



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 328 270**

⑤1 Int. Cl.:

**A23L 1/38** (2006.01)

**A61K 36/00** (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨6 Número de solicitud europea: **06003982 .3**

⑨6 Fecha de presentación : **27.02.2006**

⑨7 Número de publicación de la solicitud: **1721532**

⑨7 Fecha de publicación de la solicitud: **15.11.2006**

⑤4 Título: **Suplemento alimentario de ácido elálgico preparado a partir de semilla de granada.**

③0 Prioridad: **09.05.2005 US 125596**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.11.2009**

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.11.2009**

⑦3 Titular/es: **Collagen Nutraceuticals, Inc.**  
**22600 -D Lambert Street, Suite 1004**  
**Lake Forest, California 92630, US**

⑦2 Inventor/es: **Alkayali, Ahmad**

⑦4 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

**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

Suplemento alimentario de ácido elágico preparado a partir de semilla de granada.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un método para preparar ácido elágico (en forma de extracto polifenólico de granada) a partir de semillas de granada. El material del producto preferiblemente se prepara en forma de un polvo fino. Y, la invención además se refiere al uso beneficioso del material del producto como suplemento nutricional o  
10 alimentario humano.

**Estado de la técnica**

El ácido elágico es un pesticida fitoquímico natural que se encuentra en una variedad de especies vegetales. Este compuesto bioquímico sirve en un número de funciones posibles en estas plantas, tal como regular el crecimiento vegetal y la germinación de las semillas, y proteger a la planta de infecciones microbianas. El ácido elágico también puede proteger a las plantas de compuestos químicos que inducen cáncer, el envenenamiento por metales pesados y la depredación por insectos y larvas de insectos. Desde principios de 1990, los investigadores han descubierto que el ácido elágico también ofrece beneficios para la salud en seres humanos.

La primera evidencia muestra que el ácido elágico actúa como limpiador para “unir” o enlazar químicamente compuestos químicos que causan cáncer, haciéndolos inactivos. Además, el ácido elágico es un derivado cumarínico bi-nuclear, que parece que evita la unión de carcinógenos al ADN, y también parece que reduce la incidencia del cáncer en células humanas cultivadas expuestas a carcinógenos.

Aunque el ácido elágico es el agente bioactivo que ofrece protección, el compuesto fitoquímico generalmente se ingiere en forma de otro compuesto químico llamado elagitanina. Las plantas producen ácido elágico y glucosa que se combinan para formar elagitaninas, que son compuestos solubles en agua y están bio-disponibles, y son más fáciles de absorber en la dieta de animales.

Por ejemplo, El Instituto Collins del Cáncer en la Universidad del Carolina del Sur condujo un estudio doble ciego en un gran grupo de 500 pacientes con cáncer cervical. Nueve años de estudio han demostrado que el ácido elágico causa arresto en la fase G dentro de las 48 horas (inhibiendo y parando la mitosis en la división de células cancerosas); y lleva a apoptosis (muerte celular normal) dentro de las 72 horas, para células cancerosas de cáncer de  
35 pecho, páncreas, esofágico, de piel, colon y próstata. Los ensayos clínicos también mostraron que el ácido elágico evita la destrucción del gen p53 por las células cancerosas. Estudios adicionales sugieren que uno de los mecanismos por el cual el ácido elágico inhibe la mutagénesis y la carcinogénesis es por la formación de aductos con el ADN, enmascarando así los sitios de unión a ser ocupados por el mutágeno o carcinógeno.

Además, una publicación titulada “The American Cancer Society’s Guide to Complementary and Alternative Cancer Methods” ha documentado que el ácido elágico es un suplemento natural muy prometedor, debido a que causa apoptosis (muerte celular) de células cancerosas en ensayos de laboratorio, sin cambiar las células normales sanas. Además, parece que las células sanas tienen un ciclo de vida normal de aproximadamente 120 días antes de morir. Este proceso se llama apoptosis (muerte celular normal). El cuerpo reemplaza estas células muertas por células sanas. En cambio, las células cancerosas no mueren. Se multiplican por división, dando 2 células cancerosas, luego 4, 8, 16, 32 y sucesivamente. En los ensayos de laboratorio, el ácido elágico ha mostrado resultados positivos que hacen que las células cancerosas pasen por el proceso normal de apoptosis sin dañar a las células sanas. LA quimioterapia, radiación, y los tratamientos más convencionales causan la muerte de células cancerosas, así como de muchas células sanas. Esta falta de discriminación de los tratamientos convencionales para el cáncer posiblemente puede destruir al sistema inmunitario en el proceso.

El documento US-A-2002/0197341 describe mezclas sinérgicas de extractos de granada adecuados para retardar la progresión de las enfermedades de proliferación celular. Estas mezclas incluyen dos o más extractos de jugo de granada, extracto de pericarpo de granada y aceite de semilla de granada.

Lansky *et al.* (Investigational New Drug 23 : 121-122, 2005) describen la inhibición de la invasión de células de cáncer de próstata por compuestos químicos de ácido elágico de granada, ácido cafeico, luteolina y ácido punícico.

Por consiguiente, es de apreciar que existe la constante necesidad de composiciones capaces de evitar la enfermedad y promover que se sanen y reparen los tejidos dañados. La presente invención trata esta necesidad.

**Compendio de la invención**

Se entiende que el ácido elágico se puede encontrar en diferentes alimentos. Sin embargo, la biodisponibilidad del ácido elágico (o elagitaninas) de varias fuentes vegetales no está bien establecida. Se cree que la granada, y particularmente, las semillas de granada, ofrecen una fuente ventajosa de biodisponibilidad del ácido elágico para uso como suplemento alimenticio.

La presente invención ofrece un método de extracción del ácido elágico (o elagitaninas) a partir de semilla de granada, y para administración oral en seres humanos como suplemento nutricional, fármaco o agente profiláctico.

Por consiguiente, la presente invención enseña un método para proporcionar un suplemento alimenticio que incluye ácido elágico (o un extracto de polifenol, o elagitanina), y para usar este suplemento alimenticio para consumo humano beneficioso.

Específicamente, la presente invención enseña un ácido elágico (elagitaninas) que contienen, material en polvo seco, derivado de granada, para consumo oral en seres humanos como suplemento alimenticio, fármaco o agente profiláctico, dicho material en polvo seco comprende un extracto de materiales de la planta de la granada que incluye semilla de granada de 40% a 90% de ácido elágico (elagitaninas), donde dicho material de polvo seco se obtiene por un método que comprende las etapas de:

- Proporcionar un material de partida derivado de la planta de la granada;
- Poner a remojo dicho material de partida en una solución que incluye etanol;
- Guardar una solución de extracción;
- Concentrar la solución de extracción para producir un primer líquido madre;
- Extraer el primer líquido madre usando éter acético para producir una segunda solución de extracción;
- Concentrar la segunda solución de extracción para producir un segundo líquido madre;
- Concentrar el segundo líquido madre para producir un material de producto sólido; y
- Reducir dicho material de producto sólido a un material de producto en polvo seco.

La presente invención también enseña un método para proporcionar dicho material en polvo seco que contiene ácido elágico, dicho método comprende las etapas de:

- Proporcionar un material de partida derivado de la planta de la granada;
- Poner a remojo dicho material de partida en una solución que incluye etanol;
- Guardar una solución de extracción;
- Concentrar la solución de extracción para producir un primer líquido madre;
- Extraer el primer líquido madre usando éter acético para producir una segunda solución de extracción;
- Concentrar la segunda solución de extracción para producir un segundo líquido madre;
- Concentrar el segundo líquido madre para producir un material de producto sólido; y
- Reducir dicho material de producto sólido a un material de producto en polvo seco.

### Breve descripción de los dibujos

La única Figura dibujada es un diagrama esquemático de un proceso (serie de etapas del método) para preparar polvo de ácido elágico para uso como suplemento alimenticio.

### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Considerando la Figura dibujada, se ve un método para proporcionar ácido elágico como suplemento alimenticio según esta invención empieza con un material de partida, indicado como etapa 10. Más preferiblemente, el material de partida 10 incluye o consiste esencialmente de semilla de granada molida o machacada. Como alternativa, la cáscara o carne del fruto de la granada se puede incluir en el material de partida. Todavía alternativamente, el material de partida puede incluir hojas de granada.

Con el fin de producir una primera solución de extracción 12, a partir de los materiales de partida 10, estos materiales de partida dejan en remojo (indicado como etapa 14 en la Figura) un mínimo de 2 horas en una solución de etanol, que puede comprender casi tanto como 90% de etanol. Como se ve en el dibujo de la Figura, la solución usada para llevar a cabo el la etapa de remojo alternativamente puede estar en una relación de aproximadamente 10:8,8, que es aproximadamente 55% de etanol, aunque la invención no está limitada a esta relación precisa. La etapa de remojo preferiblemente se repite tres veces, drenando y guardando la solución (posiblemente acompañada por prensado suave del resto para eliminar el exceso de humedad) al final de cada intervalo de remojo. Las soluciones guardadas (es decir,

## ES 2 328 270 T3

de las tres etapas de remojo) se combinan y se indican como solución de extracción #1 en la Figura. Como se indica en 16 de la Figura, el resto (es decir, resto sólido) es descartado.

Después, la solución de extracción #1 (es decir, indicada como 12 en la Figura) se concentra en una relación de aproximadamente 1:0,5 (es decir, aproximadamente una reducción en volumen 20:1) (indicado como 18 en la Figura) para producir un llamado líquido madre #1 (indicado como 20 en la Figura). Este líquido madre #1 se somete a una extracción (indicada como 22 en la Figura) que utiliza éter acético. Esta extracción se repite cuatro (4) veces, usando una relación de 3:3:3:2. Por consiguiente, se produce una solución de extracción #2 (indicada como 24 en la Figura). Esta solución de extracción #2 se concentra y el éter acético se recicla (indicado en la etapa 26 en la Figura).

Las etapas arriba mencionadas dan como resultado un llamado líquido madre #2 (indicado como 28 en la Figura). Este líquido madre #2 luego se somete a concentración al vacío (o secado al vacío), indicado como 30 en la Figura, para producir un producto intermediario 32. Este producto intermediario 32 es extracto de polifenol de granada en forma de torta sólida seca. El producto intermediario en forma de torta 32 se somete, lo más preferiblemente, a aplastado de la torta (es decir, rotura, molida, y/o posiblemente machacado) del producto intermediario en forma de torta para formar un polvo. El polvo se tamiza para un tamaño, se ensaya, y luego se empaqueta (todo ello indicado como 34 en la Figura), para producir el producto 36. Se debe mencionar que dependiendo de las características particulares de los materiales de partida 10, y del proceso usado según la Figura y la descripción de más arriba, el ácido elágico presente en el producto 36 puede variar de aproximadamente 40% a aproximadamente 90%.

Más deseable, el producto seco 36 se empaqueta dentro de cápsulas de gelatina blanda para consumo oral por seres humanos. Así, las cápsulas pueden contener, por ejemplo, aproximadamente 200 mg de ácido elágico en forma biodisponible, que puede ser consumido por seres humanos como suplemento alimenticio. Este suplemento alimenticio puede tener, cuando se administras oralmente como suplemento alimenticio, efector terapéuticos o profilácticos. Además, las formulaciones para uso oral también pueden ser presentadas como cápsulas e gelatina dura donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolina, o como cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Además, las suspensiones acuosas u otros líquidos pueden contener el ácido elágico de la invención mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen agentes de suspensión, dispersantes o agentes humectantes, uno o más conservantes, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes endulzantes tales como sacarosa o sacarina. Alternativamente, las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. La suspensión oleosa puede contener un agente engrosante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes endulzantes, tales como aquellos descritos más arriba, y los agentes saborizantes pueden ser añadidos para proporcionar una preparación oral palatable. Estas composiciones pueden ser conservadas por un antioxidante añadido tal como ácido ascórbico. Además, también se pueden formular jarabes y elixires con agentes endulzantes, tales como glicerol sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, un agente saborizante y/o un agente colorante.

Para uso como suplemento nutricional, agente profiláctico o terapéutico, el producto de ácido elágico 36, preferiblemente empaquetado y presentado como se explica más arriba, se administra oralmente en una posología diaria de entre aproximadamente 500 mg y 5000 mg. Más preferiblemente, es administrado en una posología diaria de entre aproximadamente 2000 mg y 4000 mg. Lo más preferiblemente, es administrado en una posología diaria de entre aproximadamente 2000 mg y 3000 mg por día.

La descripción detallada de la invención de más arriba está descrita solamente para ayudar a entender la invención. Se entiende que se consideran como que caen dentro del alcance de la invención las variaciones de la invención, que incluyen todos los equivalentes ahora conocidos o desarrollados más tarde, que sólo están limitadas por las siguientes reivindicaciones.

# REIVINDICACIONES

1. Un material en polvo seco, derivado de la granada, que contiene ácido elágico o elagitaninas, para consumo oral humano como suplemento alimenticio, agente terapéutico o profiláctico, comprendiendo dicho material en polvo seco un extracto de materiales de la planta de la granada que incluyen semilla de la granada que contiene de 40% a 90% de ácido elágico o elagitaninas, donde dicho material en polvo seco se obtiene por un método que comprende las etapas de:

- Proporcionar un material de partida derivado de la planta de la granada;
- Poner a remojo dicho material de partida en una solución que incluye etanol;
- Guardar una solución de extracción;
- Concentrar la solución de extracción para producir un primer líquido madre;
- Extraer el primer líquido madre usando éter acético para producir una segunda solución de extracción;
- Concentrar la segunda solución de extracción para producir un segundo líquido madre;
- Concentrar el segundo líquido madre para producir un material de producto sólido; y
- Reducir dicho material de producto sólido a un material de producto en polvo seco.

2. El material de la reivindicación 1, donde dichos materiales de la planta de la granada incluyen sustancialmente solo semilla de la granada.

3. El material de la reivindicación 1, donde dicho extracto en polvo seco se presenta como un polvo seco empaquetado en cápsulas de gelatina para consumo oral humano.

4. El material de la reivindicación 3 para consumo oral en una posología diaria de 500 mg a 5000 mg, más preferiblemente de 2000 mg a 4000 mg, y lo más preferiblemente de 2000 mg a 3000 mg.

5. Un método para proporcionar un material en polvo seco, derivado de la granada, que contiene ácido elágico o elagitaninas para consumo humano tal como se define en la reivindicación 1, dicho método que comprende las etapas de:

- Proporcionar un material de partida derivado de la planta de la granada;
- Poner a remojo dicho material de partida en una solución que incluye etanol;
- Guardar una solución de extracción;
- Concentrar la solución de extracción para producir un primer líquido madre;
- Extraer el primer líquido madre usando éter acético para producir una segunda solución de extracción;
- Concentrar la segunda solución de extracción para producir un segundo líquido madre;
- Concentrar el segundo líquido madre para producir un material de producto sólido; y
- Reducir dicho material de producto sólido a un material de producto en polvo seco.

6. El método de la reivindicación 5, donde dicho material de partida consiste esencialmente en semilla de la granada.

7. El método de la reivindicación 5, donde dicha etapa de puesta en remojo se repite una pluralidad de veces, y cada vez el líquido constituyente que incluye etanol se guarda y combina para proporcionar dicha primera solución de extracción.

8. El método de la reivindicación 7, donde dicha etapa de puesta en remojo se repite tres veces.

9. El método de la reivindicación 5, donde dicha etapa de puesta en remojo usa una solución de etanol de 50% de etanol a 90% de etanol.

10. El método de la reivindicación 5, donde dicha etapa de concentración para producir dicho primer líquido madre a partir de dicha primera solución de extracción utiliza una concentración de 20 a 1 en un volumen base.

## ES 2 328 270 T3

11. El método de la reivindicación 5, donde dicho primer líquido madre se extrae una pluralidad de veces usando éter acético con el fin de proporcionar dicha segunda solución de extracción.

12. El método de la reivindicación 11, donde dicha pluralidad de extracciones de dicho primer líquido madre para proporcionar dicha segunda solución de extracción se lleva a cabo cuatro veces, y las cuatro extracciones respectivamente utilizan una relación de líquido madre con éter acético de 3:3:3:2.

13. El método de la reivindicación 5, donde dicha etapa de concentración de dicha segunda solución de extracción para proporcionar dicho segundo líquido madre también incluye reciclar dicho éter acético.

14. El método de la reivindicación 5, donde dicha etapa de concentración de dicho segundo líquido madre para proporcionar dicho material de producto sólido se lleva a cabo usando vacío.

15. El método de la reivindicación 5, que además incluye las etapas de fracturar dicho material de producto sólido para producir una forma en polvo seco del material de producto.

16. Un método para proporcionar un suplemento alimenticio a base de material en polvo seco que contiene ácido elágico o elagitaninas según la reivindicación 5, donde:

- dicho material de partida deriva esencialmente de la semilla de la planta de la granada;
- dicho material de partida es puesto a remojo una pluralidad de veces en una solución que incluye etanol;
- las fracciones líquidas de cada etapa de puesta en remojo son guardadas y combinadas para proporcionar una solución de extracción y la fracción sólida se deshecha;
- dicha solución de extracción se concentra en una relación de 20:1 para producir un primer líquido madre;
- dicho primer líquido madre es extraído una pluralidad de veces usando éter acético cada vez, produciendo una solución extraída respectiva, y dichas soluciones extraídas respectivas se guardan y combinan para producir una segunda solución de extracción;
- dicha segunda solución de extracción es concentrada para producir un segundo líquido madre mientras se proporciona el reciclaje de éter acético;
- dicho segundo líquido madre es concentrado para producir un material producto sólido; y
- dicho material de producto sólido es reducido a un material producto en polvo seco.

17. El método de la reivindicación 16, donde dicho material de partida consiste esencialmente sólo en semilla de la granada.

18. El método de la reivindicación 16, donde dicha etapa de puesta en remojo se repite tres veces, y una solución de etanol de 50% de etanol a 90% de etanol es utilizada para cada operación de puesta en remojo.

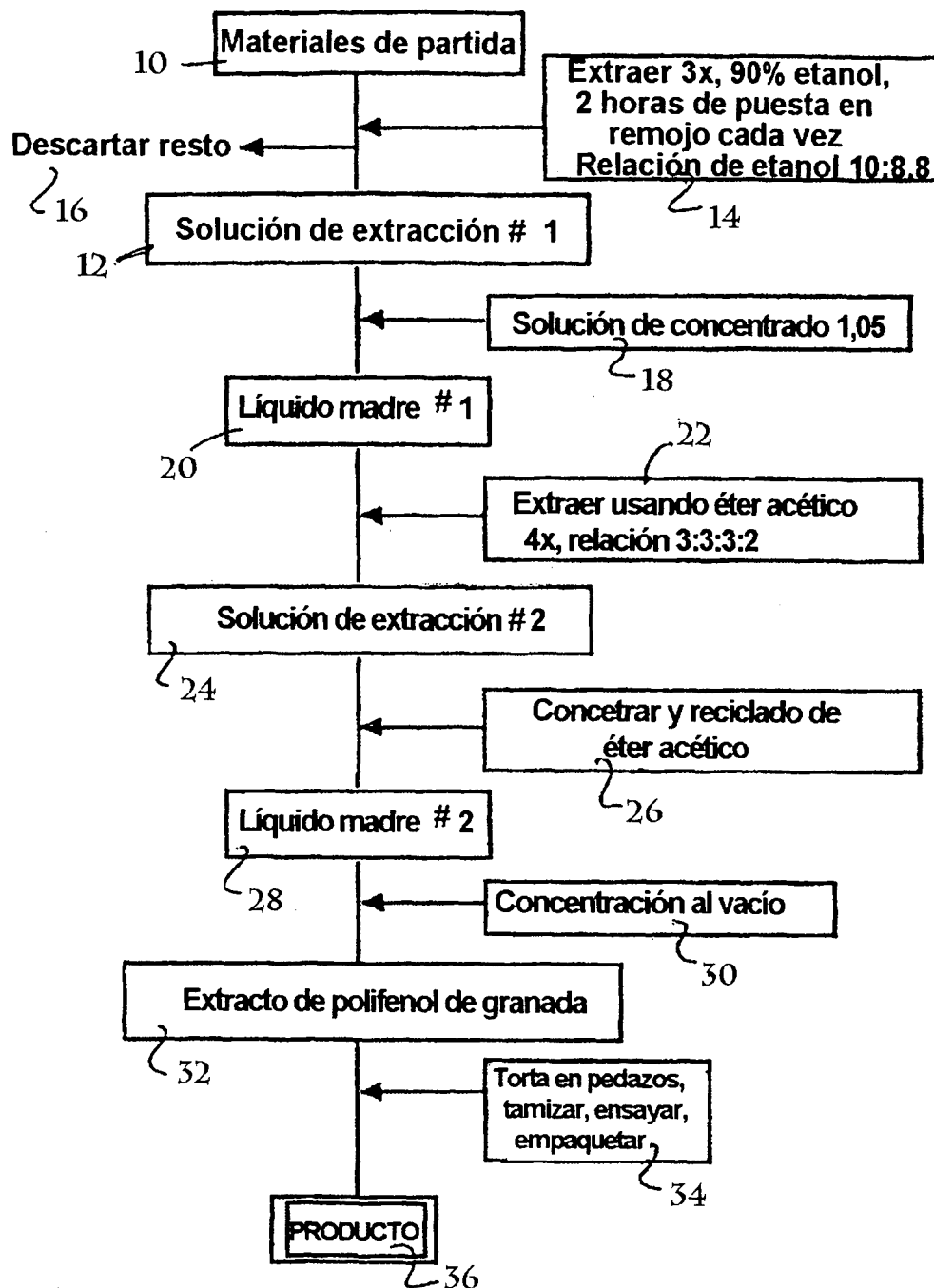


Fig. 1