga	Accelerador de la disgregación, disgregante	Deslizante, lubricante, agente de desmoldeo, regulador de flujo	Disolvente, acelerador de la disolución	Emulsionante, agente solubilizante, solubilizante, agente humectante, agente antiespumante	Agente formador de sales, tampón	Agente formador de gel, agente espesante, agente formador de película, aglutinante	Sorbente (humectante o desecante, respectivamente)	Edulcorante	Colorante	Plastificante	Base, por ejemplo, para polvo, formador de matriz	Estabilizante
Maltodextrina	1	1				1				1												1
Manitol			1			1	1			1							1	1				
Metilcelulosa			1			1	1								1							
Cetilesteáril sulfato de sodio			1		1	1	1	1					1									
Diocilsulfosuccinato de sodio (también sales de K, Ca)						1	1						1									
Dodecilsulfato de sodio			1		1	1	1	1					1									
Hidrogenocarbonato de sodio			1	1		1				1				1								
Oleato de oleílo								1				1										
Pectina						1	1	1							1							
Poloxámero			1			1	1	1					1									
Ácido poliacrílico						1	1								1							1
Poli(etilenglicol)			1	1	1	1	1	1			1	1			1				1	1		
Poli(óxido de etileno)			1	1	1	1	1	1			1	1			1						1	
Polimetacrilato			1	1	1										1						1	
Polioxil 23 lauril éter, 20 cetosteáril éter, 10 oleil éter								1					1									
Polioxil 40 estearato, 50 estearato								1					1									
Polisorbato de 20, 60, 80, 40							1	1					1									
Copolímeros de poli(acetato de vinilo)			1	1	1										1							
Poli(alcohol vinílico)			1	1	1	1	1								1						1	
Polivinilpirrolidona			1	1	1	1	1			1					1						1	
Riboflavina			1	1	1	1	1											1				

Excipiente	Aplicación											Función técnica											
	Trituración homeopática	Té	Comprimidos y pelias con y sin recubrimiento de película	Cápsulas de gelatina dura	Cápsulas de gelatina blanda	Disolución	Suspensión	Preparación semisólida	Pollo	Carga	Accelerador de la disgregación, disgregante	Deslizante, lubricante, agente de desmoldeo, regulador de flujo	Disolvente, acelerador de la disolución	Emulsionante, agente solubilizante, solubilizante, agente humectante, agente antiespumante	Agente formador de sales, tampón	Agente formador de gel, agente espesante, agente formador de película, aglutinante	Sorbente (humectante o desecante, respectivamente)	Edulcorante	Colorante	Plastificante	Base, por ejemplo, para polvo, formador de matriz	Estabilizante	
Aceite de ricino			1	1	1																		
Sucrosa			1						1							1		1					
Monooleato, palmitato, estearato, trioleato, triestearato, laurato de sorbitano								1					1										
Sorbitol			1		1												1	1		1			
Almidón			1						1	1	1					1						1	
Almidones, arroz, maíz, patata, trigo			1	1					1	1													
Ácido esteárico			1	1				1				1	1										
Alcohol estearílico								1					1										
Talco			1	1					1			1										1	
Dióxido de titanio			1	1					1	1									1				
Tragacanto			1			1	1								1								
Triacetina			1	1	1							1								1			
Trietanolamina						1								1									
Citrato de trietilo			1	1	1															1			
Trometamol						1								1									
Vaselina								1														1	
Ácido tartárico			1			1	1							1									
Urea														1	1	1							
Ceramidas													1										
Ácido hialurónico															1								

Por ejemplo, los excipientes etilcelulosa y metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa

y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa presentan propiedades retardantes.

Ejemplo 8b Formulaciones

Formulación básica: Crema hidratante

100 g de crema básica DAC contienen:

- 5 4,0 g de monoestearato de glicerol 60
- 6,0 g de alcohol cetílico
- 7,5 g de triglicéridos de cadena media (aceite neutro, Miglyol 812)
- 25,5 g de vaselina blanca
- 7,0 g de monoestearato de Macrogol-20-glicerol

- 10 10,0 g de propilenglicol
- 40,0 g de agua purificada

2. Formulación: Crema hidratante con B-E, A-E y D2

40 a 97 g de la formulación básica

- 1 - 10 g de *Stachytarpheta jamaicensis* (B-E)
- 15 1 - 10 g de *Bidens alba* (A-E)
- 1 - 40 g de *Aloe vera* (D2)

(peso total 100 g = 100% en peso, respectivamente referido al peso seco)

3. Formulación: Crema hidratante con A-E, B-E, C-E y D2

30 a 96 g de la formulación básica

- 20 1 - 10 g de *Bursera simaruba* (C-E)
- 1 - 10 g de *Stachytarpheta jamaicensis* (B-E)
- 1 - 10 g de *Bidens alba* (A-E)
- 1 - 40 g de *Aloe vera* (D2)

(peso total 100 g = 100% en peso, respectivamente referido al peso seco)

- 25 Tintura básica D2a (Total: 100% en peso referido al peso seco): Se mezclaron homogéneamente 70% en peso de un extracto de *Aloe* (D2) en 100 mL de etanol al 90%

Tintura básica D2b (Total: 100% en peso referido al peso seco): Se mezclaron homogéneamente 30% en peso de un extracto de *Aloe* (D2) en 100 mL de etanol al 90%

4. Tinturas inmunológicamente activas con A-E, B-E, C-E y D2

- 30 Se mezclaron respectivamente 100 mL de la tintura básica D2a o D2b con:

Tabla 6

Extracto vegetal	Mezcla									
	44 (1:1:1)	45 (1:1)	46 (1:1)	47 (1:1)	48 (1:1:1)	49 (1:1:1)	50 (1:1:1)	51 (1:1:3)		53 (1:3:1)
<i>Bid. alba</i> (A-E)	1	1,5	1,5	2,5	2	5	7	0,5		0,5/5
Sta. jamaicen. (B-E)	1	0	1,5	0	2	5	7	0,5		1,5/15
<i>Bur. simaruba</i> (C-E)	1	1,5	0	2,5	2	5	7	1,5		0,5/5

Los datos de% en peso en la Tabla 6 se refieren al peso seco de los extractos, que se obtienen según el Ejemplo 3 o 4, preferiblemente según el Ejemplo 4. El valor de pH de las tinturas 44 a 53 previamente mencionadas se ajustó en función de la indicación deseada de la piel:

- 5 a) tintura para la piel: pH 4,5 a 5,5
- b) tintura para la mucosa bucal: pH 6,7 a 7,2
- c) tintura para el ojo: pH 7,0 a 7,5
- d) tintura para la mucosa nasal: pH 5,5 a 6,5
- e) tintura para los oídos: pH 5,5 a 6,1

10 Las mezclas previamente mencionadas y las relaciones de% en peso (Tabla 6) pueden variar en función de la indicación. Si se desea, por ejemplo, un efecto fuertemente antimicrobiano, por ejemplo, en el caso de infección bacteriana de la piel (de la mucosa) o en la boca (encía), es ventajoso según la invención combinar los extractos (o extractos secos) con los efectos antimicrobianos más fuertes (Tabla 5a/5b) o solo usar un extracto, por ejemplo, A-E (por ejemplo, mezcla 53). Por el contrario, en caso de inflamaciones fuertes, por ejemplo, ojo u oído, puede ser ventajoso según la invención elevar el contenido especialmente de los extractos antiinflamatoriamente eficaces, por ejemplo, A-E y/o C-E (Tabla 2 y 3). Aquí sería factible, por ejemplo, la mezcla 45 o la mezcla 45 con mayores proporciones en% en peso de respectivamente 5-20% en peso del extracto seco respectivo. En el caso de indicación antimicrobiana y antiinflamatoria al mismo tiempo, es función del fin de la terapia seleccionar la combinación adecuada según de la invención.

20

Ejemplo 9: Aplicaciones a la piel

Paciente (f/m)	Síntoma Enfermedad	Fitomezcla	Dosificación	Aplicación	Evolución
4 (f) Estado de la técnica	Linfedema (derecho o izquierdo), brazo superior parcialmente, antebrazo aproximadamente 2 cm más de diámetro	B + C + menta (sabor)	5 tazas al día, fresco, fuerte, muy verde,	té, caliente, interno	5 a 6 horas en observación, después de 2 a 3 horas mejora sintomática Después de dos días: regresión, reducción de la tensión, ya no hay linfedema
2b (m)	Piel seca, prurito, marcas de rascado, eccema urticarial, izquierdo, sobre todo antebrazo, codo.	A+B+C+D2 (tintura básica D2a+44)	Consumo de aproximadamente 200 mg en 5 días máximo 50 mL, aproximadamente	Tintura aplicada aproximadamente 1-4 /día, 2 días → todavía x 3 días. Después aplicar la crema parcialmente ligeramente (piel seca).	Alivio en el mismo día. Después de 2 días solo quedan marcas de rascado (costras), pero piel seca. A partir del 5º día todavía minúsculos restos de marcas de rascado, pero piel seca.

Paciente (f/m)	Síntoma Enfermedad	Fitomezcla	Dosificación	Aplicación	Evolución
1d	Herpes labial, superficie de aproximadamente 6 x 4 mm, después de 3-4 horas ya gran inflamación, ampolla	A+B+C+D2 (tintura básica D2a+51)	En gotas 3-4 /día	Aplicar la tintura en gotas 3-4 /día sobre el herpes labial	Primero ya no hay expansión, luego rápida disminución de los síntomas y de la inflamación; desecación en el transcurso de 2 días; ya no hay inflamación; pequeñas costras, que se curaron mediante tratamiento de heridas húmedas con tintura y pomada de cinc después de algunos días ⇒ aciclovir (la pomada funcionó peor
1e	Papilomas verrucosos en 3 áreas, 5-12 mm de tamaño, retirados dermatológicamente por láser Erygenum; después de 2 días las 3 hinchadas; día 3: cambio de tirita y pulverización de desinfectante de la piel; día 4: aumento de la inflamación; formación de secreción purulenta	A+B+C+D2 (tintura básica D2a+51)	En gotas 1-2 /día	En gotas aproximadamente 1-2 /día, a partir del día 5 cubrir bien el área afectada con tintura	Día 5: Comienzo del tratamiento debido a inflamación y adherencia con la tirita, comienzo de secreción en el día 5; los dolores de la inflamación se calmaron rápidamente. En el día 2 de la aplicación primera formación de costra, apenas secreción; ocasionalmente ligero picor; día 3 de la aplicación: ninguna secreción más ⇒ rápida curación, rápida desaparición de la inflamación
18.1	4-5 picaduras de insecto inflamadas, 5-8 mm de tamaño; enrojecimiento oscuro, inflamación, picor, doloroso; parcialmente secreción y marcas de rascado	A+B+C+D2 (tintura básica D2a+51)	En gotas, varias veces /día	Las picaduras de insecto se humedecen varias veces al día con la tintura	El picor se calma rápidamente; en el transcurso de pocas horas hasta un día ya no hay inflamación; solo pequeñas áreas sin inflamación visible; completamente curado en el día 2 de la aplicación

Paciente (f/m)	Síntoma Enfermedad	Fitomezcla	Dosificación	Aplicación	Evolución
19 (f)	38 años con cáncer de mama, sin predisposición familiar; tendencia a mama inflamada; entre otros problemas de la piel, mama enrojecida, endurecida, dolorosa, inflamatoria	A+B+C+D2 (tintura básica D2a+51) en combinación con un té con <i>Bursera simaruba</i> (C)	2-3 /día como recubrimiento	Se impregnó un paño con la tintura; el paño se dispuso como recubrimiento sobre la mama con 30-60 min de tiempo de exposición	Condición diariamente mejorada, la inflamación y los dolores se calmaron rápidamente. Después de 1,5 años después de completar el tratamiento no hubo recurrencia de la inflamación de la mama, etc.; se extirpó el cáncer de mama (evolución desconocida)

REIVINDICACIONES

1. Fitomezcla inmunológicamente activa, que presenta una eficacia antimicrobiana contra una flora cutánea transitoria y una eficacia antiinflamatoria, en la que la fitomezcla comprende al menos un extracto vegetal etanólico seleccionado de
- 5 a) *Bidens alba* (*Bid. alba*), *Bidens pilosa* (*Bid. pilosa*) del género *Bidens* de la familia Asteraceae, y comprende al menos un extracto vegetal etanólico adicional, seleccionado de
- b) *Stachytarpheta jamaicensis* (*Sta. jamaicensis*), *Stachytarpheta cayennensis* (*Sta. cayennensis*), *Stachytarpheta indica* (*Sta. indica*) del género *Stachytarpheta* de la familia Verbenaceae y/o
- 10 c) *Bursera simaruba* (*Bur. simaruba*), *Bursera microphylla* (*Bur. microphylla*) y *Bursera glabrifolia* (*Bur. glabrifolia*) del género *Bursera* de la familia Burseraceae.
2. Fitomezcla según la reivindicación 1, caracterizada por que la flora cutánea transitoria comprende estafilococos, estreptococos, *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA), pseudomonados y/o acinetobacterias.
3. Fitomezcla según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que ésta comprende una eficacia antibacteriana a una concentración mayor o igual que 10 µg/mL hasta menor o igual que 10 mg/mL, medida como concentración mínima inhibidora (MHK/CMI) y/o como concentración mínima bactericida (MBK/CMB) de la mezcla de extractos respectiva.
- 15 4. Fitomezcla según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que ésta presenta una eficacia antiinflamatoria menor o igual que 200 ± 10 µg/mL, medida como CI₅₀ de la inhibición de 5-LOX de la mezcla de extractos respectiva.
- 20 5. Fitomezcla según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que ésta está presente en
- forma líquida que comprende disolución, dispersión, suspensión, emulsión, tintura, sirope, jarabe y té
 - forma sólida que comprende comprimido, polvo, polvo antimaculante, comprimido recubierto de azúcar, glóbulos, gránulo y liofilizado, cápsula o
- 25 - como mezcla que comprende cápsulas, aerosol, espray, emulsión, loción y crema.
6. Fitomezcla según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que la fitomezcla en forma líquida, dependiendo de la alternativa, presenta un pH tolerado por la piel mayor o igual que 3 hasta menor o igual que 9, un pH tolerado por la mucosa bucal mayor o igual que 6 hasta menor o igual que 8, un pH tolerado por la mucosa nasal mayor o igual que 5 hasta menor o igual que 7, o un pH tolerado por el ojo mayor o igual que 7 hasta menor o igual que 9.
- 30 7. Fitomezcla según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que la fitomezcla líquida está presente como tintura, que comprende
- mayor o igual que 1% en peso, referido al contenido total de la tintura (T = 100% en peso), de al menos un extracto vegetal etanólico seleccionado de a) *Bid. alba*, *Bid. pilosa*, y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de b) *Sta. jamaicensis*, *Sta. cayennensis*, *Sta. indica* y/o c) *Bur. simaruba*, *Bur. microphylla*, *Bur. glabrifolia*,
 - al menos un acidificante que comprende ácido acético, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido adípico, ácido tartárico, ácido mandélico y/o ácido málico,
- 35 - mayor o igual que 1% en peso de un extracto de *Aloe*, referido al contenido total de la tintura (T = 100% en peso),
- 40 en la que la tintura presenta un valor de pH mayor o igual que 3 hasta menor o igual que 9 y la tintura es una mezcla acuosa/etanólica con una concentración de etanol mayor o igual que 70%, referido a la composición total de la tintura.
8. Procedimiento para la preparación de una fitomezcla inmunológicamente activa según una de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende las etapas
- 45 - proporcionar al menos un componente vegetal de al menos una planta seleccionada de a) y al menos otra planta seleccionada de b) y/o c) respectivamente seleccionados de componentes vegetales aéreos y/o subterráneos,
- respectivamente al menos una etapa de extracción, en la que como disolvente se utiliza etanol acuoso con mayor o igual que 70% de etanol hasta menor o igual que 100% de etanol y
- 50

- obtener al menos un extracto vegetal etanólico de la planta respectiva
 - opcionalmente una etapa de procesamiento adicional que comprende secado, trituración, molienda mediante un molino, procesamiento en un mortero, dispersión y
 - mezclar al menos dos de los extractos vegetales etanólicos, en el que uno se selecciona de a) y el al menos segundo de b) y/o c) y
 - opcionalmente añadir un tercer extracto vegetal seleccionado de b), c) y/o d).
- 5
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que los al menos dos extractos vegetales se obtienen en forma líquida, en forma seca, o como mezcla de formas sólidas y líquidas.
10. Procedimiento según la reivindicación 8 o 9, en el que la forma líquida de los al menos dos extractos vegetales se obtiene mediante secado de los extractos etanólicos y la adición de un disolvente acuoso.
11. Fitomezcla inmunológicamente activa según una de las reivindicaciones 1 a 7 y/o preparada según una de las reivindicaciones 8 a 10 para uso como fármaco, producto médico, complemento alimenticio, cosmético y/o como aditivo inmunológicamente activo a uno de los productos previamente mencionados.
12. Fitomezcla inmunológicamente activa según una de las reivindicaciones 1 a 7 u 11, en la que la fitomezcla inmunológicamente activa está presente en forma acuosa para administración tópica y oral.
13. Composición farmacéutica o cosmética que comprende la fitomezcla inmunológicamente activa según una de las reivindicaciones 1 a 7, 11 o 12.
14. Fitomezcla inmunológicamente activa para aplicación en la prevención o el tratamiento de eflorescencias, que presenta una eficacia antimicrobiana contra una flora cutánea transitoria y una eficacia antiinflamatoria y en la que la fitomezcla contiene al menos un extracto vegetal etanólico, seleccionado de
- 20
- a) *Bid. alba*, *Bid. pilosa* de la familia Asteraceae, y comprende al menos un extracto vegetal etanólico adicional, seleccionado de
 - b) *Sta. jamaicensis*, *Sta. cayennensis*, *Sta. indica* de la familia Verbenaceae y/o
 - c) *Bur. simaruba*, *Bur. microphylla* y/o *Bur. glabrifolia* de la familia Burseraceae, y opcionalmente d) al menos un extracto adicional de una planta biológicamente activa adicional.
- 25
15. Fitomezcla para la aplicación según la reivindicación 14, caracterizada por que las eflorescencias comprenden eflorescencias cosméticas y patológicas, enfermedades de la piel asociadas con la flora cutánea transitoria, infecciones bacterianas y/o virales de la piel, furunculosis, micosis, reacciones inflamatorias de la piel, impétigo, formación de tumores benignos y malignos, dermatosis, eccema, prurito, psoriasis, acné, irritaciones de la piel, eritema, eflorescencias sintomáticas, quemaduras, quemaduras químicas, congelaciones, eflorescencias que ocurren por venenos, fármacos, drogas, alérgenos, radiación y como efecto secundario, irritaciones e inflamaciones de la piel causadas por mordeduras y picaduras de insectos y parásitos.
- 30
16. Fitomezcla para aplicación según la reivindicación 14 o 15, caracterizada por que la fitomezcla está presente como
- 35
- formulación oral que comprende i) formas sólidas, como comprimido, polvo, gránulo, comprimido efervescente, jarabe seco, comprimido recubierto de azúcar, glóbulos, cápsula y liofilizado, ii) formas líquidas, como suspensión, disolución, dispersión, tintura, concentrado, té, o iii) mezcla, como spray, aerosol o
 - formulación tópica que comprende i) formas sólidas, como polvo, sales de baño, polvos para baño de asiento, ii) formas líquidas, como suspensión, emulsión, disolución, dispersión, tintura, té o iii) mezcla, como spray, aerosol, lociones, formas semisólidas que comprenden pomadas, cremas y pastas.
- 40
17. Fitomezcla para aplicación según una de las reivindicaciones 14 a 16, caracterizada por que la fitomezcla está presente como tintura, que comprende
- 45
- mayor o igual que 1% en peso, referido al contenido total (T = 100% en peso) de la tintura, al menos un extracto vegetal etanólico seleccionado de *Bid. alba*, *Bid. pilosa* y al menos un extracto vegetal etanólico adicional seleccionado de *Sta. jamaicensis*, *Sta. cayennensis*, *Sta. indica* y/o *Bur. simaruba*,
 - al menos un acidificante seleccionado de ácido acético, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido adípico, ácido tartárico, ácido mandélico y/o ácido málico,
 - mayor o igual que 1% en peso de un extracto de *Aloe*, referido al contenido total de la tintura (T = 100%
- 50

en peso), y

- al menos un excipiente,

5 en la que la tintura presenta un valor de pH mayor o igual que 3 hasta menor o igual que 9 y la tintura es una mezcla acuosa/etanólica, con una concentración de etanol mayor o igual que 70%, referido a la composición total de la tintura.

18. Fitomezcla para aplicación según una de las reivindicaciones 14 a 17, caracterizada por que la formulación oral está basada en una forma sólida, en la que

10 - la forma sólida comprende al menos un extracto vegetal etanólico secado, seleccionado de *Bid. alba*, *Bid. pilosa* y al menos un extracto vegetal etanólico secado adicional seleccionado de *Sta. jamaicensis*, *Sta. cayennensis*, *Sta. indica* y/o *Bur. simaruba* y opcionalmente *Aloe*,

- está contenido el al menos un extracto vegetal con un contenido mayor o igual que 1% en peso, referido al contenido total de la forma sólida (F = 100% en peso),

- la humedad residual asciende a menor o igual que 5% en peso, referido al contenido total del extracto vegetal seco (F = 100% en peso) y

15 - está contenido al menos un excipiente.