



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 350 902**

(51) Int. Cl.:
A61K 36/67 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03797114 .0**
(96) Fecha de presentación : **17.09.2003**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1578433**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **28.09.2005**

(54) Título: **Uso de extracto de *Pothomorphe umbellata* y composición de gel a base de extracto de *Pothomorphe umbellata*.**

(30) Prioridad: **18.09.2002 BR 0204130**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.01.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.01.2011

(73) Titular/es: **Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo-FAPESP
Rua Pio XI, 1500, Alto de Lapa
CEP-05468-150 São Paulo, BR
Universidade de São Paulo-USP**

(72) Inventor/es: **Ropke, Cristina, Dislich y
Barros, Sílvia, Berlanga, de Moraes**

(74) Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

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

Uso de extracto de *Pothomorphe umbellata* y composición de gel a base de extracto de *Pothomorphe umbellata*.

5 Campos comprendidos por la invención

La presente invención se aplica al campo de la Farmacia y de la Medicina y se refiere al uso del extracto de *Pothomorphe umbellata* para preparar composiciones dermocosméticas o farmacéuticas para el tratamiento y/o prevención de fotodaños en la piel, envejecimiento cutáneo y/o cáncer de piel. Otra forma de uso es la aplicación de composiciones dermocosméticas o farmacéuticas a base de extracto de *Pothomorphe umbellata*, para tratar y/o prevenir el daño provocado a la piel por la exposición excesiva a los rayos ultravioleta del sol y a lámparas de bronceado artificial y alteraciones provocadas por el envejecimiento cronológico.

Antecedentes de la técnica

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano y es constantemente expuesto a las fuentes generadoras de radicales libres, como radiación ultravioleta, contaminantes del aire y radiación ionizante. La exposición múltiple a la radiación solar, sin la protección apropiada, puede producir efectos indeseables, tales como fotoenvejecimiento y fotocarcinogénesis (TEDESCO, *et al.*, 1997).

El envejecimiento es seguido de una reducción progresiva de las funciones orgánicas y un aumento en la vulnerabilidad a enfermedades. Particularmente en lo que se refiere a la piel, muchas disminuciones funcionales y patologías asociadas a la edad de la gente son el resultado acumulativo de agresiones medioambientales sufridas durante el envejecimiento intrínseco (GILCHREST & YAAR, 1992). El envejecimiento intrínseco es definido como los cambios que ocurren en todos los individuos durante el transcurso del tiempo, mientras que el fotoenvejecimiento es el recubrimiento de cambios atribuidos a la exposición solar en todo el proceso de envejecimiento (GILCHREST & YAAR, 1998). A diferencia del envejecimiento intrínseco, la piel fotoenvejecida no sólo se caracteriza por una exacerbación de los cambios provocados por el envejecimiento cronológico, sino también por la presencia de alteraciones cualitativamente diferentes inducidas por la exposición al sol (GILCHREST, 1996).

Las alteraciones degenerativas consecuentes de exposiciones repetitivas a radiación solar ocurren en primer lugar en áreas que padecen más exposición, tales como la cara, cuello, brazos y manos. (DELLA CARBONARE & PATHAK, 1992). De forma macroscópica, la piel fotoenvejecida como una superficie seca nodular y con un aspecto que se asemeja al cuero, con arrugas profundas, surcos acentuados, bolsas y partes prominentes. Por otro lado, el envejecimiento cronológico (intrínseco) resulta en arrugas finas, cambio del tono y flaccidez de la piel (EMERIT, 1992 RANGARAJAN & ZATZ, 1999). Además, en la piel fotoenvejecida, tenemos la presencia de neoplasmas malignos y premalignos (TAYLOR *et al.*, 1990).

Aquellos efectos parecen estar asociados con el impacto directo de fotones en ADN celular y con el impacto directo de radicales libres y especies reactivas de oxígeno generadas a partir de la absorción de radiación ultravioleta por moléculas fotosensibles (DELLA CARBONARE & PATHAK, 1992). Las consecuencias de este impacto son la alteración del modelo de expresión genética y el daño a los componentes celulares (SCHARFFETER-KOCHANNEK, 1997). Un ejemplo es la inducción de síntesis de metaloproteinasas por los fibroblastos. Estas enzimas son responsables de la degradación de componentes conjuntivos del tejido, tales como el colágeno, la elastina, los proteoglicanos y la fibronectina (SCHARFFETER-KOCHANNEK, 1997 ONISHI *et al.*, 2000).

Por otro lado, la piel tiene una variedad de antioxidantes, tales como sistemas enzimáticos, peso molecular bajo antioxidantes apolares y polares, capaces de inhibir el daño oxidativo. La vitamina E es el antioxidante exógeno lipofílico más importante encontrado en los tejidos. Actúa junto con enzimas antioxidantes, tales como la glutatión peroxidasa, la catalasa y la superóxido-dismutasa, al igual que con moléculas más pequeñas como ácido ascórbico, glutatión y ácido úrico. La degradación directa del α -tocoferol por radiación UV y la formación de sus radicales pueden influir en los otros antioxidantes del sistema, como la vitamina C. Uno de los primeros eventos en la célula expuesta a radiación ultravioleta es la inducción de peroxidación lipídica. Estudios "*In vitro*", que estudian la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, demuestran que la peroxidación lipídica ocurre cuando la vitamina E es casi completamente degradada. (ESTERBAUER *et al.*, 1993). Como se ha mencionado, la degradación indirecta del α -tocoferol ocurre por la reacción con radicales de peróxido y la formación de productos oxidados de α -tocoferol tales reacciones ocurren predominantemente en el núcleo lipídico de la célula.

Hay al menos tres vías a través de las cuales la concentración de antioxidantes puede ser afectada por radiación ultravioleta: (1) absorción de luz directa, (2) reacción con especies reactivas de oxígeno generadas por las reacciones de fotosensibilización y (3) mecanismo de recuperación en el que un antioxidante se ahorra a costa del otro (Lopez-Torres *et al.*, 1998).

La tensión oxidativa crónica, como ocurre en la vida moderna debido a la exposición excesiva al sol y al aumento de impurezas atmosféricas, puede justificar una suplementación con antioxidantes, para retardar el proceso de envejecimiento cutáneo (EMERIT, 1992).

En este contexto, la aplicación tópica de antioxidantes ha sido considerada una estrategia prometedora en la prevención de este daño oxidativo a la piel. Considerables datos preclínicos (BISSET, 1990 Lopez-Torres *et al.*, 1997 FUCHS, 1998) y clínicos (MAYER, 1993) fueron obtenidos indicando el uso potencial del α -tocoferol en la prevención de fotodaño a la piel. Además el α -tocoferol, otras sustancias de origen vegetal, tales como flavonoides y otros compuestos fenólicos, han sido propuestos para la aplicación tópica para prevenir el fotodaño a la piel (BONINA *et al.*, 1996 SAIJA *et al.*, 1998), ofreciendo ventajas, como fácil obtención y menor coste de producción.

Otros antioxidantes han sido estudiados para ser usados en cosméticos para prevenir el fotodaño. Entre éstos, la vitamina C; compuestos de ácido nitroso que controlan la formación de peróxido; iones zinc y manganeso que sirven de nutrientes para bacterias nativas de la dermis, acelerando la secreción de sustancias activas, tales como la enzima superóxido dismutasa y antes del α -tocoferol (FOX, 2000).

Entre las estrategias empleadas en la prevención del fotodaño a la piel, podemos señalar el uso de lociones protectoras (BISSET *et al.*, 1987), de tretinoína (FISCHER *et al.*, 1998), de alfa-hidroxiácidos (GILCHREST, 1996) y antioxidantes (FOX, 2000). Como se ha mencionado, las especies reactivas de oxígeno son parcialmente responsables del daño provocado a la piel por una exposición excesiva a la radiación ultravioleta (FUCHS *et al.*, 1989 SCHARFFETTER-KOSCHANEK, 1997). Por lo tanto, una reducción en la carga de especies reactivas de oxígeno producida por la exposición a radiación UV representa una estrategia muy prometedora de protección contra el fotodaño.

Hoy en día, se atrae la atención hacia los antioxidantes de origen vegetal. Antioxidantes originados de productos naturales que ofrecen nuevas posibilidades de tratamiento para enfermedades mediadas por tensión oxidativa. Algunas enzimas y compuestos secundarios de plantas altas fueron capaces de proteger tejidos contra la tensión oxidativa a través de los radicales libres y la inhibición o captura de especies reactivas de oxígeno. (LARSON, 1988). Un estudio “*In vitro*” investigó el uso potencial de un extracto de romero (*Rosmarinus officinalis*) en el control del fotodaño a la piel (FOX, 2000). El uso de flavonoides (quercetina, hesperetina y apigenina) como agentes fotoprotectores fue investigado. Debido al hecho de que ellos inhiben la peroxidación lipídica de liposomas de fosfatidilcolina expuestos a UV y debido al hecho de que ellos presentan una buena permeación cutánea, se sugiere que la aplicación tópica de flavonoides puede ser una buena opción para el tratamiento de enfermedades provocadas o exacerbadas por la radiación ultravioleta en la piel (BONINA *et al.*, 1996).

Brasil tiene una flora que es extremadamente rica en plantas medicinales con gran potencial para suministrar estos agentes antioxidantes. Entre estas plantas, la familia Piperaceae, en particular el “pariparoba” se usa íntegramente en medicina popular. Las raíces de *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq. fueron incluidas en la primera edición de la Farmacopea Brasileña (SILVA, 1926).

La *Pothomorphe umbellata* es una planta frecuentemente encontrada en los estados de São paulo, Minas Gerais, Espírito Santo y en el sur de Bahia, y comúnmente conocida como “pariparoba”. Esto se usa en medicina popular para el tratamiento de diferentes enfermedades, tales como: insuficiencia hepática, indigestión, bronquitis asmática y externamente en el tratamiento de quemaduras y lesiones comunes (MORAES, 1983). La primera edición brasileña farmacéutica del código representa el extracto fluente de pariparoba, el jarabe de pariparoba y el jarabe de pariparoba ferruginoso y depurador (MORAES, 1983). La observación empírica de la acción fisiológica de esta planta condujo a su empleo internamente y en dosis pequeñas, como excitando las funciones del estómago y del hígado, mediante el aumento del apetito, activando la digestión tal como una amargura aromática y promoviendo el drenaje de bilis, como colagogo que es. No obstante, tales plantas todavía están siendo usadas y empíricamente son tan antiespasmódicas, que todavía no han sido confirmadas por ensayos clínicos. Internamente, estos efectos de las plantas se reconocen en el país, evidentemente, y tienen un gran mérito y aceptación, que procede de los aborígenes (FREITAS, 1999 PECKOLT, 1941).

En relación a la actividad antioxidante del extracto liofilizado de la raíz de *Pothomorphe umbellata*, ensayos *in vitro* lo han evaluado, usando como modelo la autooxidación de cerebros de ratón, y tal actividad fue parcialmente atribuida a la presencia de 4-nerolidilcatecol (BARROS *et al.*, 1996), un compuesto fenólico extraído de las raíces vegetal (KIJOA, 1980). En otro ensayo *in vitro*, el extracto de raíces de *Pothomorphe umbellata* mostró un potencial antioxidante significativamente más grande que el primero de este compuesto aislado, sugiriendo la presencia de compuestos adicionales con actividad antioxidante (DESMARCHELIER *et al.*, 1997). Basado en estos datos, un estudio fue realizado buscando la evidencia y evaluando la actividad antioxidante del extracto de *Pothomorphe umbellata* en la piel. La aplicación tópica de un extracto liofilizado de las raíces de *Pothomorphe umbellata* en la piel de ratones Hairless provocó una reducción del 97% en los indicadores de lipoperoxidación como producción de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico y quimioluminiscencia. Esta actividad antioxidante fue 2,5 veces más grande que la del α -tocoferol, un conocido antioxidante, aplicado a las mismas condiciones (RÖPKE, 1999).

Aunque la actividad antioxidante de *Pothomorphe umbellata* es conocida, no hay información disponible con respecto a la absorción del principio activo por la piel y sobre la formulación más apropiada para servir de vehículo para este fármaco. Además, no hay estudios específicos sobre el rendimiento del principio activo de esta planta en la tensión oxidativa provocada por la radiación ultravioleta.

Objetos, Ventajas y Soluciones

La presente invención intenta demostrar la acción inhibitoria y antioxidante de la lipoperoxidación en la piel presentada por el extracto de pariparoba (*Pothomorphe umbellata*), el uso de una composición de gel de la invención para la preparación de composiciones dermocosméticas o farmacéuticas capaces de tratar y/o prevenir el fotodaño en la piel provocado por la exposición excesiva al sol y para ayudar en el tratamiento del fotoenvejecimiento y/o cáncer de piel, como una alternativa a las sustancias de origen vegetal presentadas en el estado de la técnica.

El empleo de extracto de *P. umbellata* en la preparación de un medicamento es bastante interesante por su posibilidad económica, debido al acceso fácil a la materia prima, puesto que es una planta brasileña muy común con coste de producción bajo, y debido al hecho de que el extracto se puede obtener en una vía simple, no implicando técnicas complejas y costosas.

Dibujos

En lo siguiente, la invención se describirá y para una mejor comprensión, se presentarán figuras:

Figura 1: concentración de ácido ascórbico ($\mu\text{g/g}$ de piel) en la piel de ratones. Los valores son representados como porcentajes de las concentraciones medias de ácido ascórbico en la piel de ratones de control ($174.61 \pm 7.76 \mu\text{g/g}$ de piel); porcentaje del grupo de control irradiado (C + UV), 80.063 ± 14.57 del grupo de control irradiado en gel (G + UV) 78.59 ± 19.04 y del grupo tratado con gel de *P. umbellata* (Pu + UV), 103.74 ± 22.04 . La diferencia entre los grupos no se consideró significativa. Los valores fueron obtenidos del promedio de los resultados de siete animales.

Figura 2: concentración de α -tocoferol ($\mu\text{g/g}$ de piel) en la piel de los ratones. Los valores son representados como porcentajes de las concentraciones medias de α -tocoferol en la piel de ratones del grupo de control ($2,70 \pm 0,69 \mu\text{g/g}$ de piel). Porcentaje del grupo de control irradiado (C + UV), 35.05 ± 11.26 del grupo de control irradiado en gel (G + UV) 42.90 ± 20.28 y del grupo tratado con gel de *P. umbellata* (Pu + UV), 106.77 ± 28 . *p < 0,001, considerado muy significativo cuando se compara con el grupo de control. Los valores fueron obtenidos del promedio de los resultados de siete animales.

Figura 3: concentración de 4-nerolidilcatecol en la piel de ratones irradiados y no irradiados, tratado con gel de *P. umbellata* (Pu, $14.14 \pm 3.09 \mu\text{g/g}$ de piel) y con radiación UVB (Pu + UV, $16.00 \pm 2.38 \mu\text{g/g}$ de piel). Los datos representan el promedio y la desviación típica de 6 animales.

Figura 4: piel de ratón Hairless expuesta a radiación ultravioleta (grado 4).

Figura 5: piel de ratón Hairless expuesta a radiación ultravioleta y tratada con el gel conteniendo extracto de *Pothomorphe umbellata* (grado 1).

Descripción de la invención

En la presente invención, el extracto de pariparoba (*Pothomorphe umbellata*) es extraído de la raíz de esta planta (comúnmente encontrada en el área sudoriental de Brasil). Presenta, entre otros, actividad antioxidante, que previene el fotodaño provocado por la exposición excesiva al sol y a lámparas de bronceado artificial. También presenta acción inhibitoria de la peroxidación lipídica, que es uno de los primeros eventos que ocurren en la célula expuesta a la radiación ultravioleta.

La piel se provee de una variedad de antioxidantes como sistemas enzimáticos, antioxidantes apolares y polares de bajo peso molecular capaces de inhibir el daño oxidativo. La degradación indirecta del α -tocoferol, que es un antioxidante, ocurre a través de la reacción con radicales de peróxido y la formación de productos oxidados de α -tocoferol. Estas reacciones ocurren predominantemente en el medio lipídico de la célula. Una de las formas de realización del extracto de *P. umbellata* es sobre aquellos antioxidantes para prevenir los efectos provocados por la tensión oxidativa de la piel, es decir, el 4-nerolidilcatecol encontrado en el extracto de pariparoba actúa en el α -tocoferol para evitar su degradación y en consecuencia la de otros antioxidantes del sistema enzimático.

La acción antioxidante de pariparoba (*P. umbellata*), como se ha mencionado anteriormente, se provoca parcialmente por la presencia del 4-nerolidilcatecol en el extracto de esta planta. No obstante, como se ha visto previamente, estudios (BARROS *et al.*, 1996) mostraron que el extracto, cuando se usaba, presentaba mayor actividad que el 4-nerolidilcatecol en una vía aislada. Por lo tanto, la invención propuesta usa el extracto obtenido de la raíz de esta planta para obtener composiciones dermocosméticas o farmacéuticas.

Composición farmacéutica

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una composición de gel de la invención para la preparación de una composición farmacéutica o dermocosmética, que comprende como sustancia activa, el extracto de raíz de *P. umbellata*. La composición debe ser considerada como el grupo formado por el principio activo y los otros ingredientes (excipientes aceptables farmacéuticamente) que forman el portador, al igual que cualquier producto que resulta, directa

ES 2 350 902 T3

o indirectamente, de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes.

La composición de gel, ejemplificada en forma de un dermocosmético, para el uso según la invención propuesta, se puede preparar conforme a métodos de la técnica anterior, para uso tópico. Este ejemplo ilustra la formulación elegida, pero no intenta limitar la invención de ninguna manera. Una composición propuesta está compuesta de:

a) carboximetilcelulosa 0.01 - 10.0%

b) propilenglicol 0.001 - 50.0%

c) metilparabeno 0.001 - 3.0%

d) extracto estandarizado de *Pothomorphe umbellata*, de modo que la formulación contiene 0.005 a 20.0% de 4-nerolidilcatecol

e) agua destilada q.s.p. 100.0%

Para la preparación de una composición de gel eficaz, es necesario que la estandarización del extracto con respecto a la cantidad de 4-nerolidilcatecol esté presente en ésta. Esto se hace en un dispositivo de cromatografía de alta eficiencia acoplado a un detector electroquímico o detector de UV.

La preparación de la composición de gel para el uso según esta invención puede ser hecha a través de cualquier método conocido en la técnica de farmacia y en combinación con un portador farmacéutico, conforme a las técnicas convencionales de composición farmacéutica.

Después de estandarizar el extracto con respecto a su concentración de 4-nerolidilcatecol, luego, se incorpora en las bases farmacéuticas y/o cosméticas, de modo que alcance la concentración del principio activo deseada.

En todas las posibilidades, deben ser estériles y estables en las condiciones de manipulación y de almacenamiento y preservadas contra la acción contaminante de microorganismos, como bacterias y hongos.

El portador, además de las mencionadas en la composición propuesta, puede ser un solvente o un medio de dispersión conteniendo, por ejemplo: agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas apropiadas y aceites vegetales. Además de los mencionados ingredientes, las formulaciones farmacéuticas descritas pueden incluir, en una vía apropiada, uno o más ingredientes portadores, tales como, diluyentes, tampones, ligantes, agentes activos de superficie, espesantes, conservantes (incluyendo anti-oxidantes) y similares e inclusión de otras sustancias.

Dosis

La dosificación eficaz del ingrediente usado puede variar dependiendo de la vía de presentación de la composición farmacéutica y/o dermocosmética, la condición para ser tratada y la gravedad de la enfermedad para ser tratada, de modo que la cantidad del extracto de *P. umbellata* administrada tópicamente sea eficaz. En una vía general, se puede decir que la formulación será eficaz con la presencia de al menos 0.1% de 4-nerolidilcatecol.

La capacidad del extracto de pariparoba y por consiguiente del 4-nerolidilcatecol de actuar en el tratamiento y/o prevención al fotodaño a la piel, envejecimiento cutáneo y cáncer de piel se puede ilustrar con los ejemplos siguientes no limitativos y figuras.

Ejemplo 1

Efecto de la aplicación tópica de extracto Pothomorphe umbellata de raíz en antioxidantes de bajo peso molecular, en la tensión oxidativa de la piel

Ratones macho Hairless fueron usados (HRS/J), con aproximadamente 10 semanas de edad. Ellos fueron divididos en cuatro grupos, cada uno teniendo 7 animales. El primer grupo recibió tratamiento local a base de gel sin la presencia de *P. umbellata* y el segundo grupo con gel de *P. umbellata* con concentración de 0,1% de 4-nerolidilcatecol. El tercer grupo no recibió ningún tratamiento. Después de dos horas, los animales fueron irradiados por una lámpara TL de Philips 12/40 W durante 30 min con sólo una dosis de radiación UVB (290-320 nm), 26 cm de distancia. Esta irradiación corresponde a $22.95 \times 10^{-2} \text{ J/cm}^2$, dos veces la dosis mínima para causar eritema en estos animales. La radiación fue medida con un sensor de UVB. Todavía, un cuarto grupo de ratones no recibió tratamiento, ni fue irradiado.

Después de la irradiación, los animales fueron sacrificados por desplazamiento cervical. El 4-nerolidilcatecol absorbido por la piel y el α -tocoferol de los tejidos de los ratones sacrificados fueron extraídos basándose en el método propuesto por Burton (BURTON y INGOLD, 1985) y, luego, se hizo el análisis cuantitativo de estos componentes

a través del método cromatográfico. Fue también analizado de forma cuantitativa el ácido ascórbico, a través de la metodología propuesta por Wayner & Burton (Wayner & Burton, 1989).

Los resultados obtenidos se muestran en las figuras 1 a 3. Como se muestra en la figura 1, ninguna alteración significativa fue observada en los niveles de ácido ascórbico en la piel de ratones irradiados, posiblemente debido a la dosis usada y al UV usado. En la figura 2, es posible observar que el tratamiento local con *P. umbellata* conservó los niveles de α -tocoferol en la piel de ratones irradiados, que los protegen contra la degradación para la radiación UV. Después de la irradiación, hubo una reducción significativa ($p < 0.01$) en los niveles de α -tocoferol en la piel de los ratones del grupo de control irradiado, mientras en el grupo tratado con gel de *P. umbellata*, el α -tocoferol fue conservado ($p > 0.05$).

Ninguna diferencia fue observada entre la concentración de 4-nerolidilcatecol en la piel de ratones irradiados y no irradiados, como se muestra en figura 3. La naturaleza química similar del α -tocoferol y del 4-nerolidilcatecol puede aumentar su interacción, lo que explica la conservación de los niveles de α -tocoferol en los ratones tratados con el extracto de *P. umbellata*. En la piel de los animales irradiados con UVB (0.3 J/cm^2), hubo una reducción de aproximadamente 60% en la concentración de α -tocoferol.

Ejemplo 2

Efecto de la aplicación tópica de formulación basándose en el extracto de raíz de Pothomorphe umbellata en la prevención del fotoenvejecimiento provocado por la exposición crónica a radiación ultravioleta

Se usó en este ejemplo una formulación de gel conteniendo el extracto de *Pothomorphe umbellata* que obtuvo en las pruebas precedentes mejor liberación del principio activo en la piel. Una lámpara de UVB de Philips TL-12 rs 40 W fue usada para la irradiación de ratones Hairless. Los animales fueron irradiados cuatro veces por semana, durante 10 min, durante un periodo de 22 semanas. La dosis usada fue de 76.5 mJ/cm^2 (aproximadamente 0.7 veces la dosis mínima necesaria para causar eritema en los animales). La dosis fue medida en un radiómetro, con un sensor UVB SED 240. Dos horas antes de la irradiación, los ratones fueron tratados con gel conteniendo el extracto de *Pothomorphe umbellata*, en la concentración de 0.1% de 4-nerolidilcatecol. Al mismo tiempo, ratones sin tratamiento y tratados con gel sin principio activo como grupos de control fueron irradiados. Un cuarto grupo de control no fue tratado ni irradiado.

La formación de arrugas fue clasificada según la puntuación propuesta en el modelo experimental de fotoenvejecimiento presentada por BISSET (BISSET *et al.*, 1987).

TABLA 1

Puntuación para la evaluación del grado de formación de arrugas en la piel de ratones Hairless

GRADO	Descripción de la piel
0	Numerosas estrías finas que cubren la parte trasera y los costados del cuerpo, que aparecen y desaparecen con el movimiento.
1	Todas las estrías finas en la parte trasera y a lo largo de la espina dorsal desaparecen. Pocas arrugas gruesas y superficiales perpendiculares a la dirección de cabeza-cola, que aparecen y desaparecen con el movimiento.
2	Arrugas permanentes y gruesas a lo largo del cuerpo.
3	Arrugas permanentes y profundas. Piel parecida al cuero sin elasticidad.
4	Piel con aspecto coriáceo que tiene lesiones de coloración oscura en la parte trasera.

ES 2 350 902 T3

Los ratones tratados con gel de *P. umbellata* (figura 5), visiblemente no sufrieron las consecuencias de la exposición crónica a la radiación ultravioleta, tanto como aquellos que fueron irradiados sin ser tratados con el gel de *P. umbellata* (figura 4). Este estudio demostró la eficacia de la formulación en la prevención del fotoenvejecimiento provocado por la exposición crónica a radiación ultravioleta. Respecto a los animales de otros grupos, alteraciones provocadas por el fotoenvejecimiento fueron observadas, como arrugas permanentes y profundas, cuerosidad e incluso lesiones fueron visibles. Está siendo demostrada a través de la presente invención una forma fácil para obtener extracto de *Pothomorphe umbellata* y su eficacia como agente antioxidante e inhibidor de la peroxidación lipídica en la piel, hace de formulaciones conteniendo este extracto una importante alternativa para el tratamiento y/o prevención del fotodaño en la piel, fotoenvejecimiento cutáneo y cáncer de piel, que son unas de las más serias preocupaciones de los agentes sobre la salud, debido al aumento de la exposición a radiación ultravioleta provocada por la reducción de la capa de ozono de la tierra.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Composición de gel para el uso en el tratamiento y/o prevención de fotodaño a la piel, envejecimiento cutáneo y/o cáncer de piel, basándose en extracto de *Pothomorphe umbellata* comprendiendo un extracto estandarizado de *Pothomorphe umbellata* que contiene una gama de 0.005 a 20.0% de 4-nerolidilcatecol en la composición.

2. Composición de gel para el uso según la reivindicación 1 donde dicha composición se presenta para uso tópico.

10 3. Composición de gel para el uso en el tratamiento y/o prevención de fotodaño a la piel, envejecimiento cutáneo y/o cáncer de piel comprendiendo:

a) carboximetilcelulosa de 0.01 a 10.0%,

15 b) propilenglicol de 0.001 a 50.0%,

c) metilparabeno de 0.001 a 3.0%,

20 d) extracto estandarizado de *Pothomorphe umbellata*, de modo que la formulación contiene 0.005 a 20.0% de 4-nerolidilcatecol.

4. Composición de gel para el uso según la reivindicación 3 donde dicha composición se presenta para uso tópico.

25 5. Uso de una composición de gel según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de una composición dermocosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de fotodaño en la piel, envejecimiento cutáneo y/o cáncer de piel.

30 6. Uso de una composición de gel según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de una composición dermocosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o prevención del daño de la piel provocada por la exposición excesiva a rayos ultravioleta de sol y/o a lámparas de bronceado artificiales y alteraciones provocadas por el envejecimiento cronológico.

35

40

45

50

55

60

65

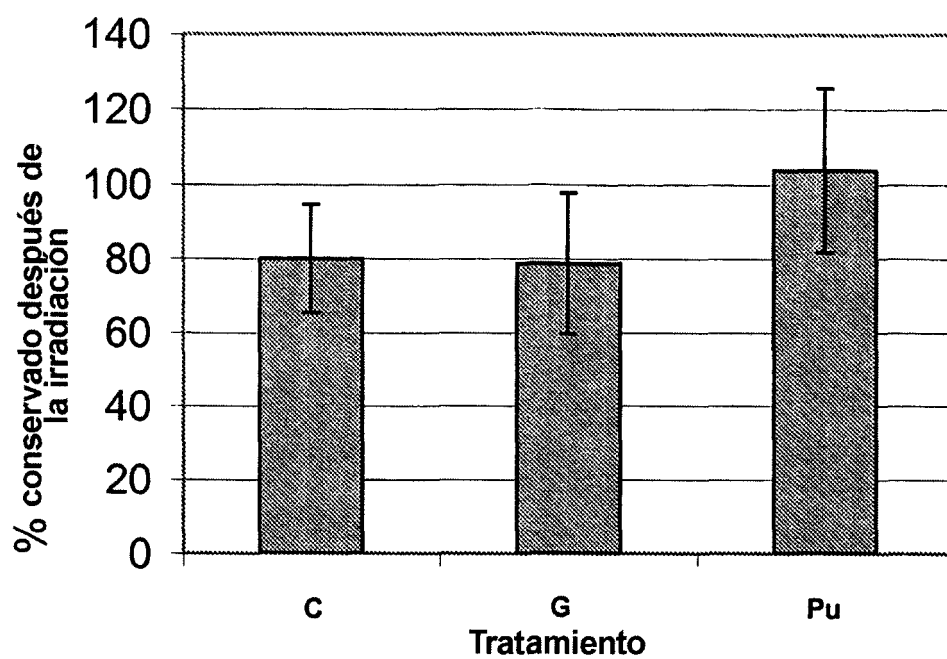


FIGURA 1

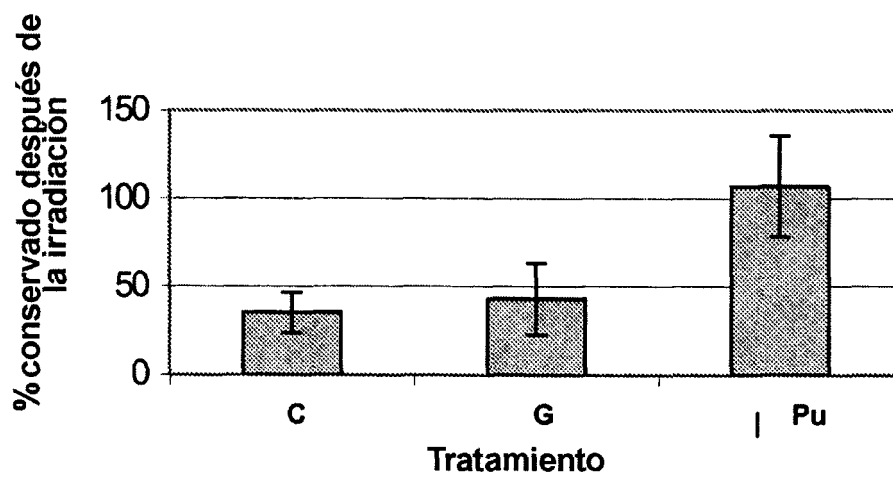


FIGURA 2

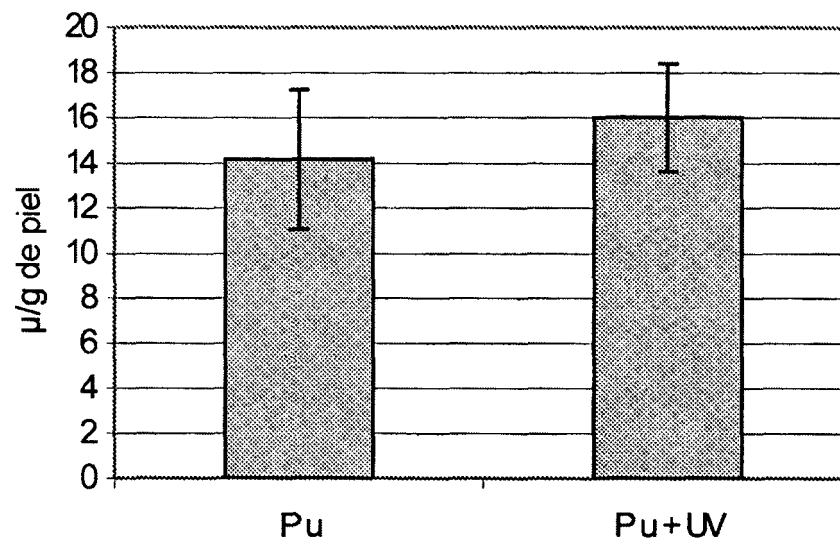


FIGURA 3

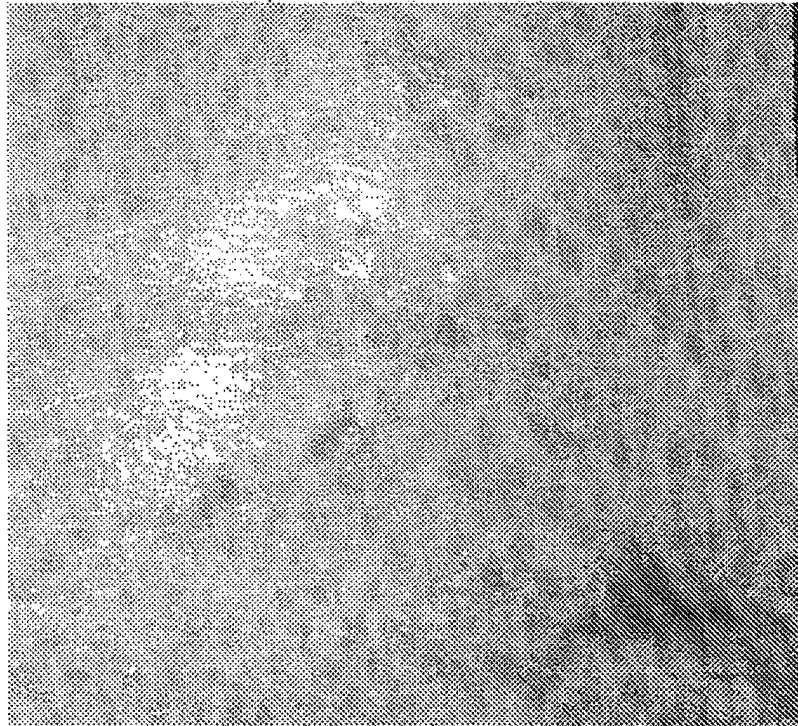


FIGURA 4

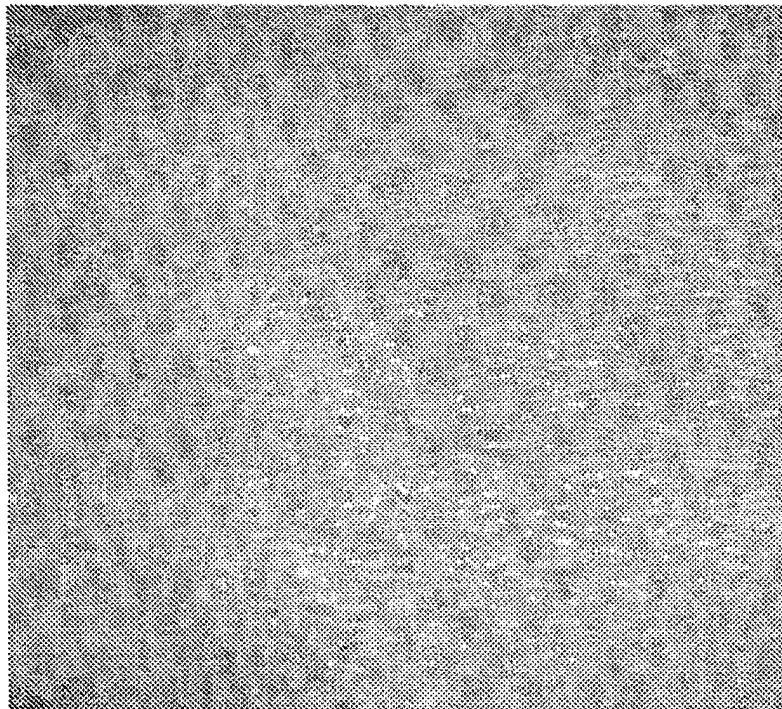


FIGURA 5