

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 200**

21 Número de solicitud: 201331465

51 Int. Cl.:

A61K 36/28	(2006.01)	A61P 17/00	(2006.01)
A61K 36/73	(2006.01)	A61P 17/06	(2006.01)
A61K 36/53	(2006.01)		
A61K 36/31	(2006.01)		
A61K 36/11	(2006.01)		
A61K 36/25	(2006.01)		
A61K 36/23	(2006.01)		

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

04.10.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

08.04.2015

Fecha de la concesión:

08.01.2016

45 Fecha de publicación de la concesión:

15.01.2016

73 Titular/es:

GALLART GRAU, Rafael (50.0%)
Crta Sarrià Vallvidrera, 249
08017 Barcelona (Barcelona) ES y
GALLART GRAU, María Asunción (50.0%)

72 Inventor/es:

CAÑIGUERAL FOLCARÀ, Salvador;
SCIOTTO, Simona;
VILA CASANOVAS, Roser y
RISCO RODRÍGUEZ, Ester

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

54 Título: **Procedimiento para preparar extractos acuosos de plantas**

57 Resumen:

Procedimiento para preparar extractos acuosos de plantas.

La presente invención se refiere a un procedimiento que comprende: (a) suspender la planta en agua; (b) macerar la suspensión obtenida en la etapa (a); y (c) Separar el líquido resultante obtenido en la etapa (b); donde en cualquier etapa previa a la etapa (c) la planta se somete a una cantidad de energía laser igual a ΔE anterior a ΔE_{lim} $\Delta E/cm^2$, donde: ΔE el tiempo de exposición está comprendido desde 1 hasta 30 minutos; la longitud de onda del láser está comprendida desde 815 hasta 1400 nm; la potencia del láser está comprendida desde 20 mW hasta 60 W; la distancia de la fuente del láser a la planta está comprendida desde 10 hasta 150 cm; y la cantidad de planta expuesta al láser está comprendida 0,1 hasta 1 Kg/m². A un extracto obtenible mediante dicho procedimiento, y composiciones que lo contengan; y a su uso en cosmética y en terapia.

ES 2 533 200 B1

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar extractos acuosos de plantas

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar extractos acuosos de plantas y a los extractos acuosos así obtenidos, composiciones tópicas que los
5 comprenden y su aplicación en cosmética y en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel.

ESTADO DE LA TÉCNICA

10 Las enfermedades inflamatorias de la piel hacen referencia a la mayor parte de las erupciones más comunes como, por ejemplo, eczemas, dermatitis y psoriasis. Estas enfermedades son normalmente crónicas y cursan principalmente con los siguientes síntomas: picor, enrojecimiento, hinchazón, sequedad y descamación.

15 En particular, la psoriasis es una enfermedad común de la piel caracterizada por hiperplasia de la epidermis debida a la hiperproliferación aberrante de los queratinocitos y la presencia de placas rojas escamosas. Las lesiones en esta enfermedad crónica típicamente están sujetas a remisiones y exacerbaciones. Existen
20 varios patrones, aunque la psoriasis en placa es el más común, también existen la psoriasis guttata, con lesiones en forma de gota de agua dispersas en el tronco y las extremidades; y la psoriasis pustulosa que suelen localizarse en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Las lesiones inflamatorias más comunes varían de pápulas eritematosas discretas hasta placas cubiertas con escamas plateadas.

25 Los síntomas de la psoriasis necesitan ser tratados para controlar la gravedad y la frecuencia de la propagación de la enfermedad. Existen diferentes tratamientos farmacológicos tópicos y sistémicos que comprenden retinoides, agentes anti-inflamatorios como los corticoides, y agentes hidratantes de origen natural como el
30 aloe vera o el aceite de rosa mosqueta.

Sin embargo, a pesar de la voluminosa literatura científica y numerosas estrategias de tratamiento, todavía no existe un tratamiento eficaz para la psoriasis que no presente efectos secundarios.

Las plantas son una importancia fuente de principios activos empleados en medicina. Los procedimientos empleados en la extracción de los ingredientes activos de las plantas son de gran importancia con respecto no sólo a los rendimientos de los compuestos que se van a obtener, sino también a la naturaleza química de los compuestos que forman parte de los extractos.

Los procedimientos habitualmente utilizados se basan en la extracción de la planta triturada con agua o vapor de agua, con disolventes orgánicos, o con mezclas de agua y disolventes orgánicos tales como alcoholes. Estos procedimientos también pueden incluir una etapa de maceración. Por último, la separación del extracto acuoso de la fase sólida se puede llevar a cabo mediante procedimientos convencionales tales como la decantación, la centrifugación o la filtración.

Opcionalmente, también se pueden aplicar diferentes tratamientos físicos o químicos adicionales que pueden modificar la composición de los ingredientes activos del extracto.

En particular, la *Calendula officinalis* L., también conocida como caléndula o botón de oro, es una planta herbácea, aromática, glandular, de anual a perenne, que es ampliamente cultivada como especie ornamental. Los extractos de los capítulos florales y/o pétalos de la caléndula se han utilizado frecuentemente en la medicina popular como inmunoestimulante, antitumoral, antiinflamatorio, antibacteriana y antioxidante.

Se han descrito en el estado de la técnica diferentes procedimientos para la preparación de extractos de caléndula. Alguno de estos procedimientos comprende la irradiación de la planta con láser.

En la solicitud internacional de patente WO0241908 se describe un procedimiento de extracción de caléndula, previamente irradiada con luz láser cuya longitud de onda estaba comprendida entre 150 y 810 nm, así como el extracto obtenido y las composiciones que lo comprenden. En particular, se describe experimentalmente la irradiación con un láser cuya longitud de onda es de 250 nm y una potencia de 20 vatios. También se describe la actividad de estos extractos como estimulantes del crecimiento y de la actividad de linfocitos útil para el tratamiento de enfermedades

inmunosupresoras, entre las que se incluye la psoriasis. Concretamente se menciona que el tratamiento de la planta con láser puede catalizar reacciones entre ciertos compuestos de las plantas y/o facilitar la extracción de ciertos compuestos y, de este modo, la presencia de dichos compuestos en el extracto podría modificar su actividad farmacológica.

En la solicitud internacional de patente WO0242335 se describe un grupo de polisacáridos aislados de un extracto de caléndula, habiendo sido irradiada la planta previamente con luz láser cuya longitud de onda estaba comprendida entre 150 y 810 nm. En particular, se describe experimentalmente la irradiación con un láser cuya longitud de onda es de 250 nm y una potencia de 20 vatios. También se describe la actividad de dichos polisacáridos como estimulantes del crecimiento y de la actividad de linfocitos útiles para el tratamiento de enfermedades inmunosupresoras, entre las que se incluye la psoriasis.

Finalmente, Garrido et al. describe la preparación de un extracto de flores de caléndula donde dichas flores han sido previamente irradiadas con láser de 650 nm. También describe la actividad de dichos extractos en la estimulación de linfocitos y como citotóxico anti-tumoral. También se menciona que el aumento de la actividad biológica es debido al tratamiento con radiación láser, que puede inducir a cambios conformacionales mediante la excitación o degradación de diferentes moléculas del extracto. (cf. Garrido et al. "A new extract of the plant *Calendula officinalis* produces a dual in vitro effect: cytotoxic anti-tumor activity and lymphocyte activation", BMC cancer, 2006, Vol. 6, pp. 119).

Por lo tanto, todavía hay una necesidad de encontrar nuevos tratamientos más eficaces sin efectos secundarios para las enfermedades inflamatorias de la piel, como la psoriasis.

EXPLICACIÓN DE LA INVENCIÓN

30

Los inventores han desarrollado un procedimiento de preparación de extractos de plantas que comprende someter la planta a una cantidad de energía láser (también denominada fluencia) tal y como se define en la invención.

Así, el primer aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un extracto de una o más plantas que comprende: (a) Suspender la planta en agua; (b) Macerar la suspensión obtenida en la etapa (a); y (c) Separar el líquido resultante obtenido en la etapa (b); donde en cualquier etapa previa a la etapa
5 (c) la planta se somete a una cantidad de energía laser igual o inferior a 3 J/cm^2 , donde: el tiempo de exposición está comprendido desde 1 hasta 30 minutos; la longitud de onda del láser está comprendida desde 815 hasta 1400 nm; la potencia del láser está comprendida desde 20 mW hasta 60 W; la distancia de la fuente del láser a la planta está comprendida desde 10 hasta 150 cm; y la cantidad de planta expuesta al
10 láser está comprendida desde 0,1 hasta 1 Kg/m^2 .

Los inventores han encontrado que el procedimiento de la invención que comprende someter la planta a la cantidad de energía láser definida en la invención permite obtener un extracto de dicha planta con un contenido en principios activos diferentes a
15 los extractos definidos en el estado de la técnica. En particular, se cree que llevando a cabo el procedimiento de extracción con una planta sometida a las condiciones de la presente invención permite modificar la composición cuantitativa y cualitativa de los polisacáridos, entre otros componentes activos, presentes en el extracto.

20 Así, el extracto de la presente invención se caracteriza por tener una actividad antiinflamatoria más elevada que los extractos descritos en el estado de la técnica, siendo útiles para la prevención y/o el tratamiento sintomático de las enfermedades inflamatorias de la piel, incluyendo psoriasis (cf. Ejemplo 2).

25 El término "extracto" de planta se utiliza con su significado convencional para referirse a preparaciones de consistencia líquida, semisólida o sólida, que se presentan concentradas o sin concentrar, obtenidas a partir de materias vegetales mediante la extracción de los principios activos de la planta mediante los medios apropiados. Tales principios activos pueden obtenerse a partir de varias partes de las plantas. Los
30 medios apropiados para extraer los principios activos incluyen, por ejemplo, el uso de agua, disolventes orgánicos, microondas o extracción con fluidos supercríticos. Los principios activos a veces se incorporan directamente en alimentos, en composiciones farmacéuticas o cosméticas en una variedad de formas, que incluyen como componente puro o semipuro, el extracto sólido, semisólido o líquido, o como materia
35 sólida consistente en planta. Los extractos de planta contienen no solo uno sino varios

constituyentes, muchos de ellos activos. A menudo, el efecto beneficioso deriva de la combinación de muchos de estos compuestos, incluso en los casos en los que hay un compuesto en particular que es el principal responsable de la mayor parte de la actividad.

5

El término “planta” como se usa en la presente invención, se refiere a una unidad o diversas unidades de la misma especie; o diversas unidades de diferentes especies; o una parte o varias partes de una o varias plantas como, por ejemplo, tallos, hojas o flores.

10

El término “macerar” como se usa en la presente invención, se refiere a la acción de sumergir una sustancia sólida (planta) en un líquido durante un período de tiempo para extraer de ella las partes solubles.

15

En una realización de la invención, el procedimiento de la invención se lleva a cabo sobre una planta que pertenece a las familias seleccionadas del grupo que consiste en Asteraceae o Compositae, Rosaceae, Lamiaceae o Labiatae, Santalaceae, Cruciferae, Equisetaceae, Saxifragaceae, Araliceae, Umbeliferae y mezclas de éstas; preferiblemente, la planta pertenece al género que se selecciona del grupo que

20

consiste en *Calendula*, *Agrimonia*, *Lamium*, *Viscum*, y mezclas de éstas.

En una realización de la invención, el procedimiento se lleva a cabo sobre una planta que pertenece a las especies seleccionadas del grupo que consiste en *Mentha x piperita* L., *Pimpinella anisum* L., *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim., *Echinacea purpurea* (L.) Moench, *Echinacea angustifolia* DC., *Symphytum officinale* L., *Equisetum arvense* L., *Calendula officinalis* L., *Agrimonia eupatoria* L., *Lepidium latifolium* L., *Lamium album* L. y mezclas de éstas.

25

30

En una realización preferida, la especie es *Calendula officinalis*; más preferiblemente se utilizan las flores de *Calendula officinalis*.

35

En una realización, el procedimiento de preparación de un extracto de planta de la presente invención además comprende una etapa previa de descontaminación de la planta; preferiblemente la etapa de descontaminación se lleva a cabo por tratamiento con agua.

En otra realización, el procedimiento de preparación de un extracto de planta de la presente invención además comprende una etapa previa de trituración o desmenuzado de la planta; dicha trituración o desmenuzado se lleva a cabo manualmente o alternativamente mediante el uso de una máquina de trituración o desmenuzado adecuada.

En la etapa (a) del procedimiento de la invención, la planta se suspende en agua. Se puede utilizar en esta etapa cualquier agua destilada, agua desionizada, o agua potable, preferentemente la que cumpla los requisitos del "agua para extracción" establecidos en la Farmacopea Europea. En una realización, la etapa (a) de suspensión se lleva a cabo cuando la relación peso/volumen entre el peso de la planta y el volumen de agua está comprendida entre 1:1 y 1:25; preferiblemente con una relación comprendida entre 1:5 hasta 1:15; más preferiblemente, la relación es de 1:10.

A continuación la suspensión obtenida en la etapa (a) se deja macerar (etapa (b)) en reposo durante un período de tiempo comprendido desde 1 hasta 200 horas. En una realización alternativa, la etapa (b) se lleva a cabo durante un periodo de tiempo comprendido desde 1 hasta 3 horas. En otra realización alternativa, la etapa (b) se lleva a cabo durante un periodo de tiempo comprendido desde 100 hasta 200 horas. Opcionalmente, la etapa (b) de maceración también puede llevarse a cabo con agitación de la mezcla. En una realización de la invención, la agitación se realiza de manera periódica como, por ejemplo, diariamente.

En una realización, la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura comprendida desde 1 hasta 90°C; preferiblemente la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura comprendida desde 3 hasta 70°C. En una realización alternativa, la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura comprendida desde 50 hasta 70°C. En otra realización alternativa, la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura comprendida desde 3 hasta 10°C

En una realización de la invención, la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura comprendida desde 50 hasta 70°C durante una etapa de tiempo comprendida desde 1 hasta 3 horas. En una realización alternativa, la etapa (b) se lleva a cabo a una

temperatura comprendida desde 3 hasta 10°C durante una etapa de tiempo comprendida desde 100 hasta 200 horas.

En una realización de la invención, la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura comprendida desde 70 hasta 90°C durante una etapa de tiempo comprendida desde 1 hasta 2 horas.

Seguidamente, se separa el sobrenadante de la suspensión obtenida en la etapa (b) de la fase sólida. En una realización, la etapa de separación (c) del procedimiento de la invención puede llevarse a cabo mediante prensado de la fase sólida para facilitar la separación. En otra realización de la invención, la etapa (c) puede llevarse a cabo mediante decantación o decantación seguida de filtración. En una realización de la invención, la etapa (c) se lleva a cabo mediante decantación seguida de filtración, donde la etapa de filtración se lleva a cabo a presión; preferiblemente a presión reducida (vacío).

El procedimiento de la invención comprende someter a la planta en cualquier etapa previa a la etapa (c) a una cantidad de energía láser igual o inferior a 3 J/cm^2 , donde: el tiempo de exposición está comprendido desde 1 hasta 30 minutos; la longitud de onda del láser está comprendida desde 815 hasta 1400 nm; la potencia del láser está comprendida desde 20 mW hasta 60 W; la distancia de la fuente del láser a la planta está comprendida desde 10 hasta 150 cm; y la cantidad de planta expuesta al láser está comprendida desde 0,1 hasta 1 Kg/m^2 .

En una realización, la cantidad de energía láser a la que se somete la planta está comprendida entre 0,3 hasta 3 J/cm^2 .

En otra realización, el tiempo de exposición al láser está comprendido desde 1 hasta 15 minutos.

En otra realización, la longitud de onda del láser está comprendida desde 820 hasta 1000 nm; preferiblemente, desde 830 hasta 980 nm.

En otra realización, la potencia del láser está comprendida desde 50 mw hasta 20 w. En una realización, la distancia de la fuente del láser a la planta está comprendida desde 10 hasta 150 cm; preferiblemente, la distancia está comprendida desde 20 hasta 100 cm; más preferiblemente, la distancia está comprendida desde 50 hasta 70 cm.

Para llevar a cabo el procedimiento de la invención, la planta se expone a la radiación láser de modo que se irradie toda o la mayor parte de la superficie de la planta. Esto se consigue bien desplazando un generador de láser o un conjunto de varios generadores a lo largo de la superficie de la planta, o bien haciendo pasar la planta
5 sobre una correa transportadora a lo largo de un conjunto de varios generadores de láser. En una realización, la cantidad de planta expuesta al láser está comprendida desde 0,2 hasta 0,5 Kg/m². Preferiblemente, la cantidad de planta expuesta al láser está comprendida desde 0,3 hasta 0,4 Kg/m².

10 En una realización de la invención, la anchura del láser en el punto focal está comprendida desde 1 hasta 10 mm.

En una realización de la invención, la energía se aplica sobre la planta en una etapa previa a la etapa (a), donde la planta puede estar triturada, entera, seca, o húmeda.

15 Alternativamente, en otra realización, la energía se aplica sobre la planta durante la etapa (b) de maceración. La planta puede estar triturada, desmenuzada o entera; preferiblemente triturada o desmenuzada.

20 En una realización, el procedimiento de la invención además comprende después de la etapa (c) una etapa adicional para obtener un extracto seco, donde la etapa adicional se seleccionada entre:

La etapa (d) que comprende secar el extracto acuoso obtenido en la etapa (c);

25 La etapa (e) que comprende:

(i) Precipitar el extracto acuoso obtenido en la etapa (c) por adición de un disolvente orgánico, para obtener un precipitado y un sobrenadante; y

(ii) secar el precipitado obtenido en la etapa (i); y

La etapa (f) que comprende:

30 (i) Llevar a cabo una o más extracciones del extracto acuoso obtenido en la etapa (c) con uno o más disolventes orgánicos, y separar la fase acuosa y la fase orgánica; y

(ii) Secar la fase acuosa obtenida en la etapa (i).

35 Las etapas de secado de los extractos acuosos pueden llevarse a cabo mediante

cualquier método conocido en el estado de la técnica. En una realización, en el procedimiento de preparación de un extracto seco descrito anteriormente, las etapas de secado del extracto acuoso de la invención se lleva a cabo por un método seleccionado del grupo que consiste en concentración a presión reducida, liofilización o combinación de ambas; preferiblemente la etapa de secado se lleva a cabo por liofilización.

En una realización, el procedimiento de preparación de un extracto seco de la invención donde el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en (C₂-C₆) cetona y (C₁-C₃) alcohol; preferiblemente el disolvente es (C₁-C₃) alcohol. En una realización preferida, el disolvente utilizado en el procedimiento de preparación del extracto precipitado seco de la presente invención es etanol. En una realización alternativa, el disolvente de utilizado en el procedimiento de preparación del extracto precipitado seco es de la presente invención es acetona.

Otro aspecto de la invención se refiere al extracto obtenible mediante el procedimiento tal como se definido en la presente invención. En una realización, el extracto obtenible mediante el procedimiento de la invención es un extracto acuoso. En otra realización, el extracto obtenible mediante el procedimiento de la invención es un extracto seco. Los extractos obtenibles por el procedimiento de la invención presentan una actividad antiinflamatoria inesperadamente más elevada que los extractos obtenidos mediante los procedimientos descritos en el estado de la técnica. Para el propósito de la invención, los términos "obtenible", "obtenido" y expresiones equivalentes se utilizan de manera intercambiable y, en cualquier caso, el término "obtenible" abarca el término "obtenido".

El extracto obtenible por el procedimiento de la presente invención puede estar en forma de composición tópica farmacéutica o cosmética. Así, otro aspecto de la invención se refiere a una composición tópica farmacéutica o cosmética que comprende una cantidad efectiva del extracto definido en la presente invención, junto con uno o más excipientes o portadores tópicos apropiados farmacéuticamente o cosméticamente aceptables.

Una "cantidad efectiva" de la combinación se refiere a la cantidad de extracto que proporciona un efecto terapéutico o cosmético después de su aplicación.

El término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a los excipientes o portadores apropiados para su uso en la tecnología farmacéutica para la preparación de las composiciones con uso médico.

- 5 El término “cosméticamente aceptable” o “dermatológicamente aceptable” tienen el mismo significado, se pueden utilizar indistintamente en el presente documento, y se refiere a los excipientes o portadores apropiados para su uso en contacto con la piel humana sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica inapropiadas, entre otros.

10

En una realización, la composición tópica es una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del extracto definido anteriormente junto con uno o más excipientes o portadores tópicos apropiados farmacéuticamente aceptables.

- 15 En otra realización, la composición tópica es una composición cosmética que comprende una cantidad efectiva del extracto definido anteriormente junto con uno o más excipientes o portadores tópicos apropiados cosméticamente aceptables.

- 20 Las composiciones tópicas farmacéuticas o cosméticas definidas anteriormente comprenden excipientes o portadores apropiados para la administración tópica que pueden ser excipientes farmacéuticos o cosméticos e incluyen, sin que suponga una limitación, un agente de reparación de la barrera cutánea, un agente hidratante, un emoliente, un emulsionante, un espesante, un humectante, un agente regulador del pH, un antioxidante, un agente conservante, un vehículo o sus mezclas. Los
25 excipientes o portadores utilizados tienen afinidad por la piel, son bien tolerados, estables, y se utilizan en una cantidad apropiada para proporcionar la consistencia deseada y facilidad en la aplicación.

- 30 Adicionalmente, las composiciones de la presente invención pueden contener otros ingredientes como, por ejemplo, fragancias, colorantes, y otros componentes conocidos en el estado de técnica anterior útiles para formulaciones tópicas.

- 35 Las composiciones tópicas de la invención pueden formularse de varias maneras que incluyen, sin suponer una limitación, soluciones, cremas, mousses, lociones, geles, pomadas, pastas, champús, gel de baño, limpiadores corporales o limpiadores

faciales.

La composición tópica utilizada preferiblemente se formula en forma de emulsión. Una emulsión es un sistema dispersado que comprende al menos dos fases inmiscibles, una fase dispersada en la otra en forma de gotas. Los agentes emulsionantes mencionados arriba se incluyen para mejorar la estabilidad. Cuando la fase dispersada es agua y el aceite es el medio de dispersión, la emulsión se denomina emulsión de agua en aceite (w/o). Cuando es el aceite el que se dispersa como gotas en la fase acuosa, la emulsión se denomina aceite en agua (o/w). Otros tipos de emulsiones conocidas en el estado de la técnica son las emulsiones múltiples, tales como las emulsiones agua en aceite en agua (w/o/w), emulsiones GELTRAP, donde la fase acuosa interna está gelificada y está cubierta por la fase aceite, y emulsiones SWOP, también conocidas como emulsiones de inversión. Preferiblemente, las emulsiones utilizadas son emulsiones aceite en agua. Preferiblemente, las emulsiones para utilizar en la presente invención son compatibles con cremas y lociones.

Las composiciones tópicas de la presente invención pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Los excipientes y/o portadores apropiados, y sus cantidades, pueden ser fácilmente determinados por el experto en la materia según el tipo de formulación a preparar.

La composición farmacéutica de la invención puede utilizarse para aplicación tópica en la piel para profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad o condición inflamatoria de la piel tal y como se muestra en los resultados del Ejemplo 2. Así, otro aspecto de la presente invención es el uso de la composición tópica farmacéutica tal como se define en la presente invención para la preparación de un medicamento para su uso en la profilaxis y/o tratamiento sintomático de una enfermedad o condición inflamatoria de la piel. Este aspecto también puede formularse como una composición farmacéutica tópica tal como se ha definido anteriormente, para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad o condición inflamatoria de la piel. También se refiere a un método para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad o condición de una enfermedad o condición inflamatoria de la piel que comprende administrar una cantidad efectiva del extracto definido más arriba a un mamífero que necesiten dicho tratamiento junto con uno o más excipientes o portadores tópicos apropiados farmacéuticamente aceptables.

En una realización de la invención, la composición farmacéutica tópica de la invención puede utilizarse para aplicación tópica en la piel para profilaxis y/o tratamiento sintomático de una enfermedad o condición inflamatoria de la piel.

- 5 El término “tratamiento sintomático” se refiere a la estrategia médica que comprende limitar la severidad de los síntomas en lugar de tratar la causa subyacente o la etiología de la enfermedad.

10 En una realización de la invención, las enfermedades o condiciones inflamatorias de la piel se seleccionan del grupo que consiste en psoriasis, celulitis, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis fotoalérgica y fototóxica, eritema multiforme, eritema nodoso, eritema solar, foliculitis, penfigoide ampollar, sarcoidosis cutánea, urticaria y vasculitis leucocitoclástica. En una realización preferida, la enfermedad o condición inflamatoria de la piel es psoriasis.

15

La composición cosmética de la invención puede utilizarse para el cuidado de la piel. Así, otro aspecto de la presente invención es el uso de la composición cosmética tópica tal como se ha definido arriba para el cuidado de la piel. En una realización preferida, las composiciones cosméticas de la presente invención se utilizan para el
20 cuidado de la piel, donde el cuidado de la piel comprende aliviar al menos uno de los síntomas siguientes: aspereza, descamación, picor, enrojecimiento, hinchazón, sequedad y prurito de la piel. La composición cosmética tópica de la presente invención está diseñada para ser aplicada en el cuerpo para mejorar su apariencia o su belleza, o proteger la piel. Por lo tanto, las composiciones cosméticas definidas en
25 la invención se utilizan para una aplicación no médica. En una realización, la composición cosmética tópica de la presente invención se utiliza como agente hidratante o emoliente.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus
30 variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Además, la palabra “comprende” incluye el caso “consiste en”. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean
35 limitativos de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las

posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas aquí indicadas.

EJEMPLOS

5 EJEMPLO 1: Obtención del extracto seco de *Calendula officinalis*

A. Radiación con luz láser

300 g de flores desmenuzadas de *Calendula officinalis* se extendieron sobre una
10 superficie para tener 0,3 Kg de planta por m². Posteriormente, dicha planta se expuso
durante 5 minutos a un láser cuya longitud de onda era 830 nm, y su potencia era 50
mW que proporcionaron una energía de 1,5 J/cm², donde la distancia de la fuente del
láser a la planta era de 50 cm.

15 B. Obtención del extracto acuoso

300 g de las flores de *Calendula officinalis* irradiadas obtenidas en el apartado A, se
desmenuzaron y se suspendieron en 3 L de agua destilada, y se maceraron durante 7
días a una temperatura de 4°C con agitación manual diaria.

20 Transcurrido dicho tiempo, la suspensión resultante se centrifugó a 4000 rpm. Durante
10 minutos. Posteriormente, se separó el líquido de la suspensión por decantación y
filtración bajo presión reducida. Las fases líquidas obtenidas se juntaron y filtraron para
obtener 1950 ml del extracto acuoso líquido 1.

25 C. Obtención del extracto acuoso seco

C1. Por liofilización

El extracto acuoso obtenido en la etapa B, se concentró por evaporación a presión
reducida (vacío) y el concentrado obtenido se secó por liofilización para dar un
30 extracto seco 1 con un rendimiento del 25% en peso, respecto a planta extraída.

C2. Fraccionamiento por precipitación

600 ml del extracto acuoso obtenido en la etapa B, se concentró por evaporación al
vacío hasta 200 ml y al concentrado obtenido se adicionó lentamente una solución
35 acuosa de etanol al 96% (800 ml) a 3-6°C. Posteriormente, la mezcla obtenida se

mantuvo en reposo a 5°C durante 12h para obtener un precipitado. El precipitado así obtenido se separó del sobrenadante mediante centrifugación a 2000 rpm durante 10 minutos y posteriormente se decantó.

- 5 El precipitado resultante se re-disolvió en agua (60 ml) y se sometió a una segunda precipitación por adición de una solución acuosa de etanol al 96% (200 ml) a 3-6°C. Posteriormente, la mezcla obtenida se mantuvo en reposo a 5°C durante 12 h para obtener un precipitado. El precipitado así obtenido se separó del sobrenadante mediante centrifugación a 2000 rpm durante 10 minutos y posteriormente se decantó.

10

El sobrenadante obtenido en la segunda precipitación se mezcló con el sobrenadante de la primera precipitación y posteriormente se concentraron por evaporación al vacío seguida de liofilización para dar un extracto seco 2 (16.6% de rendimiento).

- 15 El precipitado obtenido se concentró por evaporación al vacío y, posteriormente se liofilizó, para dar un extracto seco 3 (5.1% de rendimiento).

C3. Fraccionamiento por extracciones líquidas

- 20 Se extrajeron por partición 600 ml del extracto acuoso obtenido en la etapa B con 200 ml de diclorometano. Se llevaron a cabo dos lavados adicionales con 200 ml cada vez. Las fases orgánicas obtenidas en las tres extracciones se mezclaron y, posteriormente, se concentraron por evaporación al vacío, para dar un extracto seco 4 (0.2% de rendimiento).

25

Las fases acuosas resultantes de las tres extracciones se combinaron y se añadieron 200 ml de n-butanol. Se llevaron a cabo cuatro lavados adicionales con 200 ml de n-butanol cada vez. Las fases orgánicas obtenidas se mezclaron y posteriormente se concentraron por evaporación al vacío seguida de liofilización para dar un extracto seco 5 (1.9% de rendimiento).

30

Las fases acuosas obtenidas se mezclaron y posteriormente se concentraron por evaporación al vacío seguida de liofilización para dar un extracto seco 6 (18.1% de rendimiento).

35

EJEMPLO 2: Estudio de efectividad y tolerancia del extracto acuoso líquido 1 de la flor de *Calendula officinalis* para la psoriasis.

A. Diseño del estudio

5 El ensayo se llevó a cabo como un estudio unicéntrico, aleatorizado, simple ciego, controlado con placebo, distribuido aleatoriamente, en 30 pacientes con criterios diagnósticos de una psoriasis leve y estable, que declararon estar dispuestos a participar en la investigación después de haber sido informados.

10 **B. Voluntarios**

Se ensayaron en 30 pacientes en unas edades comprendidas entre 18 y 70 años, 16 de ellos incluidos dentro del grupo placebo y 14 dentro del grupo tratado. Los pacientes deben tener voluntad y capacidad para comprender todos los requisitos del estudio y cumplir con ellos, y tienen que cumplir con el lavado de los tratamientos tópicos y sistémicos durante las últimas dos semanas.

C. Sustancia de ensayo

20 Se utilizó una composición en forma de cremigel (No. de lote: 120101) que comprendía el extracto acuoso líquido 1 de la flor de *Calendula officinalis* obtenido tal como se describe en el Ejemplo 1, hasta la etapa B, envasado en tubos blancos de 100 a 110 ml para la composición en ensayo, así como un composición placebo en forma de cremigel (No. de lote: 120102) que comprendía únicamente los excipientes envasado en tubos blancos de 100 a 110 ml

25 Todas las aplicaciones se administraron de forma tópica dos veces al día en las zonas afectadas por la psoriasis durante 4 semanas (período de tiempo que duró el período V2).

D. Procedimiento de ensayo

30 El ensayo se realizó durante un período de 8 semanas desde el 02.11.2011 hasta el 03.08.2012 y el ensayo constó de 4 etapas:

1. Visita de Selección (V1): los pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión para participar se incluyeron en el ensayo.

2. Período de lavado: Los pacientes incluidos en el ensayo interrumpieron el uso de los productos y/o los tratamientos prohibidos durante dos semanas. Los pacientes evitaron usar cualquier otro tratamiento para la psoriasis durante todo el estudio.

5 3. Período de tratamiento (V2): Los pacientes se aplicaron durante 4 semanas la composición en ensayo o la composición placebo que se indican en el apartado (C). Durante este periodo, los pacientes se visitaron cada 2 semanas (V3 y V4) para evaluar la efectividad y la tolerancia.

10 4. Período de seguimiento (V5): Por lo menos 2 semanas después de la última aplicación (V4), los pacientes regresaron al centro para la visita de seguimiento y para que se les realizara las evaluaciones de final del estudio.

E. Parámetros diana

E.1. Consideraciones generales

15

Puntuaciones PASI (“psoriasis area and severity index”)

Método objetivo que se aplica desde 1978 en pacientes con psoriasis, para la evaluación clínica de la respuesta terapéutica en ensayos clínicos.

20

Se obtiene al combinar en una fórmula matemática el valor que se otorga a cuatro parámetros: eritema, infiltración, escama y superficie afectada. Este valor se calcula mediante la inspección visual de las cuatro áreas principales del cuerpo, que son la cabeza, el tronco, las extremidades superiores y las extremidades inferiores.

25

El observador estima el porcentaje de la piel que se ve afectado por la enfermedad (psoriasis) en cada área y asigna puntuaciones basadas en la siguiente escala de 0-6:

0 = no participación

30

1= 10%

2= 10-30%

3= 31-50%

4= 51-70%

5= 71-90%

6= 91-100%

La puntuación PASI se calcula según la siguiente fórmula:

5 PASI = 0,1 x (eritema + infiltración + escamas) x área [cabeza] + 0,3 x (eritema + infiltración + escamas) x área [tronco] + 0,2 x (eritema + infiltración + escamas) x área [extremidades superiores] + 0,4 x (eritema + infiltración + escamas) x área [extremidades inferiores].

10 **La Gravedad de la Psoriasis**

Psoriasis leve: Si la psoriasis cubre menos del 2% de su cuerpo, se considera leve. Generalmente, las personas con casos leves desarrollan parches aislados de psoriasis en las rodillas, en los codos, cuero cabelludo, en las manos y en los pies.

15

Psoriasis moderada: Si la psoriasis cubre del 2% al 10% de su cuerpo, se considera un caso moderado. La psoriasis puede aparecer en los brazos, piernas, en el torso, cuero cabelludo y en otras áreas.

20 Psoriasis severa: Cuando la psoriasis cubre más del 10% de su cuerpo, se considera severa. Grandes áreas de la piel pueden estar cubiertas con placas de psoriasis o con pústulas, o la psoriasis eritrodérmica ampliamente diseminada puede ocasionar que la piel se descame severamente.

25 **Puntuación PGIC (“Patient Global Impression of Change”)**

Los pacientes puntuaron la evolución general de la psoriasis en una escala de 0 a 7:

1= Gran mejoría

2= Bastante mejoría

30 3= Mínima mejoría

4= Sin cambios

5= Mínimamente peor

6= Bastante peor

7= Mucho peor

35

El PGIC se basa en el CGIC (véase más abajo) y se debe responder en las visitas de control V3 y V4.

Puntuación CGIC (“Clinician Global Impression of Change”)

5 El médico puntuará el cambio en el estado del sujeto en comparación con el inicio del estudio en una escala de 0 a 7:

1= Gran mejoría

2= Bastante mejoría

10 3= Mínima mejoría

4= Sin cambios

5= Mínimamente peor

6= Bastante peor

7= Mucho peor

15

El CGIC se debe responder en las visitas de control V3 y V4.

E.2. Efectividad del tratamiento

20 Con el fin de investigar la efectividad del tratamiento en pacientes con psoriasis leve, dicho análisis se llevó a cabo con el conjunto completo, que consistió en todos los sujetos aleatorizados que han completado el estudio y con al menos dos puntuaciones PASI realizadas (antes y después de separación de los dos grupos tratado y placebo),
25 que han finalizado el período de mantenimiento y que no se han desviado del protocolo.

En este estudio se analizaron los siguientes parámetros:

- 30 - Los cambios en la puntuación PASI entre el inicio del período de tratamiento (V2) y los puntos de control (V3 y V4);
- La evolución de las lesiones cutáneas que tienen un núcleo central rodeada de anillos concéntricos de palidez y enrojecimiento (también denominadas “diana”, “iris” o “blanco”) entre el inicio del período de tratamiento (V2) y los puntos de control (V3 y V4) determinados por la disminución de eritema, infiltración y

descamación mediante la localización y evaluación con una escala VAS de 4 puntos desde 0=ausencia hasta 3=máximo.

- La evolución de la psoriasis mediante PGIC.
 - La evolución de la psoriasis mediante CGIC; y
- 5 - La evolución de los síntomas de las placas de Prurito/escozor/picor, Enrojecimiento, Irritación y Sequedad. Los pacientes deberán evaluar la intensidad de los síntomas utilizando una escala VAS comprendida entre 0 (ausencia) y 10 (máxima).

10 **E.3. Tolerancia del tratamiento**

Con el fin de investigar la tolerancia del tratamiento en pacientes con psoriasis leve, dicho análisis se llevó a cabo en la población de tolerancia, es decir todos los pacientes aleatorizados que hayan recibido por lo menos una aplicación del producto cosmético del Estudio.

15 En este estudio se analizaron los siguientes parámetros

- Prurito/escozor/picor a la exposición al producto cosmético y
- Cumplimiento del tratamiento.

F. Resultados

20

PASI

Los resultados de la evaluación clínica de la respuesta terapéutica en ensayos clínicos de la presente invención se resumen en la Tabla 1.

25

Tabla 1

	PASI			
	V1	A los 14 Días	A los 24 días	V5
Placebo	2.8	4	2	2
Extracto acuoso líquido 1 EJ. 1	2.6	2	1	1.6

Los resultados de la Tabla 1 muestran que al final del período de tratamiento el grupo que fue tratado con la composición de la presente invención presenta una reducción

de los valores PASI significativamente superiores frente al grupo no placebo. La reducción del PASI del grupo tratado fue del 2.8 al 1 frente a una reducción del 2.6 al 2 del grupo placebo.

5 **PGIC**

La valoración del estado del paciente tanto del grupo placebo como del grupo tratado con el extracto acuoso líquido 1 de flor de *Calendula officinalis* del ejemplo 1 muestran que existe una diferencia significativa en la valoración de ambos grupos. Debe tenerse en cuenta que el grupo placebo V5 únicamente estaba formado por 31% de los pacientes que finalizaron el ensayo.

CGIC

15 La valoración del estado del paciente tanto del grupo placebo como del grupo tratado con la composición del ejemplo 1 según el médico se detalla en las Tablas 2 y 3.

Tabla 2

parámetros	CGIC							
	V1		V3		V4		V5	
	Placebo	Extracto acuoso líquido 1 EJ. 1	Placebo	Extracto acuoso líquido 1 EJ. 1	Placebo	Extracto acuoso líquido 1 EJ. 1	Placebo ^(a)	Extracto acuoso líquido 1 EJ. 1 ^(b)
Prurito	0.5	2	3	2	3	0	1	0
Irritación	2	2.5	4	2	3	1	1	0.5
Rojez	4.5	4.5	5	2	4	1	1	0.5
sequedad	5	6	6	3	5	2	3.5	3

20 ^(a)Resultados observados en los individuos que completaron el tratamiento (31%)

^(b)Resultados observados en los individuos que completaron el tratamiento (71%)

25

Tabla 3

parámetros	CGIC							
	V1		V3		V4		V5	
	Placebo	Extracto acuoso líquido 1 EJ. 1	Placebo	Extracto acuoso líquido 1 EJ. 1	Placebo	Extracto acuoso líquido 1 EJ. 1	Placebo ^(a)	Extracto acuoso líquido 1 EJ. 1 ^(b)
Eritema	1	1.5	1	1	1	1	0.5	0.5
Infiltración	1	1.5	1	1	1	1	0.5	0.5
Descamación	1.5	2	2	1	2	1	1	0.5

^(a)Resultados observados en los individuos que acabaron el tratamiento (31%)

^(b)Resultados observados en los individuos que completaron el tratamiento (71%)

5

Los resultados que se muestran en las Tablas 2 y 3 muestran la reducción de los signos y los síntomas de la psoriasis en las zonas afectadas que fueron tratadas con la composición que comprende los extractos de la presente invención. Además no se observaron efectos adversos asociados a la aplicación de la composición de la presente invención.

10

Sin embargo, en el grupo placebo se observó un claro deterioro de los signos y síntomas de las zonas afectadas tal y como se muestra en el grupo placebo V3 y V4. Este deterioro en el estado de estos pacientes provocó el abandono del 69% de los pacientes de este grupo. Así, los resultados que se muestran en las Tablas 2 y 3 para el grupo placebo V5 sólo hacen referencia al 31% de los pacientes del grupo placebo que finalizaron el tratamiento.

15

Finalmente, de los resultados observados en las Tablas 2 y 3 se desprende que el porcentaje de cumplimiento del tratamiento con las composiciones de la presente invención es muy elevado, en concreto del 71%. Esto puede ser debido a las mejoras observadas en los signos y síntomas de la enfermedad durante el tratamiento.

20

En conclusión, los resultados obtenidos en el estudio de efectividad y tolerancia descritos en la presente invención muestran una mejora en los pacientes tratados con la composición que comprende el extracto de la presente invención, en comparación con el grupo placebo. Además, la composición de la presente invención es muy bien

25

tolerada por los pacientes al no presentar efectos adversos y facilitando, de este modo, el cumplimiento del tratamiento.

5

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar extractos acuosos de plantas que comprende:

- 5 (a) Suspender la planta en agua;
(b) Macerar la suspensión obtenida en la etapa (a); y
(c) Separación del líquido resultante obtenido en la etapa (b);

10 donde en cualquier etapa previa a la etapa (c) la planta se somete a una cantidad de energía laser igual o inferior a 3 J/cm^2 , donde:

- el tiempo de exposición está comprendido desde 1 hasta 30 minutos;
la longitud de onda del láser está comprendida desde 815 hasta 1400 nm;
la potencia del láser está comprendida desde 20 mW hasta 60 W;
15 la distancia de la fuente del láser a la planta está comprendida desde 10 hasta 150 cm;
y la cantidad de planta expuesta al láser está comprendida desde 0,1 hasta 1 Kg/m².

2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el procedimiento además comprende después de la etapa (c) una etapa adicional para obtener un extracto seco,
20 donde la etapa adicional se seleccionada entre:

La etapa (d) que comprende secar el extracto acuoso obtenido en la etapa (c);

La etapa (e) que comprende:

- 25 (iii) Precipitar el extracto acuoso obtenido en la etapa (c) por adición de un disolvente orgánico, para obtener un precipitado y un sobrenadante; y
(iv) secar el precipitado obtenido en la etapa (i); y

La etapa (f) que comprende:

- 30 (iii) Llevar a cabo una o más extracciones del extracto acuoso obtenido en la etapa (c) con uno o más disolventes orgánicos, y separar la fase acuosa y la fase orgánica; y
(iv) Secar la fase orgánica obtenida en la etapa (i).

3. Procedimiento según la reivindicación 2, donde la etapa de secado se lleva a cabo por un método seleccionado del grupo que consiste en concentración a presión
35 reducida, liofilización o combinación de ambas.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el procedimiento además comprende una etapa previa a la etapa (a) de trituración o desmenuzado de la planta.
- 5
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde en la etapa (a) la relación peso/volumen entre el peso de planta y el volumen de agua está comprendida entre 1:1 y 1:25.
- 10
6. Procedimiento según la reivindicación 5, donde en la etapa (a) la relación entre el peso de planta obtenida en la etapa (a) y el volumen de agua está comprendida entre 1:5 y 1:15.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la etapa (b) se
- 15
- lleva a cabo durante un periodo de tiempo comprendido desde 1 hasta 200 horas.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura comprendida desde 1 hasta 90°C.
- 20
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde la planta pertenece a las familias seleccionadas del grupo que consiste en Asteraceae o Compositae, Rosaceae, Lamiaceae o Labiatae, Santalaceae, Cruciferae, Equisetaceae, Saxifragaceae, Araliceae, Umbeliferae y mezclas de éstas.
- 25
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la planta es *Calendula officinalis*.
11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde la cantidad de energía laser está comprendida desde 0,3 hasta 3 J/cm².
- 30
12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde la longitud de onda está comprendida desde 830 hasta 980 nm.
13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde la potencia del
- 35
- láser está comprendida desde 50 mW hasta 20W.

14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde la etapa (b) se lleva a cabo: a una temperatura comprendida desde 70 hasta 90°C durante una etapa de tiempo comprendida desde 1 hasta 2 horas; o alternativamente a una temperatura
5 comprendida desde 3 hasta 10°C durante una etapa de tiempo comprendida desde 100 hasta 200 horas.
15. Extracto obtenible mediante el procedimiento tal como se definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-14.
10
16. Composición tópica farmacéutica o cosmética que comprende una cantidad efectiva del extracto definido en la reivindicación 15, junto con uno o más excipientes o portadores tópicos apropiados farmacéuticamente o cosméticamente aceptables.
- 15 17. Uso de la composición tópica cosmética tal como se define en la reivindicación 16, como agente de cuidado de la piel, donde el cuidado de la piel comprende mejorar uno de los siguientes síntomas: aspereza, descamación, picor, enrojecimiento, hinchazón, sequedad y prurito de la piel.
- 20 18. Uso de la composición tópica farmacéutica tal como se define en la reivindicación 16, para la preparación de un medicamento para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad o condición inflamatoria de la piel.
- 25 19. Uso según la reivindicación 18, donde la enfermedad o condición inflamatoria de la piel es psoriasis.



- ②① N.º solicitud: 201331465
②② Fecha de presentación de la solicitud: 04.10.2013
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 0241908 A1 (BOMSUND GRUPO ASESOR, S. L.) 30.05.2002, página 2, línea 21 – página 3, líneas 35; página 4, líneas 22-35; páginas 5,6; página 7, líneas 14-35; páginas 8-11, ejemplos; reivindicaciones 1-6,8-16,19-27,33-35,42-44.	1-19
A	WO 0242335 A1 (BOMSUND GRUPO ASESOR, S. L.) 30.05.2002, página 5, línea 6 – página 7, línea 4; página 10, líneas 1-9; reivindicaciones 2-4,6-9,11-13,15-17.	1-19
A	JIMENEZ-MEDINA, E., GARCIA-LORA, A., PACO, L., ALGARRA, I., COLLADO, A., GARRIDO, F. A new extract of the plant <i>Calendula officinalis</i> produces a dual in vitro effect: cytotoxic anti-tumor activity and lymphocyte activation. BMC Cancer, 2006; Vol. 6, nº 1, página 119. Doi: 10.1186/1471-2407-6-119. Recuperado de Internet: <URL: http://www.biomedcentral.com/1471-2407/6/119	1-19
A	EP 0934746 A1 (MO NI ONKOLOGICHES INST) 11.08.1999, página 2, [0011]-[0013],[0020].	

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
24.09.2014

Examinador
A. Sukhwani

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K36/28 (2006.01)

A61K36/73 (2006.01)

A61K36/53 (2006.01)

A61K36/31 (2006.01)

A61K36/11 (2006.01)

A61K36/25 (2006.01)

A61K36/23 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

A61P17/06 (2006.01)

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

A61K, A61P

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

INVENES, EPODOC, WPI, X-FULL, NPL, CAPLUS, KOSMET, SCISEARCH

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 24.09.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1 - 19	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1 - 19	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

Consideraciones:

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para preparar extractos acuosos de plantas que comprende:

- a) Suspender la planta en agua;
- b) Macerar la suspensión obtenida y
- c) Separación del líquido resultante

donde en cualquier etapa previa a la c), la planta se somete a una cantidad de energía láser igual o inferior a 3 J/cm³, durante 1 a 30 minutos, la longitud de onda del láser está entre 815 a 1400 nm y la potencia del láser entre 20 mW y 60 W; la distancia del láser a la planta entre 10 a 150 cm y la cantidad de planta expuesta al láser desde 0,1 a 1 kg/m² (reivindicación 1).

Después de la etapa c), comprende una etapa adicional para obtener el extracto seco seleccionada de: secar el extracto acuoso de la planta (d) o precipitar el extracto con disolvente orgánico y secar el precipitado (e) o hacer más extracciones del extracto acuoso con uno o más disolventes orgánicos y separar la fase acuosa y la fase orgánica, secando la fase orgánica (f) (reivindicación 2).

La etapa de secado se lleva a cabo por concentración a presión reducida, liofilización o combinación de ambas (reiv. 3).

El procedimiento comprende una etapa previa a la a) de trituración o desmenuzamiento de la planta (reiv. 4). La relación peso/volumen de planta y agua está entre 1:1 y 1:25 (reiv. 5) o entre 1:5 y 1:15 (reiv. 6). La etapa b) de maceración se lleva a cabo entre 1 hasta 200 horas (8 días) a una temperatura entre 1 a 90°C (reivs. 7, 8).

Las plantas se selecciona del grupo Asteraceae o Compositae, Rosaceae, Lamiaceae o Labiatae, Santalaceae, Cruciferae, Equisetaceae, Saxifragaceae, Araliaceae, Umbelliferae y mezcla de éstas (reiv. 9), donde la planta es *Calendula officinalis* (reiv. 10).

La cantidad de energía láser, longitud de onda, potencia temperatura y tiempo se concreta en reivindicaciones 10-14.

Asimismo se protege el extracto obtenible por el procedimiento (reiv. 15), la composición tópica farmacéutica o cosmética que comprende una cantidad efectiva del extracto (reiv. 16).

Por último, es objeto de protección el uso de la composición tópica cosmética como agente para el cuidado de la piel áspera, descamada, con rojeces, hinchada (reiv. 17) o la composición tópica farmacéutica para la preparación de un medicamento para condición inflamatoria de la piel (reiv. 18), como la psoriasis (reiv. 19).

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 0241908 A1 (BOMSUND GRUPO ASESOR, S. L.)	30.05.2002
D02	WO 0242335 A1 (BOMSUND GRUPO ASESOR, S. L.)	30.05.2002
D03	JIMENEZ-MEDINA, E., GARCIA-LORA, A., PACO, L., ALGARRA, I., COLLADO, A., GARRIDO, F. A new extract of the plant <i>Calendula officinalis</i> produces a dual in vitro effect: cytotoxic anti-tumor activity and lymphocyte activation. BMC Cancer, 2006; Vol. 6, nº 1, página 119.	2006
D04	EP 0934746 A1 (MO NI ONKOLOGICHES INST)	11.08.1999

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**NOVEDAD**

Los documentos citados **D01** a **D03** divulgan procedimientos de preparación de extractos acuosos utilización láser siendo el más relevante **D01**. En efecto,

- **D01** divulga un procedimiento para preparar extractos acuosos de plantas en que las plantas una vez trituradas se someten radiación laser del rango 150 a 810 nm, preferiblemente 250 nm antes de suspenderlo en agua y macerarlo durante 7 a 15 días para a continuación separarlo (página 2, línea 21-página 3, líneas 35; página 4, líneas 22-35; páginas 5, 6; página 7, líneas 14-35; páginas 8-11, Ejemplos; reivindicaciones 1-6, 8-16, 19-27, 33-35, 42-44), etapas que coinciden con el procedimiento reivindicado. Sin embargo, en la solicitud en estudio, la longitud de onda del láser está comprendida entre 815 a 1400 nm, por lo que **D01** no anticipa la invención.

- **D02** describe polisacáridos aislados de un extracto de caléndula, irradiada previamente con luz láser de longitud entre 150 y 810 (página 5, línea 6-página 7, línea 4; página 10, líneas 1-9; reivindicaciones 2-4, 6-9, 11-13, 15-17) por lo que tampoco anticipa la solicitud en estudio.

- **D03** se refiere a la preparación de un extracto de flores de caléndula irradiadas con láser de 650 nm con doble efecto citotóxico anti-tumoral y para estimulación de linfocitos (página 2).

- **D04** se refiere a la preparación de extractos acuosos sin tratamiento previo con láser.

Si bien, las etapas del procedimiento en el estado de la técnica son equivalentes a las reivindicadas así como algunas de las condiciones y se aplica a las mismas familias de plantas, particularmente a la caléndula, el rango de longitud de onda del láser reivindicado es superior al rango utilizado en el estado de la técnica.

Por ello, a la vista de los documentos D01 a D04, se puede concluir que las reivindicaciones **1 - 19** tienen novedad de acuerdo con el Artículo 6 LP 11/86.

ACTIVIDAD INVENTIVA

El procedimiento de preparar extractos acuosos sometiendo la planta a una longitud de láser de 815 a 1400 nm no resulta obvio para el experto en la técnica puesto que, en los documentos citados **D01** a **D03** del estado de la técnica, el intervalo de longitud del láser es de 150 a 810 nm, siendo el preferente 250 nm (**D01**, **D02**) o el utilizando es 650 nm (**D03**) para obtener extractos con actividad anti-tumoral.

A la vista de estos documentos y los intervalos divulgados en el estado de la técnica, para el experto en la materia no resulta evidente la utilización de radiaciones más altas del láser en longitud, ni tampoco la cantidad, tiempo, distancia reivindicadas para encontrar diferentes principios activos útiles para enfermedades inflamatorias de la piel.

Por ello, a la vista de los documentos D01 a D04, se puede concluir que las reivindicaciones **1 - 19** tienen actividad inventiva según el Artículo 8 LP 11/86.