



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 286 953**

② Número de solicitud: 200601435

⑤ Int. Cl.:

**A61K 8/14** (2006.01)

**A61K 9/127** (2006.01)

**A61K 31/05** (2006.01)

**A61K 31/216** (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **18.05.2006**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2007**

Fecha de la concesión: **26.09.2008**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:  
**12.09.2008**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **16.12.2008**

⑮ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**16.12.2008**

⑰ Titular/es: **Universidad de Granada  
Hospital Real - Cuesta del Hospicio, s/n  
18071 Granada, ES**

⑱ Inventor/es:  
**García-Granados López de Hierro, Andrés**

⑳ Agente: **Carpintero López, Francisco**

⑳ Título: **Formulación de triterpenos naturales y biofenoles obtenidos del género Olea en liposomas.**

㉑ Resumen:

Formulación de triterpenos naturales y biofenoles obtenidos del género Olea en liposomas, concretamente por triterpenos del grupo consistente en ácido maslínico y/o sus sales, ácido oleanólico y/o sus sales, tirosol e hidroxitirosol en liposomas.

ES 2 286 953 B1

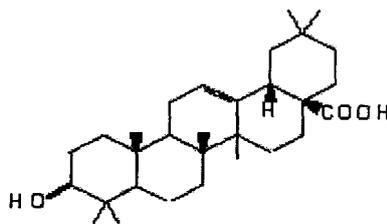
Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

## DESCRIPCIÓN

Formulación de triterpenos naturales y biofenoles obtenidos del género *Olea* en liposomas.

5 **Objeto de la invención**

La presente invención consiste en una formulación en liposomas de triterpenos naturales y biofenoles obtenidos del género *Olea*, concretamente por triterpenos del grupo consistente en ácido maslínico y/o sus sales, ácido oleanólico y/o sus sales, tirosol e hidroxitirosol en liposomas.

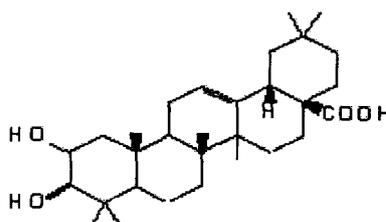
10 **Estado de la técnica**20 **ACIDO OLEANOLICO**

25 El ácido oleanólico (3-beta-hidroxi-28-carboxioleanano) es un ácido triterpénico ubícuamente repartido en el reino vegetal. Así, la base de datos fitoquímica del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (<http://www.ars-grin.gov:8080/npgspub/xsql/duke/chemdisp.xsql?chemical=OLEANOLIC-ACID>) recoge su presencia en 130 plantas, entre las que se encuentra la *Olelea europaea*, así como una serie de actividades biológicas comprobadas (antiabortivo, anticariogénico, antifertilidad, antihepatotóxico, antiinflamatorio, antisarcómico, preventivo del cáncer, cardiotónico, diurético, hepatoprotector, uterotónico, etc hasta 38 actividades diferentes). Son continuas las publicaciones sobre la posible actividad biológica de este ácido y de sus glicósidos. Así, se ha estudiado su actividad como inhibidor de la proliferación de células leucémicas (Essady, D., Najid, A., Simo, A., Denizot, Y., Chulia, A.J. and Delage, C.; *Mediators of Inflammation* (1994) 3, 181-184), como hipoglucemiante (Yoshikawa, M., Matsuda, H., Harada, E., Mukarami, T., Wariishi, N., Murakami, N. And Yamahara, J.; *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, (1994) 42, 1354-1356) antitumoral (Ohigashi, H., Mukarami, A. and Koshimizu, K *ACS Symposium Series* (1994) 547, 251-261), productor de efectos antagonistas en el shock anafiláctico (Zhang, L.R. and Ma, T.X.; *Acta Pharmacológica Sinica* (1995) 16, 527-530), hepatoprotector (Liu, J., Liu, Y.P., Parkinson, A. and Klaasen, C.D.; *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, (1995) 275, 768-774; Connolly, J.D. and Hill, R.A. *Natural Product Reports* 12, 609-638 (1995), antiinflamatorio (Recio, M.D., Giner, R.M., Manez, S. And Rios, J.L.; *Planta Medica* (1995) 61, 182-185. Se ha publicado una revisión específica de la actividad farmacológica del ácido oleanólico (Liu, J. *Journal of Ethnopharmacology* (1995) 49, 57-68).

45 Otros derivados del ácido oleanólico, como el ácido equinocístico (16-hidroxioleanólico) han demostrado efectos inhibidores frente a la replicación del HIV en células H-9 con valores EC<sub>50</sub> de 2.3 mM (Anti-AIDS agents, 21. Triterpenoid saponins as anti-HIV principles from fruits of *Gleditsia japonica* and *Gymnocladus chinensis*, and a structure-activity correlation, Konoshima, Takao; Yasuda, Ichiro; Kashiwada, Yoshiki; Cosentino, L. Mark; Lee, Kuo-Hsiung, *J. Nat. Prod.*, **58**(9), 1372-7, (1995)). Otros muchos derivados directos han demostrado ser antagonistas del leucotrieno D4 Leukotriene D4 antagonists in *Tripterygium wilfordii*, Morota, Takashi; Saitoh, Kazuko; Maruno, Masao; Yang, Chun-Xin; Qin, Wan-Zhang; Yang, Bing-Hui, *Nat. Med.*, **49**(4), 468-71 (1995).

55 Quizá la mejor prueba del interés que suscita a nivel mundial está en las patentes internacionales que sobre este ácido existen: Use of oleanolic acid as a vasodilator and restorer agent for endothelial dysfunction (WO2004ES00190 20040430); Cosmetic and dermatopharmaceutical compositions for skin prone to acne (WO2002FR03344 20021001); Cosmetic composition for care of sensitive skin includes oleanolic acid or vegetable extract rich in oleanolic acid, and at least one other vegetable extract chosen from shea-butter flower and solanum lycocarpum (FR20000008758 20000705); Process for preparing food products fortified with oleanolic acid (US19990468637 19991222); Oleanolic acid-based anti-pruritus agent (JP19970183075 19970623); Angiogenesis inhibitor composition comprising oleanolic acid (KR19920021117 19921111).

65



## ACIDO MASLINICO

El ácido maslínico (2-alfa,3-betadihidroxi-28-carboxioleanano), también denominado ácido crataególico, es un ácido mucho menos repartido en la naturaleza, habiendo sido detectado en 23 plantas (<http://www.ars-grin.gov:8080/npgspub/xsql/duke/chemdisp.xshtml?chemical=MASLINIC-ACID>). Se conoce su actividad como antihistamínico y antiinflamatorio (<http://www.ars-grin.gov:8080/npgspub/xsql/duke/chemdisp.xshtml?chemical=MASLINIC-ACID>), aunque su escasez hace que no se haya estudiado extensamente. El aislamiento de los ácidos oleanólico y maslínico de las ceras de la superficie del fruto de la *Olea europaea*, ha sido descrito (Bianchi, G., Pozzi, N. and Vlahov, G. *Phytochemistry* (1994) 37, 205-207) mediante la extracción metanólica de olivas previamente lavadas con cloroformo. La separación de este tipo de ácidos ha sido descrita mediante cromatografía en contracorriente de alta velocidad (HSCCC) (Du, Q.Z., Xiong, X.P. and Ito, Y.; *Journal of Liquid Chromatography* (1995) 18, 1997-2004).

Se ha descubierto recientemente que el ácido maslínico posee una potente actividad inhibitoria *in vitro* de la proteasa del virus del sida (HIV-1) (Anti-HIV Triterpene Acids from *Geum japonicum*, Xu, H.X.; Zeng, F.; Wan, M.; Sim, Keng-Yeow *J. Nat. Prod.*, **59**(7), 643-645 (1996)). Es además un producto de futuro como lo demuestra que una búsqueda farmacófora de inhibidores de proteasas del HIV-1, realizada en el Instituto Nacional del Cáncer (Bethesda, USA) ha señalado a un derivado del ácido maslínico como una base prometedora del desarrollo futuro en esta actividad (Discovery of Novel, Non-Peptide HIV-1 Protease Inhibitors by Pharmacophore Searching, Wang, Shaomeng; Milne, G. W. A.; Yan, Xinjian; Posey, Isadora; Nicklaus, Marc C.; Graham Lisa; Rice, William G., *J. Med. Chem.*, **39**(10), 2047-54 (1996)).

Como resultado de las pruebas biológicas que se ha realizado en la Universidad de Granada, sola o en colaboración con otras Universidades o centros de Investigación, se han registrado, hasta ahora, dos patentes para la obtención de medicamentos como inhibidores de proteasas para el tratamiento de las enfermedades producidas por los protozoos del género *Cryptosporidium* (P9701029 Utilización de ácido maslínico como inhibidor de serín-proteasas para el tratamiento de enfermedades causadas por parásitos de género *Cryptosporidium*). Además, los ensayos realizados sobre línea celular MDCK muestran un porcentaje de inhibición de infección 92,3% a 37 mg/mL. En el caso de los virus causantes del sida, las pruebas han dado lugar a una patente (P9702528 Utilización de ácido maslínico como inhibidor de proteasas para el tratamiento de la enfermedad causada por los virus de la inmunodeficiencia adquirida), ya que se ha demostrado que puede actuar intracelularmente y que inhibe considerablemente la salida del virus desde la célula infectada hacia el medio, mecanismo que parece que funciona con el concurso de serín proteasas. Más recientemente, los Departamentos de Farmacología y Química Orgánica de la Universidad de Granada han efectuado un estudio de hepatoprotección con magníficos resultados, lo que se recoge en la publicación "Antioxidant Activity of Maslinic Acid, a Triterpene obtained from *Olea europaea*" M.Pilar Montilla, Ahmad Agil, M. Concepción Navarro, M. Isabel Jiménez, Andrés García-Granados, Andrés Parra y Matilde Cabo, *Planta Medica* 2003, **69**, 472-474, comprobándose que el ácido maslínico disminuye los niveles de lipoperóxidos y la susceptibilidad de los hepatocitos de membrana a la peroxidación lipídica (LPO), produciendo por tanto una resistencia en ratas al estrés oxidativo. Por otra parte, investigadores de la Universidades de Granada y de Jaén han realizado detalladas experiencias empleando como animales de experimentación la trucha arcoiris, demostrando que la aditivación de su alimentación con ciertas cantidades de ácido maslínico redundaba en una mejora importantísima del órgano y de la función hepática y, por tanto, en la salud del animal. Todos estos resultados han sido recogidos en la patente, titularizada por la Universidad de Granada "Ácido maslínico como aditivo en producción animal, P200401679".

Como en el caso del anteriormente mencionado ácido oleanólico, el creciente interés de este producto lo demuestra el gran número de patentes en registro en las que el ácido maslínico actúa como componente activo: Antitumor agent US20030355201 20030131; Apoptosis inductor (WO2002JP13663 20021226); Antiobestic foods and drinks (WO2002JP11608 20021107); External agent for the skin and whitening agent (US20020259323 20020930); Antiobesity drugs and materials thereof (WO2002JP07709 20020730); Drugs for vascular lesion (WO2002JP03189 20020329); Antitumor food or beverage (WO2001 JP11374 20011225).

También merece especial atención otro componente de la aceituna, denominado 3,4-dihidroxifeniletanol (hidroxitirosol), sobre el que existen más de 60 patentes destinadas a proteger muy diversos procesos de obtención. Así, investigadores de la Universidad de Granada ya desarrollaron en 1992 un "Procedimiento de aprovechamiento de alpechín para la obtención de ácidos, fenoles, alcoholes y derivados mediante procedimientos de contracorriente" (Patente española nº de solicitud: 9298236), procedimiento fundamentalmente dirigido al aprovechamiento de hidroxitirosol a partir del alpechín de la aceituna obtenido por el procedimiento de tres fases, aunque aplicable a la parte

acuosa contenida en el alpeorajo. Este procedimiento, consistente en la concentración del agua de vegetación, desengrasado del extracto, posterior extracción con acetato de etilo y separación de los contenidos de este extracto por procedimientos de cromatografía permitía aislar los biofenoles presentes en este extracto (fundamentalmente tirosol e hidroxitirosol) con alta pureza. Con posterioridad esta Universidad de Granada desarrolló y patentó un procedimiento de obtención de manitol a partir de estos mismos subproductos (Aprovechamiento de las ramas y hojas de olivo y pedúnculos y alpechin de aceituna para la obtención de manitol y productos derivados P9300490), (Procedimiento de obtención de manitol y productos derivados a partir del alpeorajo procedente del procesado de aceituna según el procedimiento en dos fases, P9300945). Al consolidarse el procedimiento de molturación hacia el llamado procedimiento de dos fases (sin agua añadida) han surgido nuevos trabajos destinados al aislamiento de hidroxitirosol: [*Production in Large Quantities of Highly Purified Hydroxytyrosol from Liquid-Solid Waste of Two-Phase Olive Oil Processing or "Alperujo"*] Juan Fernández-Bolaños, Guillermo Rodríguez, Rocio Rodríguez, Antonia Heredia, Rafael Guillén, and Ana Jiménez, *Agric. Food Chem.*, 50 (23), 6804-6811(2002)], con diversos procedimientos patentados: Method of obtaining a hydroxytyrosol-rich composition from vegetation water (Patente española P200100346) (PCT/ES02/00058). También se han desarrollado métodos para aislar concentrados de hidroxitirosol a partir de aceitunas deshuesadas, tratando las aguas de vegetación con ácido cítrico e incubando posteriormente, para obtener el concentrado de hidroxitirosol sin solventes (US PATENT 6197308 y 6165475).

Los concentrados de hidroxitirosol se comercializan con los nombres de Hidrox<sup>®</sup> (<http://www.creagri.com/hidrox/proprietary.html>) y productos relacionados "Method of obtaining a hydroxytyrosol-rich composition from vegetation water" (US Patent 6416808) (<http://www.patentstorm.us/patents/6416808.html>). En España se comercializan con el nombre de Hytolive<sup>®</sup> (<http://www.hytolive.com>) (<http://www.nutraingredients.com/news/news.asp?id=38632>) y en Portugal como Olidrox<sup>®</sup> (<http://www.cotecportugal.pt/cotec/images/pdf/Olidrox.pdf>).

Además del procedimiento descrito en las patentes con deshuesado previo, en los demás procesos de aislamiento la línea de actuación consiste en un tratamiento hidrotérmico y provocar una hidrólisis previa de diversos compuestos naturales que estructuralmente contienen tirosol e hidroxitirosol, con o sin catálisis, realizar procesos de filtración con membranas y posteriormente aislar estos fenoles en mayor o menor grado de pureza mediante separación con diversos tipos de resinas de intercambio. Por otra parte se ha desarrollado gran cantidad de procesos para el aislamiento de antioxidantes a partir de las hojas de olivo (por ejemplo Patente europea EP1389465).

La Universidad de Granada posee una patente internacional (P9601652, W098/04331. Procedimiento de aprovechamiento industrial de los ácidos 3betahidroxiolean-12-en-28-óico (oleanólico) y 2alfa,3beta-dihidroxiolean-12-en-28-óico (maslínico) contenidos en los subproductos de la molturación de la aceituna), que permite obtener industrialmente estos dos ácidos, por separado y en alto grado de pureza, a partir de subproductos sólidos de la molturación industrial de la aceituna, por cualquiera de los procedimientos ahora empleados (prensas, continuo en tres fases y en el denominado de dos fases), lo que constituye una fuente asequible y prácticamente inagotable de los mismos.

En la puesta punto industrial de esta patente se ha podido aislar de una forma industrialmente rentable un concentrado de biofenoles naturales mediante procedimientos muy diferentes a los descritos en las patentes anteriormente citadas. El procedimiento empleado es eficaz y de muy bajo costo, teniendo en cuenta además de que se trata del aprovechamiento de un subproducto del procedimiento general utilizado para la obtención de los ácidos oleanólico y maslínico. Es por ello que la Universidad de Granada ha establecido un nuevo procedimiento plasmado en la solicitud de patente P200600536 titulada "Procedimiento de aprovechamiento industrial de Tirosol e Hidroxitirosol contenidos en los subproductos sólidos de la molturación industrial de la aceituna", por lo que también está en disposición de obtener y aplicar esta gama de biofenoles para la obtención de alimentos funcionales, solos o en combinación con otros componentes naturales de la aceituna.

Por otra parte los liposomas son vesículas esféricas obtenidas por la interacción de fosfolípidos entre si. Su formación no es espontánea y está inducida por la presencia de agua.

Los fosfolípidos son moléculas antipáticas, es decir constan de dos partes diferentes una de las cuales es hidrofílica y otra hidrófoba. Esta característica de los fosfolípidos es la causante de que, cuando son dispersados en agua, las moléculas se orienten en el espacio formando estructuras micelares que denominamos liposomas. Los liposomas se caracterizan por ser estructuras esféricas en el interior de las cuales se integra el medio acuoso utilizado para su dispersión.

Los liposomas se utilizaron inicialmente como modelos de membrana celular para estudios biofísicos debido a la similitud estructural con las membranas citoplasmáticas de la mayoría de las células de los organismos vivos. Fue precisamente esta similitud la que sugirió la idea de su utilización como vehículos transportadores de sustancias para la administración tópica y parenteral.

### Descripción de la invención

Para la extracción de los triterpenos presentes en la composición con liposomas se puede utilizar, entre otros procedimientos, el descrito en la una patente desarrollada y titularizada por la Universidad de Granada (ES211498, Procedimiento de aprovechamiento industrial de los ácidos 3betahidroxiolean-12-en-28-óico (oleanólico) y 2alfa,3beta-dihidroxiolean-12-en-28-óico (maslínico) contenidos en los subproductos de la molturación de la aceituna) que per-

mite obtener industrialmente estos dos ácidos, por separado y en alto grado de pureza, a partir de subproductos sólidos de la molturación industrial de la aceituna, por cualquiera de los procedimientos ahora empleados (prensas, continuo en tres fases y en el denominado de dos fases), lo que constituye una fuente asequible e inagotable de los mismos. El proceso de separación establecido es totalmente físico y sumamente eficaz, permitiéndonos aislar estos productos en las proporciones deseadas a partir de las complejas mezclas originales. Esto nos permite disponer de los ácidos oleanólico y maslínico naturales recuperándolos de la propia aceituna previamente molturada, al ser estos triterpenos extremadamente hidrofóbicos se asocian inmediatamente a la parte hidrofóbica de los fosfolípidos con lo que su incorporación es sencilla e inmediata. La cantidad de sustancia a incorporar está limitada por la cantidad de fosfolípidos presentes en la dispersión liposómica.

Para la extracción de biofenoles (fundamentalmente hidroxitirosol y tirosol) presentes en la composición de liposomas se puede utilizar, entre otros procedimientos, el descrito en la solicitud de patente desarrollada por la Universidad de Granada (P200600536 titulada "Procedimiento de aprovechamiento industrial de Tirosol e Hidroxitirosol contenidos en los subproductos sólidos de la molturación industrial de la aceituna"). Como en el caso de los triterpenos anteriormente mencionados, el proceso de separación establecido es totalmente físico y sumamente eficaz, permitiéndonos aislar estos productos en las proporciones deseadas a partir de las complejas mezclas originales. Esto nos permite disponer de hidroxitirosol y tirosol natural recuperándolos de la propia aceituna previamente molturada, al ser estos biofenoles hidrofílicos se asocian inmediatamente a la parte hidrofílica de las biomembranas con lo que su incorporación es sencilla e inmediata.

Para la preparación de la formulación en liposomas se toma una cantidad determinada de liposomas esféricos (no laminares) ya disponibles comercialmente y se añaden los biofenoles disueltos en la mínima cantidad de agua. Esta composición hidrófila se añade, preferentemente en caliente y con vigorosa agitación, sobre un base hidrófoba que lleve previamente contenidos los triterpenos.

Esta forma de preparación admite desde un 0,0001% hasta un 20% en peso de producto final en peso tanto de los biofenoles como de los triterpenos naturales en liposomas.

Así, conseguimos una formulación de biofenoles y triterpenos naturales obtenidos del género *Olea* en liposomas que está compuesta por al menos uno de los triterpenos del grupo consistente en ácido maslínico y ácido oleanólico y/o sus sales, y por al menos uno de los biofenoles del grupo consistente en hidroxitirosol y/o tirosol y por liposomas. Los biofenoles y triterpenos son incorporados a los liposomas como productos naturales contenidos en especies, subespecies o variedades del género *Olea* que contienen al menos uno de los triterpenos y/o biofenoles en una cantidad mayor de 0.001% de la materia vegetal seca, o bien los triterpenos y/o biofenoles son extractados de los residuos de molturación de los frutos de especies, subespecies o variedades del género *Olea* que contienen al menos uno de los triterpenos y/o biofenoles en una cantidad mayor de 0.001 de los residuos secos.

Además, es recomendable, aunque no limita la invención, que los triterpenos y/o biofenoles utilizados estén en forma de concentrado o extracto de especies, subespecies o variedades del género *Olea*, y en forma sólida o líquida y al menos uno de los triterpenos y/o biofenoles seleccionados está presente en una cantidad de entre el 10% al 95% de la mezcla total de triterpenos y/o biofenoles respectivamente.

### Modo de realización

Una forma de preparación de crema con las características descritas comprende los siguientes pasos:

- Se toma una mezcla de ácido maslínico y ácido oleanólico y se disuelve en caliente en propilenglicol.
- Se añaden alcohol cetílico y cera blanca con agitación y sin dejar de calentar
- Por otra parte se prepara, también en caliente, una mezcla que comprende agua destilada, laurilsulfato sódico, liposomas hidroxitirosol y tirosol que se añade en caliente y con vigorosa agitación la fase acuosa sobre la lipídica, obteniéndose una crema blanca apta para su uso.
- Para conseguir una crema más fluida se aumentará ligeramente la cantidad de agua destilada utilizada.

### Ejemplo primero

Como ejemplo representativo, pero no limitante, de la preparación de una crema describiremos la incorporación de triterpenos y biofenoles a la universalmente conocida base Beeler debidamente liposomiada para la obtención de 102 gramos del preparado:

- Se toman 2 g de la mezcla de qué contiene un 85% de ácido maslínico y un 14% de oleanólico y se disuelven en caliente en 10 gramos de propilenglicol, se añaden con agitación y sin dejar de calentar 15 gramos de alcohol cetílico y 1 gramo de cera blanca.
- Por otra parte se prepara, también en caliente, una mezcla de agua destilada (36 gramos), laurilsulfato sódico (2 gramos), liposomas (36 gramos) y 0,2 gramos de biofenoles (90% de hidroxitirosol y 7% de

## ES 2 286 953 B1

tirosol). Se añade en caliente y con vigorosa agitación la fase acuosa sobre la lipídica, obteniéndose una crema blanca apta para su uso.

- Para conseguir una crema más fluida se aumentará ligeramente la cantidad de agua destilada utilizada.

5

Para preparar una crema liposomiada con sólo con biofenoles, se puede proceder de la forma descrita sin incluir en la fase apolar los correspondientes triterpenos

### Ejemplo segundo

10

Se puede partir de una base previa de propilenglicol (10 gramos) que contenga entre 0,1 y 2 gramos de triterpenos y entre 0,1 y 2 gramos de biofenoles. Sobre esta base se añade en caliente y con agitación 15 gramos de alcohol cetílico y 1 gramo de cera blanca. Por otra parte se prepara, también en caliente, una mezcla de agua destilada (36 gramos), laurilsulfato sódico (2 gramos), liposomas (36 gramos). Se añade en caliente y con vigorosa agitación la fase acuosa sobre la lipídica, obteniéndose una crema blanca apta para su uso.

15

### Ejemplo tercero

La formulación de la invención puede tener la siguiente composición

20

mg/100 g

25	Ácido Maslínico	0-20000
	Ácido Oleanólico	0-10000
	Tirosol	1-20000
	Hidroxitirosol	1-10000
	Propilénglicol	0-50000
30	Liposomas	100-99000
	Alcohol cetílico	0-50000
	Cera blanca	0-50000
	Lauril Sulfato	0-50000
35	Sódico	Hasta completar 100
	Agua destilada	g

40 En una realización específica la formulación tiene la siguiente formulación:

g/100 g

45	Ácido Maslínico	1,7
	Ácido Oleanólico	0,28
	Tirosol	0,18
	Hidroxitirosol	0,02
50	Propilénglicol	10
	Liposomas	36
	Alcohol cetílico	15
	Cera blanca	1
	Lauril Sulfato	2
55	Sódico	Hasta completar 100
	Agua destilada	g

60

65

# ES 2 286 953 B1

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulación de biofenoles y triterpenos naturales obtenidos del género Olea en liposomas que comprende al menos uno de los biofenoles del grupo consistente en hidroxitirosol y tirosol y al menos uno de los triterpenos del grupo consistente en ácido maslínico y ácido oleanólico y/o sus sales.
- 10 2. Formulación de biofenoles naturales en liposomas según la reivindicación 1 **caracterizada** porque los biofenoles son incorporados como productos naturales contenidos en especies, subespecies o variedades del género Olea a los liposomas.
- 15 3. Formulación de biofenoles naturales en liposomas según cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizada** porque los biofenoles son extractados de los residuos de molturación de los frutos de especies, subespecies o variedades del género Olea.
- 20 4. Formulación de biofenoles naturales en liposomas según la reivindicación 1 **caracterizada** porque la materia vegetal es obtenida de especies, subespecies o variedades del género Olea que contengan al menos uno de los biofenoles en una cantidad mayor de 0.001% de la materia vegetal seca.
- 25 5. Formulación de biofenoles naturales en liposomas según reivindicación 3 **caracterizada** porque los residuos de molturación de frutos son obtenidos de especies, subespecies o variedades de Olea que contengan al menos uno de los biofenoles en una cantidad mayor de 0.001 de los residuos secos.
- 30 6. Formulación de biofenoles naturales en liposomas según la reivindicación 1 **caracterizada** porque al menos uno de los biofenoles seleccionados está presente en una cantidad de entre el 10% al 95% de la mezcla total de biofenoles empleada.
- 35 7. Formulación de biofenoles naturales en liposomas según la reivindicación 1 en donde dicha composición contiene del 0,0001% al 20% en peso de biofenol natural en liposomas.
- 40 8. Formulación de triterpenos y biofenoles naturales liposomas según la reivindicación 1 en donde dicha composición contiene del 0,0001% al 20% en peso de triterpeno natural y entre el 0,0001% al 20% de biofenoles en liposomas.
- 45 9. Formulación de triterpenos y biofenoles naturales en liposomas según la reivindicación 8 en donde dicha composición se obtiene a partir de concentrado de triterpenos naturales con un contenido en triterpenos superior al 90% y con un concentrado de biofenoles naturales con un contenido superior al 90%.

50 10. Formulación según la reivindicación 1, **caracterizada** porque tiene la siguiente composición:

	mg/100 g
Ácido Maslínico	0-20000
Ácido Oleanólico	0-10000
45 Tirosol	1-20000
Hidroxitirosol	1-10000
Propilénglicol	0-50000
50 Liposomas	100-99000
Alcohol cetílico	0-50000

55

60

65

## ES 2 286 953 B1

11. Formulación en liposomas **caracterizada** porque tiene la siguiente composición:

	g/100 g
5	
Ácido Maslínico	1,7
Ácido Oleanólico	0,28
Tirosol	0,18
10 Hidroxitirosol	0,02
Propilénglicol	10
Liposomas	36
Alcohol cetílico	15
15 Cera blanca	1
Lauril Sulfato	2
Sódico	Hasta completar 100
20 Agua destilada	g

12. Formulación en liposomas, según reivindicación 11, **caracterizada** por utilizar una base de propilenglicol o solvente de polaridad análoga capaz de disolver un concentrado de triterpenos y biofenoles y a la que se añade el resto de componentes.

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 286 953

② N° de solicitud: 200601435

③ Fecha de presentación de la solicitud: **18.05.2006**

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 03082798 A1 (PULEVA BIOTECH, S.A.) 09.10.2003, reivindicaciones 1-5,7-20; página 12, líneas 27-30; página 2, líneas 18-19.	1
Y		2-13
Y	EP 1410790 A1 (AMOREPACIFIC CORP.) 21.04.2004, reivindicaciones 11-17.	2-13
A	WO 03028692 A1 (SEDERMA) 10.04.2003, reivindicaciones 1,11.	2-13

#### 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

27.08.2007

Examinador

E. Albarrán Gómez

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K 8/14** (2006.01)  
**A61K 9/127** (2006.01)  
**A61K 31/05** (2006.01)  
**A61K 31/216** (2006.01)