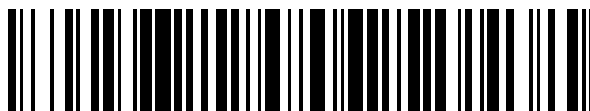


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 783 854**

51 Int. Cl.:

A61K 36/815 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61K 36/287 (2006.01)
A61K 36/45 (2006.01)
A61K 36/63 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.10.2016** **PCT/EP2016/075257**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.04.2017** **WO17068057**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2016** **E 16794948 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020** **EP 3364991**

54 Título: **Composición que comprende una mezcla de moléculas extraídas de Chrysanthellum indicum, Cynara scolymus y Lycium barbarum y utilización para actuar sobre el metabolismo de carbohidratos y/o grasas**

30 Prioridad:
20.10.2015 FR 1559965

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.09.2020

73 Titular/es:
VALBIOTIS (50.0%)
Rue Paul Vatine ZI des quatre Chevaliers,
Bâtiment F
17180 Perigny, FR y
UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE (50.0%)

72 Inventor/es:
PELTIER, SÉBASTIEN;
CHAVANELLE, VIVIEN y
SIRVENT, PASCAL

74 Agente/Representante:
CURELL SUÑOL, S.L.P.

Observaciones:

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

ES 2 783 854 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

Composición que comprende una mezcla de moléculas extraídas de *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum* y utilización para actuar sobre el metabolismo de carbohidratos y/o grasas

La presente invención se refiere a la prevención y al tratamiento de trastornos del metabolismo de grasas y/o carbohidratos en seres humanos o animales.

Las concentraciones séricas de colesterol total y colesterol-LDL son superiores a los valores recomendados en muchas personas de los países desarrollados y en zonas urbanas. Lo anterior se debe en parte a malos hábitos de estilo de vida, en particular hábitos de dieta. Sin embargo, los estudios epidemiológicos han demostrado claramente que una elevación de la concentración plasmática del colesterol-LDL incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular. La reducción de los niveles plasmáticos de colesterol-LDL (a través de cambios en la dieta o la utilización de agentes terapéuticos) generalmente causa una reducción de los episodios cardiovasculares, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria (Wilson P.W. et al., Am. J. Cardiol. 59:91G-94G, 1987). En metaanálisis recientes, se ha calculado que el riesgo cardiovascular disminuye 20% por cada reducción de 1mmol/l de colesterol-LDL, con independencia de la molécula terapéutica utilizada (Robison J.G. et al., J. Am. Coll. Cardiol. 46:1855-1862, 2005; Baigent C et al., Lancet 366:1267-78, 2005).

Los datos obtenidos en diferentes países muestran que el primer objetivo terapéutico es establecer una correspondencia entre la intensidad de la caída del colesterol-LDL y el riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular. En primer lugar, cualquiera con un nivel elevado de colesterol-LDL debería realizar cambios en el estilo de vida; en individuos cumplidores, esta primera estrategia resulta generalmente efectiva. En segundo lugar, los sujetos con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular asimismo deberían someterse a un tratamiento medicinal. Los fármacos lipopénicos principales son:

- Estatinas: de nombre comercial simvastatina y genérico, de nombre comercial pravastatina y genérico, de nombre comercial fluvastatina y genérico, atorvastatina y rosuvastatina,
- Estatinas asociadas a dosis fijas: simvastatina + ezetimibe, pravastatina + ácido acetilsalicílico, atorvastatina + amlodipina;
- Fibratos: de nombre comercial fenofibrato y genérico, bezafibrato, gemfibrozilo, de nombre comercial ciprofibrato y genérico;
- Ácido nicotínico;
- Resinas de intercambio iónico: colestiramina;
- Inhibidores de la absorción del colesterol: ezetimibe;
- Ácidos grasos poliinsaturados omega-3;
- Otros: tiadenol.

Dichos fármacos hipolipidémicos resultan eficaces al nivel cardiovascular, aunque resultan caros y, principalmente, todos presentan efectos secundarios importantes, provocando un menor cumplimiento o incluso un cese completo de la utilización por parte de los pacientes.

Las estatinas disponibles actualmente pueden causar, entre otros, miopatías con síntomas tales como mialgia, fatiga y rigidez y calambres musculares, causando paradójicamente que el paciente reduzca su nivel de actividad física. Además, el riesgo de miopatías resulta exacerbado por la administración simultánea de estatinas y fibratos (Denke M.A., J. Manag. Care Pharm. 9:17-9, 2003).

De esta manera, en el contexto de pacientes que presentan tanto una colesterolemia como trigliceridemia incrementadas, la asociación estatinas + fibratos podría resultar peligrosa. Sin embargo, resulta esencial reducir el nivel sanguíneo de triglicéridos, ya que un nivel elevado incrementa el riesgo de aterosclerosis (Brinton E.A., Cardiol. Clin. 33:309-323, 2015). Las estatinas pueden incrementar además el riesgo de otras patologías, tales como el cáncer de mama (de Lorgier M. et al., BMC Med.12:94, 2014).

Además, la resistencia a la insulina es uno de los mecanismos más importantes del desarrollo de muchas patologías, incluyendo el síndrome metabólico y la aterosclerosis (Samuel V.T. et al., Cell 148:852-71, 2012 + Kim B et al. Exp. Mol. Med. 47(3):e149, 2015).

Por lo tanto, existe una necesidad real de productos capaces de utilizarse tanto durante el establecimiento silencioso de patologías cardiometabólicas, caracterizada por una elevación de determinados factores de riesgo

(anormalidades de los lípidos, anormalidades de los carbohidratos, exceso de peso, inflamación, estrés oxidativo, hipertensión arterial) y con la inducción de estas patologías, aterosclerosis y diabetes de tipo 2 en particular.

Asimismo existe una necesidad urgente de productos capaces de ser utilizados como soluciones y medicamentos preventivos, con un mecanismo de acción "multidiana" con ventajas en términos de cumplimiento, tolerancia y eficacia. Dichos productos posibilitarían la reducción del riesgo global de enfermedades cardiometabólicas y la prevención y el tratamiento de dicho mal funcionamiento y/o sus consecuencias consideradas independientemente.

El objetivo de la invención es cumplir estas diferentes necesidades mediante la propuesta de composiciones capaces de actuar simultáneamente sobre varias malas funciones lipídicas, la glucosa sanguínea en ayuno y la sensibilidad a la insulina, y que de esta manera representan tanto un medio de prevención como un medio terapéutico ventajoso para evitar y tratar enfermedades cardiometabólicas y sus complicaciones.

Para satisfacer dicho objetivo, la invención se refiere a composiciones que comprenden por lo menos una mezcla de moléculas extraída de *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum*. Preferentemente, la composición según la invención comprende además piperina.

Los extractos de *Chrysanthellum indicum* y los extractos de *Cynara scolymus* ya han sido descritos y algunos han sido utilizados en productos nutricionales, aunque inesperadamente la combinación de *Chrysanthellum indicum* con *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum* conduce a resultados inesperados, tanto sobre el metabolismo de las grasas como sobre el metabolismo de los carbohidratos en seres humanos y animales, actuando estas plantas de manera sinérgica.

Ventajosamente, las composiciones según la invención actúan sobre la dislipemia (colesterol y triglicéridos), aunque asimismo sobre otros factores de riesgo cardiovascular, tales como el exceso de peso y la obesidad, y la tensión arterial. Asimismo evitan el establecimiento de hiperglucemia crónica y reducen la glucosa sanguínea en ayuno crónicamente, reducen la hemoglobina glucosilada, posibilitando la mejora de la tolerancia de los carbohidratos ingeridos y mejorando la sensibilidad a la insulina. Además, presentan pocos o ningún efecto secundario a partir de los observados con los tratamientos actuales y los tratamientos en desarrollo.

Por lo tanto, la invención se refiere además a la utilización de composiciones como productos nutricionales o productos sanitarios, en particular como medicamentos, en particular para prevenir y/o combatir trastornos del metabolismo de grasas y/o carbohidratos en seres humanos o animales.

A continuación, se describe en detalle la invención a partir de las figuras adjuntas, que muestran:

- figura 1: los resultados del efecto de una composición que comprende moléculas extraídas de *Chrysanthellum indicum* y *Cynara scolymus* sobre la sensibilidad a la insulina;
- figura 2: los resultados demuestran el efecto sinérgico proporcionado por una composición que comprende moléculas extraídas de *Chrysanthellum indicum* y *Cynara scolymus*, correspondiendo estos resultados a los resultados de la tabla 2 para el colesterol total (punto II);
- figura 3: los resultados demuestran el efecto sinérgico proporcionado por una composición que comprende moléculas extraídas de *Chrysanthellum indicum* y *Cynara scolymus*, correspondiendo estos resultados a los resultados de la tabla 2 para el colesterol-LDL (punto II);
- figura 4: los resultados demuestran los efectos de la asociación de *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum* sobre los triglicéridos hepáticos.

Definiciones

La expresión "extracto de planta "X"" o "materia prima vegetal "X"" se refiere, en el contexto de la invención, a un grupo de moléculas obtenido de la planta "X" utilizando cualquier método adecuado. Pueden citarse en particular extractos acuosos (obtenidos utilizando un solvente acuoso), extractos alcohólicos (obtenidos utilizando un solvente alcohólico) o utilizando un solvente orgánico, o utilizando una grasa natural o mezcla de grasas naturales, en particular un aceite vegetal o una mezcla de aceites vegetales. Un solvente acuoso se refiere a cualquier solvente constituido total o parcialmente por agua. Por lo tanto, entre los ejemplos se incluyen el agua misma, solventes hidroalcohólicos en cualquier proporción o solventes constituidos de agua y un compuesto, tal como glicerina o glicol de propileno en cualquier proporción. Entre los solventes alcohólicos en particular se incluye el etanol.

La expresión "extracto único obtenido de varias plantas "X"" o "materias primas vegetales "X"" se refiere, en el contexto de la invención, a un grupo de moléculas obtenido de una mezcla de por lo menos dos plantas "X" utilizando cualquier método adecuado. Pueden citarse en particular extractos acuosos (obtenidos utilizando un solvente acuoso), extractos alcohólicos (obtenidos utilizando un solvente alcohólico) o utilizando un solvente

orgánico, o utilizando una grasa natural o mezcla de grasas naturales, en particular un aceite vegetal o una mezcla de aceites vegetales. Un solvente acuoso se refiere a cualquier solvente constituido total o parcialmente de agua. Por lo tanto, entre los ejemplos se incluyen el agua misma, solventes hidroalcohólicos en cualquier proporción o solventes constituidos de agua y un compuesto, tal como glicerina o glicol de propileno en cualquier proporción. Entre los solventes alcohólicos en particular se incluye el etanol.

La expresión “mezcla de extractos” se refiere, en el contexto de la invención, a la asociación de por lo menos tres extractos en forma sólida, líquida o gaseosa que pueden o no interactuar químicamente. La mezcla de extractos según la invención se obtiene utilizando cualquier método conocido por el experto en la materia. Puede obtenerse mediante mezcla simple de los extractos.

El término “planta” o “materia prima vegetal” se refiere, en el contexto de la invención, a la planta completa o una parte de planta, incluyendo los cultivos celulares, que todavía no se han sometido a un tratamiento específico y que están destinados a ser incluidos en la manufactura de una preparación vegetal.

La expresión “planta “X” no presente en el extracto único” se refiere, dentro del significado de la invención, a que la planta “X” no ha sido utilizada para obtener el extracto único y que el extracto único no comprende moléculas extraídas de dicha planta “X”.

Descripción detallada de la invención

En la presente solicitud, el singular o plural se utiliza indiferentemente para designar las composiciones según la invención.

La invención se refiere a una composición que comprende por lo menos una mezcla de moléculas extraída de *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum*.

Las moléculas extraídas de *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum* actúan sinérgicamente sobre el metabolismo de las grasas y de los carbohidratos.

En particular, la composición según la invención comprende:

- una mezcla constituida por lo menos por un extracto de *Chrysanthellum indicum*, un extracto de *Cynara scolymus* y un extracto de *Lycium barbarum*, y/o
- un extracto único obtenido de por lo menos *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum*, y/o
- Un extracto único obtenido a partir de por lo menos dos plantas, dos de las cuales se seleccionan de entre *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum*, y por lo menos un extracto de una planta seleccionada de entre *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum* no presente en el extracto único, y/o
- un extracto único obtenido a partir de por lo menos dos plantas, una de las cuales se selecciona de entre *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum*, y por lo menos dos extractos a partir de las plantas seleccionadas de entre *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum* no presentes en el extracto único.

La composición puede contener opcionalmente además piperina, un extracto de *Olea europaeae* y/o un extracto de *Vaccinium myrtillus*.

Según una primera forma de realización, la composición según la invención comprende por lo menos una mezcla de extractos constituida por lo menos por:

- un extracto de *Chrysanthellum indicum*, y
- un extracto de *Cynara scolymus*, y
- un extracto de *Lycium barbarum*.

Dichos tres extractos actúan sinérgicamente sobre el metabolismo de las grasas y de los carbohidratos.

Preferentemente, la composición según la invención comprende piperina, en forma de extracto de Piper o en forma de piperina sintética.

Los extractos vegetales pueden obtenerse utilizando cualquier método adecuado, por ejemplo mediante un método que comprende las etapas siguientes:

- extracción sólida/líquida
- separación/prensado
- filtración
- evaporación
- secado
- opcionalmente, la incorporación de aditivos
- homogeneización
- envasado.

El extracto de *Chrysanthellum indicum* preferentemente se extrae de una planta completa o de partes expuestas.

En particular puede implicar un extracto que es CO₂ hidroalcohólico o acuoso o subcrítico, o H₂O subcrítico, o asociado a un tratamiento térmico llevado a cabo mediante calentamiento tradicional o mediante frecuencia de microondas o por ultrasonidos.

La relación planta/extracto se encuentra preferentemente comprendida entre 1/1 y 100/1, en particular entre 1/1 y 25/1.

La composición según la invención, que está destinada a seres humanos, preferentemente comprende una cantidad de extracto de *Chrysanthellum indicum* que permite la administración de por lo menos 0,00001 g, en particular de entre 0,00001 g y 0,60 g, de extracto de *Chrysanthellum indicum* por kg de peso corporal de la persona en la que se administra y por día.

Preferentemente, el extracto de *Chrysanthellum indicum* comprende moléculas seleccionadas de entre apigenín-7-O-glucurónido, crisantelina A, crisantelina B, ácido cafeico, luteolina, maritimetina, eriodictiol, isoocanina, apigenina, luteolín-7-O-glucósido, maritiméina, mareína, eriodictiol-7-O-glucósido, flavomareína, apigenín-8-C- α -L-arabinósido-6-C- β -D-glucósido (shaftósido), apigenín-6,8-C-di- β -D-glucopiranosido (vicenina-2), o sus análogos.

En el contexto de la presente invención, 'análogo' se refiere a todos los compuestos que presentan una estructura química similar a la de otro compuesto, aunque diferente del mismo en un determinado componente. Puede diferir en uno o varios átomos, grupos funcionales, subestructuras, que se sustituyen por otros átomos, grupos funcionales o subestructuras. Entre los ejemplos se incluyen apigenín-7-O-glucurónido, tal como apigenín-7-apioglucósido, apigenín-8-C-glucósido (vitexina), apigenín-6-C-glucósido (isovitexina), apigenín-7-O-neohesperidósido, apigenín-7-glucósido y apigenín-7-apioglucósido.

El extracto de *Cynara scolymus* es preferentemente un extracto de hojas o raíces.

En particular puede implicar un extracto que es CO₂ hidroalcohólico o acuoso o subcrítico, o H₂O subcrítico, o asociado a un tratamiento térmico llevado a cabo mediante calentamiento tradicional o mediante frecuencia de microondas o por ultrasonidos.

La relación planta/extracto se encuentra preferentemente comprendida entre 1/1 y 100/1, en particular entre 1/1 y 30/1.

La composición según la invención, que está destinada a seres humanos, preferentemente comprende una cantidad de extracto de *Cynara scolymus* que permite la administración de por lo menos 0,00001 g, en particular de entre 0,00001 g y 0,60 g, de extracto de *Cynara scolymus* por kg de peso corporal de la persona en la que se administra la composición y por día.

Preferentemente, el extracto de *Cynara scolymus* comprende moléculas seleccionadas de entre un ácido dicafeoilquínico, un ácido sulfo-monocafeoilquínico, luteolina, luteolín-7-O-glucósido, luteolín-7-O-glucurónido, apigenín-7-O-glucósido, cinaropicrina o análogos de los mismos.

El extracto de *Lycium barbarum* es preferentemente un extracto de bayas o partes expuestas. En particular puede implicar un extracto que es CO₂ hidroalcohólico o acuoso o subcrítico, o H₂O subcrítico, o asociado a un tratamiento térmico llevado a cabo mediante calentamiento tradicional o mediante frecuencia de microondas o por ultrasonidos.

La relación planta/extracto se encuentra preferentemente comprendida entre 1/1 y 150/1, en particular entre 1/1 y 90/1.

La composición según la invención, que está destinada a seres humanos, preferentemente comprende una cantidad de extracto de *Lycium barbarum* que permite la administración de por lo menos 0,00001 g, en particular de entre 0,00001 g y 0,60 g, de extracto de *Lycium barbarum* por kg de peso corporal de la persona en la que se administra la composición y por día.

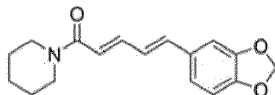
Preferentemente, el extracto de *Lycium barbarum* comprende por lo menos polisacáridos, tales como xilosa, manosa, arabinosa o galactosa.

- 5 Además del extracto de *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum*, la mezcla según la invención puede contener además otros compuestos, en particular piperina y/o un extracto de *Olea europaea*.

La piperina presente en la composición según la invención puede encontrarse contenida en un extracto de *Piper* o puede ser una piperina sintética.

10

La fórmula topológica de la piperina es la siguiente:



- 15 La composición según la invención, que está destinada a seres humanos, preferentemente comprende una cantidad de extracto de piperina que permite la administración de por lo menos 0,001 mg, en particular entre 0,001 mg y 166 mg, de extracto de piperina por kg de peso corporal de la persona en la que se administra la composición y por día.

- 20 En el caso de que la piperina se encuentre contenida en un extracto de *Piper*, la mezcla de la composición según la invención comprende dicho extracto. El extracto de *Piper* es preferentemente un extracto de *Piper nigrum*, *Piper aduncum* y/o *Piper longum*.

El extracto de *Piper* es preferentemente un extracto de frutos u hojas.

25

En particular puede implicar un extracto que es CO₂ hidroalcohólico o acuoso o subcrítico, o H₂O subcrítico, o asociado a un tratamiento térmico llevado a cabo mediante calentamiento tradicional o mediante frecuencia de microondas o por ultrasonidos.

- 30 La relación planta/extracto se encuentra preferentemente comprendida entre 1/1 y 10000/1, en particular entre 1/1 y 200/1.

El extracto preferentemente comprende por lo menos 1% en peso de piperina respecto al peso total del extracto.

- 35 El extracto de *Olea europaea* es preferentemente un extracto de frutos u hojas.

En particular puede implicar un extracto que es CO₂ hidroalcohólico o acuoso o subcrítico, o H₂O subcrítico, o asociado a un tratamiento térmico llevado a cabo mediante calentamiento tradicional o mediante frecuencia de microondas o por ultrasonidos.

40

La relación planta/extracto se encuentra preferentemente comprendida entre 1/1 y 200/1, en particular entre 1/1 y 60/1.

- 45 La composición según la invención, que está destinada a seres humanos, preferentemente comprende una cantidad de extracto de *Olea europea* que permite la administración de por lo menos 0,00001 g, en particular de entre 0,00001 g y 0,60 g, de extracto de *Olea europea* por kg de peso corporal de la persona en la que se administra la composición y por día.

- 50 Preferentemente, el extracto de *Olea europaea* comprende por lo menos oleuropeína y/o hidroxitirosol y/o sus análogos.

Preferentemente, la relación de extracto de *Chrysanthellum indicum*/extracto de *Cynara scolymus*/extracto de *Lycium barbarum* en la mezcla de extractos se encuentra comprendida entre 0.001/0.001/0.001 y 10/10/10.

- 55 En el caso de que la composición comprenda además un extracto de *Piper* o piperina, la relación de extracto de *Chrysanthellum indicum*/extracto de *Cynara scolymus*/extracto de *Lycium barbarum* en la mezcla preferentemente se encuentra comprendida entre 0.001/0.001/0.001/0.001 y 10/10/10/10.

- 60 En el caso de que la composición comprenda un extracto de *Chrysanthellum indicum*, un extracto de *Cynara scolymus*, un extracto de *Lycium barbarum* y un extracto de *Olea europaea*, la relación de extracto de *Chrysanthellum indicum*/extracto de *Cynara scolymus*/extracto de *Lycium barbarum*/extracto de *Olea europaea* en la mezcla preferentemente se encuentra comprendida entre 0.001/0.001/0.001/0.001 y 10/10/10/10.

Alternativamente, además de la mezcla constituida por varios extractos vegetales o en lugar de la mezcla constituida por varios extractos vegetales, la composición según la invención puede comprender por lo menos un extracto único.

5 El extracto único puede obtenerse a partir de:

- por lo menos *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum*,
- 10 – por lo menos dos plantas, dos de las cuales se seleccionan de entre *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum*, y en el caso de que la composición comprenda además por lo menos un extracto de una planta seleccionada de entre *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum* no presente en el extracto único; en particular puede implicar:
 - 15 ◦ una composición que comprende por lo menos un extracto único obtenido a partir de por lo menos *Chrysanthellum indicum* y *Cynara scolymus* y un extracto de *Lycium barbarum*,
 - una composición que comprende por lo menos un extracto único obtenido a partir de por lo menos *Chrysanthellum indicum* y *Lycium barbarum* y un extracto de *Cynara scolymus*,
 - 20 ◦ una composición que comprende por lo menos un extracto único obtenido a partir de por lo menos *Lycium barbarum* y *Cynara scolymus* y un extracto de *Chrysanthellum indicum*,
- por lo menos dos plantas, una de las cuales se selecciona de entre *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum*, y en el caso de que la composición comprenda además por lo menos dos extractos vegetales seleccionados de entre *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum* no presentes en el extracto único; en particular puede implicar:
 - 25 ◦ una composición que comprende por lo menos un extracto único obtenido a partir de por lo menos *Chrysanthellum indicum* y por lo menos otra planta, por ejemplo *Piper* y/o *Olea europeae*, y un extracto de *Cynara scolymus* y un extracto de *Lycium barbarum*,
 - 30 ◦ una composición que comprende por lo menos un extracto obtenido de por lo menos *Cynara scolymus* y por lo menos otra planta, por ejemplo *Piper* y/o *Olea europeae*, y un extracto de *Chrysanthellum indicum* y un extracto de *Lycium barbarum*,
 - 35 ◦ una composición que comprende por lo menos un extracto único obtenido a partir de por lo menos *Lycium barbarum* y por lo menos otra planta, por ejemplo *Piper* y/o *Olea europeae*, y un extracto de *Chrysanthellum indicum* y un extracto de *Cynara scolymus*.

40 El extracto único de una mezcla de plantas “X” puede obtenerse utilizando cualquier método adecuado, por ejemplo mediante un método que comprende las etapas siguientes:

- extracción sólida/líquida
- separación/prensado
- 45 – filtración
- evaporación
- secado
- opcionalmente, la incorporación de aditivos
- homogeneización
- 50 – envasado.

Preferentemente, se utiliza la planta completa o las partes expuestas de *Chrysanthellum indicum* como materia prima vegetal a fin de obtener el extracto único. El extracto único preferentemente se prepara a partir de por lo menos 0,1% de la planta completa o partes expuestas de *Chrysanthellum indicum* en peso respecto al peso total de la mezcla de plantas utilizada para producir el extracto único.

Preferentemente, se utilizan hojas o raíces de *Cynara scolymus* como materia prima vegetal a fin de obtener el extracto único. El extracto único preferentemente se prepara a partir de por lo menos 0,1% de las hojas o raíces de *Cynara scolymus* en peso respecto al peso total de la mezcla de plantas utilizada para producir el extracto único.

Preferentemente, se utilizan las bayas o partes expuestas de *Lycium barbarum* como materia prima vegetal a fin de obtener el extracto único. El extracto único preferentemente se prepara a partir de por lo menos 0,1% de las

bayas o partes expuestas de *Lycium barbarum* en peso respecto al peso total de la mezcla de plantas utilizada para producir el extracto único.

Preferentemente, el extracto único comprende:

- una o más moléculas de *Chrysanthellum indicum* seleccionadas de entre apigenín-7-O-glucurónido, crisantelina A, crisantelina B, ácido cafeico, luteolina, maritimetina, eriodictiol, isoocanina, apigenina, luteolín-7-O-glucósido, maritimetina, mareína, eridictiol-7-O-glucósido, flavomareína, apigenín-8-C- α -L-arabinósido-6-C- β -D-glucósido (shaftósido), apigenín-6,8-C-di- β -D-glucopiranosido (vicenina-2), o sus análogos, y/o
- una o más moléculas de *Cynara scolymus* seleccionadas de entre un ácido dicafeoilquínico, un ácido sulfomonocafeoilquínico, luteolina, luteolín-7-O-glucósido, luteolín-7-O-glucurónido, apigenín-7-O-glucósido, cinaropicrina o análogos de los mismos, y/o
- una o más moléculas de *Lycium barbarum*, seleccionadas de entre polisacáridos, tales como xilosa, manosa, arabinosa o galactosa.

El extracto único según la invención preferentemente comprende además piperina, es decir, el extracto único se obtiene preferentemente además a partir de *Piper* o la composición puede comprender piperina o un extracto de *Piper* en el caso de que la mezcla de plantas del extracto único no se obtenga de *Piper*. En el caso de que el extracto único se obtenga a partir de una mezcla de plantas que comprende *Piper*, preferentemente se utilizan los frutos u hojas de *Piper nigrum*, *Piper aduncum* y/o *Piper longum* como materia prima vegetal a fin de obtener el extracto único. El extracto único preferentemente se prepara a partir de por lo menos 0,0001% de los frutos u hojas de *Piper nigrum*, y/o *Piper aduncum* y/o *Piper longum* en peso respecto al peso total de la mezcla de plantas utilizada para producir el extracto único.

El extracto único según la invención puede obtenerse además a partir de *Olea europaea* o la composición puede comprender un extracto de *Olea europaea* en el caso de que la mezcla de plantas del extracto único no se obtenga a partir de *Olea europaea*. En el caso de que el extracto único se obtenga a partir de una mezcla de plantas que comprende *Olea europaea*, preferentemente se utilizan los frutos u hojas de *Olea europaea* como materia prima vegetal a fin de obtener el extracto único. El extracto único preferentemente se prepara a partir de por lo menos 0,1% de las hojas o raíces de *Olea europaea* en peso respecto al peso total de la mezcla de plantas utilizada para producir el extracto único.

En el caso de que el extracto único asimismo se obtenga de *Olea europaea*, el extracto único preferentemente comprende oleuropeína y/o hidroxitirosol y/o sus análogos.

Son composiciones particularmente adecuadas según la invención en particular:

- composiciones que comprenden por lo menos:
 - un extracto único obtenido a partir de *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum*, y opcionalmente de *Piper* y/o opcionalmente de *Olea europaea*,
 - y opcionalmente un extracto de *Piper* y/o piperina y/o un extracto de *Olea europaea*,
- composiciones que comprenden por lo menos:
 - un extracto único obtenido a partir de por lo menos *Chrysanthellum indicum* y *Cynara scolymus* y opcionalmente de *Piper* y/o opcionalmente de *Olea europaea*,
 - un extracto de *Lycium barbarum*,
 - y opcionalmente un extracto de *Piper* y/o piperina y/o un extracto de *Olea europaea*,
- composiciones que comprenden por lo menos:
 - un extracto único obtenido a partir de por lo menos *Chrysanthellum indicum* y *Lycium barbarum* y opcionalmente de *Piper* y/o opcionalmente de *Olea europaea*,
 - un extracto de *Cynara scolymus*,
 - y opcionalmente un extracto de *Piper* y/o piperina y/o un extracto de *Olea europaea*,

– composiciones que comprenden por lo menos:

- un extracto único obtenido a partir de por lo menos *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum*, opcionalmente de *Piper* y/o opcionalmente de *Olea europaea*,
- un extracto de *Chrysanthellum indicum*,
- y opcionalmente un extracto de *Piper* y/o piperina y/o un extracto de *Olea europaea*,

– composiciones que comprenden por lo menos:

- un extracto único obtenido a partir de por lo menos *Chrysanthellum indicum* y *Piper* y/o *Olea europaea*,
- un extracto de *Cynara scolymus* y un extracto de *Lycium barbarum*,
- y opcionalmente un extracto de *Piper* y/o piperina y/o un extracto de *Olea europaea*,

– composiciones que comprenden por lo menos:

- un extracto único obtenido a partir de por lo menos *Cynara scolymus* y *Piper* y/o *Olea europaea*,
- un extracto de *Chrysanthellum indicum* y un extracto de *Lycium barbarum*,
- y opcionalmente un extracto de *Piper* y/o piperina y/o un extracto de *Olea europaea*,

– composiciones que comprenden por lo menos:

- un extracto único obtenido a partir de por lo menos *Lycium barbarum* y *Piper* y/o *Olea europaea*,
- un extracto de *Chrysanthellum indicum* y un extracto de *Cynara scolymus*,
- y opcionalmente un extracto de *Piper* y/o piperina y/o un extracto de *Olea europaea*.

La composición según la invención que comprende un extracto único, en el caso de que esté destinada a seres humanos, preferentemente comprende una cantidad de extracto único correspondiente a una administración de por lo menos 0,00001 g, en particular de entre 0,00001 g y 0,60 g, de extracto único por kg de peso corporal de la persona en la que se administra la composición y por día.

Las composiciones según la invención en sus diversas alternativas pueden estar constituidas exclusivamente por los elementos indicados (extractos vegetales y/o uno o más extractos únicos) o pueden comprender además por lo menos un elemento adicional (productos, moléculas, extractos, principios activos, excipientes, etc.) añadidos adicionalmente a los extractos vegetales y/o el extracto o extractos únicos, seleccionando preferentemente dicho elemento adicional de entre:

– las vitaminas siguientes: B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12 C, A, D, E, K1 y K2,

– los compuestos siguientes: ácido obeticolico, ácido corosólico, ácidos grasos poliinsaturados en la familia de omega 6 y/u omega 3, ácido orótico, ácido pangámico, ácido para-amino-benzoico, amigdalina, beta-glucanos, carnitina, dimetilglicina, imeglimina, isoflavonas, L-arginina, oxitocina, pectina, piridoxamina, resveratrol, viniferina y L-citrulina;

– los oligoelementos y minerales siguientes: arsénio, boro, calcio, cobre, hierro, flúor, yodo, litio, manganeso, magnesio, molibdeno, níquel, fósforo, selenio, vanadio y cinc;

– los siguientes son microcomponentes no esenciales: ácido linolénico conjugado, ácido lipoico, carotenoides, carnitina, colina, coenzima Q10, fitoesteres, polifenoles en la familia del tanino y el lignano, taurina;

– fructooligosacáridos, galactooligosacáridos;

– fermentos lácticos;

– levaduras, por ejemplo la levadura del arroz rojo (*Monascus purpureus*);

– hongos, por ejemplo maitake;

- productos derivados de insectos compatibles con el sector alimentario y farmacéutico;
- marihuana y hachís;
- agentes de recubrimiento: por ejemplo, hipromelosa, celulosa microcristalina, ácido esteárico, talco, azúcar, shellac, povidona, cera de abeja;
- aromas: por ejemplo, aroma de arándano natural o aroma de fresa natural;
- acidificantes, tales como ácido málico;
- agentes antiaglomerantes: por ejemplo, dióxido de silicio o estearato de magnesio;
- espesantes, tales como goma xantana, sílice coloidal, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos;
- estabilizantes, tales como fosfato de calcio;
- emulsionantes, tales como lectina de soja;
- agentes de carga, tales como almidón de maíz;
- excipientes: por ejemplo, celulosa microcristalina, estearato de magnesio o fosfato dicálcico.

Las composiciones según la invención pueden comprender además uno o varios extractos de por lo menos una de las materias primas vegetales y/o una de las moléculas siguientes contenidas en por lo menos una de las materias primas vegetales y/o el extracto único puede obtenerse además a partir de por lo menos una de las materias primas vegetales siguientes: *Abelmoschus esculentus*, *Abies Alba*, *Abies balsamea*, *Abies sibirica*, *Acacia nilotica*, *Acacia senegal*, *Achillea millefolium*, *Achyranthes bidentata*, *Acmella oleracea*, *Actaea racemosa*, *Actinidia chinensis*, *Actinidia deliciosa*, *Adansonia digitata*, *Adiantum capillus-veneris*, *Aesculus hippocastanum*, *Afromomum melegueta*, *Agathosma betulina*, *Agathosma crenulata*, *Agathosma serratifolia*, *Agrimonia eupatoria*, *Ajuga reptans*, *Albizia julibrissin*, *Alchemilla vulgaris*, *Alliaria petiolata*, *Allium ampeloprasum*, *Allium cepa*, *Allium sativum*, *Allium schoenoprasum*, *Allium ursinum*, *Alnus glutinosa*, *Aloe ferox*, *Aloe vera*, *Aloysia citriodora*, *Alpinia galanga*, *Alpinia hainanensis*, *Alpinia officinarum*, *Alpinia oxyphylla*, *Althaea officinalis*, *Ammi visnaga*, *Amorphophallus konjac*, *Ananas comosus*, *Andropogon paniculata*, *Anemarrhena asphodeloides*, *Anethum graveolens*, *Angelica archangelica*, *Angelica dahurica*, *Angelica pubescens*, *Angelica sinensis*, *Antennaria dioica*, *Anthriscus cerefolium*, *Anthyllis vulneraria*, *Aphanizomenon flos-aquae* Ralfs, *Apium graveolens*, *Arachis hypogaea*, *Aralia elata*, *Arctium lappa*, *Arctium minus*, *Argania spinosa*, *Armorica rustanica*, *Artemisia dracunculus*, *Artemisia vulgaris*, *Ascophyllum nodosum*, *Aspalathus linearis*, *Asparagus officinalis*, *Astragalus membranaceus*, *Atractylodes lancea*, *Atractylodes macrocephala*, *Auracaria columnaris*, *Avena sativa*, *Ayahuasca*, *Baccharis genistelloides*, *Bacopa monnieri*, *Ballota nigra*, *Bambusa bambos*, *Bellis perennis*, *Berberis vulgaris*, *Beta vulgaris*, *Betula alleghaniensis*, *Betula pendula*, *Betula pubescens*, *Bixa orellana*, *Borago officinalis*, *Boswellia serrata*, *Brassica napus*, *Brassica nigra*, *Brassica oleracea*, *Brassica rapa*, *Bupleurum chinense*, *Calendula officinalis*, *Calluna vulgaris*, *Camellia sinensis*, *Capsella bursa-pastoris*, *Capsicum annuum*, *Carex arenaria*, *Carica papaya*, *Carlina acaulis*, *Carphephorus odoratissimus*, *Carpinus betulus*, *Carthamus tinctorius*, *Carum carvi*, *Cassia fistula*, *Castanea sativa*, *Centaurea centaurium*, *Centaurea cyanus*, *Centaureum erythraea*, *Centella asiatica*, *Cercasium vulgare*, *Cerastium siliqua*, *Chaenomeles nobile*, *Chlorella vulgaris*, *Chondrus crispus*, *Chrysanthellum indicum*, *Cichorium intybus*, *Cinchona officinalis*, *Cinchona pubescens*, *Cinnamomum camphora*, *Cinnamomum cassia*, *Cinnamomum verum*, *Cistanche salsa*, *Cistus incanus*, *Citrus aurantium*, *Citrus limon*, *Citrus maxima*, *Citrus medica*, *Citrus myrtifolia*, *Citrus reticulata* blanco, *Citrus sinensis*, *Citrus paradisi*, *Clinopodium vulgare*, *Cnicus benedictus*, *Cochlearia officinalis*, *Cocos nucifera*, *Codonopsis pilosula*, *Coffea canephora*, *Coix lacryma-jobi* var. mayyuen Stapf, *Cola acuminata*, *Cola ballayi* cornu, *Cola nitida*, *Combretum micranthum*, *Commiphora mukul*, *Conyza canadensis*, *Coriandrum sativum*, *Cornus officinalis*, *Corylus avellana*, *Corymbia citriodora*, *Crataegus laevigata*, *Craetegus monogyna*, *Crithmum maritimum*, *Crocus sativus*, *Cucumis melo*, *Cucurbita pepo*, *Cuminum cyminum*, *Cupressus sempervirens*, *Cuscuta chinensis*, *Cyamopsis tetragonoloba*, *Cyathula officinalis*, *Cyclanthera pedata*, *Cydonia oblonga*, *Cymbopogon martini*, *Cymbopogon nardus*, *Cymbopogon winterianus*, *Cynara cardunculus*, *Cyperus rotundus*, *Daucus carota*, *Dendranthema grandiflorum*, *Desmodium adscendens*, *Dimocarpus longan*, *Dioscorea oppositifolia*, *Dioscorea villosa*, *Diospyros kaki* Thunb., *Dunaliella salina*, *Echinacea angustifolia*, *Echinacea pallida*, *Echinacea purpurea*, *Elaeagnus rhamnoides*, *Alettaria cardamomum*, *Eleutherococcus senticosus*, *Elymus repens*, *Epiobium angustifolium*, *Epilobium parviflorum*, *Equisetum arvense*, *Erica cinerea*, *Erica tetralix*, *Eriobotrya japonica*, *Eriodictyon californicum*, *Erodium cicutarium*, *Eryngium campestre*, *Eschscholzia californica*, *Eucalyptus dives* Schauer, *Eucalyptus globulus*, *Eucalyptus radiata*, *Eucalyptus smithii* F. Muell, *Eucommia ulmoides*, *Eugenia uniflora*, *Eugenia jambolana*, *Euphrasia stricta* D. Wolff, *Euterpe oleracea*, *Fagopyrum esculentum* Moench, *Follopia japonica*, *Ferula assa-foetida*, *Ficus carica*, *Filipendula*

5 *ulmaria*, *Foeniculum vulgare* Mill., *Forsythia suspensa*, *Fragaria dodonei* Ard., *Frangula purshiana* Cooper, *Fraxinus excelsior*, *Fraxinus ortus*, *Fucus serratus*, *Fucus vesiculosus*, *Fumaria officinalis*, *Galeopsis segetum* Neck., *Galium odotarium*, *Galium verum*, *Gardenia jasminoides* J. Ellis, *Gastrodia elata* Blume, *Gelidium corneum* J.V. Lamouroux, *Gentiana lutea*, *Geranium robertianum*, *Geum urbanum*, *Ginkgo biloba*, *Glycine max*, *Glycyrrhiza glabra*,
 10 *Glycyrrhiza uralensis*, *Gracilaria gracilis*, *Grindelia camporum* Greene, *Grindelia robusta* Nutt., *Grindelia squarrosa* Dunal, *Gymnema sylvestris*, *Haematococcus pluvialis*, *Hamamemis virginiana*, *Harpagophytum procumbens*, *Harpagophytum zeyheri* Decne., *Hedeoma pluegoides* Pers., *Helianthus annuus*, *Helianthus tuberosus*, *Helichrysum arenarium*, *Helichrysum stoechas*, *Herniaria glabra*, *Hibiscus sabdariffa*, *Hieracium pilosella*, *Himanthalia elongata*, *Hordeum vulgare*, *Houttuynia cordata* Thunb., *Huperzia serrata*, *Hyssopus officinalis*, *Ilex paraguariensis* A. St.-Hill, *Illicium verum*, *Impatiens balsamina*, *Inula britannica*, *Inula helenium*, *Jasminum grandiflorum*, *Jasminum officinale*, *Juniperus communis*, *Justicia adhatoda*, *Kavalama urens*, *Krameria lappacea*, *Lagerstroemia speciosa*, *Laminaria digitata*, *Laminaria hyperborea*, *Lamium album*, *Larix decidua*, *Larix occidentalis*, *Laurus nobilis*, *Lavandula angustifolia*, *Lavandula latifolia*, *Ledum palustre*, *Leonurus cardiaca*, *Lepidium meyenii* Walp., *Lepidium sativum*, *Lespedeza capitata*, *Levesticum officinale*, *Lindera aggregata*, *Linus usitatissimum*, *Liquidambar styraciflua*, *Lotus corniculatus*, *Lycium chinense*, *Lycopersicon esculentum*,
 15 *Lycopodium clavatum*, *Lycopus europaeus*, *Lythrum salicaria*, *Macadamia ternifolia* F. muell, *Macrocytis pyrifera*, *Magnolia officinalis*, *Malpighia glabra*, *Malus pumila*, *Malus domestica*, *Malus sylvestris*, *Malva sylvestris*, *Mangifera indica*, *Maranta arundinacea*, *Marrubium vulgare*, *Marsdenia cundurango*, *Marsdenia sylvestris*, *Mastocarpus stellatus*, *Matricaria chamomilla*, *Medicago sativa*, *Melaleuca alternifolia*, *Melaleuca cajuputi* Powell, *Melaleuca leucadendra*, *Melaleuca quinquenrvia*, *Melaleuca viridiflora*, *Melilotus altissimus* Thuill., *Melilotus officinalis*, *Mentha arvensis*, *Mentha x piperita*, *Menyanthes trifoliata*, *Mesembryanthemum crystallinum*, *Monarda didyma*, *Morinda citrifolia*, *Morinda officinalis*, *Morus alba*, *Morus nigra*, *Murraya koenigii*, *Musa x paradisiaca*, *Myrciaria dubia*, *Myristica fragrans* Houtt., *Myroxylon balsamum*, *Myrtus communis*, *Nardostachys jatamansi*, *Nasturtium officinale* R. Br., *Nelumbo nucifera* Gaertn., *Nepeta cataria*, *Nepeta tenuifolia* Benth., *Nigella sativa*, *Ocimum basilicum*,
 20 *Oenothera biennis*, *Ononis spinosa*, *ophiopogon japonicus*, *Opuntia ficus-indica*, *Origanum compactum* Benth., *Origanum majorana*, *Origanum vulgare*, *Orthosiphon aristatus*, *Oryza sativa*, *Paeonia lactiflora*, *Paeonia x suffruticosa* Andrews, *Palmaria palmata*, *Panax ginseng*, *Panax quinquefolius*, *Panicum miliacium*, *Papaver rhoeas*, *Parietaria officinalis*, *Passiflora edulis* Sims, *Pastinaca sativa*, *Paullinia cupana* Kunth, *Pelargonium graveolens*, *Perilla frutescens*, *Persea americana*, *Persicaria bistorta*, *Persicaria maculosa* Gray, *Petroselinum crispum*,
 25 *Peucedanum ostruthium*, *Peumus boldus* Molina, *Phaseolus vulgaris*, *Phellodendron amurense*, *Photinia melancarpa*, *Phyllonthus emblica*, *Physalis alkekengi*, *Phymatolithon calcareum*, *Picea abies*, *Pimenta dioca*, *Pimenta racemosa*, *Pimpinella anisum*, *Pimpinella major*, *Pimpinella soxfraga*, *Pinus mugo* Turra, *Pinus pinaster* Aiton, *Pinus sylvestris*, *Pistacia lentiscus*, *Plantago arenaria*, *Plantago lanceolata*, *Plantago major*, *Plantago ovata*, *Platycodon grandiflorus*, *Plectranthus barbatus* Andrews, *Pogostemon cablin*, *Polygala senega*, *Polygala sibirica*,
 30 *Polygala tenuifolia* Willd., *Polygonum aviculare*, *Populus nigra*, *Populus tremula*, *Populus tremuloides*, *Porphyra umbilicalis*, *Portulaca oleracea*, *Potentilla erecta*, *Primula veris*, *Prunella vulgaris*, *Prunus africana*, *Prunus armeniaca*, *Ribes nigrum*, *Ribes uva-crispa*, *Rosa canina*, *Rosa gallica*, *Rosa moschata*, *Rosa rubiginosa*, *Rosmarinus officinalis*, *Rubus caesius*, *Rubus fruticosus*, *Rubus idaeus*, *Rumex acetosa*, *Rumex acetosella*, *Rumex crispus*, *Rumex patienta*, *Ruscus aculeatus*, *Sachcharina japonica*, *Saccharina latissima*, *Salix alba*, *Salix fragilis*, *Salix pentandra*, *Salix purpurea*, *Salvia officinalis* L., *Salvia officinalis* subsp. *lavandulifolia* Gams, *Salvia sclarea*, *Sambucus nigra*, *Sanguisorba officinalis*, *Sanicula elata* Buch.-Ham. Ex D. Don, *Santalum album*, *Santolina chamaecyparissus*, *Saposhnikovia divaricata*, *Sargassum fusiforme*, *Satureja hortensis*, *Satureja montana*, *Saussurea costus*, *Scrophularia ningpoensis* Helmsl., *Scutellaria baicalensis* Georgi, *Secale cereale*, *Sedum acre*, *Sedum roseum*, *Senna alexandrina* Mill., *Senna obustifolia*, *Smilax cordifolia* Humb. & Bonpl., *Smilax glabra* Roxb., *Smilax officinalis* Kunth, *Smilax purhampuy* Ruiz, *Smilax purhampuy* Ruiz, *Smilax regelli* Killip y C.V. Morton, *Smilax vanillidora* Apt, *Solanum melongena*, *Solanum tuberosum*, *Solidago virgaurea*, *Sorbus aucuparia*, *Spatholobus suberctus* Dunn., *Spinacia oleracea*, *Spirulina major* Kützing, *Spirulina maxima* Geitler, *Spirulina platensis* Geitler, *Stavhys officinalis*, *Stemmacantha carthamoides* Dittrich, *Stypholobium japonicum*, *Syzgium aromaticum*, *Tagetes erecta*, *Tamarindus indica*, *Tanacetum parthemium*, *Terminalia chebula* Retz., *Theobroma cacao*, *Thymus saturejoides* Coss., *Thymus serpyllum*, *Thymus vulgaris*, *Thymus zygis*, *Tilia cordata* Mill., *Tilia platyphyllos* Scop., *Tilia tomentosa* Moench, *Tilia euopaea*, *Tribulus terrestris*, *Trichosanthes kirilowii* Maxim., *Trifolium arvense*, *Trifolium campestre* Schreb., *Trifolium pratense*, *Trifolium repens*, *Trigonella caerulea*, *Trigonella foenum-graecum*, *Triticum aestivum*, *Triticum durum* Desf., *Triticum spelta* L., *Triticum turgidum*, *Tropaeolum majus*, *Turnera diffusa* Willd., *Ulmus glabra* Huds., *Ulmus glabra* Huds., *Ulmus pumila*, *Ulmus rubra* Muhl., *Ulva lactuca*, *Uncaria gambir* Roxb., *Uncaria rhynchophylla* Miq., *Uncaria tomentosa* DC., *Undaria pinnatifida* Suringar, *Urtica dioca*, *Urtica urens*, *Vaccinium macrocarpon*, *Vaccinium oxycoccos*, *Vaccinium vitisidae*, *Valeriana jatamansi* Jones, *Valeriana officinalis*, *Vanilla planifolia* Jacks, *Verbascum densiflorum* Bertol., *Verbascum thapsus*, *Verbena officinalis*, *Veronica officinalis*, *Viburnum opulus*, *Vigna angularis* Ohwi & H. Ohashi, *Vinca major*, *Vinca minor*, *Viola palustris*, *Viola tricolor*, *Vitex agnus-castus*, *Vitex trifolia*, *Vitis vinifera*, *Zea mays*, *Zingiber officinale* Roscoe, *Ziziphus jujuba* Mill.

La composición según la invención puede comprender opcionalmente además un extracto de *Vaccinium myrtillus*; el extracto único puede obtenerse a partir de *Vaccinium myrtillus*.

Las composiciones según la invención pueden asumir además todas las formas, en particular la forma de polvo, gel, emulsión o líquido, en particular la forma de comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina, barras, bolsas, blísteres, cuentagotas o forma inyectable.

5 Las composiciones según la invención pueden utilizarse como productos nutricionales o productos sanitarios, en particular como un medicamento.

10 Los productos nutricionales se refieren a todos los productos que presentan un efecto nutricional y/o fisiológico, en particular incluyendo complementos alimentarios, alimentos, productos dietéticos, etc. Estos productos pueden administrarse en particular por vía oral, gástrica o venosa.

15 Un producto sanitario en particular se refiere a todos los productos que presentan un efecto beneficioso sobre la salud, como prevención o tratamiento, sea este efecto de tipo fisiológico o farmacológico, en particular medicamentos y productos farmacéuticos. Estos productos pueden administrarse en particular por vía oral, gástrica, venosa o cutánea.

20 Las composiciones según la invención pueden utilizarse para prevenir y/o combatir (o tratar) trastornos del metabolismo de grasas y/o carbohidratos en seres humanos o animales. *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum* actúan sinérgicamente, y dicho efecto puede mejorarse con la presencia de piperina y/o *Olea europaea*.

25 En particular, las composiciones según la invención pueden utilizarse para prevenir y/o combatir (o tratar) la dislipemia. Posibilitan la reducción del nivel de colesterol total, el nivel de colesterol-LDL, los triglicéridos circulantes y los triglicéridos hepáticos. Además, presentan una actividad de inhibición de la HMG-CoA reductasa.

Para dichas utilizaciones, las composiciones según la invención pueden utilizarse en combinación con un agente terapéutico lipopéptico seleccionado de entre:

- 30 – estatinas, en particular: simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina;
- estatinas asociadas a dosis fijas, en particular: simvastatina + ezetimibe, pravastatina + ácido acetilsalicílico, atorvastatina + amlodipina;
- 35 – fibratos, en particular: fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozilo, ciprofibrato;
- ácido nicotínico;
- resinas de intercambio iónico, en particular colestiramina;
- 40 – inhibidores de la absorción de colesterol, en particular ezetimibe;
- ácidos grasos poliinsaturados omega-3;
- 45 – tiadenol;
- agonistas del receptor nuclear de FXR (receptor X de farnesoide).

50 Las composiciones según la invención pueden utilizarse además específicamente para prevenir o combatir (o tratar) la obesidad y el sobrepeso y/o el síndrome metabólico y/o problemas patológicos de la tensión arterial.

Las composiciones según la invención pueden utilizarse además para actuar sobre otros factores de riesgo cardiovascular o de síndrome metabólico.

55 Resultan particularmente adecuados para prevenir y/o combatir la diabetes de tipo 2 en seres humanos o animales. En efecto, posibilitan la prevención de la aparición de hiperglucemia crónica, la reducción del nivel de glucosa sanguínea en ayuno y de hemoglobina glucosilada, triglicéridos circulantes y hepáticos, el tamaño corporal y la masa grasa corporal, y para mejorar la tolerancia a los carbohidratos ingeridos y la sensibilidad a la insulina. Pueden utilizarse como tratamiento preventivo de la diabetes de tipo 2 y como tratamiento de primera línea, al iniciar las medidas higiénicas-dietéticas, posibilitando de esta manera que se posponga el inicio de las moléculas antidiabéticas orales estándares. Asimismo resultan particularmente adecuados para el tratamiento de la diabetes

60 de tipo 2 y sus complicaciones, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en particular, solos o en combinación con otros tratamientos farmacológicos.

Las composiciones según la invención pueden utilizarse además en la prevención y/o el tratamiento de la diabetes tipo 1 y/o las enfermedades de hígado graso no alcohólico, en particular la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y/o las patologías cardiovasculares, en particular las cardiopatías coronarias, las enfermedades cerebrovasculares, las arteriopatías periféricas, las trombosis venosas profundas y/o las patologías relacionadas con la insulinoresistencia, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer (Bedse G. et al., Front. Neurosci. 9:204, 2015).

Para dichas utilizaciones, las composiciones según la invención pueden utilizarse en combinación con por lo menos un agente terapéutico antidiabético seleccionado de entre las biguanidas, incluyendo la metformina, los inhibidores de la dipeptidilo peptidasa-IV (DPP-IV), los análogos del péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1), las tiazolidindionas (TZD), las sulfonilureas, los inhibidores de glucosidasa (acarbose, miglitol, voglibosa, péptidos que contienen la secuencia alanina-prolina o prolina-alanina), insulinas rápidas y lentas, inhibidores de glucosidasa (acarbose, miglitol y voglibosa), inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2), moléculas de la familia de fibrinor, tales como elafibrinor, para moléculas con diana en receptores nucleares, y en particular los receptores ROR (α , β , γ) y Rev-Erb (α , β). A continuación, se ilustra la invención mediante ejemplos de extractos y composiciones, y los resultados experimentales demuestran la eficacia de las composiciones según la invención, no siendo limitativos estos ejemplos y pruebas.

Ejemplos

Ejemplo 1: extracto seco de *Chrysanthellum indicum*

La planta completa, fresca o seca, se somete a trituración mecánica hasta obtener unos polvos gruesos. A continuación, dichos polvos se someten a una etapa de maceración durante 10 a 24 horas a temperatura ambiente en una mezcla de agua/etanol 70/10; después, la mezcla obtenida se somete a lixiviación continua a 50°C en un percolador con una mezcla de agua/etanol 70/10, siendo la relación planta/extracto de 3/1. El extracto obtenido a continuación se somete a lavados líquido/líquido utilizando un solvente orgánico no polar, tal como diclorometano o triclorometano. Tras la concentración mediante evaporación a baja presión a 35°C, se obtiene un líquido que, liofilizado durante 24 horas, proporciona unos polvos de color beis solubles en una mezcla de agua/alcohol. Dichos polvos (extracto seco) pueden utilizarse directamente o mezclarse en un solvente apropiado antes de la utilización.

Ejemplo 2: ejemplo de extracto seco de *Cynara scolymus*

Una alcachofa en forma de polvos obtenida de hojas de *Cynara scolymus* se somete a una etapa de maceración durante 10 a 24 horas a temperatura ambiente en agua; a continuación, la mezcla obtenida se somete a lixiviación continua a 50°C en un percolador con agua, siendo la relación de planta/extracto de 2/1. El extracto obtenido a continuación se somete a lavados líquido/líquido utilizando un solvente orgánico no polar, tal como diclorometano o triclorometano. Tras la concentración mediante evaporación a baja presión a 35°C, se obtiene un líquido que, liofilizado durante 24 horas, proporciona unos polvos de color beis solubles en agua.

Ejemplo 3: ejemplo de extracto seco de *Lycium barbarum*

Un goji en forma de polvos obtenido de hojas de *Lycium barbarum* se somete a una etapa de maceración durante 10 a 24 horas a temperatura ambiente en agua; a continuación, la mezcla obtenida se somete a lixiviación continua a 50°C en un percolador con agua, siendo la relación de planta/extracto de 8/1. El extracto obtenido a continuación se somete a lavados líquido/líquido utilizando un solvente orgánico no polar, tal como diclorometano o triclorometano. Tras la concentración mediante evaporación a baja presión a 35°C, se obtiene un líquido que, liofilizado durante 24 horas, proporciona unos polvos de color marrón solubles en agua.

Ejemplo 4: ejemplo de extracto seco de *Olea europaea*

Se muelen a -80°C en un molino de corte hojas de olivo enteras y secadas al aire, obteniendo unos polvos finos y homogéneos. Los polvos obtenidos a continuación se someten a una etapa de maceración durante 10 a 24 horas en una mezcla de agua/etanol 70/30. La etapa se lleva a cabo en un sistema cerrado con burbujeo de nitrógeno a temperatura ambiente o bajo una primera potencia de microondas de 800 W o bajo una frecuencia de ultrasonidos de 20 kHz durante 2 x 3 min. A continuación, la mezcla obtenida se somete a lixiviación continua a 50°C en un percolador con una mezcla de agua/etanol 70/30, siendo la relación planta/extracto de 10/1. El extracto obtenido a continuación se somete a lavados líquido/líquido utilizando un solvente orgánico no polar, tal como diclorometano o triclorometano. Tras la concentración mediante evaporación a baja presión a 35°C, se obtiene un líquido que, liofilizado durante 24 horas, proporciona unos polvos verdes en una mezcla de agua/alcohol.

Ejemplo 5: ejemplo de extracto único de *Chrysanthellum indicum* y *Cynara scolymus*

El *Chrysanthellum* en forma de polvos obtenido de las partes expuestas de *Chrysanthellum indicum*, y una alcachofa en forma de polvos obtenida de las hojas de *Cynara scolymus* se somete a una etapa de maceración durante 10 a 24 horas a temperatura ambiente en agua; a continuación, la mezcla obtenida se somete a lixiviación continua a 50°C en un percolador con agua, siendo la relación de plantas/extracto único de 8 a 1. El

extracto obtenido a continuación se somete a lavados líquido/líquido utilizando un solvente orgánico no polar, tal como diclorometano o triclorometano. Tras la concentración mediante evaporación a baja presión a 35°C, se obtiene un líquido que, liofilizado durante 24 horas, proporciona unos polvos de color beis solubles en agua.

5 Ejemplo 6: ejemplo de extracto único de *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Olea europaea*

Un *Chrysanthellum* en forma de polvos obtenido de las partes expuestas de *Chrysanthellum indicum*, y una alcachofa en forma de polvos obtenida de las hojas de *Cynara scolymus* y olivo en forma de polvos obtenido de hojas de *Olea europaea*, se someten a una etapa de maceración durante 10 a 24 horas a temperatura ambiente en agua; a continuación, la mezcla obtenida se somete a lixiviación continua a 50°C en un percolador con agua, siendo la relación de plantas/extracto único de 4 a 1. El extracto obtenido a continuación se somete a lavados líquido/líquido utilizando un solvente orgánico no polar, tal como diclorometano o triclorometano. Tras la concentración mediante evaporación a baja presión a 35°C, se obtiene un líquido que, liofilizado durante 24 horas, proporciona unos polvos de color beis-marrón solubles en agua.

15 Ejemplo 7: ejemplo de extracto único de *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum*

Un *Chrysanthellum* en forma de polvos obtenido de las partes expuestas de *Chrysanthellum indicum*, y una alcachofa en forma de polvos obtenida de las hojas de *Cynara scolymus* y goji en forma de polvos obtenido de bayas de *Lycium barbarum*, se someten a una etapa de maceración durante 10 a 24 horas a temperatura ambiente en agua; a continuación, la mezcla obtenida se somete a lixiviación continua a 50°C en un percolador con agua, siendo la relación de plantas/extracto único de 4 a 1. El extracto obtenido a continuación se somete a lavados líquido/líquido utilizando un solvente orgánico no polar, tal como diclorometano o triclorometano. Tras la concentración mediante evaporación a baja presión a 35°C, se obtiene un líquido que, liofilizado durante 24 horas, proporciona unos polvos de color verde-marrón solubles en agua.

Ejemplo 8: ejemplo de extracto único de *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus*, *Lycium barbarum* y *Olea europaea*

Las partes expuestas de *Chrysanthellum indicum*, las hojas de *Cynara scolymus*, las bayas de *Lycium barbarum* y las hojas secadas al aire de *Olea europaea* se molieron a -80°C mediante la utilización de un molino de corte, obteniendo unos polvos finos y homogéneos. Los polvos obtenidos a continuación se someten a una etapa de maceración durante 10 a 24 horas en una mezcla de agua/etanol 70/30. La etapa se lleva a cabo en un sistema cerrado con burbujeo de nitrógeno a temperatura ambiente o bajo una primera potencia de microondas de 800 W o bajo una frecuencia de ultrasonidos de 20 kHz durante 2 x 3 min. A continuación, la mezcla obtenida se somete a lixiviación continua a 50°C en un percolador con una mezcla de agua/etanol 60/40, siendo la relación planta/extracto de 8/1. El extracto obtenido a continuación se somete a lavados líquido/líquido utilizando un solvente orgánico no polar, tal como diclorometano o triclorometano. Tras la concentración mediante evaporación a baja presión a 35°C, se obtiene un líquido que, liofilizado durante 24 horas, proporciona unos polvos de color marrón-beis en una mezcla de agua/alcohol.

Ejemplo 9: ejemplo de composición según la invención en forma de polvos reconstituibles, que comprende tres extractos vegetales

La composición del Ejemplo 9 asume la forma de comprimidos que pueden administrarse por vía oral. Comprenden, expresado en porcentaje en peso, respecto al peso total de la composición, 15.6% de extracto seco de las partes expuestas de *Chrysanthellum americanum*, 15.6% de extracto seco de hojas de *Cynara scolymus* y 23.5% de extracto seco de frutos de *Lycium barbarum*. La composición comprende además las vitaminas B1, B2, B3, PP, B5, B6, H, B9, B12 y D3, así como cinc y cromo. Como excipientes, comprende fosfato dicálcico y celulosa microcristalina.

La composición para 1 comprimido se indica en la tabla a continuación.

Listado de ingredientes	Para 1 comprimido
Extracto seco de partes expuestas de <i>Chrysanthellum indicum</i>	125 mg
Extracto seco de hojas de <i>Cynara scolymus</i>	125 mg
Extracto seco de frutos de <i>Lycium barbarum</i>	187.5 mg
Vitamina B1	0.36 mg
Vitamina B2	0.45 mg
Vitamina PP	5.3 mg
Vitamina B5	2 mg
Vitamina B6	0.46 mg
Vitamina H - Biotina	16.6 µg
Vitamina B9	66 µg

Vitamina B12	0.83 µg
Vitamina D3	1.6 µg
Cinc	3.3 mg
Cromo	13 µg
Fosfato dicálcico	198 mg
Celulosa microcristalina	153.44 mg
Peso total	798 mg

Ejemplo 10: ejemplo de composición según la invención en forma de cápsulas de gelatina, que comprende cuatro extractos vegetales

- 5 La composición asume la forma de cápsulas de gelatina que pueden administrarse por vía oral. Comprenden, expresado en porcentaje en peso, respecto al peso total de la composición, 16.6% de extracto seco de plantas enteras de *Chrysanthellum americanum*, 16.6% de extracto seco de hojas de *Cynara scolymus*, 33.3% de frutos de *Olea europaea* y 25% de frutos de *Lycium barbarum*. La composición comprende además un fermento láctico, tal como *Lactobacillus delbrueckii ssp. Bulgaricus*. Como emulsionante, comprende lectina de soja procedente de un canal no OMG; como espesantes, sílice coloidal y monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos. La cápsula
- 10 es una gelatina de pescado, con glicerina y un pigmento, óxido de hierro rojo.

La composición de dicho producto se indica en la tabla a continuación.

Listado de ingredientes	Para 1 cápsula de gelatina
Extracto seco de plantas enteras de <i>Chrysanthellum indicum</i>	100 mg
Extracto seco de hojas de <i>Cynara scolymus</i>	100 mg
Extracto seco de frutos de <i>Olea europaea</i>	200 mg
Extracto seco de frutos de <i>Lycium barbarum</i>	150 mg
<i>Lactobacillus delbrueckii ssp. Bulgaricus</i>	10 · 10 ⁹ UFC
Peso total	600 mg
UFC: unidad formadora de colonia.	

15 **Ejemplo 11: composición de ejemplo según la invención en forma de cápsulas de gelatina, que comprenden un extracto unitario de tres plantas**

- 20 La composición asume la forma de cápsulas de gelatina que pueden administrarse por vía oral. Comprende un extracto hidroalcohólico único de una mezcla de polvos obtenida a partir de las partes expuestas de *Chrysanthellum americanum*, hojas de *Cynara scolymus* y frutos de *Lycium barbarum*. La proporción entre las tres plantas es 1/1/1.5. El extracto único de la mezcla se obtiene utilizando un método que comprende las etapas siguientes:

- extracción sólida/líquida
- 25 – separación/prensado
- filtración
- evaporación
- secado
- opcionalmente, la incorporación de aditivos
- 30 – homogeneización
- envasado.

Ejemplo 12: composición de ejemplo según la invención en forma de comprimidos, que comprende un extracto unitario de tres plantas más un extracto de *Piper nigrum*

- 35 La composición asume la forma de comprimidos que pueden administrarse por vía oral. Comprende un extracto hidroalcohólico único de una mezcla de polvos obtenida a partir de las partes expuestas de *Chrysanthellum americanum*, hojas de *Cynara scolymus* y frutos de *Lycium barbarum*. La proporción entre las tres plantas es 1/1/1.5. Comprende además un extracto hidroalcohólico de frutos de *Piper nigrum* que contiene piperina. Tras la estabilización, la composición puede comprender ortofosfato de bicalcio; como agentes antiaglomerantes, sales de magnesio de ácido graso, dióxido de silicio y ácidos grasos; como agente de recubrimiento, hidroxipropilmetilcelulosa; como pigmentos, Allura Red AC y dióxido de titanio.
- 40

La composición de ingredientes activos para 1 comprimido se indica en la tabla a continuación.

45

Listado de ingredientes	Para 1 comprimido
Extracto seco de una mezcla de partes expuestas de <i>Chrysanthellum americanum</i> , hojas de <i>Cynara scolymus</i> y frutos de <i>Lycium barbarum</i>	450 mg

Extracto seco de frutos de <i>Piper nigrum</i>	3 mg
Peso total	453 mg

II. Evaluación *in vivo* de la eficacia de la composición

Se llevaron a cabo unos experimentos *in vivo* con ratones para demostrar los efectos de las composiciones según la invención, en particular sobre el colesterol total y el colesterol-LDL, y asimismo sobre el nivel de triglicéridos séricos, la sensibilidad a la insulina y la glucosa sanguínea en ayuno.

Los experimentos se llevaron a cabo en ratones db/db. Los ratones db/db representan una mutación de los receptores de leptina que causan un trastorno de la señalización celular de los últimos. Los receptores de leptina se expresan a nivel elevado en el hipotálamo. Los ratones con una mutación de dichos receptores no pueden regular eficazmente sus reservas energéticas. Lo anterior resulta en una elevada insulinemia desde los primeros días de vida (10 a 14 días) y obesidad entre las 3 y 4 semanas, con un nivel incrementado de glucosa sanguínea. Estos ratones son hipocolesterolémicos, hipertriglicéridémicos, resistentes a la insulina e intolerantes a la glucosa. Constituyen además un modelo relevante y predictivo de una de las complicaciones de la diabetes de tipo 2: la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) (Aileen JF King, Br. J. Pharmacol. 166(3):877-894, 2012; Sanches SC et al., Biomed. Res. Int., 2015).

II.a. Asociación *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus*

El periodo experimental fue de 9 semanas, con un periodo de "rodaje" de 1 semana, seguido de 8 semanas de complementación con los extractos vegetales y una composición X. Los ratones macho eran de 10 semanas de edad al inicio del tratamiento.

Se sometieron a ensayo 3 composiciones X. Estas composiciones se integraron directamente en el alimento de los roedores, posibilitando que se garantice su eficacia "multidiana" y utilización a gran escala, limitando las inyecciones intravenosas e intraperitoneales a un número pequeño de personas, dado su método de administración. Lo anterior asimismo evita la utilización diaria de sonda, que altera diversos procesos fisiológicos.

Las composiciones sometidas a ensayo fueron las siguientes:

- C1: *Chrysanthellum indicum* (planta entera, 1% del alimento);
- C2: *Cynara scolymus* (hojas, 1% del alimento);
- C3: *Chrysanthellum indicum* (planta entera) + *Cynara scolymus* (hojas) (1% y 1% del alimento, respectivamente).

Las plantas anteriormente indicadas eran extractos secos obtenidos de materias primas vegetales.

Las evaluaciones experimentales en particular se referían a:

- la medición de los lípidos séricos (colesterol total, colesterol-LDL, triglicéridos);
- la evaluación de la glucosa sanguínea durante un ensayo de sensibilidad oral a la insulina. Dicho ensayo consistía en una inyección intraperitoneal de insulina (2 U/kg) en estómago vacío. La evolución de la glucosa sanguínea en respuesta a la inyección de insulina se midió en la cola mediante biopsia inmediatamente antes de la inyección (t0), y después tras 30, 60, 90 y 120 minutos. Se calculó la superficie bajo la curva (AUC). Una reducción de la AUC refleja una mejor respuesta a la inyección de insulina y, por lo tanto, una sensibilidad mejorada a la insulina. A la inversa, un incremento de la AUC refleja una sensibilidad de menor calidad a la insulina y, por lo tanto, resistencia a la insulina;
- la medición de la glucosa sanguínea en ayuno.

Las evaluaciones presentadas se llevaron a cabo inmediatamente antes de la complementación (t=0) y al final de la complementación (t=8 semanas).

Colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos séricos.

Se muestran resultados obtenidos en la tabla 1, a continuación.

Tabla 1 - Efecto de la composición según la invención sobre el colesterol

Parámetros	Control	C1	C2	C3
------------	---------	----	----	----

Colesterol sérico total (mg/dl)	198.4 ± 12.2	194.0 ± 9.2	162.9 ± 13.6	108.9 ± 6.6 ^c
Colesterol-LDL sérico (mg/dl)	118.2 ± 10.2	104.0 ± 5.6	85.1 ± 7.9 ^b	58.0 ± 2.8 ^c
Triglicéridos séricos (mg/dl)	262.2 ± 173	262.3 ± 19.6	191.5 ± 10.1 ^b	181.1 ± 18.3 ^b
Valores medios ± SEM. Para las mediciones de colesterol total: Control = 11; C1 = 12; C2 = 13 y C3 = 14. Para las mediciones de colesterol-LDL sérico: Control = 11; C1 = 12; C2 = 12 y C3 = 14. Para las mediciones de triglicéridos séricos: Control = 11; C1 = 12; C2 = 12 y C3 = 14. Prueba t de Student para datos no apareados, ^b C2 versus Control, ^c C3 versus Control, p < 0.05. No existen diferencias significativas entre los grupos de Control y C1.				

Los resultados presentados en la tabla 1 muestran un efecto muy significativo de la composición C3 según la invención sobre el colesterol total, el colesterol-LDL y los triglicéridos séricos. En el contexto de los pacientes con dislipemia mixta (colesterol-LDL y triglicéridos incrementados), la combinación farmacológica de estatina (para reducir el colesterol-LDL) + fibratos (para reducir los triglicéridos) puede resultar peligrosa. En efecto, se exacerba el riesgo de miopatías con la administración simultánea de estatinas y fibratos (Denke M.A., J. Manag. Care Pharm. 9:17-9, 2003). Sin embargo, resulta esencial reducir el nivel sanguíneo de triglicéridos, ya que un nivel elevado incrementa el riesgo de aterosclerosis (Brinton E.A., Cardiol. Clin. 33:309-323, 2015). Las estatinas pueden incrementar además el riesgo de otras patologías, tales como el cáncer de mama (de Lorgeril M. et al., BMC Med. 12:94, 2014). Por lo tanto, la composición C3 según la invención posibilita la respuesta a un problema sanitario importante, ya que posibilita la reducción del nivel tanto de colesterol-LDL como de los triglicéridos séricos.

Sensibilidad a la insulina

La resistencia a la insulina es uno de los mecanismos más importantes del desarrollo de muchas patologías, incluyendo el síndrome metabólico y la aterosclerosis (Samuel V.T. et al., Cell 148:852-71, 2012 + Kim B et al., Exp. Mol. Med. 47(3):e149, 2015). La composición C3 según la invención mejora significativamente la sensibilidad a la insulina (resultados ilustrados en la figura 1). Por lo tanto, los efectos sobre los lípidos circulantes y la sensibilidad a la insulina la convierten en una composición extremadamente interesante para la prevención y el tratamiento del síndrome metabólico y la aterosclerosis. Además, la sensibilidad mejorada a la insulina con la composición C3 según la invención resulta particularmente interesante para la prevención y el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y sus complicaciones. En efecto, la resistencia a la insulina es uno de los mecanismos principales de progresión de la diabetes de tipo 2 (Samuel VT et al., Cell 148:852-71, 2012). Finalmente, mediante la actuación sobre este parámetro, la composición C3 según la invención resulta particularmente adecuada en las otras patologías en las que la causa principal es la resistencia a la insulina. Éste es en particular el caso de una de las complicaciones de la diabetes de tipo 2: la esteatohepatitis no alcohólica (NASH; Samuel VT et al., Cell 148:852-71, 2012) y la enfermedad de Alzheimer (Bedse G et al., Front. Neurosci. 9:204, 2015).

Glucosa sanguínea en ayuno

La composición C3 reduce el nivel de glucosa sanguínea en ayuno en 10% (grupo de control, 537 mg/dl, frente al grupo C3, 488 mg/dl), mientras que la metformina, el agente terapéutico de referencia en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, incrementa el nivel de glucosa sanguínea en ayuno en 11% en el mismo modelo, aunque en un experimento en que los ratones eran más jóvenes y en consecuencia presentaban un nivel de glucosa sanguínea en ayuno más bajo respecto a los ratones de control presentados anteriormente (grupo de control, 414 mg/dl frente a metformina, 463 mg/dl).

Efecto sinérgico

Además, se evaluó el efecto sinérgico según el método de Colby SR descrito en "Calculation of the synergistic and antagonistic responses of herbicide combinations" Weeds 15:20-22, 1967. Dicho método se utilizó en particular en la patente nº EP03812880. Para cada combinación, se calculó el factor de sinergia. Un factor >1 indica la existencia de un efecto sinérgico. Un factor <1 indica la existencia de un antagonismo. Los cálculos llevados a cabo fueron:

$$\text{Tasa de eficacia esperada} = A + B - (A * B / 100)$$

$$\text{Factor de sinergia (FS)} = (1 * \text{tasa de eficacia observada (\%)}) / \text{tasa de eficacia esperada (\%)}$$

Los cálculos se referían a la combinación siguiente:

Cálculo del FS para la composición C3 en la que A=C1 y B=C2

La tabla 2, a continuación, proporciona los resultados para la combinación C1+C2=C3.

Tabla 2. Factores de sinergia para la combinación C1+C2=C3

	Tasa de eficacia observada (en % del grupo de control)	
--	--	--

	C1 <i>Chrysanthellum indicum</i>	C2 <i>Cynara scolymus</i>	C3 <i>Chrysanthellum indicum</i> + <i>Cynara scolymus</i>	Tasa de eficacia esperada con C3	Factor de sinergia
Colesterol total	-2.2%	-17.9%	-45.1%	-19.7%	2.29
Colesterol-LDL	-12.0%	-28.0%	-50.9%	-36.6%	1.39

La combinación de C1 y C2, es decir C3, demuestra inequívocamente un efecto sinérgico muy significativo e inesperado tanto sobre el nivel de colesterol total (figura 2) como sobre el nivel de colesterol-LDL sérico (figura 3).

5 II.b. Asociación *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus*, *Lycium barbarum*

10 El periodo experimental fue de 6 semanas, con un periodo de "rodaje" de 1 semana, seguido de 6 semanas de complementación con los extractos vegetales y una composición X. Los ratones macho eran de 6 semanas de edad al inicio del tratamiento. Se sometió a ensayo 1 composición X. Esta composición se integró directamente en el alimento de los roedores, posibilitando que se garantice su eficacia "multidiana" y utilización a gran escala, limitando las inyecciones intravenosas e intraperitoneales a un número pequeño de personas, dado su método de administración. Lo anterior asimismo evita la utilización diaria de sonda, que altera diversos procesos fisiológicos.

15 Las composiciones sometidas a ensayo fueron las siguientes:

- C4: *Chrysanthellum indicum* (partes expuestas) + *Cynara scolymus* (hojas) + *Lycium barbarum* (1%, 1% y 1% del alimento, respectivamente).

20 Las plantas anteriormente indicadas eran extractos secos obtenidos de materias primas vegetales.

La evaluación experimental se refería a los niveles de triglicéridos hepáticos al final de la complementación (t=6 semanas). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3, a continuación.

25 Tabla 3 - Efecto de la composición según la invención sobre las concentraciones de triglicéridos hepáticos

Parámetros	Control	C4
Concentración en hígado de triglicéridos (hepáticos) (μ moles/mg de tejido)	49.51 $\pm$ 5.39	17.36 $\pm$ 1.87 ^a
Valores medios $\pm$ SEM. Control = 10; C4; n= 10. Prueba t de Student para datos no apareados, ^a p < 0.0001		

Los resultados presentados en la tabla 3 muestran un efecto muy significativo de la composición C4 según la invención sobre los triglicéridos hepáticos. Los resultados asimismo se ilustran en la figura 4.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende por lo menos una mezcla de moléculas extraídas de *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum*.

2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que comprende:

- una mezcla constituida por lo menos por un extracto de *Chrysanthellum indicum*, un extracto de *Cynara scolymus* y un extracto de *Lycium barbarum*, y/o
- un extracto único obtenido a partir de por lo menos *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum*, y/o
- un extracto único obtenido a partir de por lo menos dos plantas, dos de las cuales se seleccionarán de entre *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum*, y por lo menos un extracto a partir de una planta seleccionada de entre *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum* no presente en el extracto único, y/o
- un extracto único obtenido a partir de por lo menos dos plantas, una de las cuales se seleccionará de entre *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum*, y por lo menos dos extractos a partir de las plantas seleccionadas de entre *Chrysanthellum indicum*, *Cynara scolymus* y *Lycium barbarum* no presentes en el extracto único.

3. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que la composición comprende asimismo piperina o un extracto de *Piper*.

4. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que por lo menos un extracto único se obtiene asimismo a partir de *Piper*.

5. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la composición es asimismo un extracto de *Olea europaea*.

6. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que por lo menos un extracto único se obtiene asimismo a partir de *Olea europaea*.

7. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende por lo menos un elemento adicional además de los extractos vegetales o el extracto único, siendo dicho elemento adicional seleccionado de entre:

- las vitaminas siguientes: B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12 C, A, D, E, K1 y K2;
- los compuestos siguientes: ácido obeticólico, ácido corosólico, ácidos grasos poliinsaturados en la familia de omega 6 y/u omega 3, ácido orótico, ácido pangámico, ácido para-amino-benzoico, amigdalina, betaglucanos, carnitina, dimetilglicina, imeglimina, isoflavonas, L-arginina, oxítocina, pectina, piridoxamina, resveratrol, viniferina, L-citrulina;
- los oligoelementos y minerales siguientes: arsénico, boro, calcio, cobre, hierro, flúor, yodo, litio, manganeso, magnesio, molibdeno, níquel, fósforo, selenio, vanadio, cinc;
- los siguientes son microcomponentes no esenciales: ácido linolénico conjugado, ácido lipoico, carotenoides, carnitina, colina, coenzima Q10, fitoesteroides, polifenoles en la familia de los taninos y los lignanos, taurina;
- fructooligosacáridos, galactooligosacáridos;
- fermentos lácticos;
- levaduras;
- hongos;
- productos derivados de insectos compatibles con el sector alimentario y farmacéutico;
- marihuana y hachís;
- agentes de recubrimiento;

- aromas;
 - acidificantes;
 - 5 - agentes antiaglomerantes;
 - espesantes;
 - 10 - estabilizantes;
 - emulsionantes;
 - agentes de carga;
 - 15 - excipientes.
8. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que asume la forma de un polvo, un gel, una emulsión o un líquido.
- 20 9. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que asume la forma de comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina, barras, bolsas, blísteres, cuentagotas o una forma inyectable.
10. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, para una utilización como un medicamento.
- 25 11. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 9 para una utilización como un medicamento o producto nutricional en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos patológicos del metabolismo de grasas y/o carbohidratos en seres humanos o animales.
- 30 12. Composición para una utilización según la reivindicación 10 u 11, en la prevención de y/o el tratamiento contra la dislipidemia.
- 35 13. Composición para una utilización según la reivindicación anterior, en combinación con un agente terapéutico lipopéptico seleccionado de entre: estatinas, fibratos, ácido nicotínico, resinas de intercambio iónico, inhibidores de la absorción del colesterol, ácidos grasos poliinsaturados omega3, tiadenol y agonistas del receptor nuclear FXR (receptor X farnesiloide).
- 40 14. Composición para una utilización según la reivindicación 10 u 11, en la prevención y/o el tratamiento de la diabetes de tipo 1 y 2 y/o las enfermedades del hígado graso no alcohólico y/o las patologías cardiovasculares y/o las patologías relacionadas con una insulinoresistencia.
- 45 15. Composición para una utilización según la reivindicación 14, caracterizada por que la enfermedad del hígado graso no alcohólico es la esteatohepatitis no alcohólica.
16. Composición para una utilización según la reivindicación 14, caracterizada por que las patologías cardiovasculares son cardiopatías coronarias, enfermedades cerebrovasculares, arteriopatías periféricas y trombosis venosas profundas.
- 50 17. Composición para una utilización según la reivindicación 14, caracterizada por que la patología relacionada con una insulinoresistencia es la enfermedad de Alzheimer.
- 55 18. Composición para una utilización según una de las reivindicaciones 14 a 17, en combinación con por lo menos un agente terapéutico antidiabético seleccionado de entre las biguanidas, incluyendo la metformina, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV), los análogos del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1), las tiazolidindionas (TZD), las sulfonilureas, los inhibidores de glucosidasa (acarbose, miglitol, voglibosa, péptidos que contienen la secuencia alanina-prolina o prolina-alanina), las insulinas rápidas y lentas, o los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), las moléculas en la familia de fibrinógeno, tales como elafibrinógeno, que se dirigen a los receptores nucleares y particularmente los receptores ROR (α , β , γ) y Rev-Erb (α , β).
- 60 19. Composición para una utilización según la reivindicación 10 u 11, en la prevención y/o el tratamiento de la obesidad y/o el sobrepeso y/o el síndrome metabólico y/o problemas patológicos de tensión arterial.

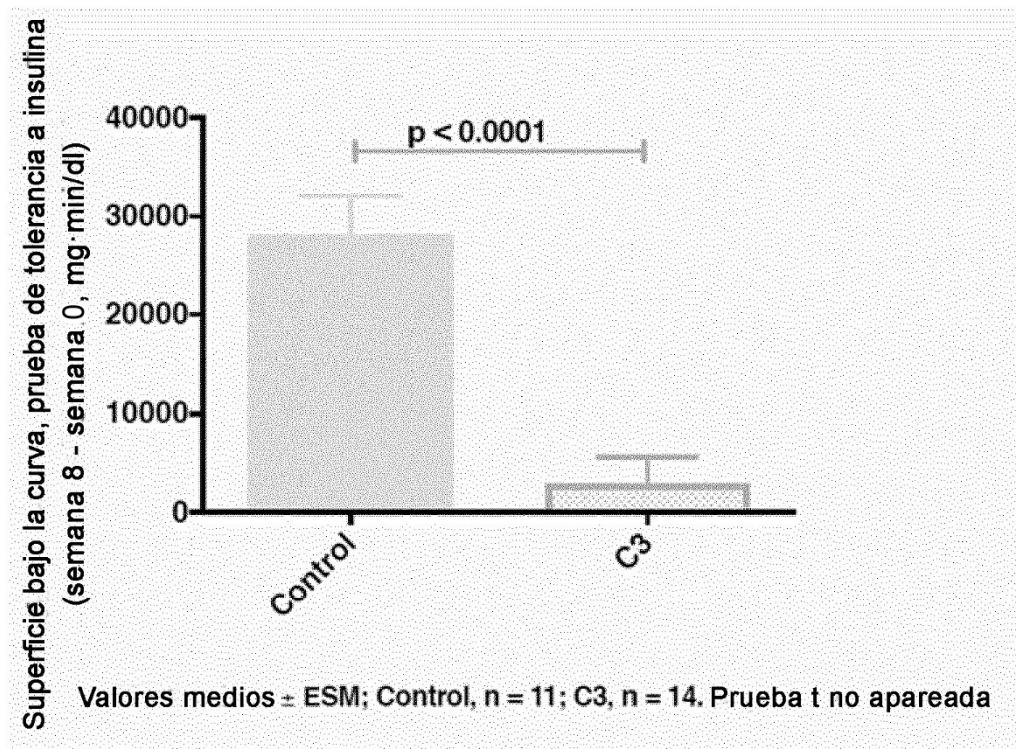


Figura 1

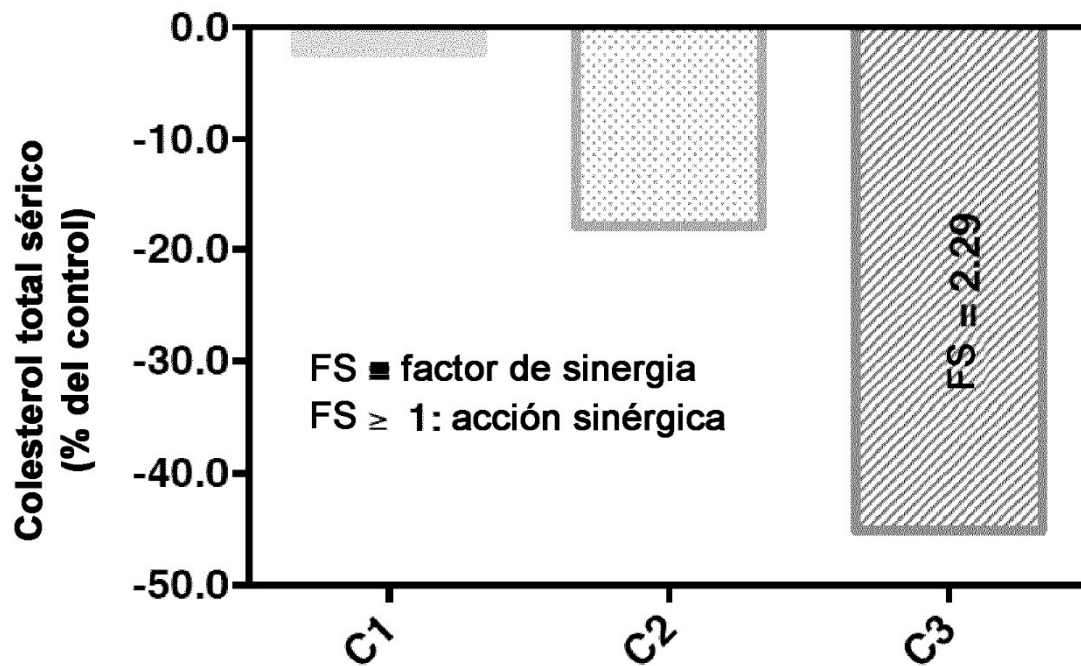


Figura 2

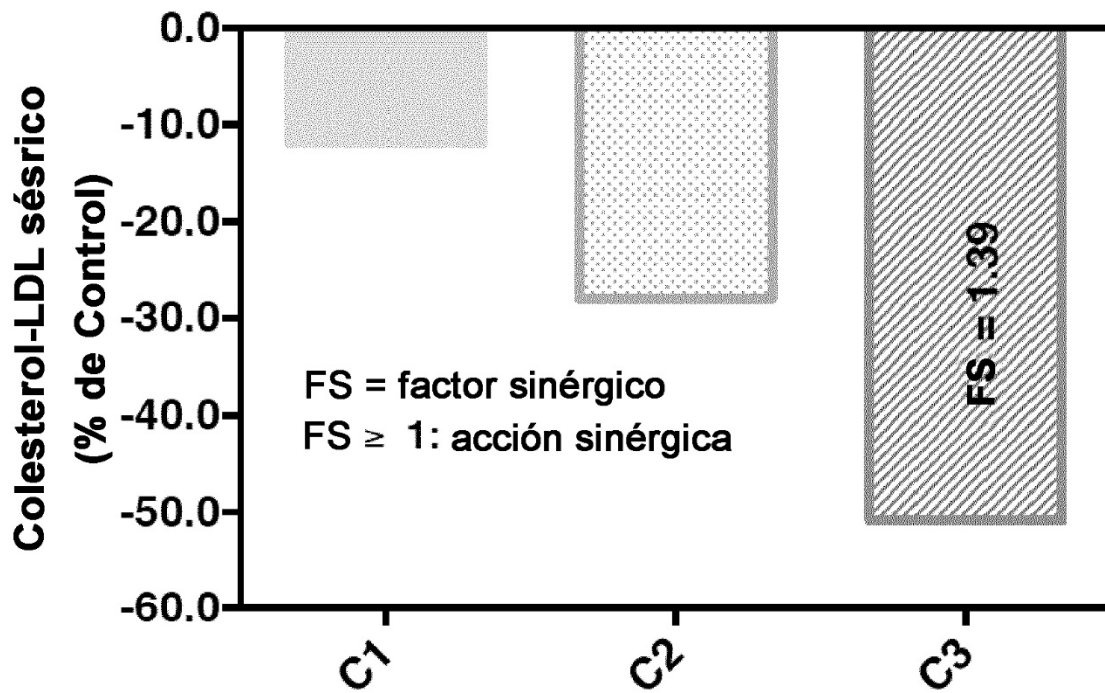
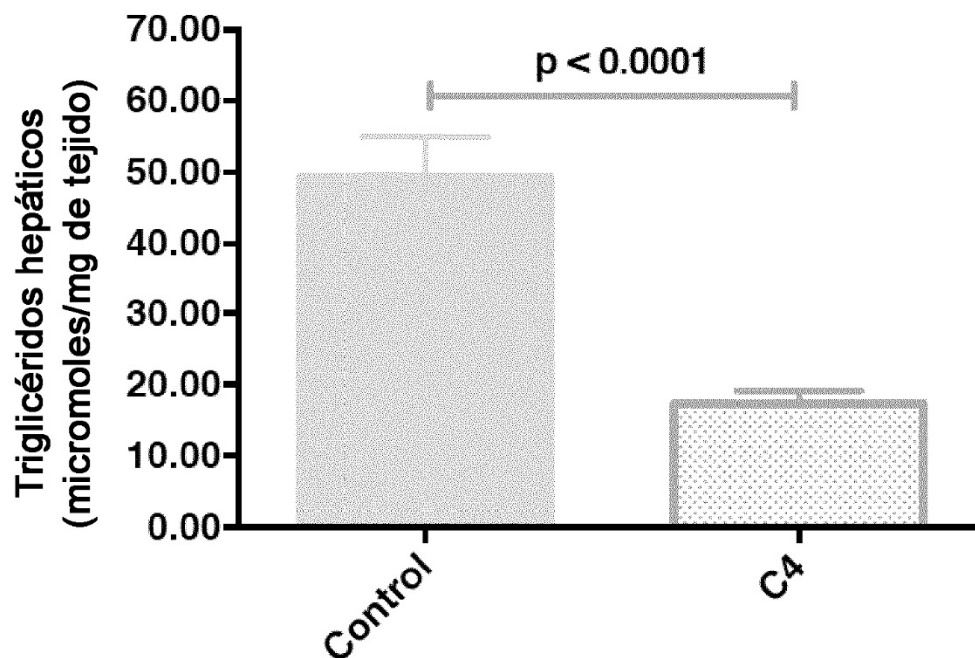


Figura 3



Valores medios $\pm$ ESM; Control, n = 10; C4, n = 10. Prueba t no apareada

Figura 4