(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional

(43) Fecha de publicación internacional
23 de junio de 2016 (23.06.2016)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2016/097430 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
*A61K 8/97* (2006.01) *A61Q 17/04* (2006.01)
*A61K 36/45* (2006.01) *A61P 17/16* (2006.01)
*A61K 31/56* (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2015/000179

(22) Fecha de presentación internacional:
17 de diciembre de 2015 (17.12.2015)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201401052
19 de diciembre de 2014 (19.12.2014) ES

(71) Solicitante: **UNIVERSIDAD DE SEVILLA** [ES/ES]; Secretariado de Transferencia de Conocimiento y Emprendimiento, Paseo de las Delicias s/n (Pabellón de Brasil), 41013 Sevilla (ES).

(72) Inventores: **MARTIN CORDERO, Carmen**; Depto. de Farmacologia, Facultad de Farmacia, Calle Professor García González, 2, 41012 - Sevilla (ES). **DÍAZ ANTÚNES-BARRADAS, Maria Cruz**; Dpto. de Biología Vegetal y Ecologia, Facultad de Biología, Avnda. Reina Mercedes s/n, 41012 - Sevilla (ES). **NAVARRO ZAFRA, Inmaculada**; Dpto. de Química Física, Facultad de Química, C/ Profesor García González 1, 41012 Sevilla (ES). **LEON GONZALEZ, Antonio**; Depto. de Farmacologia, Facultad de Farmacia, Calle Professor García González, 2, 41012 - Sevilla (ES).

(81) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW,

*[Continúa en la página siguiente]*

(54) Title: METHOD FOR OBTAINING EXTRACTS AND ACTIVE PRINCIPLES FROM *COREMA ALBUM* AND USE THEREOF AS ILLUMINANTS AND PHOTOPROTECTORS

(54) Título : PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE EXTRACTOS Y PRINCIPIOS ACTIVOS PROCEDENTES DE COREMA ÁLBUM Y UTILIZACIÓN COMO ILUMINADORES Y FOTOPROTECTORES.

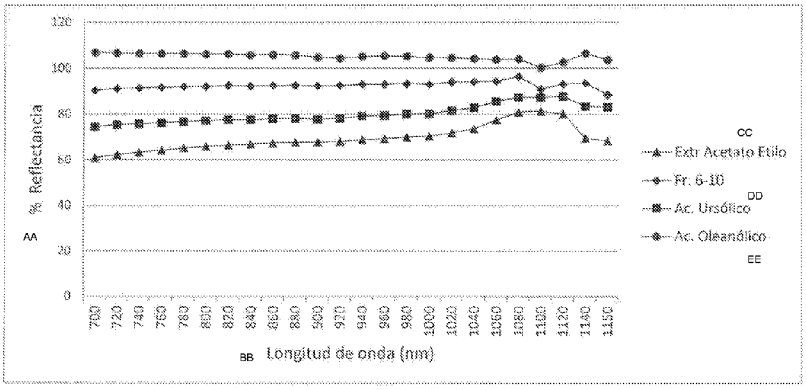



Figura 10

AA % Reflectance
BB Wavelength (nm)
CC Extr ethyl acetate
DD Ursolic acid
EE Oleanolic acid

(57) Abstract: The invention relates to obtaining and applying extracts of *Corema album* with reflective optical properties, which can reflect IR, visible and UV radiation, providing light and photoprotection, improving the aesthetic look thereof and preventing the harmful effects of same on the skin. Additionally, the active principles thereof, ursolic and oleanolic acids which are pentacyclic triterpenes and also reflective, are isolated.

(57) Resumen:

*[Continúa en la página siguiente]*

WO 2016/097430 A1

SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publicada**:

— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

Obtención y aplicación de extractos procedentes de Corema álbum con propiedades ópticas reflectantes, capaces de reflejar la radiación UV, visible e IR, proporcionando luminosidad y fotoprotección, mejorando su aspecto estético y previniendo los efectos nocivos de estas sobre la piel. Así mismo, se aislan sus principios activos, ácidos ursólico y oleanólicoo que son triterpenos pentacíclicos, igualmente reflectantes.

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de obtención de extractos y principios activos procedentes de *Corema album* y utilización como iluminadores y fotoprotectores.

Procedimiento de obtención y aplicación de extractos procedentes de *Corema album* con propiedades ópticas reflectantes, capaces de reflejar la radiación UV, visible e IR, proporcionando luminosidad y fotoprotección, mejorando su aspecto estético y previniendo los efectos nocivos de estas sobre la piel. Así mismo, se aíslan sus principios activos, ácidos ursólico y oleanólico que son triterpenos pentacíclicos, igualmente reflectantes.

## OBJETO DE LA INVENCIÓN

La presente invención tiene por objeto el procedimiento de obtención de extractos y triterpenos pentacíclicos del fruto de *Corema album* (L.) D Don (Ericaceae), con propiedades ópticas reflectantes. Así como, la aplicación de los mismos, isómeros estructurales o extractos que los contengan, en la elaboración de composiciones destinadas a mejorar el aspecto estético de la piel proporcionando luminosidad y fotoprotección frente a la radiación ultravioleta (UV), visible e infrarroja (IR). La presente invención pertenece a las áreas cosmética y farmacéutica.

## ANTECEDENTES EN EL ESTADO DE LA TÉCNICA

A modo de introducción al estado de la técnica en la materia, es por todos conocidos como la piel del rostro con el tiempo va perdiendo luminosidad y adquiriendo un aspecto apagado. El espectro visible es percibido por el ojo humano, abarca desde 400 a 700 nm, su reflectancia es capaz de proporcionar brillo y luminosidad. Los iluminadores faciales contienen ingredientes que reflejan la luz visible y UV y hacen que la piel parezca luminosa, corrigiendo rasgos faciales y el aspecto cansado. Así mismo, disimula las imperfecciones y líneas de expresión, creando un tono de piel saludable, natural y radiante, por reflejar la luz UV y visible.

Algunos de los ingredientes más utilizados son compuestos inorgánicos naturales como mica, dióxido de titanio, dióxido de zinc o sílice, en cristales micronizados o nanopartículas, presentando muchos de ellos riesgos para nuestra salud.

La luz es la energía que al interactuar con alguna superficie se refleja hacia el sistema visual. El color se define por la composición espectral de la radiación que llega al ojo. Técnicamente el color tiene tres componentes que se pueden calcular a través del espectro de reflectancia de un objeto (Grill y Rush, Biol J Linn Soc 2000, 69:121-138) y que se definen como brillo o claridad, tono y saturación.

El brillo o claridad es un atributo del color y se refiere a la cantidad de luz reflejada. Un mismo objeto puesto al sol o a la sombra solo se diferencia por su claridad. Es una magnitud perceptual asociada a la intensidad luminosa emitida por una superficie, o a la proporción de luz incidente que es reflejada en el caso de los objetos. La claridad está asociada a la luminancia. Se calcula como la reflectancia total en el barrido de longitudes de onda medidas.

La piel del cuerpo humano está expuesta a la radiación solar. El espectro solar abarca un rango de radiaciones electromagnéticas cuyas longitudes de onda están comprendidas entre 200 y 2500 nm, lo que incluye UV, visible y radiación infrarroja. El espectro UV puede subdividirse, a su vez, en radiación de onda media o UVB (280-315nm) y radiación de onda larga o UVA (315-400nm). La radiación UVA afecta fundamentalmente a la dermis y tiene efectos acumulativos sobre la misma. Está implicada en la aparición del bronceado inmediato, por la oxidación de los precursores de melanina; en procesos que afectan al colágeno y la elastina, como el fotoenvejecimiento, la fotosensibilización y la aparición del melanoma; y en alergias solares. Las radiaciones UVB afectan principalmente a la epidermis y están implicadas en la síntesis de vitamina D y el bronceado, pero en exceso puede producir la aparición de eritemas y alterar el sistema inmunitario, disminuyendo el número de células de Langerhans.

Una elevada exposición de la piel al espectro UV de la luz solar se ha asociado con la aparición de diferentes tipos de cáncer cutáneo, ya que esta radiación provoca daños en el ADN de forma directa e indirecta, a través de la generación de

especies reactivas de oxígeno, que atacan a proteínas, lípidos y ADN, provocando mutaciones y muerte de las células epidérmicas.

La protección de la piel de la radiación solar mediante sustancias reflectantes de la radiación UVA y UVB es imprescindible. Los protectores solares previenen el daño directo del ADN que causa las quemaduras solares y las dos formas más comunes de cáncer de piel, el carcinoma de células basales y el carcinoma de células escamosas.

La radiación infrarroja (IR) que alcanza la dermis y el tejido celular subcutáneo es la comprendida entre 700-1400nm, denominada radiación infrarrojo A (IRA), estas provocan calor en las capas profundas de la piel, pudiendo alcanzar hasta 42 ºC, generando stress térmico, radicales libres e inflamación, contribuyendo por tanto al envejecimiento prematuro de la piel.

Actualmente la tendencia predominante en fotoprotección combina la utilización de protectores frente a la radiación UVA e IR. Se emplean filtros inorgánicos u orgánicos junto con agentes antioxidantes, generalmente de origen vegetal. (Gilaberte y González, Actas Dermosiliogr. 2010 101:659-672).

Los protectores solares más utilizados son compuestos inorgánicos, con diferente tamaño de partícula que reflejan la luz UV y protegen a la piel de la radiación solar. Entre los más utilizados se encuentran el dióxido de titanio y el dióxido de zinc, que tienen como efecto secundario la generación de radicales libres que dañan el ADN e inducen la apoptosis de las células de la piel. Este efecto citotóxico y potencialmente carcinogénico también puede afectar a células del aparato digestivo o respiratorio, ya que se utilizan micronizados o como nanopartículas.

Existe una búsqueda constante de nuevos agentes fotoprotectores, particularmente de origen natural, que sean capaces de absorber o reflejar la radiación UV e IR, inhiban la inflamación crónica, modulen la inmunosupresión, induzcan apoptosis y ejerzan un efecto antioxidante de manera directa (neutralizando radicales libres) e indirecta (promoviendo la activación de las defensas antioxidantes celulares).

*Corema album* (L.) D. Don (Ericaceae) es una especie endémica de la Península Ibérica que crece en los arenales y dunas de las costas del litoral atlántico. Sus frutos son unas bayas comestibles llamadas camarinas que se consumen frescas como aperitivo y se usan tradicionalmente para hacer zumos, mermeladas y licores.

La especie *Corema album* contiene compuestos fenólicos, como ácidos fenoles derivados de la serie benzoica y cinámica, antocianos y flavonoides (León-González A, *et al.* J Food Comp Anal 2013, 29:58-63). Estos extractos y compuestos fenólicos poseen actividad antioxidante (León-González A, *et al.* Food Res Int 2012, 49:728-738), por lo que esta actividad es coadyuvante en la elaboración de composiciones cosméticas y farmacéuticas

Los ácidos ursólico y oleanólico son compuestos que se biosintetizan a través de la ruta del mevalonato, y se encuentran ampliamente repartidos en el mundo vegetal (Jager S, et al. Molecules 2009, 14:2016-2031). El ácido oleanólico es un triterpeno pentacíclico del grupo de los oleananos presente en numerosas plantas, se encuentra en forma de ácido libre o bien como aglicona de saponinas triterpénicas (Liu J., J Ethnopharmacol 1995, 49:57-68), destacándose su presencia en *Olea europea* (Oleaceae) al igual que su alcohol correspondiente, eritrodiol. Otros derivados del oleanano son: ácido maslínico (*Olea europea*, Oleaceae), glicirricina (*Glicirrhyza glabra*, Fabaceae), aescina (*Aesculus hippocastanum*, Hippocastanaceae), hederagenina (*Hedera helix*, Araliaceae), ácido primúlico (*Primula veris*, Primulaceae), beta-amirina (*Artostaphylus uva-ursi*, Ericaceae), ácido macherínico y mimonósidos (*Mimosa tenuifolia*, Mimosaceae). Dentro de los derivados del ursano encontramos el ácido ursólico, igualmente repartido en la naturaleza, normalmente coexistiendo con su isómero el ácido oleanólico, fundamentalmente en hojas y frutos de la familia Ericaceae (*Vaccinium* spp), Lamiaceae (*Rosmarinus officinalis*, Melissa officinalis, *Thymus* spp.) y Rosaceae (*Malus* spp.), entre otras. Su alcohol correspondiente, uvaol, se encuentra fundamentalmente en *Olea europea* y alfa-amirina *en Artostaphylus uva-ursi* y *Viscum album* (Jager S, et al. Molecules 2009, 14:2016-2031). Los derivados del lupano, como el ácido betulínico, predominan en la corteza de *Betula alba* y otras

Betulàceas. En *Calendula officinalis* encontramos derivados del oleanano, ursano y lupano, generalmente coexisten en todas las especies descritas.

No existen datos previos publicados acerca de las propiedades reflectantes de los triterpenos pentacíclicos ni de los extractos vegetales que los contienen como los procedentes de los frutos de *Corema album* y otros anteriormente citados.

Luego a modo de conclusión, la invención objeto del presente documento aporta respecto al estado de la técnica un procedimiento para la obtención y aplicación de extractos procedentes de *Corema album* con propiedades ópticas reflectantes, capaces de reflejar la radiación UV, visible e IR, proporcionando luminosidad y fotoprotección, mejorando su aspecto estético y previniendo los efectos nocivos de estas sobre la piel. Así mismo, se aíslan sus principios activos, ácidos ursólico y oleanólico que son triterpenos pentacíclicos igualmente reflectantes.

## EXPLICACIÓN DE LA INVENCIÓN

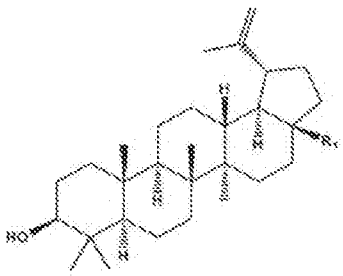
A modo explicación de la invención "Procedimiento de obtención de extractos y principios activos procedentes de *Corema album* y utilización como iluminadores y fotoprotectores" se describe la obtención de extractos de *Corema album* y el aislamiento e identificación de principios activos, ácido ursólico y ácido oleanólico.

1. Procedimiento de obtención de extractos de *Corema album*.

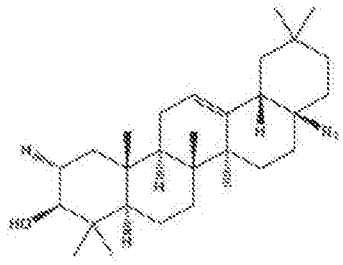
   El primer aspecto de la invención abarca la obtención de extractos vegetales con propiedades reflectantes, preferentemente, extractos de acetato etilo y acuoso de los frutos de *Corema album*. La extracción con disolventes orgánicos de los frutos de *Corema album* puede ser directa o estar precedida por el desecado de los mismos mediante liofilización y después el extracto puede filtrarse y concentrarse. También puede prepararse el extracto con disolventes orgánicos a partir del marco resultante tras la obtención del zumo por expresión en frío o directamente sobre el fruto fresco.

   Así, los extractos pueden obtenerse preferentemente a partir del marco

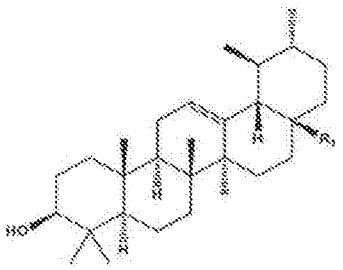
resultante tras la expresión en frío de los frutos de *Corema album*, tratándolo con entre 1 y 10 volúmenes de acetato de etilo o cualquier otro disolvente orgánico (p.ej. acetona, hexano, etanol, metanol) o mezcla de ellos. El proceso extractivo descrito puede repetirse si fuese necesario a fin de aumentar el rendimiento. También puede ser extraído por ultrasonidos, maceración, percolación o extracción continua y añadir pasos adicionales para una mayor purificación. Tras el filtrado y concentración se obtiene un extracto seco, pulverulento y de color blanco-rosado denominados triterpenos pentacíclicos de estructuras moleculares y propiedades reflectantes según tabla que se incluye a continuación:



Lupano



Oleanano



Ursano

| Serie | Triterpeno | $R_1$ | Masa (g/mol) |
|---|---|---|---|
| Lupano | Ácido betulínico | COOH | 456.71 |
| Oleanano | Eritrodiol | $CH_2OH$ | 442.72 |
| | Ácido oleanólico | COOH | 456.71 |
| Ursano | Alfa amirina | $CH_3$ | 426.70 |
| | Uvaol | $CH_2OH$ | 442.72 |
| | Ácido ursólico | COOH | 456.71 |

2. Fraccionamiento, aislamiento e identificación de triterpenos del fruto de *Corema album*.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al fraccionamiento y análisis del extracto obtenido preferentemente según el apartado anterior, caracterizado por el fraccionamiento cromatográfico y el análisis mediante CG/EM (cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas) previa

derivatización e identificación de los triterpenos pentacíclicos, ácido ursólico y oleanólico.

3. Propiedades reflectantes de los extractos, fracciones y principios activos del fruto de *Corema album*.

La presente invención se refiere asimismo al empleo de extractos, fracciones y triterpenos pentacíclicos obtenidos del fruto de *Corema album*, como ácido oleanólico, ácido ursólico. Así mismo, abarca cualquiera de sus isómeros y análogos estructurales: ácido betulínico, uvaol, eritrodiol, alfa-amirina, aescina entre otros, que poseen propiedades reflectantes.

4. Preparaciones dermofarmacéuticas con propiedades reflectantes.

Los compuestos triterpénicos pentacíclicos, así como los extractos que los contienen, preferentemente los extractos obtenidos de los frutos de *Corema album*, sus fracciones o principios activos aislados del mismo, por poseer propiedades reflectantes podrán entrar a formar parte de composiciones cosméticas y farmacéuticas. La formulación de los preparados podrá hacerse siguiendo cualquiera de los procedimientos convencionales, pudiendo presentarse en forma de polvo, crema, serum, solución, suspensión, o cualquier otra forma farmacéutica. Los preparados que contengan extractos ricos en triterpenos pentacíclicos, podrán formularse con diferentes vehículos, excipientes y diluyentes a fin de optimizar su aplicación o adición.

## DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención, de acuerdo con unos ejemplos preferentes de realización práctica de la misma, se acompaña como parte integrante de esta descripción, un juego de figuras en las que, con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente.

Figura 1.- Reflectancia de triterpenos pentacíclicos en el UV.

Figura 2.- Reflectancia de triterpenos pentacíclicos en el visible.

Figura 3.- Reflectancia de triterpenos pentacíclicos en el IR.

Figura 4.- Esquema del fraccionamiento del extracto acetato de etilo del fruto de *Corema album*.

Figura 5.- Cromatograma CG-EM de la reunión de las fracciones

Figura 6.- Espectros de masas de los compuestos aislados a)

Figura 7.- Espectros de masas de los compuestos aislados b)

Figura 8.- Reflectancia de Extractos, fracciones y triterpenos de los frutos de *Corema* en UV

Figura 9.- Reflectancia de Extractos, fracciones y triterpenos de los frutos de *Corema* en Visible

Figura 10.- Reflectancia de Extractos, fracciones y triterpenos de los frutos de *Corema* en IR cercano

**EJEMPLO DE REALIZACIÓN PREFERENTE**

En una realización preferida de la invención "Procedimiento de obtención de extractos y principios activos procedentes de *Corema album* y utilización como iluminadores y fotoprotectores" y a la vista de las figuras, se pueden acometer las siguientes actuaciones.

Preparación de un extracto del fruto de *Corema album* con propiedades reflectantes.

Se proporciona la obtención de un extracto de acetato de etilo, usando un procedimiento de extracción que comprende los pasos.

a) Recolección de los frutos de *Corema album*. Los frutos tipo baya de *Corema album* pueden recolectarse preferentemente en su estado óptimo de madurez, entre los meses de julio y septiembre (dependiendo de las condiciones meteorológicas).
b) Obtención del zumo y separación del marco. Los frutos recolectados pueden someterse a una expresión en frío mediante procedimientos mecánicos convencionales, obteniéndose un zumo y el marco a partir del cual se realizará

la extracción de modo preferente.

c) Extracción. El marco es tratado preferentemente con 1 a 10 volúmenes de acetato de etilo u otro disolvente orgánico (p.ej. acetona, hexano, etanol, metanol) o mezcla de ellos durante entre 30 y 120 minutos a temperatura ambiente en baño de ultrasonido. El proceso extractivo descrito puede repetirse si fuese necesario a fin de aumentar el rendimiento. También puede ser extraído por maceración, percolación o extracción continua.

Finalmente el extracto puede ser filtrado y concentrado a presión reducida en rotavapor para obtener un extracto seco, que debe ser generalmente un sólido pulverulento de color blanco-amarilliento.

Fraccionamiento, aislamiento e identificación de triterpenos del fruto de *Corema album*.

El extracto obtenido según el procedimiento anterior puede fraccionarse mediante cromatografía en columna a fin de obtener fracciones con mayor riqueza en principios activos reflectantes o aislarlos.

El extracto de acetato de etilo del fruto fue cromatografiado en una columna de silicagel. La fase móvil empleada fue acetato de etilo/metanol/agua en la proporción 80:5:5. Se recogieron 20 fracciones, de volumen comprendido entre 25 y 30 mL, que fueron cromatografiadas en capa fina, revelando con óleum, y se agruparon según su comportamiento (Figura 4). En las fracciones [6-10] se obtuvieron cristales blancos. Se realizó una cromatografía gaseosa mediante un cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masas AutoSpecQ en modo de ionización positivo (Figura 5). Fueron detectados dos compuestos. Al primero, con tiempo de retención ($t_R$) de 10 min 10 s. se le denominó C1 y al segundo, con $t_R$ 10 min 54 s. C2. El compuesto C2 resultó ser el mayoritario, en proporción 2:1.Sus espectros de masas se presentan en las Figuras 6 y 7.

Los compuestos C1 y C2 fueron identificados como dos triterpenos: ácido oleanólico (C1) y ácido ursólico (C2), siendo este último mayoritario. Se compararon sus tiempos de retención y espectros de masas con patrones

comerciales.

Actividad reflejante del extracto y fracciones del fruto de *Corema album*

Las propiedades ópticas del extracto de acetato de etilo obtenido según el procedimiento descrito, así como sus fracciones y principios activos identificados como ácido ursólico y ácido oleanólico en una proporción 2:1 se muestran presentan en las Figuras 8, 9 y 10. El extracto de acetato de etilo así como la fracción 6-10 y los compuestos aislados ácido ursólico y oleanólico tienen propiedades reflectantes. Siendo el más activo tanto en el UV, VIS y NIR el ácido oleanólico.

Las medidas de la reflectancia se han realizado mediante un espectrorradiómetro UniSpec-DC (PP systems) que cubre el rango de 300 a 1150 nm (UV/VIS/NIR)

Brillo de extractos, fracciones y triterpenos aislados

Los valores medios y desviación típica de brillo o luminosidad (sumatorio de las reflectancias entre 300 y 700nm) y brillo en el ultravioleta (sumatorio de las reflectancias entre 300 y 400nm) son calculados a partir de los espectros de reflectancia realizados en extractos, fracciones y compuestos obtenidos a partir de frutos de *Corema album* y se muestran en la tabla que se incluye a continuación:

| | **BRILLO o Luminosidad (300-700nm)** | **Brillo en UV (300-400)** |
|---|---|---|
| Extracto acetato de etilo | $5891^{b} \pm 1460$ | $1935^{b} \pm 244$ |
| Extracto acuoso | $2526^{a} \pm 484$ | $1184^{a} \pm 49$ |
| Fracciones [6-10] | $9989^{ac} \pm 13$ | $2575^{c} \pm 7$ |
| Ácido ursólico | $9058.9^{c} \pm 0.7$ | $2688.9^{c} \pm 0.6$ |
| AÁcido Oleanólico | $11405^{d} \pm 831$ | $2141^{b} \pm 105$ |

Se han realizado 5 réplicas de cada tipo de espectro y las letras representan los grupos calculados a partir del test de Tukey. Se destacan los valores elevados de brillo en la Fracción 6-10 y en los ácidos ursólico y oleanólico.

Formulación con propiedades reflectantes para aplicación tópica

Los compuestos triterpénicos pentacíclicos, ácido ursolico y oleanolico, así como fracciones y extractos de *Corema album* que los contenga, por poseer propiedades reflectantes, podrán entrar a formar parte de composiciones cosméticas y farmacéuticas. La formulación de los preparados podrá hacerse siguiendo cualquiera de los procedimientos convencionales, pudiendo presentarse en forma de polvo, crema, serum, solución, suspensión, o cualquier otra forma farmacéutica. Los preparados que contengan extractos ricos en triterpenos pentacíclicos, podrán formularse con diferentes vehículos, excipientes y diluyentes a fin de optimizar su aplicación o adición.

No se considera necesario hacer más extensa esta descripción para que cualquier experto en la materia comprenda el alcance de la invención y las ventajas que de la misma se derivan.

## REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de obtención de extractos y principios activos procedentes de *Corema album* caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

a) Recolección de los frutos de *Corema album* y obtención del zumo por expresión en frio y separación del marco.

b) El marco es tratado preferentemente con 1 y 10 volúmenes de acetato de etilo u otro disolvente orgánico, a modo de ejemplo, acetona, hexano, etanol, metanol o mezcla de ellos.

c) Extraer entre 30 y 120 minutos a temperatura ambiente en baño de ultrasonido, incluso de forma recurrente, si fuese necesario, a fin de aumentar el rendimiento.

d) Por último, filtrar y concentrar a presión reducida en rotavapor para obtener un extracto seco.

2.- Procedimiento de obtención de extractos y principios activos procedentes de Corema album según reivindicación 1, caracterizado porque alternativamente se pueden llevar a cabo las dos primeras etapas sin separación del marco tal y como se indica a continuación:

a) Recolección de los frutos de *Corema album*.

b) Extraer con 1 y 10 volúmenes de acetato de etilo u otro disolvente orgánico, a modo de ejemplo, acetona, hexano, etano, metanol, o mezcla de ellos.

3.- Procedimiento de obtención de extractos y principios activos procedentes de *Corema album* según reivindicación 1 o 2, caracterizado porque alternativamente se puede sustituir el proceso de extracción descrito en el apartado C de las

reivindicaciones 1, por un proceso de extracción por maceración, percolación o extracción continua.

4.- Extracto de los frutos de *Corema album* obtenido según reivindicaciones 1-3, caracterizado por contener los compuestos activos ácido ursólico y ácido oleanólico.

5.- Fracciones del extracto de frutos de *Corema album*, según reivindicaciones 1-4, caracterizadas por obtenerse mediante técnicas cromatográficas.

6.- Uso de extractos de *Corema album*, obtenido según la reivindicaciones 1-3, o de fracciones del mismo, obtenidas según la reivindicación 5, en la preparación de una composición dermofarmacéutica para proporcionar luminosidad y fotoprotección.

7. Utilización de los triterpenos pentacíclicos como principios activos procedentes de *Corema album* obtenidos según reivindicaciones 1-5, en la elaboración de una composición dermofarmacéutica para proporcionar luminosidad y fotoprotección.

Figuras

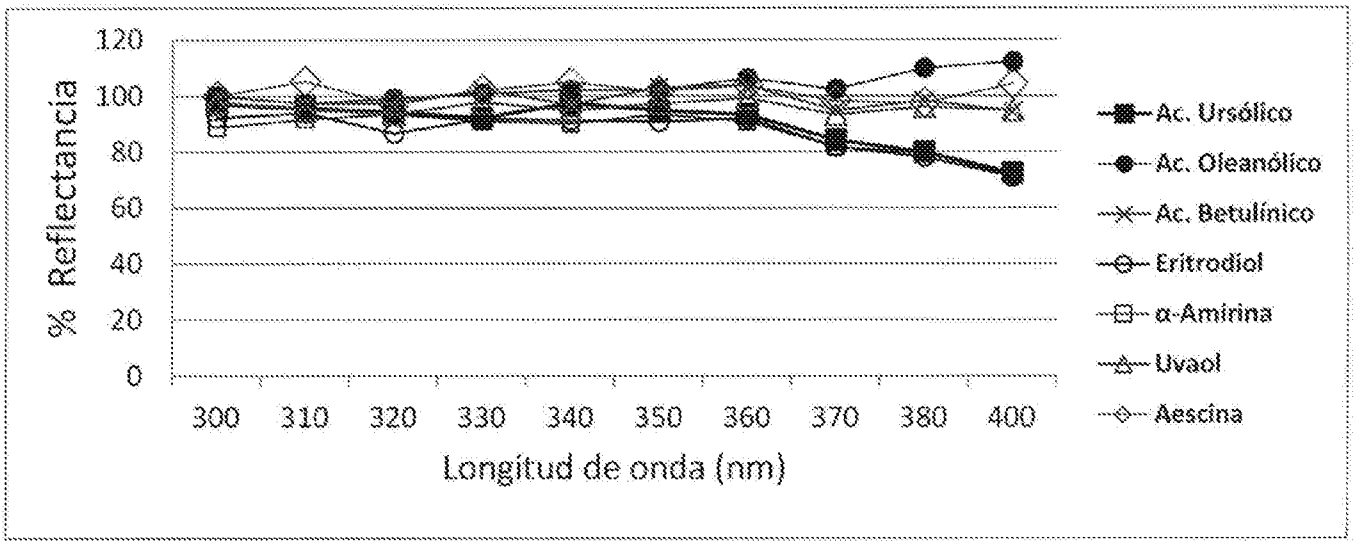



Figura 1

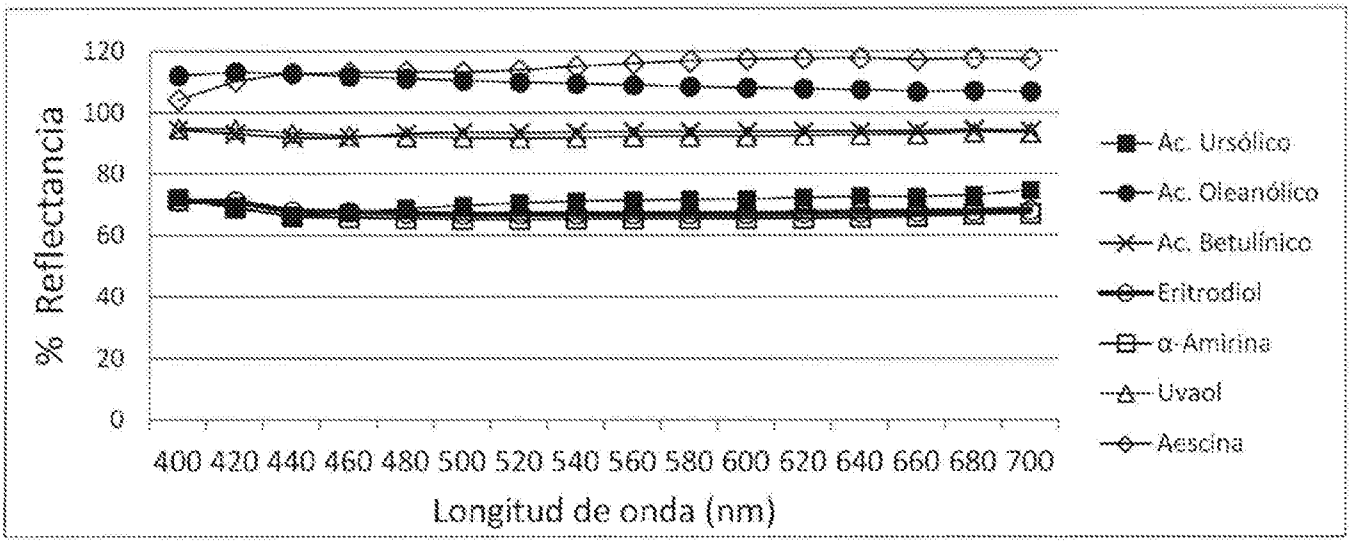



Figura 2

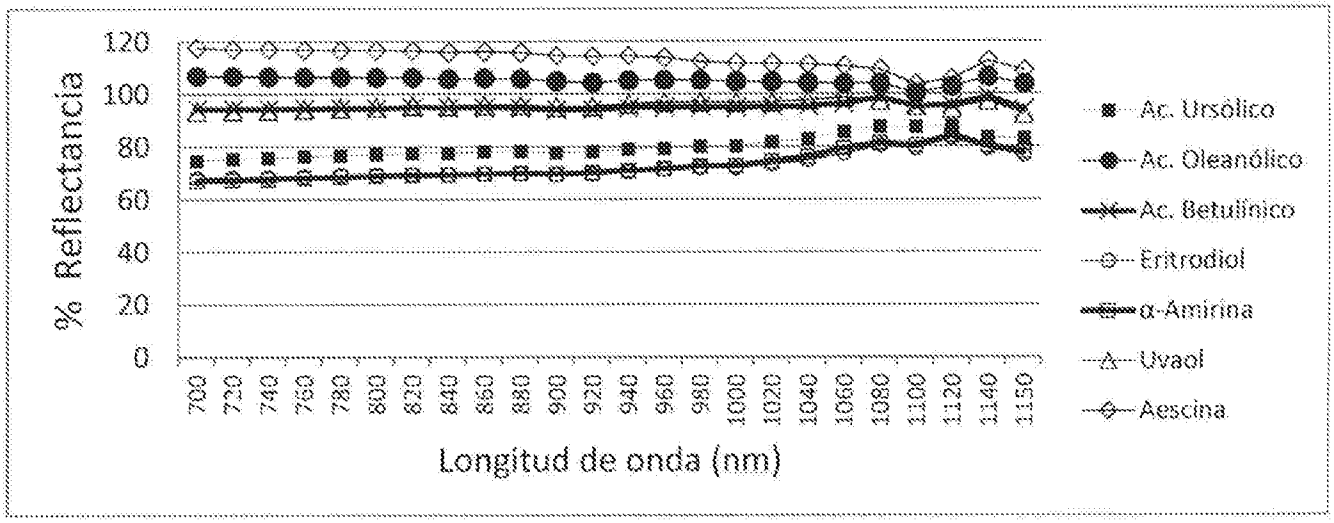



Figura 3

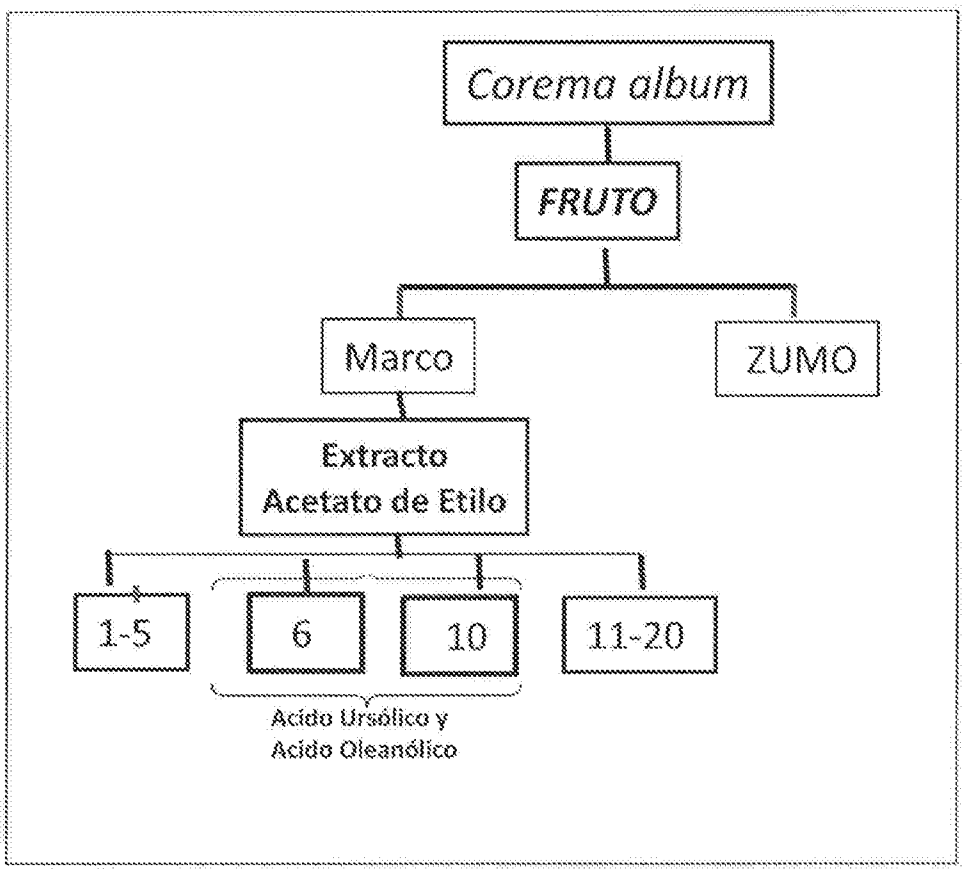



Figura 4

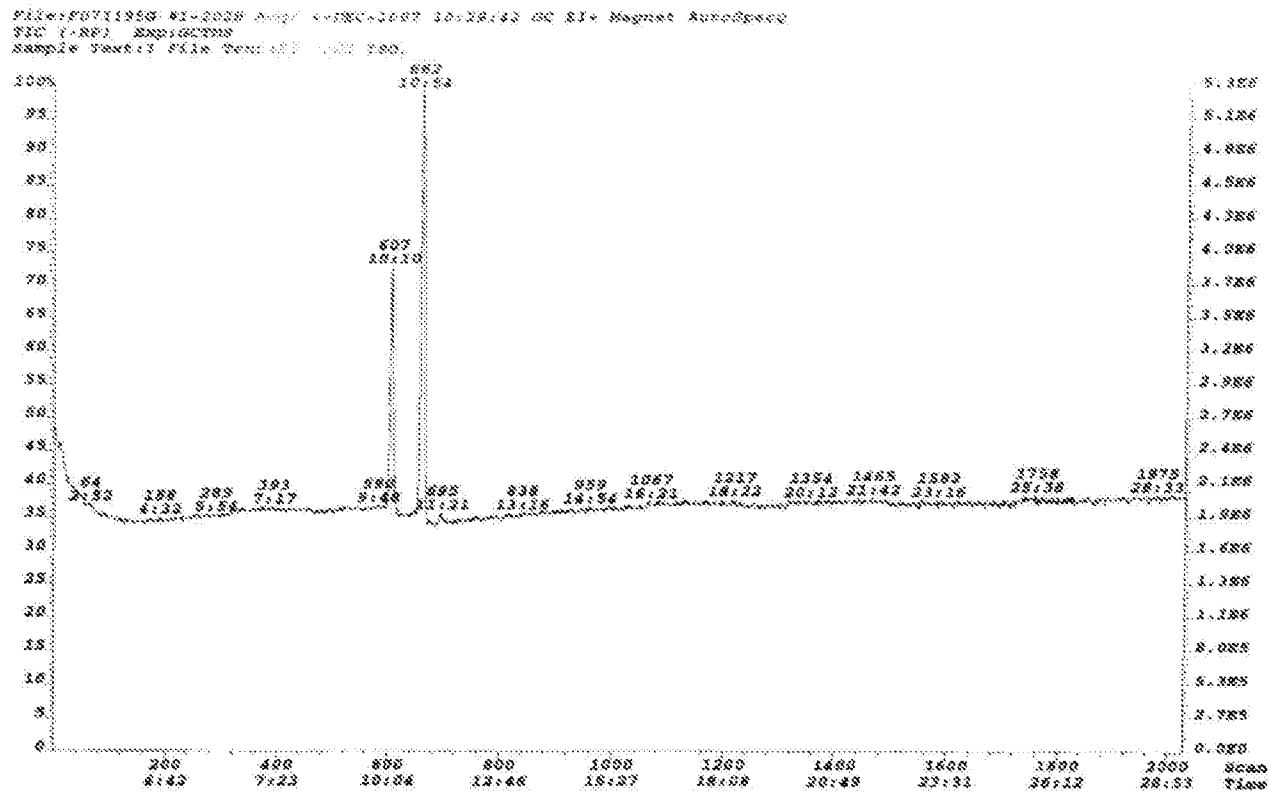


Figura 5

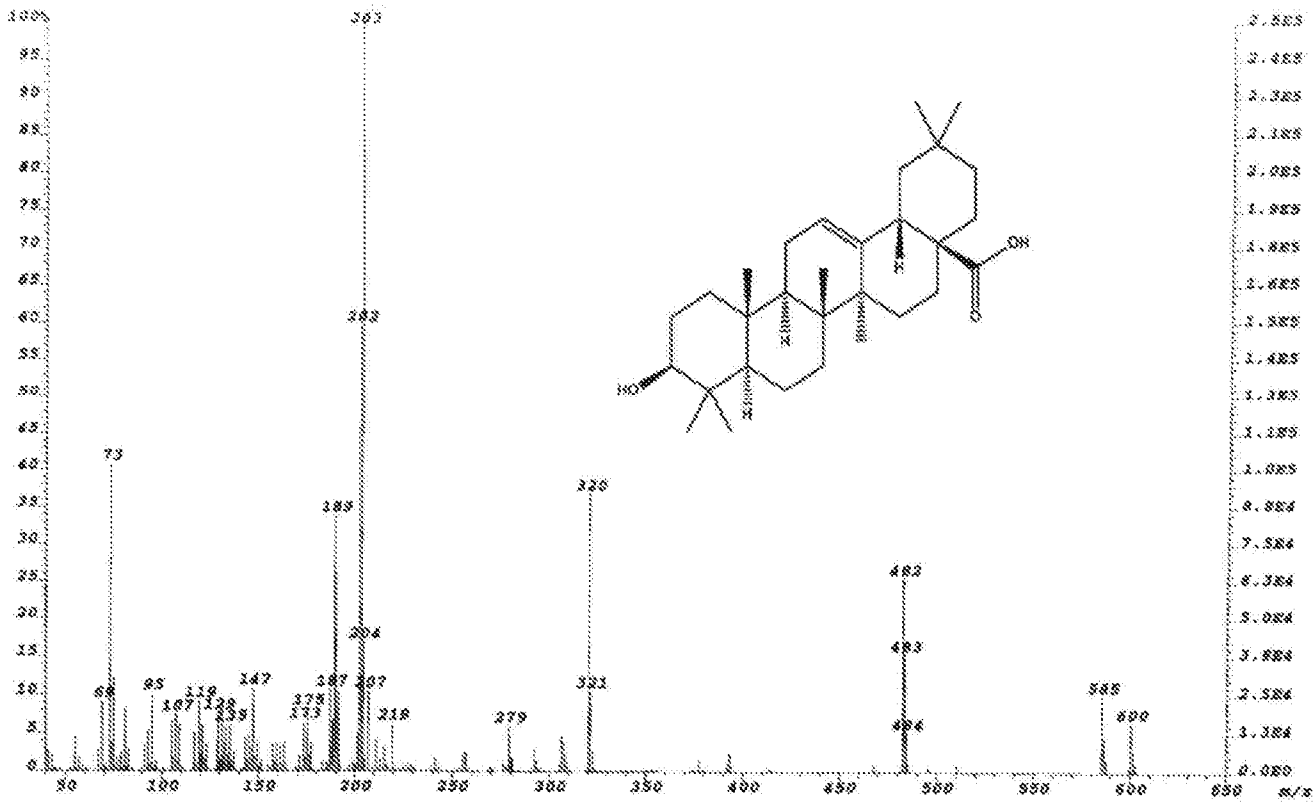


Figura 6

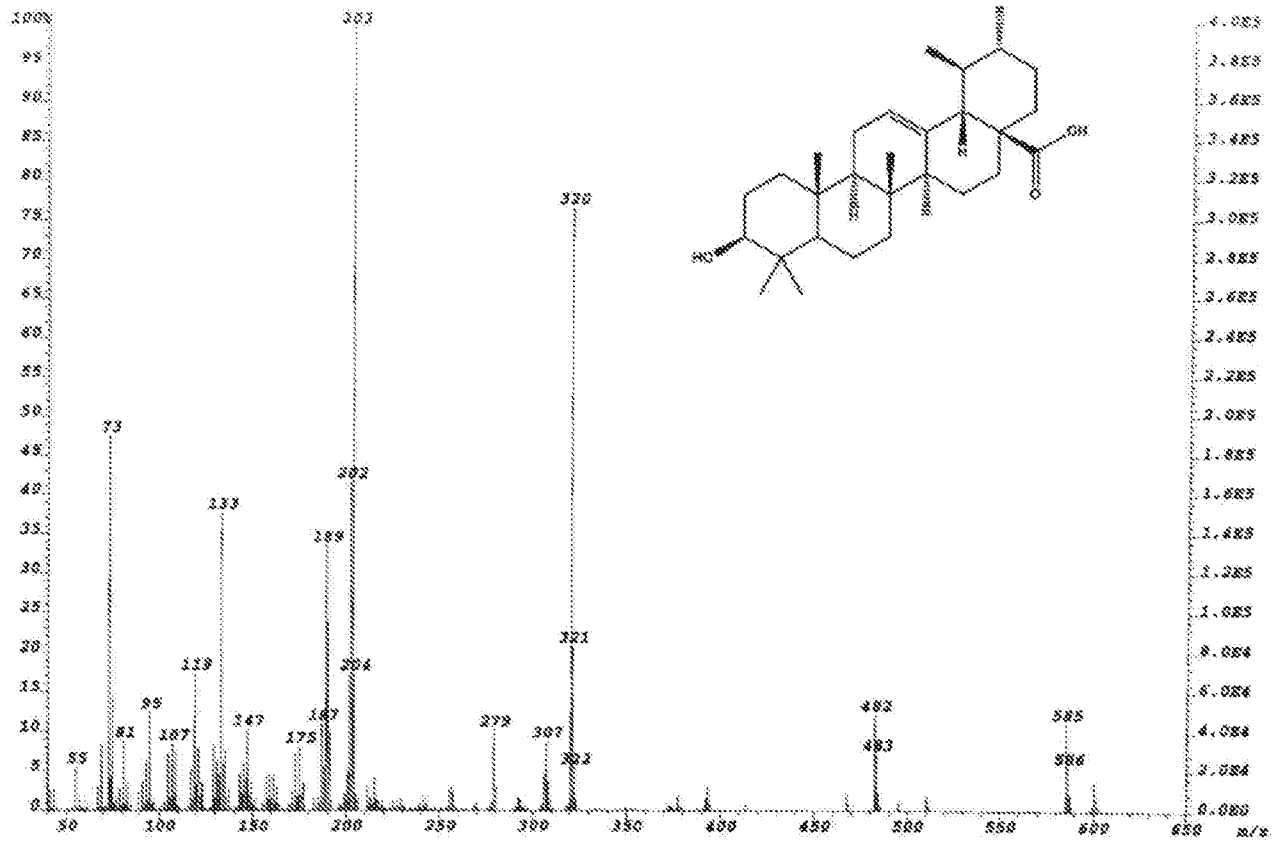


Figura 7

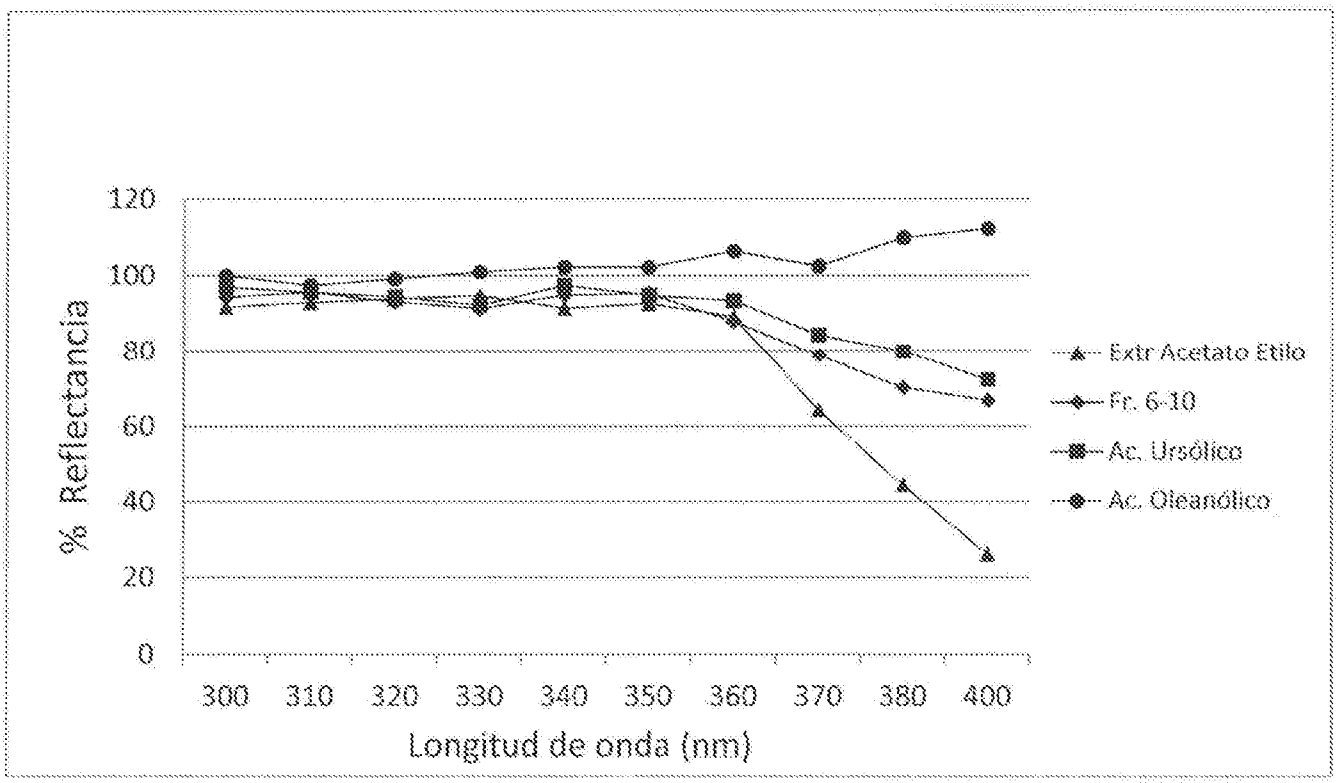



Figura 8

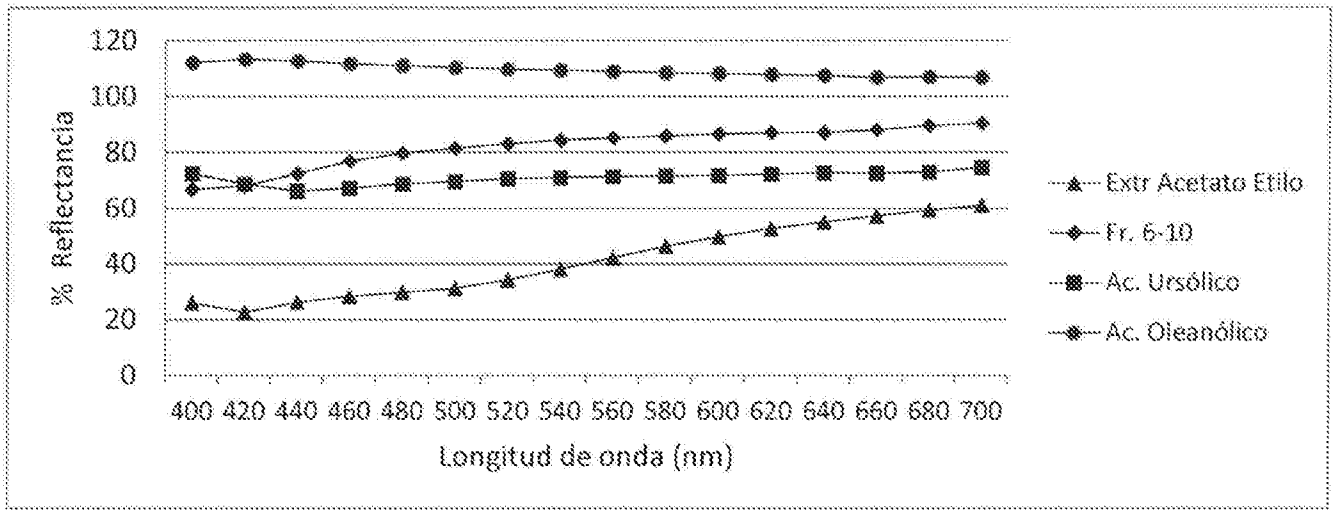



Figura 9

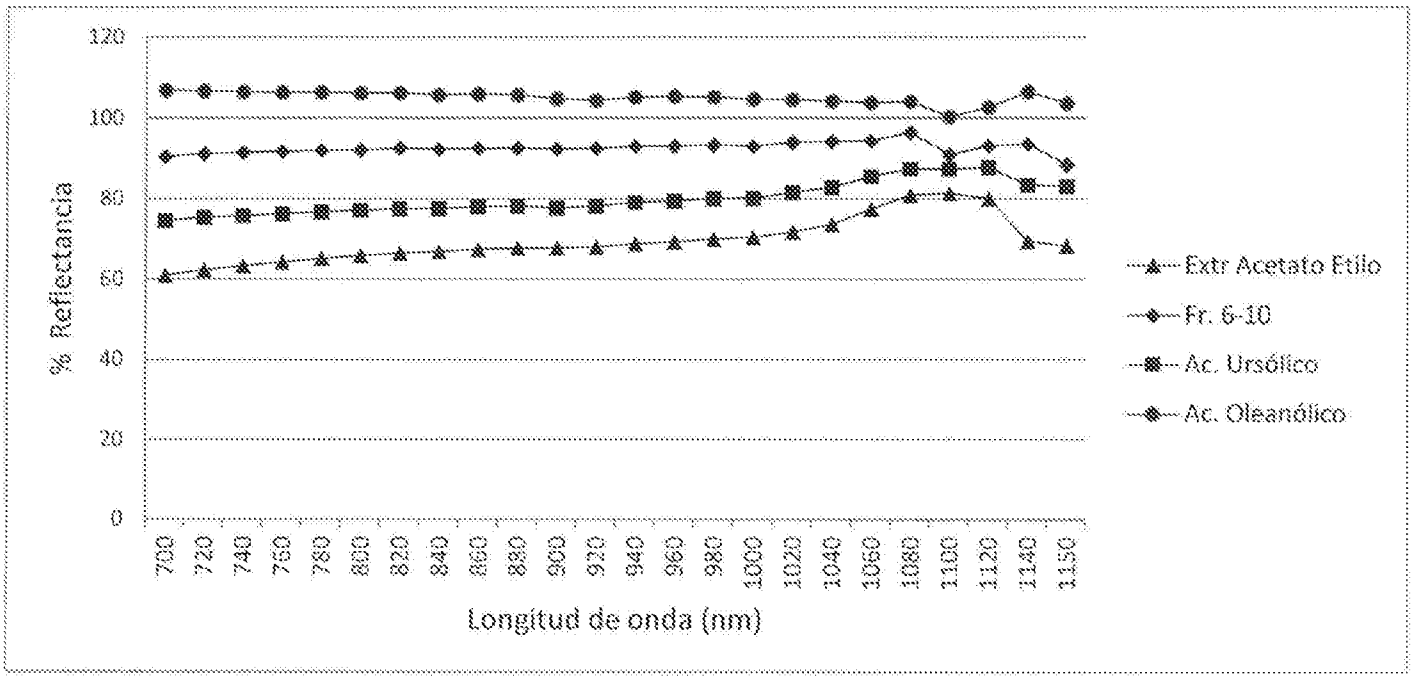



Figura 10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2015/000179

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**See extra sheet**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K, A61Q, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | LEÓN-GONZÁLEZ, A. J. et al. Chemo-protective activity and characterization of Phenolic extracts from *Corema album*. Food Research International, 2012, vol. 49, nº 2, pages 728-738. ISSN 0963-9969 Doi:10.1016/j.foodres.2012.09.016 | 1 - 3 |
| Y | | 4, 5 |
| X | LEÓN-GONZÁLEZ, A. J. et al. Phenolic acids, flavonol and anthocyanins in *Corema album* (L.) D. Don berries. Journal of Food Composition and Analysis, 2013, vol. 29, nº 1, pages 58-63. ISSN 0889-1575. Doi:10.1016/j.jfca.2012.10.003 | 1 - 3 |
| Y | WOJCIAK-KOSIOR, M. et al. The effect of ursolic and oleanolic acids on human skin fibroblast cells. Folia Histochemica et Cytobiologica, 2011; Vol. 49, nº 4, pages 664-669. | 4 - 7 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents , such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 22 March 2016 (22.03.2016) | **(23/03/2016)** |
| Name and mailing address of the ISA/ OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) Facsimile No.: 91 349 53 04 | Authorized officer A. Sukhwani Telephone No. 91 3495473 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2015/000179

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| Y | RAMACHANDRAN S. RAJENDRA PRASAD N. Effect of ursolic acid, a triterpenoid antioxidant, on ultraviolet-B radiation-induced cytotoxicity, lipid peroxidation and DNA damage in human lymphocytes. Chemico-Biological Interactions, 2008, Vol. 176, nº 2-3, pages 99-107. ISSN 0009-2797. Doi:10.1016/j.cbi.2008.08.010 | 6, 7 |
| A | RAMACHANDRAN S. RAJENDRA PRASAD N. et al. Modulation of UVB-induced oxidative stress by Ursolic acid in human blood lymphocytes. Asian Journal of Biochemistry, 2010; Vol. 5, nº 3, pages 173-180. ISSN 1815-9923 Doi:10.3923/ajb.2008.11.18 | 6, 7 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2015/000179

## CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

***A61K8/97*** (2006.01)
***A61K36/45*** (2006.01)
***A61K31/56*** (2006.01)
***A61Q17/04*** (2006.01)
***A61P17/16*** (2006.01)

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2015/000179

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**Ver Hoja Adicional**

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
A61K, A61Q, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)
EPODOC, INVENES, WPI, X-FULL, NPL, KOSMET, CAPLUS, PASCAL, SCISEARCH

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría* | Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes | Relevante para las reivindicaciones nº |
|---|---|---|
| X | LEÓN-GONZÁLEZ, A. J. et al. Chemo-protective activity and characterization of Phenolic extracts from *Corema album*. Food Research International, 2012, vol. 49, nº 2, páginas 728-738. ISSN 0963-9969 Doi:10.1016/j.foodres.2012.09.016 | 1 - 3 |
| Y | | 4, 5 |
| X | LEÓN-GONZÁLEZ, A. J. et al. Phenolic acids, flavonol and anthocyanins in *Corema album* (L.) D. Don berries. Journal of Food Composition and Analysis, 2013, vol. 29, nº 1, páginas 58-63. ISSN 0889-1575. Doi:10.1016/j.jfca.2012.10.003 | 1 - 3 |
| Y | WOJCIAK-KOSIOR, M. et al. The effect of ursolic and oleanolic acids on human skin fibroblast cells. Folia Histochemica et Cytobiologica, 2011; Vol. 49, nº 4, páginas 664-669. | 4 - 7 |

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☐ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

| Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. | Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional. |
|---|---|
| 22 Marzo 2016 (22.03.2016) | **23-Marzo-2016 (23/03/2016)** |
| Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional<br>OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS<br>Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)<br>Nº de fax: 91 349 53 04 | Funcionario autorizado<br>A. Sukhwani<br><br>Nº de teléfono 91 3495473 |

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2015/000179

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría * | Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes | Relevante para las reivindicaciones nº |
|---|---|---|
| Y | RAMACHANDRAN S. RAJENDRA PRASAD N. Effect of ursolic acid, a triterpenoid antioxidant, on ultraviolet-B radiation-induced cytotoxicity, lipid peroxidation and DNA damage in human lymphocytes. Chemico-Biological Interactions, 2008, Vol. 176, nº 2-3, páginas 99-107. ISSN 0009-2797. Doi:10.1016/j.cbi.2008.08.010 | 6, 7 |
| A | RAMACHANDRAN S. RAJENDRA PRASAD N. et al. Modulation of UVB-induced oxidative stress by Ursolic acid in human blood lymphocytes. Asian Journal of Biochemistry, 2010; Vol. 5, nº 3, páginas 173-180. ISSN 1815-9923. Doi:10.3923/ajb.2008.11.18 | 6, 7 |

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2015/000179

## CLASIFICACIONES DE INVENCIÓN

***A61K8/97*** (2006.01)
***A61K36/45*** (2006.01)
***A61K31/56*** (2006.01)
***A61Q17/04*** (2006.01)
***A61P17/16*** (2006.01)