



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 304 322**

② Número de solicitud: 200700843

⑤ Int. Cl.:
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **23.03.2007**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2008**

Fecha de la concesión: **08.07.2009**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **13.08.2009**

⑯ Fecha de publicación del folleto de la patente:
13.08.2009

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;
Parra Sánchez, Andrés;
Osuna Carrillo de Albornoz, Antonio y
Pablos Torró, Luis Miguel de**

⑳ Agente: **No consta**

⑳ Título: **Uso de ácido maslínico y sus derivados para la inhibición de elastasa y para el tratamiento de enfermedades y sintomatologías con ellas relacionadas.**

㉑ Resumen:

Uso de ácido maslínico y sus derivados para la inhibición de elastasa y para el tratamiento de enfermedades y sintomatologías con ella relacionadas, sintomatologías caracterizadas por una deficiencia en organismos humanos o animales de inhibidores de elastasa o la participación de una forma natural o patológica de este enzima.

ES 2 304 322 B1

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

DESCRIPCIÓN

Uso de ácido maslínico y sus derivados para la inhibición de elastasa y para el tratamiento de enfermedades y sintomatologías con ella relacionadas.

5

Estado de la técnica

El cultivo del olivo posee una gran importancia en los países templados de casi todo el mundo. Su aprovechamiento principal es el aceite de oliva, del que en España se produce actualmente más de un millón de Tm. Los procedimientos clásicos para la molturación de la aceituna y la producción de aceite son los denominados de “tres fases”, tanto en forma continua como discontinua. Mediante estos procedimientos, además del aceite, se obtienen subproductos tales como el alpechín, fracción acuosa de la aceituna con o sin adición de agua, y los orujos de diversos tipos, que son generalmente extraídos para un adicional aprovechamiento de aceite. En la actualidad, además de los procedimientos de tres fases, se utiliza el denominado de “dos fases” en el que, además del aceite, se obtiene una masa que contiene los restos de la pulpa y, usualmente aunque no siempre, el hueso de la aceituna, mezclados con el agua de vegetación, dando lugar a un subproducto que se conoce con el nombre de “alpeorujó”.

15

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://probe.nalusda.gov:8300/cgi-bin/browse/phytochemdb>] recoge su presencia en casi un centenar de 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 y uterotónico). 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 Ríos, 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]. Quizás 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 dermopharmaceutical 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).

30

35

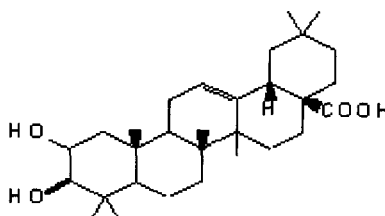
40

El ácido maslínico (2-alfa,3-beta-dihidroxi-28-carboxioleanano), también denominado ácido crataególico, es un ácido mucho menos repartido en la naturaleza, habiendo sido detectado en una decena de plantas [<http://probe.nalusda.gov:8300/cgi-bin/browse/phytochemdb>]. Se conoce su actividad como antihistamínico y antiinflamatorio [<http://probe.nalusda.gov:8300/cgi-bin/browse/phytochemdb>], 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].

45

50

55



60

Acido maslínico

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 EC₅₀ 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.

65

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)] y lo más esperanzador es que una búsqueda farmacáfora 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)]. Se ha descubierto recientemente que el ácido maslínico posee una potente actividad inhibidora *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)]. Como resultado de las pruebas biológicas que hemos realizado se han registrado, hasta ahora, dos patentes por la Universidad de Granada 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 serin-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.

Como en el caso del anteriormente mencionado ácido oleanólico, se están registrando un gran número de patentes 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 (WO2001JP11374 20011225).

Por otra parte hay que reseñar que la comunidad científica acepta hoy en día que la elastasa es un enzima implicada en diversos procesos patológicos, fundamentalmente de tipo inflamatorio que ejerce su acción cuando el organismo no puede generar sus inhibidores naturales. (Neutrophil elastase as an inflammatory mediator, Božena Polańska (Centr Eur J Immunol 2002; 27 (4): 160-168). Según este autor los neutrófilos son las primeras células reclutadas al sitio de una infección. La afluencia de neutrófilos dentro de los lugares de la inflamación desempeña un papel importante en la defensa humana normal, pero también puede contribuir a la patogenesia de varios desórdenes. Son capaces de causar la destrucción del tejido y la muerte de la célula. La inflamación neutrofilica se observa en pacientes con la deficiencia del inhibidor del proteasa de al-, bronquitis, enfisema, ARDS, COPD, lesión de la reperusión, fibrosis quística, asma severo agudo, tabaquismo, etc... Los datos numerosos sugieren que la elastasa del neutrofilo (NE) sea un mediador importante de la respuesta inflamatoria aguda y crónica. El NE perpetúa el ciclo de la inflamación promoviendo la generación de los quimioatrayentes, particularmente de interleucina-8 y del leucotrieno B₄, que reclutan más neutrofilos en el tejido. El estado del estímulo de neutrofilos en tejido inflamado puede ser estimado midiendo la concentración del elastase del neutrofilo en complejo con el inhibidor de al-proteinase (NE- α 1PI). El examen de los niveles del plasma de NE- α 1PI se puede utilizar como un indicador sensible de la activación aguda y crónica de la respuesta y de los neutrofilos en diversas enfermedades. Los cambios dinámicos de la concentración de NE- α 1PI pueden ser de importancia en el diagnóstico, pronóstico y terapéutica. Parece ser que la determinación del complejo libre del NE o del NE- α 1PI en fluido corporal se puede aceptar como uso rutinario en diagnóstico del estado inflamatorio de organismos. Se están desarrollando nuevas estrategias del tratamiento para la inflamación neutrofilica. Varios estudios demuestran que la terapia con inhibidores de proteasas puede ser eficaz para inhibir la NE y reducir el estado de la inflamación. En sentido parecido podemos encontrar otros artículos, entre los que destaca: "Elastase inhibitors", Reboud-Ravaux M., *J Soc Biol.* (2001)**195**(2):143-50; El problema está en disponer de inhibidores no tóxicos, asequibles y con biodisponibilidad, encontrándose en la actualidad alguna patente al respecto: "Use of boswellic acid and its derivatives for inhibiting normal and increased leucocytic elastase or plasmin activity", Hermann P.T. Ammon, Hasan Safayhi, Application #: 20050209169 Class: 514026000 (USPTO). Se conocen varios de inhibidores naturales y sintéticos para la elastasa humana (Groutas 1987, *Med. Res. Rev* 7:227-241; Bode *et al.* 1989, *Biochemistry* 28:1951-1963). La eficacia de algunos de estos compuestos se demuestra en modelos experimentales (Powers 1983, *Am. Rev. Respir. Dis.* **127**: p. 54-p. 58; Schnebli 1985, in *Handbook of Inflammation*, Eds: Bonta, Bray & Parnham, Vol. 5: 321-333, Elsevier Sci. Publ., Amsterdam; Soskel *et al.* 1986, *Am. Rev. Respir. Dis.* 133: 635638). Se ha demostrado la eficacia de algunos derivados triterpenicos en esta inhibición. A este respecto, la eficacia de los derivados individuales era variable (Ki varía de 4 a 185 . μ m. M). El ácido de Ursólico (Ki=4 a 6 . μ m. M) fue el más eficaz. (Ying y otros. 1991, *Biochem. J.*, **277**:521-526). No tenemos conocimiento de que el ácido maslínico o sus derivados hayan sido probados como inhibidores de elastasa ni administrados a pacientes con síndromes definidos evaluando preliminarmente su acción.

Descripción de la invención

Objeto de la invención

Es objeto de la actual invención la obtención de las preparaciones que sirven para las enfermedades de prevención y/o que combaten que son acompañadas por una actividad excesiva del elastasa que se pueden tratar por la inhibición de la actividad de la elastasa.

ES 2 304 322 B1

Las preparaciones realizadas según la invención serán particularmente capaces de curar las enfermedades antes dichas. Será posible administrar los medicamentos usados según la invención durante un largo periodo del tiempo, sin que ocurran efectos secundarios, dada la determinación previa de no toxicidad en animales y las experiencias realizadas con voluntarios humanos.

El medicamento usado según la invención será no tóxico y bien tolerado por los pacientes.

Dado el poco conocimiento existente sobre procesos inflamatorios y dolorosos en sistema nervioso o en procesos de tipo psoriásico es sorprendente y novedoso que el ácido maslínico, una sal fisiológicamente aceptable, un derivado, una sal del derivado o una preparación de la planta original (olivo) que contiene el ácido maslínico pueda utilizarse para prevenir y/o combatir las enfermedades que son causadas por actividad creciente de elastasa en humanos y en veterinaria.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere en la utilización de ácido maslínico, una sal o derivados del mismo biológicamente aceptable del mismo, un extracto de la planta que contiene el ácido maslínico, un extracto de los subproductos de procesado industrial de la planta o sus frutos, o una combinación de estos componentes para el tratamiento de enfermedades para el tratamiento de enfermedades o carencias en cuya patogénesis participa elastasa.

Como caso particular, la invención describe la utilización de ácido maslínico una sal o derivados del mismo biológicamente aceptable del mismo, preferentemente ácido libre o sal sódica cristalizada de ácido maslínico, para el tratamiento de enfermedades y/o sus sintomatologías del tipo de los neuromas, y por tanto con dolores de sistema nervioso central, dolor neurogénico o dolor noiceptivo, dermatitis seborréicas psoriásicas, eritemas y quemaduras solares y térmicas incluyendo la regeneración tisular, en su caso, de tejidos afectados.

La administración del componente activo se realiza según casos o bien mediante cápsulas, preferentemente administrando, en función del peso, edad y circunstancias del paciente, entre 300 y 1800 mg/día, y aún más preferentemente mediante dosis de 600 mg/día, para ingerir o bien mediante aplicación tópica en una base universal Beeler que contiene entre un 0.5% y un 10% de ácido maslínico o de sal sódica de ácido maslínico, preferentemente un 2% de ácido maslínico o de sal sódica de ácido maslínico.

La comprobación experimental realizada tanto sobre la elastasa aislada como las experiencias "in vivo" nos permiten comprobar que pueden realizarse el tratamiento con ácido maslínico y sus derivados biológicamente aceptables de aquellas enfermedades y/o sintomatologías que tengan como factor determinante la producción excesiva por parte del organismo vivo de elastasa o el déficit de sus inhibidores naturales.

Determinación de inhibición de elastasa mediante ácido maslínico y derivados

Se ha utilizado el kit InnoZyme Calbiochem® CB016 de Merck para medir la actividad de inmunocaptura de la elastasa de neutrófilos humanos. Este sistema permite un análisis sensible y selectivo para la medida de la elastasa humana de neutrofilos (HNE), una proteasa con capacidad para solubilizar la fibroelastina. Anti-HNE se inmoviliza sobre una placa de 96 pozos y la actividad se mide con un substrato fluorogénico (ex: 360-380 nanómetros; Em.: 440-460 nanómetros). Se ha medido la actividad del ácido maslínico y su sal sódica preparando disoluciones de los mismos en dimetilsulfóxido (DMSO) y tomando las partes alícuotas de las mismas necesarias para obtener las concentraciones finales deseadas (entre 500 y 3,9 micromolar). Una vez realizada la incubación, la posible actividad se mide por fluorimetría. En los controles se adiciona la misma cantidad de DMSO que en las distintas muestras que contienen los posibles inhibidores. Es destacable que el ácido maslínico tiene una limitadísima solubilidad en medios acuosos, lo que provoca precipitaciones parciales cuando se sobrepasan ciertas concentraciones incluso en el nivel micromolar en el que nos movemos. Se han realizado por ello experiencias de inhibición de HNE con ácido maslínico, su sal sódica y ácido maslínico conjugado con un aminoácido obtenido mediante síntesis en fase sólida.

Resultados expresados como porcentaje de inhibición de HNE frente a Ácido maslínico industrial (más del 80% de riqueza):

Concentración (micromoles/l)	% Inhibición	% Inhibición corregido
3,9	18	22,5
15,6	24	30
31,25	33	41,25
61,5	51	63,75
250	52	65
500	51	63,75

ES 2 304 322 B1

Como puede comprobarse concentración inhibitoria al 50% para ácido maslínico puro se situaría sobre el valor de 45 micromolar, existiendo la duda de si a esa concentración ya se producen las precipitaciones que se observan a partir de 61,5 micromolar, en las que se estanca el % de inhibición.

5 Se ha realizado una experiencia similar con la sal sódica de ácido maslínico. En este caso los resultados de inhibición de HNE frente a concentración de sal sódica de ácido maslínico cristalizada son los siguientes:

Concentración (micromoles/l)	% Inhibición
3,9	98
15,6	96
31,25	97
61,5	97
123	96

20 Como puede comprobarse, la IC 50 está por debajo de 3,9 micromolar, lo que sitúa a este compuesto entre los mejores inhibidores de elastasa conocidos.

Pruebas "in vivo"

25 Grupo de pacientes I

Tras la realización de pruebas de toxicidad aguda y subcrónica, así como el test de Amel, todas con resultados satisfactorios, se han tratado a dos voluntarios con neuromas diagnosticados en zona de nervios faciales, uno de ellos con un neuroma no traumático y otro con neuroma traumático postoperacional tras la extirpación de un tumor facial benigno. Se le diagnostica por tanto inflamación de tejido nervioso con resultado además de fortísimos dolores permanentes. Ambos casos pueden considerarse de tipo crónico a lo largo de más de 15 años. El tratamiento se ha realizado con cápsulas de gelatina dura rellenas de ácido maslínico, a 150 mg/cápsula o 300 mg/cápsula, eliminando cualquier otro tipo de medicación. Se han realizado tratamientos con dosis diarias comprendidas entre 300 y 600 mg/día, habiéndose comprobado que a la dosis de 600 mg/día repartida en dos tomas de 300 mg cada una, los dolores han cesado al cabo de tres días. Este tratamiento se ha seguido aplicando durante más de 60 días con buenos resultados, observando un aumento de las molestias en caso de administración de dosis menor de 600 mg/día.

40 Grupo de pacientes II

Se han realizado pruebas en tres grupos de pacientes que agrupamos en función del procedimiento utilizado para la administración de ácido maslínico y su sal sódica. Se ha procedido a la preparación en vehículo adecuado (la conocida base Beeler) aditivada en unos casos con el 2% de ácido maslínico y en otros con el 2% de sal sódica de ácido maslínico. Cuando se pretende lograr un vehículo más fluido, se aumenta al doble la cantidad de agua contenida en la base Beeler y en este caso se usa la sal sódica del ácido maslínico.

Grupo IIa: Pacientes con quemaduras solares de primer grado y pacientes con quemaduras de primer grado debidas a accidentes domésticos. En ambos casos la administración tópica del ácido maslínico vehiculada en base Beeler cada tres horas consigue la reducción en menos de 24 horas de la sintomatología. En el caso de las quemaduras debidas a accidentes domésticos se consigue no sólo la eliminación de la sintomatología si no también la previsible cicatriz en la zona afectada. En un caso de quemadura de segundo grado en mano debida a accidente por aceite hirviendo, la regeneración se logra con quince días de tratamiento siendo las secuelas mínimas en la zona afectada.

Grupo IIb: Pacientes con eritema solar de tipo alérgico. Dos pacientes con eritema solar persistente tratados infructuosamente con corticoides son tratados con ácido maslínico vehiculado en base Beeler, logrando la reducción eritremosa en menos de una semana de aplicación del preparado.

Grupo IIc: Pacientes con Dermatitis seborréica psoriásica diagnosticada, uno de ellos en cara y cuero cabelludo y otro localizada sobre todo en pies y en menor grado en extremidades inferiores. El paciente de cara y cuero cabelludo comienza a notar mejoría con menos de una semana de tratamiento cada seis horas, lográndose una práctica total curación al mes de tratamiento. El tratamiento de algunos rebrotes surgidos a los tres meses vuelven a tratarse de la misma forma lográndose la desaparición de esta sintomatología. El paciente con sintomatología en pies y parte de las extremidades inferiores logra una total desaparición de la sintomatología excepto en los pies en que el tratamiento necesita ser continuo para lograr el control continuado.

65

ES 2 304 322 B1

REIVINDICACIONES

5 1. Utilización de ácido maslínico, una sal, un metabolito del mismo, una sal o derivado de dicho metabolito, un extracto de la planta que contiene el ácido maslínico, un extracto de los subproductos de procesado industrial de la planta o sus frutos, o una combinación de estos componentes para el tratamiento de enfermedades para el tratamiento de enfermedades en cuya patogénesis participa la elastasa.

10 2. Utilización de ácido maslínico, una sal, un metabolito del mismo, una sal o derivado de dicho metabolito, un extracto de la planta que contiene el ácido maslínico, un extracto de los subproductos de procesado industrial de la planta o sus frutos, o una combinación de estos componentes para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades en cuya patogénesis participa la elastasa.

15 3. Utilización de ácido maslínico o sal sódica de ácido maslínico cristalizada para el tratamiento de enfermedades en cuya patogénesis participan elastasa.

4. Utilización de ácido maslínico o sal sódica de ácido maslínico cristalizada para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en cuya patogénesis participan elastasa.

20 5. Utilización de ácido maslínico o sal sódica de ácido maslínico cristalizada para el tratamiento de neuromas.

6. Utilización de ácido maslínico o sal sódica de ácido maslínico cristalizada para el tratamiento de neuromas que administra entre 300 y 1800 mg/día, preferentemente mediante dosis de 600 mg/día.

25 7. Utilización de ácido maslínico o sal sódica de ácido maslínico cristalizada para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de neuromas.

8. Utilización de sal sódica de ácido maslínico cristalizada para el tratamiento de eritremas.

30 9. Utilización de ácido maslínico o sal sódica de ácido maslínico cristalizada para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de eritremas.

10. Utilización de ácido maslínico o sal sódica de ácido maslínico cristalizada para el tratamiento de quemaduras solares y térmicas incluyendo la regeneración tisular.

35 11. Utilización de ácido maslínico o sal sódica de ácido maslínico cristalizada para la fabricación de medicamentos para la tratamiento de quemaduras solares y térmicas incluyendo la regeneración tisular.

40 12. Aplicación tópica, sobre base universal Beeler, que contiene entre un 0.5% y un 10% de ácido maslínico o de sal sódica de ácido maslínico, preferentemente un 2% de ácido maslínico o de sal sódica de ácido maslínico para el tratamiento de eritremas o de quemaduras solares y térmicas incluyendo la regeneración tisular.

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 304 322

② N° de solicitud: 200700843

③ Fecha de presentación de la solicitud: **23.03.2007**

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2131467 A1 (UNIVERSIDAD DE GRANADA) 16.07.1999, columna 3, línea 13 - columna 4, línea 9.	1-10
A	ES 2140329 A1 (UNIVERSIDAD DE GRANADA) 16.02.2000, página 6, líneas 1-5.	1-10
A	ES 2246711 A1 (PROVITAL, S.A.) 16.02.2006, reivindicaciones 1-9.	1-10
A	EP 1295587 A1 (THE NISSHIN OILLIO, LTD.) 26.03.2003, párrafo [0012].	1-10
A	Ying, Qi-LONG y col. Biochemical Journal. 1991, Vol. 277, N° 2, páginas 521-526, ISSN 0264-6021. Todo el documento.	1-10
A	MAÑEZ, S. y col. Effect of selected triterpenoids on chronic dermal inflammation. European Journal of Pharmacology. 1997, Vol. 1, N° 334, páginas 103-105, ISSN 0014-2999. Todo el documento.	1-10

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

30.05.2008

Examinador

E. Albarrán Gómez

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)