



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 267 403**

② Número de solicitud: 200502087

⑤ Int. Cl.:
A61K 31/216 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **17.08.2005**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.03.2007**

Fecha de la concesión: **27.02.2008**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **16.03.2008**

⑯ Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

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: **No consta**

㉑ Título: **Composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales de la *Olea europaea*.**

㉒ Resumen:

Composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales de la *Olea europaea*. Concretamente la presente invención consiste en la obtención de composiciones nutracéuticas a partir de triterpenos naturales compuestas por al menos uno de los triterpenos del grupo consistente en ácido maslínico y ácido oleanólico y/o sus sales. Dichas composiciones tienen numerosas aplicaciones en farmacia y en alimentación.

ES 2 267 403 B1

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

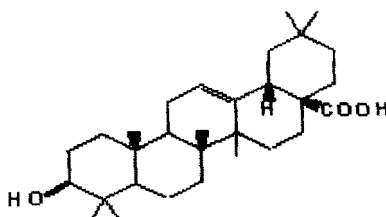
DESCRIPCIÓN

Composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales de la *Olea europaea*.

5 Descripción de la invención

La presente invención consiste en la obtención de composiciones nutracéuticas a partir de triterpenos naturales compuestas por al menos uno de los triterpenos del grupo consistente en ácido maslínico y ácido oleanólico y/o sus sales. Dichas composiciones tienen numerosas aplicaciones en farmacia y en alimentación.

10 Estado de la técnica

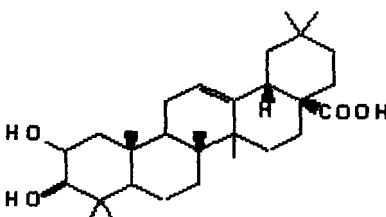


ACIDO OLEANOLICO

El ácido oleanólico (3-beta-hidroxi-28-carboxioleanano) es un ácido triterpénico ubicuamente 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/xsdl/duke/chemdisp.xsdl?chemical=OLEANOLIC-ACID>) recoge su presencia en 130 plantas, entre las que se encuentra la *Olea 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 Médica* (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).

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_{50} 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 D_4 Leukotriene D_4 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).

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).



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/npgs/pub/xsogl/duke/chemdisp.xsogl?chemical=MASLINICACID>). Se conoce su actividad como antihistamínico y anti-inflamatorio (<http://www.ars-grin.gov:8080/npgs/pub/xsogl/duke/chemdisp.xsogl?chemical=MASLINICACID>), 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 X 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, ("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 Matilda Cabo, *Planta Médica* 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 las 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 20020930); Antiobesity drugs and materials thereof (WO2002JP07709 20020730); Drugs for vascular lesion (WO2002JP03189 20020329); Antitumor food or beverage (WO2001JP11374 20011225).

Descripción de la invención

La gran cantidad de efectos beneficiosos para el organismo humano de productos concretos hacen interesante la preparación de una mezcla nutracéutica natural beneficiosa para el organismo humano. Para la preparación de la mezcla nutracéutica se puede utilizar, entre otros procedimientos, el descrito en la patente desarrollada y titularizada por la Universidad de Granada ES211498, Procedimiento de aprovechamiento industrial de los ácidos 3beta-hidroxiolean-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 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 y que por cuestiones de reparto en las condiciones de molturación se desechan en su mayoría en los subproductos industriales de esa molturación, desperdiciándose unos productos de evidente interés en alimentación y perdiendo el aceite comercial parte de sus posibles propiedades beneficiosas.

Para la obtención de los 10 kg de la mezcla nutracéutica será necesario procesar adecuadamente unos 1250 kg de orujo seco. El control de autenticidad se podrá realizar llevando a cabo la determinación de componentes minoritarios descritos como existentes en la cera de la piel de la aceituna descrito (Bianchi, G., Pozzi, N. And Vlahov, G.

ES 2 267 403 B1

Phytochemistry (1994) 37, 205-207). El producto sólido así obtenido podrá utilizarse como tal o en disolución suspensión o mezcla con el excipiente adecuado.

5 De esta forma podemos obtener una composición nutracéutica a partir de triterpenos naturales compuesta por al menos uno de los triterpenos del grupo consistente en ácido maslínico y ácido oleanólico y/o sus sales donde los triterpenos son incorporados como productos naturales contenidos en especies, subespecies o variedades del género *Olea*, preferentemente que contengan al menos uno de los triterpenos en una cantidad mayor de 0.001% de la materia vegetal seca.

10 Los triterpenos empleados en la composición, en forma de extracto o concentrado, pueden obtenerse también mediante extracción a partir de los residuos de molturación de los frutos de especies, subespecies o variedades del género *Olea*, preferentemente que contengan al menos uno de los triterpenos en una cantidad mayor de 0.001% de la materia vegetal seca.

15 Por otro lado, es interesante obtener composiciones nutracéuticas en las que al menos uno de los triterpenos seleccionados está presente en una cantidad de entre el 10 al 95% de la mezcla total de triterpenos.

20 La aplicación de estas composiciones es amplia, pudiendo incluirse en cualquier forma farmacéutica, oral, rectal o transdérmica o bien en cualquier alimento o bebida.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales **caracterizada** por estar compuesta por al menos uno de los triterpenos del grupo consistente en ácido maslínico y ácido oleanólico y/o sus sales.
- 10 2. Composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales según reivindicación primera **caracterizada** porque los triterpenos son incorporados como productos naturales contenidos en especies, subespecies o variedades del género Olea.
- 15 3. Composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales según reivindicación primera **caracterizada** porque los triterpenos son extractados de los residuos de molturación de los frutos de especies, subespecies o variedades del género Olea.
- 20 4. Composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales según reivindicaciones anteriores **caracterizada** porque los triterpenos están en forma de concentrado o extracto de especies, subespecies o variedades del género Olea, en forma sólida o líquida.
- 25 5. Composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales según reivindicación segunda **caracterizada** porque la materia vegetal del género Olea es obtenida de especies, subespecies o variedades del género Olea que contengan al menos uno de los triterpenos en una cantidad mayor de 0.001% de la materia vegetal seca.
- 30 6. Composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales según reivindicación cuarta **caracterizada** porque los residuos de molturación de frutos del género Olea son obtenidos de especies, subespecies o variedades de Olea que contengan al menos uno de los triterpenos en una cantidad mayor de 0.001 de los residuos secos.
- 35 7. Composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales según reivindicación primera **caracterizada** porque al menos uno de los triterpenos seleccionados está presente en una cantidad de entre el 10 al 95% de la mezcla total de triterpenos.
- 40 8. Composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales según reivindicaciones 1 a 7 en donde dicha composición puede incluirse en cualquier forma farmacéutica, oral, rectal o transdérmica.
- 45 9. Composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales según reivindicaciones 1 a 7 en donde dicha composición puede incluirse en cualquier alimento o bebida.
- 50 10. Utilización de la composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales según reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de alimentos o bebidas.
- 55 11. Utilización de la composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales según reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de formas farmacéuticas.
- 60 12. Utilización de la composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales según reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de medicamentos.
- 65 13. Alimento que contiene una composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales según reivindicaciones 1 a 7.
14. Bebida que contiene por contener una composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales según reivindicaciones 1 a 7.
15. Forma farmacéutica que contiene una composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales reivindicaciones 1 a 7.
16. Forma farmacéutica oral que contiene una composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales reivindicaciones 1 a 7.
17. Forma farmacéutica rectal que contiene una composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales reivindicaciones 1 a 7.
18. Forma farmacéutica transdérmica que contiene una composición nutracéutica obtenida de triterpenos naturales reivindicaciones 1 a 7.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 267 403

② Nº de solicitud: 200502087

③ Fecha de presentación de la solicitud: 17.08.2005

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **A61K 31/216** (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	EP 1310478 A1 (THE NISSHIN OIL MILLS, LTD.) 14.05.2003, todo el documento, en particular, página 13, línea 45 - página 14, línea 5.	1-18
X	DE 10215055 A1 (FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT JENA) 30.10.2003, todo el documento; ver fórmula IV y reivindicaciones.	1-8,11,12, 15-18
X	US 20040185157 A1 (KUNO, N. et al.) 23.09.2004, todo el documento.	9,10,13
X	EP 1013752 A1 (UNILEVER N.V.) 28.06.2000, todo el documento.	9,10,13
X	WO 02052956 A1 (NISSHIN OIL MILLS LTD.) 11.07.2002, (resumen) BASE DE DATOS WPI [en línea], Derwent Publications Ltd., (Londres, GB) [recuperado el 17.01.2007]. Recuperado de EPOQUENET, E.P.O., DW200266, Nº de acceso 2002-619075.	9,10,13, 14

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

09.02.2007

Examinador

A. Maquedano Herrero

Página

1/1