

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 370**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/88** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)  
**A61K 8/97** (2006.01)  
**A61Q 19/00** (2006.01)  
**A61Q 19/08** (2006.01)  
**A61K 8/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2010 E 10728587 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2429561**

54 Título: **Extractos decolorados de la planta Pandanus conoideus**

30 Prioridad:

**16.05.2009 DE 102009022046**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**30.12.2013**

73 Titular/es:

**SUSILO, RUDY (100.0%)  
Johann-Landefeldt-Strasse 121  
14089 Berlin , DE**

72 Inventor/es:

**SUSILO, RUDY**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 436 370 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Extractos decolorados de la planta *Pandanus conoideus*.

- 5 La invención se refiere a extractos decolorados del fruto de la planta *Pandanus conoideus*, que se usa como agente cosmético, así como farmacéutico, y pueden utilizarse, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades inmunodermatológicas, tumores, cánceres, enfermedades reumatoideas, inflamaciones recurrentes crónicas del intestino, enfermedades degenerativas, enfermedades neurodegenerativas, inflamaciones, enfermedades gastrointestinales, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inmunológicas, enfermedades infecciosas, enfermedades oftalmológicas y otológicas. Además, la presente solicitud describe el uso de extractos decolorados como saciantes y supresores del apetito, así como en general como agentes dietéticos.

15 *Pandanus conoideus* es una especie de planta endémica de Irian Jaya, Indonesia. Los frutos de esta planta son usados por los autóctonos como alimento, complemento alimenticio, forraje, colorante natural y como remedio contra las más distintas enfermedades como helmintiasis y ceguera.

La preparación tradicional se realiza mediante una larga cocción de la capa exterior roja del fruto y posterior trituración de la pulpa para obtener un puré sin pepitas. El puré aceitoso obtenido a partir de esto se utiliza como alimento diario o como remedio.

20 *Pandanus conoideus* es un fruto alargado acalabazado que en el interior posee una pulpa clara blanca sin pepitas y alrededor se encuentra la pulpa roja, en la que también se encuentran las pepitas del fruto. Externamente, el fruto cilíndrico bastante grande en promedio de 1 m de largo, 7,5 kg de peso y con un diámetro de 12 cm está rodeado de una cáscara roja.

25 Los extractos obtenidos de este fruto y especialmente los extractos de la pulpa exterior roja están intensamente coloreados de rojo. Esta coloración roja limita mucho el uso de los extractos, y especialmente aquellos que también se obtienen de la pulpa roja, en el uso cosmético, como también el farmacológico, especialmente tópico.

30 Por un uso tópico se entiende a continuación una aplicación terapéutica local. Un uso tópico es especialmente importante en la dermatología, también como aplicación exterior sobre la piel a tratar.

35 Por tanto, para la aplicación exterior sobre todo en la zona visible, es decir, sobre brazos, manos, piernas, pies, en la cara y en verano también sobre todo el cuerpo, se necesitan extractos incoloros que puedan utilizarse sin una coloración roja de la piel tratada. Por tanto, en la composición dermatológica o cosmética va a utilizarse con especial preferencia un extracto de *Pandanus* decolorado que esté decolorado en tanto que en la incorporación de los extractos vegetales en composiciones cosméticas o dermatológicas se formen productos incoloros que no dejan ninguna coloración visible de la piel.

40 Según la invención, por el término "piel" se entiende preferiblemente la propia piel, especialmente la piel humana, pero también al mismo tiempo la mucosa, así como anejos cutáneos, siempre y cuando comprendan células vivas, especialmente folículo piloso, el epitelio ventral del lecho de la uña (lectulus), así como glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas.

45 Naturalmente, los extractos ampliamente decolorados mantendrán a ser posible su actividad farmacológica, es decir, el proceso de decoloración no debe provocar ninguna pérdida de actividad de los extractos y la actividad farmacológica de los extractos decolorados equivaldrá en gran medida a la actividad farmacológica de extractos no decolorados.

50 Por tanto, el objetivo de la presente invención consiste en proporcionar extractos decolorados del fruto de la planta *Pandanus conoideus* que presenten una actividad farmacológica que es casi igual a la actividad farmacológica de los extractos sin decolorar o de los extractos en bruto.

55 Este objetivo se alcanza mediante la exposición técnica de las reivindicaciones independientes. En las reivindicaciones dependientes de la descripción, así como los ejemplos, se especifican configuraciones ventajosas de la invención.

60 Sorprendentemente pudo comprobarse que las actividades biológicas de los extractos decolorados se influyeron poco por la reducción de la coloración. Este sorprendente resultado, es decir, un empeoramiento no esencial de las actividades biológicas, especialmente de la acción anticancerígena y antiinflamatoria, pudo alcanzarse incluso con fuertes decoloraciones, es decir, con una decoloración de al menos el 65%, preferiblemente de al menos del 70%, más preferiblemente de al menos el 75%, todavía más preferiblemente de al menos el 80%, incluso más preferiblemente de al menos 85%, y lo más preferido de al menos el 90%. La intensidad de color de los extractos se determina fotométricamente a una longitud de onda de 478 nm. Para esto, un extracto se disuelve en metanol, de manera que esté presente una concentración de 0,5 mg/ml, y su extinción se determina fotométricamente en comparación con metanol puro. Un extracto decolorado según la invención presenta a este respecto preferiblemente

una extinción de como máximo 0,28, más preferiblemente de como máximo 0,22, más preferiblemente una extinción de como máximo 0,18, incluso más preferiblemente una extinción de 0,15, incluso más preferiblemente una extinción de 0,14, incluso más preferiblemente una extinción de 0,13, incluso más preferiblemente una extinción de 0,11, más preferiblemente una extinción de 0,08 y lo más preferido una extinción de como máximo 0,075.

5 A este respecto, solo es ventajosa una decoloración en extractos coloreados, es decir, extractos que sólo o también se obtuvieron de constituyentes coloreados del fruto. Dependiendo del material de partida, después de la extracción también puede estar presente directamente un extracto en gran medida incoloro o coloreado con diferente intensidad. Por tanto, la invención se refiere a la decoloración de extractos coloreados rojos, rojizos o naranjas de  
10 *Pandanus conoideus*.

Por tanto, el procedimiento según la invención se aplica a extractos coloreados, es decir, a extractos sin decolorar o extractos en bruto como se obtienen después de la extracción del fruto de la planta *Pandanus conoideus* sin la utilización de decolorantes como, por ejemplo, oxidantes (enzimas oxidativas, oxígeno, peróxidos, compuestos halogenados), agentes de hidrogenación (hidrógeno) o radiación UV. La irradiación UV natural, por ejemplo, durante el secado de la planta o los constituyentes de la planta bajo la luz del sol no se considera proceso de decoloración, de manera que pasa desapercibida una mínima decoloración de los constituyentes de la planta provocada por la radiación UV natural.

20 Por el término el “empeoramiento no esencial de las actividades biológicas” se entiende que las actividades biológicas, y sobre todo una actividad antiinflamatoria y actividad anticancerígena, como también una actividad contra enfermedades de la piel (dermatitis, psoriasis, eccemas y similares), de los extractos decolorados o parcialmente decolorados, son además tan altas o tan buenas que además se proporciona una aplicabilidad farmacológica de los extractos decolorados o parcialmente decolorados. Por tanto, la decoloración no conduce a  
25 extractos farmacológicamente inactivos o que farmacológicamente ya no pueden utilizarse útilmente, sino, contra lo que era de esperar, a extractos que esencialmente pueden utilizarse en las mismas formulaciones, concentraciones, dosificaciones, intervalos de tiempo y acciones en las mismas indicaciones que los extractos no decolorados o los extractos coloreados no tratados según el procedimiento según la invención. Este resultado fue inesperado, porque según la experiencia una decoloración de extractos farmacológicamente activos coloreados siempre va asociada a una clara pérdida de actividad, porque los procedimientos inespecíficos para la decoloración no sólo destruyen los colorantes, sino también los principios activos, o los principios activos coloreados también pierden con el color su  
30 eficacia. Como hasta la fecha se supuso que las sustancias coloreadas en los extractos del fruto de la planta *Pandanus conoideus* también eran las sustancias farmacológicamente activas, en una decoloración o decoloración parcial habría debido reducirse claramente la actividad farmacológica hasta una pérdida completa de la actividad farmacológica. Sin embargo, parece sorprendente que el fruto de la planta *Pandanus conoideus* contenga principios activos estables a la oxidación, estables a UV y estables a la hidrogenación, lo que es sorprendente para un experto.

Como procedimientos de decoloración adecuados se han mostrado, por ejemplo, los siguientes:

- 40 - Oxidación: aporte de oxígeno sobre el extracto y/o por el extracto,
- Tratamiento del extracto con peróxidos como Na<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CaO<sub>2</sub>, peróxidos de diacilo, peróxido de benzoílo, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, hidroperóxido de t-butilo, hidroperóxido de cumeno, ácido peroxicarboxílico, ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA), ácido peracético,
- 45 - Hidrogenación con hidrógeno, por ejemplo, mediante PtO<sub>2</sub>,
- Tratamiento con compuestos halogenados reductores, blanqueantes halogenados como agua clórica, cloro, bromo, yodo, HClO (ácido hipocloroso), hipocloruros, ClO<sub>2</sub>, HClO<sub>2</sub>, clorita, HClO<sub>3</sub>, cloratos, HClO<sub>4</sub>, percloratos,
- Exposición del extracto a radiación UV,
- Oxidación mediante enzimas oxidativas.

50 El agua, así como las altas temperaturas, aceleran el proceso de decoloración. También puede utilizarse carbón activo para el posterior aclaramiento de los extractos tanto antes como también después del proceso de decoloración.

Se aplicaron satisfactoriamente varios procedimientos para la decoloración de extractos no decolorados del fruto de *Pandanus conoideus*. A estos procedimientos pertenecen, por ejemplo, los procedimientos mencionados en la Tabla  
55 1:

Tabla 1: Procedimientos para la reducción de color del extracto de *Pandanus* (para los detalles véanse los ejemplos)

Tratamiento	Intensidad de color residual en % (medida a 478 nm)
Una fuente de radiación de UVB fuerte (30 °C, 24 horas)	8%
Peróxido de benzoílo (40 °C, 8 horas)	16%
Extracto en disolución al 70% de metanol-agua, aporte de oxígeno (40 °C, 48 horas)	81%

Tratamiento	Intensidad de color residual en % (medida a 478 nm)
Hidrogenación mediante aporte de hidrógeno (40 °C, 24 horas)	73%

La intensidad de color de los extractos puede reducirse de la forma más sencilla mediante una fuerte irradiación con UVB (Ejemplo 6). La irradiación se realiza preferiblemente sin ningún tipo de aditivo químico.

5 La composición exacta de los colorantes en los extractos del fruto de la planta *Pandanus conoideus* es desconocida hasta la fecha. Sin embargo, en general, los principales principios activos que se obtienen de las plantas son antioxidantes (Carlsen y col. 2010). Los más conocidos son colorantes como carotinoides y flavonoides. Por tanto, es especialmente sorprendente que los extractos obtenidos todavía sean tan activos incluso después de una decoloración mediante oxidación o hidrogenación o irradiación UV. Por tanto, debe suponerse que la acción  
10 ventajosa de los extractos se basa en otro mecanismo desconocido hasta la fecha.

A partir del fruto de la planta *Pandanus conoideus* pueden obtenerse distintos extractos como se ha descrito más adelante. Especialmente los extractos de la pulpa roja están intensamente teñidos y son especialmente adecuados como extractos en bruto para utilizarse en los procedimientos de decoloración descritos.  
15

Los extractos de la pulpa clara interna y de las pepitas están ligeramente teñidos, que presentan una coloración amarillenta. Si se obtiene un extracto de todo el fruto, sin separar la pulpa roja de la pulpa interna clara, entonces este extracto también está intensamente coloreado de rojo y necesita una decoloración.

20 Los extractos del fruto de la planta *Pandanus conoideus* tienen valiosas actividades biológicas como, por ejemplo, actividades antiinflamatorias, acciones inmunomoduladoras y las acciones contra células cancerosas humanas.

La intensa coloración de los extractos evita y limita especialmente la aplicación tópica, es decir, la aplicación sobre la piel, sobre todo cuando se necesitan mayores concentraciones de extracto o se realiza un tratamiento durante un periodo de tiempo prolongado, sobre todo en enfermedades crónicas. Fue sorprendente que se mantuvieran en gran medida las actividades biológicas de los extractos decolorados después de la aplicación de los procedimientos descritos en el presente documento.  
25

Por tanto, la revelación se refiere a extractos decolorados del fruto de la especie *Pandanus conoideus*, presentando el extracto decolorado una intensidad de color inferior al 50% en comparación con el extracto sin decolorar, medida a 478 nm. Además, la revelación se refiere a extractos decolorados, presentando el extracto decolorado una intensidad de color inferior al 5%, más preferiblemente inferior al 15% en comparación con extracto sin decolorar, medida a 478 nm. El extracto decolorado también puede presentar una intensidad de color residual del 0% al 95%, preferiblemente del 0,1% al 85%, también preferiblemente del 0,1% al 50%, e incluso más preferiblemente del 1% al 40%, lo más preferido del 10% al 30% en comparación con el extracto sin decolorar, medida a 478 nm.  
30  
35

Los extractos decolorados poseen al menos el 20%, preferiblemente al menos el 50%, más preferiblemente al menos el 70%, incluso más preferiblemente al menos el 80% y especialmente preferiblemente al menos el 90% de la acción antiinflamatoria del extracto sin decolorar. La determinación de la acción antiinflamatoria se describe en el Ejemplo 11.  
40

Según la invención, los extractos decolorados poseen al menos el 20%, preferiblemente al menos el 50%, más preferiblemente al menos el 80% y especialmente preferiblemente al menos el 90% de la actividad citostática del extracto sin decolorar. La determinación de la actividad citostática se describe en el Ejemplo 10.  
45

Los extractos coloreados y que van a decolorarse utilizados del fruto de la planta *Pandanus conoideus* pueden obtenerse mediante procedimientos de extracción conocidos. Hay diferentes formas y colores de los frutos de *Pandanus conoideus* como, por ejemplo, frutos rojos alargados, frutos rojos cortos, frutos marrones y amarillos. A partir de todos estos frutos pueden obtenerse extractos decolorables.  
50

Por tanto, la presente invención también se refiere a procedimientos para la preparación de un extracto decolorado que comprende las siguientes etapas:

- 55 I) Proporcionar un extracto coloreado del fruto de la especie *Pandanus conoideus*,  
II) Tratar el extracto coloreado mediante
- a) Radiación mediante luz UV, o
  - b) Oxidación con peróxidos, o
  - c) Oxidación con oxígeno, o
  - 60 d) Oxidación con compuestos halogenados reducibles, o
  - e) Hidrogenación con hidrógeno y catalizador de hidrogenación, o
  - f) Oxidación biológica mediante enzimas oxidativas

Es de señalar que las etapas a), b), c), d) e) y f) no se excluyen mutuamente, sino que dos o más de estas etapas también pueden aplicarse en combinación simultáneamente como también sucesivamente. Para la decoloración oxidativa, enzimas adecuadas (etapa f)) pueden ser, por ejemplo, oxidorreductasas, peroxidasas o dioxigenasas. Se prefieren aquellas enzimas que se obtienen de hongos, bacterias, animales y plantas. Además, la presente invención se refiere a extractos decolorados que se obtienen según uno de los procedimientos dados a conocer en el presente documento.

Una posibilidad de obtención de extractos decolorables comprende las siguientes etapas:

- 1) mediante la compresión directa de pulpa roja, de la que se obtiene un producto que contiene aceite o aceitoso
- 2) mediante una extracción de la pulpa roja con disolventes orgánicos, especialmente disolventes lipófilos, de la que también se obtienen un producto que contiene aceite o aceitoso
- 3) mediante extracción alcohólica de la pulpa roja,
- 4) mediante extracción alcohólica de las pepitas,
- 5) mediante la compresión directa o mediante la extracción con alcohol de la pulpa roja junto con las pepitas

Además, la presente solicitud da a conocer procedimientos para la obtención de extractos decolorables como, por ejemplo, un extracto lipófilo de la roja pulpa de los frutos de la especie *Pandanus conoideus*, que se obtiene mediante la compresión directa, es decir, compresión en frío, de la pulpa roja separada preferiblemente sin ningún tipo de aditivo químico a temperaturas preferiblemente por debajo de 40 °C o mediante extracción de la pulpa roja triturada separada mediante disolventes orgánicos a temperaturas preferiblemente por debajo de 40 °C. Las extracciones pueden realizarse en principio a temperaturas entre 4 °C y 100 °C. Se prefiere especialmente sin embargo la compresión en frío por debajo de 40 °C ya que, por una parte, se ha constatado que al hervir la pulpa roja en agua o un disolvente orgánico se destruyen importantes sustancias bioactivas como, por ejemplo, tocoferoles y otras vitaminas, fitoesteroles, etc. Además, un extracto preparado mediante cocción se enrancia muy rápidamente. Mediante la compresión en frío preferida se obtienen sorprendentemente extractos, prioritariamente aceites, que son estables al menos un año y probablemente incluso claramente más. Los anteriores datos de estabilidad muestran una estabilidad de dos años de muestras que se habían almacenado hasta la fecha durante dos años a 4 °C. La comprobación de la estabilidad continúa todavía y se esperan estabilidades incluso claramente mayores.

Una elevación de la temperatura durante el procedimiento de extracción o el procedimiento de procesamiento de la pulpa roja por encima de 40 °C conduce sorprendentemente a una reducción de la estabilidad y estabilidad durante el almacenamiento del extracto obtenido. Cuanto más tiempo se encuentre la temperatura durante la extracción de pulpa roja por encima de 40 °C y cuando más tiempo se encuentre la temperatura durante el proceso de fabricación del aceite a partir de la pulpa roja por encima de 40 °C, menor será la estabilidad del extracto. Por tanto, es importante prestar atención en todo el procedimiento de preparación del aceite a partir de la pulpa roja a que las condiciones de extracción y procesamiento no superen una temperatura de 60 °C, preferiblemente de 50 °C, y especialmente preferiblemente de 40 °C, y en el caso ideal que el proceso completo de extracción y obtención de aceite se realice a temperatura ambiente.

Para la extracción se usan preferiblemente hexano, heptano, ciclohexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, éter dietílico, éter de petróleo, éter terc-butilmetílico, THF, metanol, etanol, propanol, iso-propanol, butanol, iso-butanol, sec-butanol, acetona y mezclas de estos disolventes. Después de la extracción, el disolvente se elimina preferiblemente de nuevo y se recircula para utilizarse de nuevo para posteriores extracciones. El aceite concentrado contiene los constituyentes activos de la pulpa extraída.

Otro procedimiento de extracción preferido es una extracción con alcohol y/o alcohol-agua de la pulpa junto con las pepitas moliendo primero la pulpa roja junto con las pepitas a temperaturas por debajo de preferiblemente 40 °C, mezclando con alcohol y/o una mezcla de alcohol-agua con agitación y después prensando y filtrando. Antes de la molienda, la pulpa y las pepitas también pueden secarse. Las pepitas desmenuzadas junto con la pulpa desmenuzada restante se tratan después análogamente al procedimiento para la extracción con alcohol y/o alcohol-agua del material fresco.

Otro procedimiento de la presente solicitud se refiere a la preparación de un extracto hidrófilo a partir de las pepitas separadas del fruto de la especie *Pandanus conoideus* mediante trituración de las pepitas a temperaturas por debajo de preferiblemente 40 °C y extracción de las pepitas trituradas con un disolvente hidrófilo a temperaturas por debajo de preferiblemente 40 °C. Aquí también en válido, como en las otras extracciones, que las extracciones puedan realizarse en principio a temperaturas entre 4 °C y 100 °C; sin embargo, preferiblemente no se superarán temperaturas de 60 °C y especialmente preferiblemente temperaturas de 40 °C.

Como disolventes hidrófilos se utilizan preferiblemente agua, acetona, tetrahidrofurano (THF), metanol, etanol, propanol, iso-propanol, butanol o mezclas de estos disolventes, prefiriéndose agua, metanol y etanol o mezclas de agua, metanol y etanol. Después de la extracción eventualmente repetida y reunión de los extractos hidrófilos, el disolvente se elimina de nuevo y se usa de nuevo. Estas etapas se realizarán preferiblemente a temperaturas por debajo de 40 °C.

Otro procedimiento de la presente solicitud se refiere a la preparación de un extracto hidrófilo a partir de la pulpa blanca de los frutos de la especie *Pandanus conoideus* mediante una compresión directa de la pulpa blanca separada con o sin aditivos como, por ejemplo, adición de antioxidantes a temperaturas preferiblemente por debajo de 40 °C o mediante secado y trituración de la pulpa blanca separada a temperaturas por debajo de preferiblemente 40 °C y posterior extracción de la pulpa blanca triturada secada mediante disolventes hidrófilos.

Como disolventes hidrófilos se utilizan preferiblemente agua, acetona, tetrahidrofurano (THF), metanol, etanol, propanol, iso-propanol, butanol o mezclas de estos disolventes, prefiriéndose agua, metanol y etanol o mezclas de agua, metanol y etanol. Después de la extracción eventualmente repetida de la pulpa blanca o clara y la reunión de los extractos hidrófilos, el disolvente se elimina de nuevo y puede usarse de nuevo. Todas las etapas de extracción se realizarán preferiblemente a temperaturas por debajo de 40 °C. El extracto concentrado contiene los constituyentes farmacológicamente activos de la pulpa blanca de *Pandanus conoideus*.

El fruto de *Pandanus conoideus* está constituido por una proporción de fruto claro interno y una proporción de fruto externo rojo, que contiene pepitas y que contiene aceite. La presente solicitud da a conocer posibles extractos que pueden obtenerse a partir de este fruto. Estos extractos pueden usarse tanto solos como también combinados, preferiblemente como disolución acuosa, como aceite o como sólido. Sin embargo, para el proceso de decoloración se utilizan preferiblemente disoluciones diluidas de los extractos coloreados y/o decolorables. Disoluciones o diluyentes preferidos son metanol, etanol, acetona, propanol, iso-propanol, THF y agua.

Para la obtención de extractos decolorables bioactivos los frutos se limpian y la capa de fruto exterior roja se separa de la proporción de fruto interna clara blanca. Los distintos extractos pueden obtenerse de distintas formas como se da a conocer, por ejemplo, en los Ejemplos 1-5.

Todas las etapas de trabajo se realizan preferiblemente a temperaturas de 5 - 80 °C, más preferiblemente a 10 °C a 60 °C, más preferiblemente a 15 - 45 °C, incluso más preferiblemente a 17 - 40 °C, y especialmente preferiblemente a 19 °C - 38 °C. Se prefiere además que el procesamiento se realice a temperaturas por debajo de 60 °C, preferiblemente por debajo de 50 °C, y especialmente preferiblemente por debajo de 40 °C.

Durante el tratamiento del extracto coloreado la temperatura se encontrará por debajo de 50 °C, preferiblemente por debajo de 40 °C.

La preparación de extractos decolorables a partir de la pulpa roja o a partir de las pepitas separadas o a partir de la pulpa roja junto con las pepitas también puede realizarse mediante extracción con fluidos supercríticos (dióxido de carbono, propano, butano), preferiblemente con dióxido de carbono, con o sin utilización adicional de agentes de arrastre (metanol, etanol). Mediante los fluidos previamente mencionados pueden obtenerse preferiblemente extractos lipófilos, pudiendo también obtenerse mediante el uso simultáneo de agentes de arrastre polares extractos menos lipófilos y de relativamente polares a hidrófilos.

Los extractos obtenidos mediante extracción con fluidos supercríticos (dióxido de carbono, propano, butano), preferiblemente con dióxido de carbono, pueden utilizarse naturalmente por separado o en combinación entre sí, como también en combinación con los extractos no obtenidos mediante fluidos supercríticos. Para la obtención de los extractos se usan preferiblemente los siguientes procedimientos de extracción: extracción con etanol-agua, extracción con hexano y extracción con CO<sub>2</sub> supercrítico

Por el término extracto o extracto decolorable se entenderá tanto la fase líquida después de una extracción única como también las fases líquidas combinadas de varias extracciones. Además, el término extracto también comprenderá la fase líquida concentrada de la que el disolvente se ha eliminado parcialmente, en gran medida o completamente, de manera que el extracto también puede significar un residuo sólido que se ha obtenido después de la eliminación del disolvente, preferiblemente a presión reducida, y después del secado de los constituyentes sólidos como, por ejemplo, un liofilizado. Un extracto no decolorado (100% de coloración) es un extracto decolorable, en tanto que no haya tenido lugar una decoloración según la invención, es decir, un extracto que después de la extracción correspondiente ya no se trató más. Un extracto decolorable o no decolorado puede almacenarse antes de la decoloración según la invención.

Los extractos decolorados según la invención pueden utilizarse en forma pura o prepararse como agentes cosméticos o farmacológicos para la aplicación en piel seca, trastornos del metabolismo de la piel, acné, piel dañada, fenómenos del envejecimiento, así como para suavizar la piel y para aumentar la hidratación cutánea de la piel, así como saciante, supresor del apetito y en general como agente dietético.

Se comprobó sorprendentemente que la administración por vía oral diaria del extracto de *Pandanus* decolorado o parcialmente decolorado reduce la ingestión voluntaria de alimentos, como pudo demostrarse en un experimento con animal en ratas (Ejemplo 18).

Por tanto, los extractos decolorados o parcialmente decolorados pueden utilizarse en forma pura o prepararse como agente dietético, solo o en combinación como adelgazantes, saciantes, supresores del apetito o agentes para el

mantenimiento de peso, así como reducción de peso. Bajo el término “agente dietético” se encuentran tanto fármacos como también complementos alimenticios.

5 Los saciantes son agentes que proporcionan la sensación de saciedad sin haber tomado verdaderamente una cantidad saciante de alimento y los supresores del apetito reducen o reprimen la sensación de apetito, la llamada “hambre canina”, de manera que en principio se tiene menos ganas de comer.

10 Hay una gran pluralidad de agentes de este tipo en el mercado, siendo similarmente amplias las dimensiones de efectos secundarios conocidos. Los saciantes o supresores del apetito convencionales conducen parcialmente a trastornos de la circulación, elevado nivel de colesterol, hipertensión, hipertensión pulmonar, cefaleas y estados de ansiedad, solo por mencionar algunos efectos secundarios. Además, algunos supresores del apetito elevan el estado de ánimo y conducen a dependencias, de manera que al quitar el agente aparece de nuevo rápidamente un aumento de peso.

15 Los en parte drásticos efectos secundarios de este tipo no pudieron constatarse en los extractos de *Pandanus conoideus* decolorados o parcialmente decolorados utilizados según la invención. Por tanto, los efectos secundarios perjudiciales ausentes son exactamente tan sorprendentes como la acción reductora de peso de los extractos de la presente invención.

20 Por tanto, la presente invención se refiere al uso de los extractos de *Pandanus conoideus* según la invención para la preparación de un agente dietético para uso como supresor del apetito, saciante, adelgazante o agente para el mantenimiento de peso o reducción de peso. Los agentes para el mantenimiento de peso se toman especialmente después de terminar una dieta durante un periodo de tiempo prolongado, porque se ha mostrado que los extractos en ingestión continua en menores concentraciones contrarrestan un nuevo aumento de peso después de una dieta.

25 El extracto de *Pandanus* según la invención puede utilizarse en la terapia de obesidad mediante la reducción del apetito. La acción ya aparece 1 día después de la administración. Además, los extractos de *Pandanus* decolorados y parcialmente decolorados son adecuados como supresores del apetito y saciantes y para el tratamiento de sobrepeso, obesidad o ingestión excesiva de alimentos, y para el impedimento de un nuevo aumento de peso después de terminar la dieta.

30 La tolerancia de los extractos decolorados o parcialmente decolorados es muy buena. No se constató ningún tipo de cambio de los animales en el aspecto, comportamiento y en el estado general. Los análisis de sangre bioquímicos, así como las investigaciones histológicas de los órganos, tampoco mostraron ningún tipo de anomalía.

35 Por tanto, mediante la presente invención se pone a disposición un agente para la reducción de peso corporal o impedimento del aumento de peso. Los extractos de *Pandanus* descritos en el presente documento son muy adecuados para los controles de peso debido a su alta seguridad para la amplia aplicación como producto de masas.

40 Además, la presente invención se refiere a composiciones cosméticas y dermatológicas para aplicación en piel seca, trastornos del metabolismo de la piel, acné, piel dañada, fenómenos del envejecimiento, así como para suavizar la piel y para aumentar la hidratación cutánea de la piel que contienen un extracto decolorado según la invención.

45 Por composición cosmética y/o dermatológica se entiende especialmente cremas para la piel, lociones para la piel, emulsiones, geles, suspensiones, pomadas, aceites, así como bálsamos y todas las otras formulaciones adecuadas para aplicación tópica.

50 Otras formas de aplicación son, por ejemplo, barras, champús y geles de baño. A la formulación pueden añadirse vehículos, coadyuvantes habituales discrecionales y dado el caso otros principios activos. Coadyuvantes prioritarios proceden del grupo de los conservantes, antioxidantes, estabilizadores, solubilizantes, vitaminas y mejoradores del olor.

55 La composición según la invención puede contener al menos una sustancia seleccionada de vitaminas, provitaminas o precursores de vitaminas del grupo de la vitamina B o sus derivados. Según la invención se prefieren de manera muy especialmente preferida pantenol, pantolactona, nicotinamida, así como biotina.

60 Pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener los vehículos habituales, por ejemplo, grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc o mezclas de estas sustancias. Disoluciones y emulsiones pueden contener los vehículos habituales como disolventes, solubilizantes y emulsionantes, por ejemplo, agua, etanol, isopropanol, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilglicol, aceites, especialmente aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos de glicerina, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano o mezclas de estas sustancias. Las suspensiones pueden contener los vehículos habituales como diluyentes líquidos, por ejemplo, agua, etanol o propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes

isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbitol y ésteres de polioxietilensorbitano, celulosa microcristalina, metahidroxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias. Los aceites faciales y corporales pueden contener los vehículos habituales como aceites sintéticos como ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, aceites de silicona, aceites naturales como aceites vegetales y extractos vegetales aceitosos, aceites de parafina, aceites de lanolina, o mezclas de estas sustancias. Otras formas de aplicación típicamente cosméticas son también barras protectoras labiales, maquillaje en emulsión y de cera, así como preparaciones protectoras solares, para antes del sol y para después del sol.

La composición cosmética según la invención se presenta en distintas formas de administración usadas normalmente para esta aplicación. Así, puede presentarse especialmente como loción o emulsión, así como crema o leche (ON, WIO, ONIO, WION), en forma de geles o disoluciones aceitosas-alcohólicas, aceitosas-acuosas o acuosas-alcohólicas, como barras sólidas o confeccionarse como aerosol.

Por emulsiones se entiende mezclas heterogéneas que están constituidas por dos líquidos inmiscibles entre sí, presentándose uno de ambos líquidos finamente distribuido como pequeñas gotitas en el otro líquido.

La fase aceitosa de la preparación según la invención se selecciona del grupo de los ésteres de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o sin ramificar, de una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de carbono y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o sin ramificar, de una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C, del grupo de los ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o sin ramificar, de una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C. Estos aceites de éster se seleccionan ventajosamente del grupo miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, oleato de isopropilo, estearato de n-butilo, laurato de n-hexilo, oleato de n-decilo, estearato de isoocitilo, estearato de isononilo, isononanoato de isononilo, palmitato de 2-etilhexilo laurato de 2-etilhexilo, estearato de 2-hexildecilo, palmitato de 2-octildodecilo, oleato de oleílo, erucato de oleílo, oleato de erucilo, erucato de erucilo, así como mezclas sintéticas, semisintéticas y naturales de aquellos ésteres.

Otros grupos ventajosos para la fase aceitosa comprenden hidrocarburos y ceras ramificados y sin ramificar, aceites de silicona, éteres dialquílicos, alcoholes saturados o insaturados, ramificados o sin ramificar, así como de triglicéridos de ácidos grasos como, por ejemplo, de triglicéridos de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o sin ramificar, de una longitud de cadena de 8 a 24 átomos de C. También son ventajosos isoestearato de 2-etilhexilo, octildodecanol, isononanoato de isotridecilo, isoeicosano, cocoato de 2-etilhexilo, benzoato de alquilo C<sub>12-15</sub>, triglicérido de ácido caprílico-caprínico, así como éter dicaprílico. Según la invención pueden combinarse entre sí cualquier tipo de mezcla de aceites y ceras.

La preparación según la invención contiene de manera ventajosa uno o varios emulsionantes, preferiblemente de los siguientes grupos: ésteres de sucrosa en combinación con estearato de glicerilo y estearato-citrato de glicerilo, estearato de glicerilo en combinación con cetareth-20 y/o cetareth-25, cetareth-6 en combinación con alcohol estearílico, alcohol cetilestearílico en combinación con PEG-40-aceite de ricino y cetilestearilsulfato de sodio, fosfato de tricetareth-4, estearato de glicerilo, cetilestearilsulfato de sodio, lecitina-fosfato de trilaureth-4, fosfato de laureth-4, ácido esteárico, estearato de propilenglicol SE, aceite de ricino hidrogenado con PEG-25, aceite de ricino hidrogenado con PEG-54 y/o PEG-6-glicéridos de ácido caprílico/ácido caprínico, oleato de glicerilo en combinación con propilenglicol, estearato de PEG-9, estearato de PEG-20, estearato de PEG-30, estearato de PEG-40, estearato de PEG-100, ceteth-2, ceteth-20, polisorbato-20, polisorbato-60, polisorbato-65 y/o polisorbato-100, estearato de glicerilo en combinación con estearato de PEG-100, miristato de glicerilo, laurato de glicerilo, PEG-40-peroleato de sorbitano, laureth-4, cetareth-3 y/o éter de isoestearilglicerilo, alcohol cetilestearílico en combinación con cetilestearilsulfato de sodio, laureth-23 y/o esteareth-2, estearato de glicerilo en combinación con estearato de PEG-30, estearato de PEG-40, diestearato de glicol, copolímero de PEG-22-dodecilglicol, poliglicerilo-2-estearato de PEG-4, cetareth-12, cetareth-20, cetareth-30, sesquiestearato de metilglucosa, esteareth-10 y/o estearato de PEG-20, esteareth-2 en combinación con diestearato de PEG-8, esteareth-21, esteareth-20, isoesteareth-20, copolímero de PEG-45/dodecilglicol, copolímero de metoxi-PEG-22/dodecilglicol, PEG-40-peroleato de sorbitano, PEG-40-perisoestearato de sorbitano, PEG-20-estearato de glicerilo, PEG-20-estearato de glicerilo, PEG-8-cera de abejas, 2-laurato de poliglicerilo, succinato de isoestearildiglicerilo, clorurofosfato de estearamidopropil-PG-dimonio, estearato de glicerilo SE, ceteth-20, citrato de trietilo, PEG-20-sesquiestearato de metilglucosa, estearato-citrato de glicerilo, fosfato de cetilo, sulfato de cetarilo, sesquioleato de sorbitano, fosfato de tricetareth-4, fosfato de trilaureth-4, metilglucosadiestearato de poliglicerilo, cetilfosfato de potasio, 3-metilglucosadiestearato de poliglicerilo, isoesteareth-10, 2-sesquisoestearato de poliglicerilo, ceteth-10, oleth-20 y/o palmitato de cetilo, alcohol cetilestearílico en combinación con estearato de PEG-20, estearato de PEG-30, estearato de PEG-40 y/o estearato de PEG-100, así como lecitina hidrogenada.

Las composiciones según la invención contienen los emulsionantes preferiblemente en cantidades del 0,1 al 25% en peso, especialmente del 0,5 - 15% en peso, referido a la composición total.

Las composiciones cosméticas y farmacéuticas contienen coadyuvantes y aditivos conocidos para el experto, a éstos pertenecen agentes que aportan textura, cargas, perfume, emulsionantes, estabilizadores, principios activos adicionales como vitaminas, agentes fotoprotectores, alcohol, agua, sales, así como sustancias antimicrobianas o

proteolíticas.

Una composición según la invención puede contener partículas de lípidos en las que se transportan los principios activos del extracto. La formulación de la composición puede contener además adyuvantes que normalmente se usan en este tipo de preparaciones como, por ejemplo, espesantes, plastificantes, humectantes, tensioactivos, emulsionantes, conservantes, agentes contra la formación de espuma, perfumes, ceras, lanolina, agentes de expansión, colorantes y otros habituales en la cosmética.

En una forma de realización especialmente ventajosa, las composiciones dermatológicas o cosméticas según la invención contienen al menos un polímero formador de película, estabilizante de la emulsión, espesante o adhesivo, seleccionado de polímeros naturales y sintéticos que pueden estar cargados catiónica, aniónica, anfóteramente o ser no iónicos.

Según la invención se prefieren polímeros catiónicos, aniónicos, así como no iónicos. Bajo los polímeros catiónicos se prefieren polisiloxanos. Los polímeros aniónicos preferidos contienen grupos carboxilato y/o sulfonato y como monómeros, por ejemplo, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido crotonico, anhídrido de ácido maleico y ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico. Polímeros no iónicos adecuados son, por ejemplo, poli(alcoholes vinílicos) que pueden estar parcialmente saponificados, por ejemplo, los productos comerciales Mowiol®, así como copolímeros de vinilpirrolidona-éster vinílico y polivinilpirrolidonas que se comercializan, por ejemplo, bajo la marca comercial Luviskol®(BASF).

En otra forma de realización preferida de la invención, la composición puede optimizarse más mediante sólidos. Sólidos adecuados son, por ejemplo:

- aceites vegetales, como aceite de girasol, aceite de oliva, aceite de soja, aceite de colza, aceite de almendra, aceite de jojoba, aceite naranja, aceite de germen de trigo, aceite de melocotón y las proporciones líquidas del aceite de coco,
- aceites de parafina líquidos, aceites de isoparafina e hidrocarburos sintéticos, por ejemplo, 1,3-di-(2-etilhexil)ciclohexano (Cetiola S) o polideceno,
- ácidos grasos, especialmente ácidos grasos lineales y/o ramificados, saturados y/o insaturados. Otros ejemplos típicos de aquellos ácidos grasos son ácido caproico, ácido caprílico, ácido 2-etilhexanoico, ácido caprínico, ácido láurico, ácido isotridecanoico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido elaidico, ácido petroselinico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido eleosteárico, ácido araquidónico, ácido gadoleico, ácido behénico y ácido erúxico, así como sus mezclas industriales,
- alcoholes grasos, especialmente alcoholes grasos saturados, mono o poliinsaturados, ramificados o sin ramificar,
- ésteres alquílicos de ácido hidroxicarboxílico, prefiriéndose los ésteres completos de ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico, pero también ésteres de ácido β-hidroxi propiónico, de ácido tartrónico, del ácido D-glucónico,
- ceras, especialmente ceras de insecto como cera de abejas y cera de abejorros, ceras vegetales como cera candelilla y cera carnauba, ceras de frutas, ozoquerita, cera microcristalina, cerasina y parafina.

Como agentes de dispersión o solubilizantes puede usarse un aceite, cera u otro cuerpo graso, un monoalcohol inferior o un poliol inferior, o mezclas de los mismos. A los monoalcoholes o polioles especialmente preferidos pertenecen etanol, i-propanol, propilenglicol, glicerina y sorbitol.

Una forma de realización preferida de la invención es una emulsión que se presenta como crema o leche protectora y además contiene un extracto decolorado de *Pandanus conoideus*, por ejemplo, alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, especialmente triglicéridos de ácidos grasos, lanolina (cera de lana), aceites o ceras naturales y sintéticos, y emulsionantes en presencia de agua.

La composición cosmética según la invención también puede presentarse como gel alcohólico que comprende uno o varios alcoholes o polioles inferiores como etanol, propilenglicol o glicerina, y un espesante, como tierra silíceo. Los geles aceitosos-alcohólicos contienen además aceite o cera natural o sintética. Además de un extracto de *Pandanus* decolorado y los disolventes normalmente usados, aquellos geles pueden contener además espesantes orgánicos como, por ejemplo, goma arábica, goma xantana, alginato de sodio, derivados de celulosa, preferiblemente metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o espesantes inorgánicos como, por ejemplo, silicatos de aluminio, por ejemplo, bentonita o una mezcla de polietilenglicol y estearato o diestearato de polietilenglicol.

Una composición cosmética según la invención puede contener los siguientes conservantes: fenoxietanol, disolución de formaldehído, parabenos, pentadiol o ácido sórbico.

Además, los extractos decolorados según la invención pueden usarse en forma pura o prepararse como agentes farmacéuticos para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades inmunodermatológicas, tumores, cánceres, enfermedades reumatoides, inflamaciones recurrentes crónicas del intestino, enfermedades degenerativas,

enfermedades neurodegenerativas, inflamaciones, enfermedades gastrointestinales, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inmunológicas, enfermedades infecciosas, enfermedades oftalmológicas y otológicas.

5 En la aplicación de los extractos decolorados según la invención de la especie *Pandanus conoideus* no pudo constatarse ningún tipo de efecto secundario no deseado, de manera que los extractos se clasifican como muy bien tolerables y son adecuados para una aplicación a largo plazo como se necesita, por ejemplo, en neurodermitis.

10 La neurodermitis también se denomina eccema atópico, eccema endógeno, eccema crónicamente constitucional, eccema con asma, prurigo de Besnier o dermatitis atópica. La enfermedad es crónica y no contagiosa. Además, se considera tratable, pero actualmente es todavía incurable. La enfermedad que se exterioriza en eccemas rojos, secos, escamosos y algunas veces por eccemas exudativos sobre la piel se trata generalmente mediante la aplicación tópica de sustancias antiinflamatorias.

15 A este respecto es sobre todo ventajosa una decoloración sustancial en la aplicación externa de extractos, ya que puede evitarse una coloración roja desagradable de la piel. Esto es especialmente válido para el tratamiento de enfermedades crónicas, sobre todo de zonas del cuerpo expuestas, como la cara.

20 Además, la presente invención se refiere al uso de los extractos decolorados de *Pandanus conoideus* para la preparación de un agente farmacéutico para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades inmunodermatológicas, tumores, cánceres, enfermedades reumatoideas, inflamaciones recurrentes crónicas del intestino grueso, enfermedades degenerativas, enfermedades neurodegenerativas, inflamaciones, enfermedades gastrointestinales, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inmunológicas, enfermedades infecciosas, enfermedades oftalmológicas y otológicas.

25 Un extracto decolorado según la invención o una combinación de varios extractos decolorados según la invención de *Pandanus conoideus* se usa preferiblemente para la preparación de una composición farmacéutica, dermatológica o cosmética que contiene el extracto decolorado o los extractos decolorados de *Pandanus conoideus* junto con al menos un coadyuvante, vehículo y/o disolvente farmacológicamente o cosméticamente tolerable.

30 Los extractos decolorados según la invención pueden utilizarse solos o en combinación con otros principios activos, vitaminas, oligoelementos, minerales, como se decoloraron o en forma de formulaciones y composiciones farmacéuticas, contra diversas enfermedades descritas en el presente documento.

35 La composición farmacéutica que contiene un extracto decolorado o varios extractos decolorados de *Pandanus conoideus* puede prepararse de manera conocida con los vehículos o diluyentes sólidos o líquidos habituales y los coadyuvantes farmacéuticos normalmente usados correspondientemente al tipo de aplicación deseado con una dosificación adecuada. Aquellas formas de administración son, por ejemplo, comprimidos, minicomprimidos, microcomprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos en capas, grajeas, cápsulas, microcápsulas, micropellas y pellas, píldoras, gránulos, polvos, polvos antimaculantes, disoluciones, gotas, zumos, suspensiones, supositorios, enemas, emulsiones, dispersiones, cremas, geles, pomadas, jarabe o formas de liberación prolongada o disoluciones para inhalación o polvos para inhalación. Además, las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden formulaciones como comprimidos en capas para la liberación controlada y/o continua del o de los principios activos, así como microencapsulaciones como formas de administración especiales.

45 Las preparaciones de este tipo son adecuadas, entre otras cosas, para la inhalación o la administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, oral, rectal, transdérmica, tópica, intradérmica, intragástrica, intracutánea, intravaginal, intranasal, intrabucal, percutánea o sublingual.

50 Formas de administración especialmente ventajosas son la administración oral, rectal y tópica, la inyección, las infusiones, como también la inhalación.

55 Comprimidos correspondientes pueden obtenerse, por ejemplo, mediante mezcla del/de los extracto/s que puede/n utilizarse según la invención con coadyuvantes conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes como dextrosa, azúcar, sorbitol, manitol, polivinilpirrolidona, disgregantes como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes como almidón o gelatinas, lubricantes como estearato de magnesio o talco y/o agentes para conseguir un efecto de liberación controlada como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos también pueden estar constituidos por varias capas.

60 Correspondientemente pueden prepararse grajeas mediante revestimiento de núcleos preparados análogamente a los comprimidos con agentes normalmente usados en recubrimientos de grajeas, por ejemplo, polivinilpirrolidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. A este respecto, la envoltura de la grajea también puede estar constituida por varias capas, pudiendo usarse los coadyuvantes anteriormente mencionados en los comprimidos.

65 Las disoluciones o suspensiones con el extracto preparado según la invención pueden contener adicionalmente

agentes que mejoran el sabor como sacarina, ciclamato o azúcar, así como aromas como vainillina o extracto de naranja. Además, pueden contener coadyuvantes de suspensión como carboximetilcelulosa de sodio o conservantes como p-hidroxibenzoato. Las cápsulas que contienen el extracto pueden prepararse, por ejemplo, mezclando el principio activo con un vehículo inerte como lactosa o sorbitol y encapsulando en cápsulas de gelatina.

5 El extracto también puede procesarse directamente en cápsulas de gelatina blanda.

Supositorios adecuados pueden prepararse, por ejemplo, mediante mezcla con vehículos previstos para los mismos como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de los mismos.

10 El extracto también puede administrarse como enema (instilación rectal).

Formulaciones determinadas son adecuadas, entre otras cosas, para la inhalación o la administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, oral, rectal, transdérmica, tópica, intradérmica, intragástrica, intracutánea, intravaginal, intranasal, intrabucal, percutánea o sublingual. Como vehículos farmacológicamente tolerables pueden utilizarse, por ejemplo, lactosa, almidón, sorbitol, sucrosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfatos de calcio, talco, manitol, alcohol etílico y similares. Los polvos antimaculantes, como también los comprimidos, pueden estar constituidos por del 5 al 95% de un vehículo de este tipo.

20 Como aglutinantes pueden utilizarse además almidón, gelatinas, azúcares naturales, gomas naturales como también sintéticas como, por ejemplo, goma arábiga o goma guar, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Como lubricantes pueden servir ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro sódico y similares.

25 Además, a las composiciones farmacéuticas pueden añadirse incluso disgregantes, colorantes, sustancias aromatizantes y/o aglutinantes.

Las formulaciones líquidas comprenden disoluciones, suspensiones, esprays y emulsiones. Por ejemplo, disoluciones para inyección basadas en agua o basadas en agua-propilenglicol para las inyecciones parenterales.

30 Para la preparación de supositorios se utilizan preferiblemente ceras de bajo punto de fusión, ésteres de ácidos grasos y glicéridos.

Las cápsulas se preparan, por ejemplo, a partir de metilcelulosa, poli(alcohol vinílico) o gelatina o almidón desnaturalizado.

35 Como disgregantes pueden usarse almidón, carboximetilalmidón de sodio, gomas naturales y sintéticas como, por ejemplo, algarrobo, karaya, guar, tragacanto y agar, así como derivados de celulosa como metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, así como alginatos, alúminas y bentonitas. Estos constituyentes pueden utilizarse en cantidades del 2 al 30% en peso.

40 Como aglutinantes pueden añadirse azúcares, almidón de maíz, arroz, patatas, gomas naturales como goma arábiga, gelatina, tragacanto, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de amonio-calcio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, así como compuestos inorgánicos como silicatos de magnesio-aluminio. Los aglutinantes pueden añadirse en cantidades del 1 al 30% en peso.

45 Como lubricantes pueden utilizarse estearatos como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de potasio, ácido esteárico, ceras de alto punto de fusión, como también lubricantes solubles en agua como cloruro sódico, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicol y aminoácidos como leucina. Los lubricantes de este tipo pueden usarse en cantidades del 0,05 al 15% en peso.

50 La formulación farmacéutica según la invención se utiliza especialmente en la terapia contra el cáncer, en enfermedades reumatoides, así como en inflamaciones recurrentes crónicas del intestino grueso. Además, se prefiere administrar la formulación farmacéutica según la invención en combinación con un agente anticancerígeno o combinarla con una quimioterapia convencional, con antirreumáticos o con medicamentos que se utilizan en enfermedades inflamatorias del intestino grueso. Además se prefiere añadir a la formulación farmacéutica según la invención una vitamina y/o al menos un principio activo antiproliferativo, antiangiogénico, antiinflamatorio, antiflogístico, citostático y/o citotóxico.

60 Como vitaminas pueden usarse vitamina A, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina D, vitamina H, vitamina K, vitamina E, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B5, vitamina B6, vitamina B12, tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina y ácido fólico.

65 Como principios activos antiproliferativos, antiangiogénicos, citostáticos y/o citotóxicos pueden añadirse a la composición farmacéutica cloretamina, ciclofosfamida, trofosfamida, ifosfamida, melfalan, clorambucilo, busulfano, tiotepa, carmustina, lomustina, dacarbazina, procarbazina, temozolomida, treosulfano, estramustina, nimustina, daunorubicina, doxorubicina, adriamicina, dactinomicina, mitomicina C, bleomicina, epirubicina (4-epi-adriamicina),

idarubicina, dactinomicina, mitoxantrona, mitomicina C, plicamicina, amsacrina, actinomicina D, metotrexato, 5-fluorouracilo, 6-tioguanina, 6-mercaptopurina, fludarabina, cladribina, pentostatina, gemcitabina, citarabina, azatioprina, raltitrexed, capecitabina, citosina arabinósido, tioguanina, mercaptopurina, vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido, tenipósido, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, alcaloides de la vinca, venorelbina, etopósido, 5 tenipósido, camptotecina, irinotecan, paclitaxel, docetaxel, hidroxycarbamida (hidroxiurea), imatinib, miltefosina, amsacrina, topotecan (inhibidor de topoisomerasa I), bexaroteno, tretinoína, asparaginasa, trastuzumab, alemtuzumab, rituximab, glucocorticoides (prednisona, prednisolona, dexametasona), estrógenos (fosfestrol, estramustina), LHRH (buserelina, goserelina, leuporelina, triptorelina), flutamida, acetato de ciproterona, tamoxifeno, toremifeno, aminoglutetimida, formestán, exemestano, letrozol, anastrozol, interleucina-2, interferón- $\alpha$ , 10 eritropoyetina, G-CSF, rituximab, efitinib, ibritumomab, levamisol, indometacina, diclofenaco, ketoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, nabumetona, inhibidores de la Cox-2, mesalazina, sulfasalazina, olsalazina, infliximab y/o retinoide.

Como sustancias antiinflamatorias y antiflogísticas, a la composición farmacéutica pueden añadirse 15 antirreumáticos no esteroideos como ácido acetilsalicílico, derivados de ácido acético como indometacina, diclofenaco o derivados de ácido propiónico como ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, naproxeno, ácido tiaprofénico u otros compuestos como nabumetona e inhibidores de la Cox-2. Otros ejemplos de principios activos antiinflamatorios son alcofenaco, aceclofenaco, sulindac, tolmetina, etodolaco, fenopreno, ácido tiaprofénico, ácido meclofenámico, meloxicam, tenoxicam, lornoxicam, nabumetona, acetaminofeno, fenacetina, etenzamida, sulpirina, 20 ácido mefanámico, ácido flufenámico, diclofenaco sódico, loxoprofeno sódico, fenilbutazona, indometacina, oxaprozina, flurbiprofeno, fenbufeno, pranoprofeno, floctafenina, piroxicam, epirizol, clorhidrato de tiaramida, zaltoprofeno, mesilato de gabexato, mesilato de camostato, ulinastatina, colchicina, probenecid, sulfpirazona, benzbromarona, alopurinol, ácido salicílico, atropina, escopolamina, levorfanol, ketorolaco, tebufelona, tenidap, clofezona, oxifenbutazona, prexazona, apazona, bencidamina, bucolom, cinchopen, clonixina, ditrazol, epirizol, 25 fenoprofeno, floctafenina, glafenina, indoprofeno, ácido niflumínico, suprofen, bufexamac, dexametasona, hexestrol, metimazol, betametasona, triamcinolona, fluocinonida, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, fluorometolona, dipropionato de beclometasona, estriol, clobetasol, diacetato de diflorasona, propionato de halbetosal, amcinonida, desoximetasona, halcinonida, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, flurandrenolida, clocortalona, prednicarboato, dipropionato de aclometasona y desonida.

30 También pueden añadirse a la composición farmacéutica sustancias contra la inflamación recurrente crónica del intestino (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) como mesalazina, sulfasalazina, olsalazina, glucocorticoides (prednisolona, prednisona, dexametasona), ciclosporina, infliximab.

35 Las formulaciones farmacéuticas según la invención sin o también con al menos un principio activo antiproliferativo, antiangiogénico, antiinflamatorio, antiflogístico, citostático y/o citotóxico o los extractos decolorados se utilizan preferiblemente para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades reumatoideas, inflamaciones recurrentes crónicas del intestino grueso, tumores y cánceres, y especialmente de leucemia mieloide aguda y crónica, leucemia linfática aguda y crónica, adenocarcinomas, melanoma coroideo, neurinoma acústico, carcinoma ampular, carcinoma anal, 40 astrocitomas, basalioma, cáncer de páncreas, tumor de tejido conjuntivo, cáncer de vejiga, carcinoma bronquial, carcinoma bronquial de células no pequeñas y de células pequeñas, cáncer de mama, linfoma de Burkitt, cáncer de endometrio, síndrome de CUP, cáncer del intestino grueso, cáncer del intestino delgado, tumores del intestino delgado, cáncer de ovario, carcinoma de endometrio, ependimoma, tipos de cáncer epitelial, tumores de Ewing, tumores gastrointestinales, cáncer de la vesícula biliar, carcinoma de la vejiga, cáncer de útero, cáncer de cuello de 45 útero, glioblastomas, tumores ginecológicos, tumores de cuello, nariz y oído, neoplasias hematológicas, leucemia de células pilosas, cáncer de la uretra, cáncer de piel, tumores cerebrales (gliomas), metástasis cerebrales, cáncer de testículos, tumor de la hipófisis, carcinoides, sarcoma de Kaposi, cáncer de laringe, tumor de células germinales, cáncer de huesos, carcinoma colorrectal, tumores de cabeza y cuello (tumores de la zona de la garganta-nariz y oído), carcinoma de colon, craneofaringiomas, cáncer en la región de la boca y en el labio, cáncer de hígado, metástasis hepáticas, leucemia, tumor del párpado, cáncer de pulmón, cáncer de los ganglios linfáticos (Hodgkin/no Hodgkin), linfomas, cáncer de estómago, melanoma maligno, neoplasia tubárica, tumor maligno del tubo 50 gastrointestinal, carcinoma de mama, cáncer de recto, meduloblastomas, melanoma, meningiomas, enfermedad de Hodgkin, cáncer de nariz, neurinoma, neuroblastoma, cáncer de riñón, carcinomas de células renales, linfomas de no Hodgkin, oligodendroglioma, carcinoma de esófago, carcinomas osteolíticos y carcinomas osteoplásticos, osteosarcoma, carcinoma de ovario, carcinoma de páncreas, cáncer de pene, plasmocitoma, carcinomas epidermoides de la cabeza y de la garganta, cáncer de próstata, cáncer de faringe, carcinoma de recto, retinoblastoma, cáncer vaginal, carcinoma de tiroides, enfermedad de Schneeberger, cáncer de esófago, espiñalioma, linfoma de linfocitos T (micosis fungoide), timoma, carcinoma tubárico, tumores del ojo, cáncer de uretra, tumores urológicos, carcinoma urotelial, cáncer de vulva, aparición de verrugas, tumores de partes blandas, 60 sarcoma de partes blandas, tumor de Wilms, carcinoma de cuello uterino y cáncer de lengua.

Además, los extractos según la invención, como también las formulaciones farmacéuticas según la invención, pueden usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades reumatoideas, enfermedades degenerativas, enfermedades neurodegenerativas, inflamación (inflamaciones), inflamaciones crónicas del intestino, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunes y enfermedades infecciosas.

65 Como ejemplos de enfermedades reumatoideas, enfermedades degenerativas, enfermedades neurodegenerativas,

inflamación (inflamaciones), diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunes y enfermedades infecciosas pueden mencionarse: artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación pulmonar crónica, asma, lupus (SLE), aterosclerosis, nefritis, psoriasis, psoriasis artrítica, artritis reumatoide, osteoartritis, alergias, enfermedad de Crohn, isquemia, enfermedad intestinal, tuberculosis, cistitis intersticial, quemadura solar; Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, síndrome de Shy-Drager; enfermedades autoinmunes, osteoporosis, colitis ulcerosa, eccema, esclerosis múltiple (EM); diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2; VIH, SIDA, infecciones por el virus de la varicela-zóster, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), conjuntivitis, encefalitis, infecciones por el virus de Epstein-Barr, dermatitis, infecciones por *Helicobacter pylori*, infecciones por el virus del herpes, gripe, meningitis, úlcera; infarto de miocardio, angina de pecho, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca congénita, hematomas, hipertensión pulmonar, miocarditis, pericarditis, flebitis, reestenosis; estenosis, insuficiencia cardíaca y trombosis.

Los extractos decolorados o parcialmente decolorados según la invención se utilizan preferiblemente en dermatitis, psoriasis artrítica, artritis reumatoide y osteoartritis.

Los extractos descritos en el presente documento pueden utilizarse solos o en combinación con otros extractos según la invención y/o en combinación con otros principios activos, vitaminas, oligoelementos, minerales, así como se obtuvieron, o en forma de formulaciones y composiciones dietéticas, contra sobrepeso, obesidad, aumento de peso en personas con sobrepeso o con peso normal, así como contra la ingestión excesiva de alimentos y la ausencia de sensación de saciedad.

Los agentes dietéticos y formulaciones dietéticas se utilizan como adelgazantes, supresores del apetito y saciantes en dietas, así como para el tratamiento de obesidad, sobrepeso e ingestión excesiva de alimentos, y debido a su buena tolerancia y a la ausencia de efectos secundarios y la ausencia de riesgo de adicción también pueden utilizarse profilácticamente. Los usos profilácticos de este tipo de extractos y agentes dietéticos comprenden especialmente una ingestión continua de los extractos o agentes dietéticos después de una dieta satisfactoriamente realizada o terminada con pérdida de peso para impedir un nuevo aumento de peso y evitar el efecto yoyó. Como efecto yoyó se designa la observación de que, después de una dieta con pérdida de peso, al terminar la dieta se observa un mayor aumento de peso, que acarrea de nuevo una dieta más prolongada y que no puede mantener el peso alcanzado después de una dieta.

La dosificación de los extractos puede elegirse en un amplio intervalo debido a los efectos secundarios no detectables o toxicidad.

En el experimento con animales con ratas, la dosificación se encontró en 10 mg - 5.000 mg/kg de peso corporal (PC), preferiblemente en 50 - 2000 mg/kg de PC y especialmente preferiblemente en 100 - 1.000 mg/kg de PC.

En seres humanos, la dosificación habitual se encuentra en 1 mg - 200 mg/kg de peso corporal (PC), preferiblemente en 2 - 150 mg/kg de PC y especialmente preferiblemente en 4 - 70 mg/kg de PC. Por aplicación se administra preferiblemente una cantidad de 10 mg - 20 000 mg de extracto o un agente dietético que contiene 10 mg - 20.000 mg de extracto y más preferiblemente una cantidad de 100 mg - 15.000 mg de extracto o un agente dietético que contiene 100 mg - 15.000 mg de extracto y especialmente preferiblemente un agente dietético que contiene 500 mg - 5.000 mg de extracto. Normalmente se administran 1 a 10, preferiblemente 3 a 6 dosis por día.

La Tabla 6 muestra que el peso corporal de los animales en el grupo de control en promedio aumenta 5 g por día. En el transcurso de 5 días el peso corporal aumenta el 16%.

En el grupo tratado con 250 mg/kg de PC de extracto de *Pandanus*, el peso corporal aumenta en promedio diariamente 0,6 g. Después del tratamiento de 7 días el peso corporal aumenta el 2,2%.

No pudo medirse ningún cambio significativo de los pesos relativos del hígado (de la relación del peso del hígado con respecto al corporal) y los parámetros de enzimas hepáticas (SGOT, SGPT) tanto en el grupo de control como también en el grupo tratado permanecieron invariables. Esto indica la buena tolerancia y la seguridad de la administración del extracto.

Los resultados muestran que la administración de extracto decolorado de *Pandanus* puede reducir el aumento del peso corporal.

## Ejemplos

### Ejemplo 1:

#### Obtención del aceite prensado en frío

La capa de fruto roja que contiene pepitas se agitó en una mezcladora con adición de agua para separar la pulpa roja de las pepitas. Se prensó el puré de pulpa roja obtenido. Después de la centrifugación y filtración se obtiene un

aceite espeso rojo claro (aceite virgen prensado en frío; extracto 1).

**Ejemplo 2:**

5 Obtención del aceite mediante una extracción con disolventes orgánicos

El puré de pulpa roja obtenido como antes se extrae con un disolvente lipófilo, aquí pentano. Alternativamente también podrían usarse hexano, ciclohexano, éter de petróleo, heptano, éter terc-butilmetílico.

10 Después del secado (dsecación), centrifugación y filtración se obtiene el aceite espeso rojo.

**Ejemplo 3:**

15 Obtención de los extractos alcohólicos

El puré de pulpa roja obtenido como antes se extrajo con un disolvente polar, aquí metanol. Alternativamente también podrían usarse alcohol, éter, acetona, THF, éster etílico de ácido acético y preferiblemente etanol. Después de la evaporación del disolvente se obtiene el extracto alcohólico.

20 **Ejemplo 4:**

Obtención del extracto a partir de la capa de fruto roja secada junto con las pepitas mediante una extracción con disolventes orgánicos

25 La proporción de fruto rojo junto con las pepitas se secó a por debajo de 40 °C en la estufa de secado. El contenido de agua del material secado se encontró por debajo del 12%. Se trituraron 300 g del material seco y se extrajeron con 1 l de un disolvente orgánico, aquí etanol. Se obtienen un agente aceitoso espeso rojo oscuro (oleoso).

30 Una extracción de este tipo también podría realizarse evidentemente con material de fruto fresco en lugar de la pulpa seca.

La relación del material de fruto utilizado con respecto al extracto obtenido (DER) ascendió a 1-6:1. La relación óptima asciende a 3:1.

35 La relación previamente descrita (relación de extracto en el fármaco, de "Drug extract ratio"; DER) designa la relación a partir de la cantidad de material vegetal utilizada para la obtención de una preparación vegetal y la cantidad de preparación vegetal obtenida.

**Ejemplo 5:**

40 Obtención de extracto a partir de la pulpa roja con dióxido de carbono supercrítico (Tk = 31 °C, Pk = 73,9 bar)

45 En el recipiente de extracción se mezcló el puré de fruto rojo con el dióxido de carbono líquido (90 bar, 8 kg de CO<sub>2</sub>/h durante 4 h). El disolvente cargado con sustancias contenidas vegetales se bombeó con ayuda de una bomba a un recipiente de sedimentación. En el camino hasta allí, la presión se redujo mediante una válvula de estrangulación a condiciones supercríticas. La solubilidad disminuyó, y precipitaron las sustancias lipófilas disueltas. Las sustancias lipófilas (fracción de aceite) se separaron del gas en el recipiente de sedimentación. El gas se recomprimó a fluido y se usó de nuevo. También pudieron extraerse cuidadosamente sustancias de polaridad media y también polares mediante la adición de distintas concentraciones de agente de arrastre (por ejemplo, metanol o etanol).

**Ejemplo 6:**

55 **Decoloración de extracto de *Pandanus* mediante irradiación con una fuente de radiación UVB**

Realización

60 10 g de extracto obtenidos según el Ejemplo 4 se pesaron en un matraz redondo de 250 ml. El matraz redondo se sujetó en el rotavapor, se sumergió en el baño de agua y se irradió con una fuente de radiación UVB fuerte.

Lámpara: Osram (300 W Ultra-Vitatux, 230 V - E 27/ES)

Distancia al matraz: aproximadamente 20 cm.

65 Velocidad de rotación: 170 rpm.

El baño de agua sirve para compensar la temperatura y se mantiene a una temperatura de 18 - 25 °C con adición de hielo. No se trabaja con vacío. Después de determinado tiempo de tratamiento se extrajeron muestras para determinar la intensidad de color. La intensidad de color se determinó a 478 nm.

5 Tabla 2: Contenido de colorantes después de la irradiación:

	Duración de la irradiación	Intensidad de color residual en comparación con la intensidad de color antes del tratamiento (%) (determinación fotométrica, a 478 nm)
Extracto de <i>Pandanus</i>	16,5 horas	45,8%
Extracto de <i>Pandanus</i>	39 horas	0,7%

#### Ejemplo 7:

##### Decoloración de extracto de *Pandanus* mediante hidrogenación

10 2 g de extracto obtenidos según el Ejemplo 3 se disolvieron en 10 ml de etanol. Se introdujo hidrógeno en la disolución alcohólica durante 24 horas. La temperatura de la disolución se mantuvo constante a 40 °C durante el tratamiento. Después de 24 horas de tratamiento pudo observarse una reducción en la intensidad de color del 27%.  
 15 La reducción de la intensidad de color debido al aporte de hidrógeno pudo acelerarse esencialmente mediante la adición de los catalizadores PtO<sub>2</sub> y 1% de Pd-CaCO<sub>3</sub>.

#### Ejemplo 8:

##### Decoloración de extracto de *Pandanus* mediante oxidación con peróxidos

20 2 g de extracto obtenidos según el Ejemplo 4 se disolvieron en 10 ml de etanol. Se añadió una disolución acuosa de peróxido de benzoilo (Novadelox) con una concentración final del 0,001%. La disolución se agitó a 40 °C (baño de agua) durante 8 horas. A continuación se separaron por evaporación en el rotavapor el etanol y el agua. La  
 25 intensidad de color del extracto así obtenido se determinó luego a 478 nm. Pudo alcanzarse una reducción de la intensidad de color del 84%.

#### Ejemplo 9:

##### Decoloración de extracto de *Pandanus* mediante oxidación con peroxidasa

30 1 g de extracto obtenido según el Ejemplo 4 se disolvió en 5 ml de etanol. 100 µl de esta disolución se añadieron a 0,9 ml de PBS a pH 7,4. Esta disolución se añadió a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en una concentración final del 1% (v/v). Se añadió una disolución acuosa de peroxidasa de rábano picante (EC 1.11.1.7) con una concentración final de 1 U/ml. Esta  
 35 mezcla se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se separaron por evaporación en el rotavapor el etanol y el agua. La intensidad de color del extracto así obtenido se determinó luego a 478 nm. Pudo alcanzarse una reducción de la intensidad de color del 46%.

#### Ejemplo 10:

##### Actividad antitumoral del extracto decolorado de *Pandanus conoideus* en células de cáncer de pulmón Calu-6 humanas

40 El extracto de *Pandanus* según el Ejemplo 4 se decoloró como se ha descrito en el Ejemplo 6 mediante irradiación con UVB (extracto A decolorado, intensidad de color residual < 1%), se decoloró como se ha descrito en el Ejemplo  
 45 7 mediante hidrógeno (extracto B decolorado, intensidad de color residual 73%) y se decoloró como se ha descrito en el Ejemplo 8 mediante peróxidos (extracto C decolorado, intensidad de color residual 16%).

Los extractos A a C decolorados se probaron a continuación en el siguiente ensayo en cultivo celular.

##### 50 Cultivo celular

Las células de cáncer de pulmón Calu-6 humanas se añadieron a botellas de cultivo celular de 50 ml (Greiner) en un medio RPMI 1640 (Sigma, Múnich), a cada cultivo celular de 50 ml se añadieron 10% de suero bovino fetal (Sigma, Munich), se conservaron a 37 °C en atmósfera húmeda con 5% de atmósfera de CO<sub>2</sub> y se proveyeron 1 a 2 veces  
 55 semanalmente con medio fresco.

##### Protocolo para la prueba de citotoxicidad

60 Células de cáncer de pulmón Calu-6 humanas se dispensaron en placas de 96 pocillos (Greiner) (2 x 10<sup>6</sup> células/placa).

Los extractos A, B y C de prueba con una intensidad de color residual de una intensidad de color residual de < 1% del extracto A decolorado, una intensidad de color residual del 73% del extracto B decolorado, una intensidad de color residual del 16% del extracto C decolorado, en comparación con el extracto de referencia sin decolorar obtenido según el Ejemplo 4 (extracto R sin decolorar) con una intensidad de color del 100%, se disolvieron o en agua o acetona con una concentración de hasta 10 mg/ml.

Las actividades de los extractos se determinaron cuantitativamente y se calcularon como valores de CI<sub>50</sub>.

Todos los ensayos se realizaron tres veces. Después de transcurrir tres días calculados desde el principio del tratamiento, las células se fijaron mediante disolución al 3% de formaldehído y el medio se decantó. Las células se tiñeron con cristal violeta. La densidad óptica a 595 nm (DO<sub>595</sub>) se determinó mediante un lector de ELISA Multiscan Ascent.

Resultados:

Las actividades del extracto sin tratar (extracto R sin decolorar) y de los extractos A, B, C decolorados se diferencian sorprendentemente poco (aunque pudo alcanzarse una reducción de la intensidad de color de hasta casi el 100% mediante el tratamiento). Los resultados indican que los colorantes tienen aparentemente poca importancia para la acción anticancerígena del extracto.

Tabla 3:

Extracto	A	B	C	R
CI <sub>50</sub> [µg/ml]	44,17	41,32	46,81	40,12

**Ejemplo 11:**

**Supresión de la citocina proinflamatorio IL-6 mediante los extractos de *Pandanus* decolorados**

Procedimiento:

Una sangre completa anticoagulante se mezcla en placas de cultivo celular con LPS (lipopolisacárido, 10 ng/ml) y se incuba durante 24 h a 37 °C en la estufa de incubación de cultivo de células. Los extractos según el Ejemplo 10 (10 µg/ml de extracto R sin decolorar con 100% de intensidad de color o extractos A, B, C decolorados con < 1%, 73%, 16% de intensidad de color residual) se añaden respectivamente 15 minutos antes de la estimulación con LPS. Después de 24 horas los sobrenadantes se separan, se centrifugan y se usan para determinar las concentraciones de IL-6 con ELISA.

Resultados

La Tabla 4 muestra que resultan relativamente pocas diferencias en la supresión de la concentración de IL-6 por los extractos A, B, C y R, aunque las concentraciones de colorante en los extractos se diferencian muchos. También hay poca correlación entre la intensidad de color de los extractos y la acción antiinflamatoria.

Esto es un indicio de que la acción antiinflamatoria del extracto de *Pandanus* no se basa probablemente en colorantes del extracto.

Tabla 4: Supresión de la citocina proinflamatoria IL-6 mediante el extracto de *Pandanus* decolorado y sin decolorar

Muestras	Concentración de IL-6 en % (pg/ml)
Sin estimular	0
Estimuladas con LPS (10 ng/ml)	100% (= 52400 pg de IL-6/ml)
Estimuladas con LPS 10 ng/ml + 10 µg/ml de extracto de <i>Pandanus</i> R sin tratar (100% de intensidad de color)	38%
Estimulación con LPS 10 ng/ml + 10 µg/ml de extracto de <i>Pandanus</i> A	40%
Estimulación con LPS 10 ng/ml + 10 µg/ml de extracto de <i>Pandanus</i> B	48%
Estimulación con LPS 10 ng/ml + 10 µg/ml de extracto de <i>Pandanus</i> C	49%

Tabla 5: Actividades biológicas (acción antitumoral y antiinflamatoria) de los extractos decolorados con diferentes intensidades de color.

Reducción en la intensidad de color en %	Actividad biológica	
	Cambio de la acción antiinflamatoria* (supresión de IL-6)	Cambio de la acción citostática** (valores de Cl <sub>50</sub> , células de cancerosas Calu-6)
- 99% (UV, 25°C) de extracto A	-5%	-10%
- 84% (peróxido de benzoilo) de extracto C	-29%	-15%
-27% (PtO <sub>2</sub> , hidrogenación) de extracto B	-26%	-3%

\*) Los cambios de las acciones antiinflamatorias se determinaron debido a los cambios de las concentraciones de IL-6 en comparación con el extracto R de referencia (véase también la Tabla 4).

\*\*) Los cambios de las actividades antitumorales se determinaron debido a los cambios de las concentraciones de valores de Cl<sub>50</sub> en comparación con el extracto R de referencia sin decolorar (véase también el Ejemplo 10).

5 **Ejemplo 12:**

Preparación de formulaciones tópicas

Formulación 1:

10

Nº	Constituyentes	Proporción (% en peso)
1	Lecitina	4,0
2	Extracto A	5,0
3	Glicerina	5,0
4	Propilenglicol	16,0
5	Triglicéridos de cadena media	3,0
6	Cera de lana	10,0
7	Agua purificada	hasta 100

Formulación 2:

Nº	Constituyentes	Proporción (% en peso)
1	Extracto C	6,0
2	Óxido de cinc	10,0
3	Glicerina	6,0
4	Parafina líquida densa	30,0
5	Vaselina blanca	20,0
6	Cera blanqueada	hasta 100

15

Formulación 3:

Nº	Constituyentes	Proporción (% en peso)
1	Extracto C	2,0
2	Dexpantenol	1,5
3	Miglyol	5,0
4	Agua purificada	5,0
5	Crema base DAC	hasta 100

Formulación 4:

Nº	Constituyentes	Proporción (% en peso)
----	----------------	------------------------

## ES 2 436 370 T3

Nº	Constituyentes	Proporción (% en peso)
1	Extracto C	3,0
2	Triglicéridos de cadena media	5,0
3	Polisorbato 60	8,0
4	Propilenglicol	6,0
5	Aceite de cacahuete	10,0
6	Glicerina	10,0
7	Vaselineum album	hasta 100

Formulación 5:

Nº	Constituyentes	Proporción (% en peso)
1	Extracto B	10,0
2	Urea	4,0
3	Ácido láctico	1,0
4	Sorbato de potasio	0,15
5	Agua purificada	35,0
6	Pomada de alcohol de cera de lana	hasta 100

5

Formulación 6:

Nº	Constituyentes	Proporción (% en peso)
1	Extracto A y extracto B (50:50)	8,0
2	Óxido de cinc	15,0
3	Talco	15,0
4	Glicerol	30,0
5	Propilenglicol	10,0
6	Agua purificada	hasta 100

Formulación 7, gel dérmico:

Nº	Constituyentes	Proporción (% en peso)
1	Extracto A	8,0
2	Disolución de hidróxido sódico	6,0
3	Propano-1,2-diol	15,0
4	Glicerol	3,0
5	Ácido poliacrílico	10,0
6	Agua purificada	hasta 100

10

Todos los constituyentes se mezclaron y se agitaron hasta homogeneidad y se calentaron a 60 °C durante 10 minutos con agitación. La disolución se enfrió luego, también con agitación, a temperatura ambiente. Durante esta fase se forma un gel a aproximadamente 45 °C.

15

Formulación 8 (gel):

Nº	Constituyentes	Proporción (% en peso)
1	Extracto C	4,0
2	Polímero reticulado de acrilato/acrilato de alquilo C <sub>10-30</sub>	0,2
3	Ácido poliacrílico	0,10
4	Goma xantana	3,0
5	Alcohol cetearílico	4,0
6	Benzoato de alquilo C <sub>12-15</sub>	3,0
7	Triglicérido caprílico/cáprico	5,0

## ES 2 436 370 T3

8	Dimetilpolisiloxano cíclico	1,0
9	Isopropanol	3,0
10	Hidróxido sódico	c.s.p.
11	Agua	hasta 100

Formulación (formulación libre de agua) 9:

Nº	Constituyentes	Proporción (% en peso)
1	Extracto A	4,0
2	3-Diisosteato de poliglicerilo	3,5
3	Glicerina	14,0
4	2-Dipolihidroxiesteato de poliglicerilo	3,5
5	Miglyol	6,0
6	Propilenglicol	2,0
7	Aceite de girasol	4,0
8	Vaselinum album	hasta 100

5

Formulación (crema) 10:

Nº	Constituyentes	Proporción (% en peso)
1	Extracto A	5,0
2	Estearato de glicerilo	2,5
3	Alcohol estearílico	2,0
4	Estearato de PEG-40	1,0
5	Alcohol cetílico	2,0
6	Manteca de karité	2,0
7	Carragenina	3,0
8	Almidón de tapioca	1,0
9	Metoxicinamato de etilhexilo	2,0
10	Fenoxietanol	0,4
11	Benzoato de alquilo C <sub>12-15</sub>	3,0
12	Éster alquílico de ácido p-hidroxibenzoico (parabeno)	0,4
13	Aristoflex AVC (copolímero de poliacrildimetiltaurida de amonio/vinilformamida)	0,2
14	Éster etílico de 2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarbonil-D-alanina	0,5
15	Glicerina	8,0
16	EDTA	0,2
17	Agua	hasta 100

### Ejemplo 13:

#### 10 Preparación de un gránulo listo para ser bebido para la inhibición del apetito

Extracto A	15 g
Celulosa microcristalina	25 g
Aerosil	8 g
Walocel CRT	8 g
Estearato de magnesio	4 g
Azúcar en polvo	28 g
Etanol hasta	100 g

Pueden añadirse sustancias aromatizantes y aromas como sabor a naranja, sabor a maracuyá.

- 15 Todos los constituyentes se mezclaron y se agitaron hasta homogeneidad y se secaron. El gránulo se añadió a través de un tamiz. Para la preparación de una disolución de bebida, 5 g del gránulo se incorporaron mediante agitación en 100 ml de agua. La suspensión acuosa está lista para ser bebida. Evidentemente, el gránulo también

puede incorporarse mediante agitación en yogur o leche y tomarse.

**Ejemplo 14:**

5 Preparación de un gránulo resistente a los jugos gástricos con liberación retardada para la inhibición del apetito

Preparación de las pellas:

Extracto A	10 g
Aerosil	10 g
Lactosa	120 g

10 La disolución de aglutinante está constituida por disolución al 7% de polivinilpirrolidona en 600 ml de agua. Los núcleos de azúcar se humedecen con la disolución de aglutinante y la mezcla de extracto B de *Pandanus* / Aerosil se aplica sobre las pellas. El gránulo se seca y se tamiza. Se obtienen pellas con tamaño de grano de 0,5-1 mm. Las pellas se recubren solo con Eudragit.

15 Recubrimiento de las pellas con Eudragit L 30:

Pellas	100 g
Eudragit L 30	60 g
Talco	10 g
Citrato de trietilo	2 g
Agua	50 g

20 Se homogeneizan talco y citrato de trietilo durante 20 minutos en agua. La suspensión se añade a la dispersión de Eudragit con agitación. La dispersión se agita hasta que se termina el proceso de pulverización. Las pellas se envasan en sobres a 5-10 g por porción. Las pellas pueden mezclarse con yogur o zumos de frutas o suspenderse y tomarse así.

**Ejemplo 15:**

25 Preparación de extracto B de *Pandanus* en cápsulas de gelatina blanda

El extracto puede confeccionarse en una cantidad de 300 mg a 1000 mg en cápsulas de gelatina blanda.

**Ejemplo 16:**

30 Preparación de barritas energéticas para el control de peso

Extracto A	50 g
Copos de avena	100 g
Proteína en polvo	50 g
Albúmina/clara	50 g
Leche	200 g
Pasas	20 g

35 Los constituyentes se mezclan y se agitan hasta homogeneidad, se vierten en el molde y se calientan a 180 °C durante aproximadamente 30 minutos en el horno. Resultan 10 piezas de barritas, cada pieza de barrita contiene 5 g de extracto B de *Pandanus*.

**Ejemplo 17:**

40 Preparación de una disolución para inyección

Extracto A	10 mg
Etanol	20% en volumen
Propilenglicol	100 mg
Agua para fines de inyección	hasta 1 ml

Se utilizó hidróxido sódico para ajustar el valor de pH a valores fisiológicos (pH 7,4).

**Ejemplo 18:**

Realización de un ensayo con animales en ratas

Se trataron ratas Wistar con extracto A 250 mg/ kg de peso corporal durante 7 días (n= 6). La administración por vía oral del extracto A se administró diariamente mediante una sonda. Los animales en el grupo de control se trataron 5 días con aceite de palma. En la Tabla 6 puede observarse claramente que el promedio del peso corporal de los animales en el extracto del grupo A de *Pandanus* A solo cambió insignificamente en el periodo de tratamiento (día 0 = 178 g, día 7 = 182 g), mientras que el promedio del peso corporal de los animales en el grupo de control aumentó continuamente de 159 g en el día 0 hasta 185 g en el día 5 (Tabla 6).

No pudo constatarse ninguna modificación significativa de los pesos relativos de los hígados (de la relación del peso de hígado con respecto al corporal) y de los parámetros de las enzimas hepáticas (SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina). Esto indica la buena tolerancia y la seguridad para la aplicación del extracto.

Tabla 6. Influencia del extracto A de *Pandanus* decolorado sobre el peso corporal en ratas (n= 6);  $\sigma$  = desviación estándar

Grupo de control (aceite de palma)	Día 0	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5		
Valor medio (g)	160,0	166,8	174,0	178,9	180,6	185,8		
$\sigma$	18,7	12,6	16,5	17,3	16,7	18,2		
Pandanus 250 mg/kg de PC	Día 0	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
Valor medio (g)	177,8	174,4	185,0	187,9	189,6	192,3	182,00	181,8
$\sigma$	6,2	3,2	4,8	5,7	5,1	5,6	4,9	7,0

### Ejemplo 19: Investigaciones clínicas

#### PRINCIPIO Y METODOLOGÍA

El objetivo de esta investigación era investigar un extracto según la invención para su tolerancia y eficacia según criterios en ensayo clínicamente dermatológicos. Los pacientes pudieron consultar diariamente a los dermatólogos que les acompañaron en la prueba sobre cambios de la piel objetivos y subjetivos.

Al inicio del estudio, después de 2 semanas de aplicación, así como después de 3 semanas de aplicación, se realizaron las investigaciones dermatológicas de los participantes del estudio con la encuesta de SCORAD modificada.

Cada probando se aplicó a continuación el extracto según la invención dos veces al día durante tres semanas en total sobre los sitios de la piel en cuestión. En caso de necesidad pudieron realizarse controles diarios del estado de la piel mediante los dermatólogos que acompañaron en la prueba.

#### El extracto usado según la invención:

El extracto según la invención utilizado en el estudio clínico se preparó según el extracto A del Ejemplo 11 y se formuló como crema con una concentración del 3% de extracto de *Pandanus*. El grupo de control se trató con una crema que, aparte del extracto de *Pandanus*, presentó la misma composición. Esta crema del grupo de control contuvo 3% de extracto de *Pandanus* no decolorado obtenido según el Ejemplo 4.

Tabla 7 Composición de la crema en nanoemulsión utilizada para el estudio de aplicación en neurodermíticos - Extracto decolorado A - composición de la crema

	%
Dipalmitoilfosfatidilcolina	5,000
Glicerol al 85%	1,500
Dexpantenol	1,000
Urea	3,000
Extracto de <i>Pandanus</i> decolorado (extracto A, Ejemplo 11)	3,000
Acetato de tocoferol	0,200
Benzoato de sodio	0,150
Agua destilada	86,15
	100,00
- Extracto coloreado B - composición de la crema	
	%
Dipalmitoilfosfatidilcolina	5,000
Glicerol al 85%	1,500
Dexpantenol	1,000
Urea	3,000

Extracto de <i>Pandanus</i> (extracto según el Ejemplo 4)	3,000
Acetato de tocoferol	0,200
Benzoato de sodio	0,150
Agua destilada	86,15
	100,00

Pacientes:

- 5 El colectivo de pacientes estuvo constituido por probandos adultos con cambios en la piel de neurodermitis, como se define por picor, enrojecimiento, escamado o sequedad. Se investigaron 20 personas con neurodermitis de leve a de intensidad media. Con cada composición de la crema se trataron 10 personas.

Nº	Sexo	Edad	Diagnóstico	Sitio de aplicación
1.	f	65	Neurodermitis	Pantorrilla
2.	f	52	Neurodermitis	Brazo
3.	f	57	Neurodermitis	Busto
4.	f	52	Neurodermitis	Busto
5.	f	30	Neurodermitis	Codo
6.	f	36	Neurodermitis	Busto
7.	f	44	Neurodermitis	Busto
8.	m	45	Neurodermitis	Pierna
9.	m	42	Neurodermitis	Antebrazo
10.	f	67	Neurodermitis	Corva, planta del pie
11.	f	40	Neurodermitis	Busto
12.	f	55	Neurodermitis	Codo
13.	m	45	Neurodermitis	Busto
14.	m	48	Neurodermitis	Codo
15.	f	73	Neurodermitis	Corva
16.	m	37	Neurodermitis	Antebrazo
17.	f	31	Neurodermitis	Corva
18.	m	53	Neurodermitis	Codo
19.	f	70	Neurodermitis	Brazos
20.	f	68	Neurodermitis	Pantorrilla

Criterios de exclusión:

- 10
- Enfermedad orgánica aguda
  - Embarazo y lactancia
  - Sensibilización existente a sustancias contenidas de los productos de prueba
  - Enfermedades graves
- 15
- Aplicación de preparaciones que contienen principios activos y agentes cosméticos hasta 4 semanas antes del inicio de la prueba
  - Ingestión de medicamentos contra neurodermitis/ atopía (glucocorticoides, antialérgicos, inmunomoduladores tópicos, etc.)

20 Realización:

Solo se admitieron participantes femeninos y masculinos en los grupos de prueba en los que no se encontró ningún otro tipo de cambios en la piel que requirieran tratamiento.

- 25 Al principio del estudio, después de 2 semanas de aplicación, así como después de 3 semanas de aplicación, se realizó una investigación dermatológica de los participantes del estudio con recogida del cuestionario de evaluación médica.

- 30 Se hizo entrega del extracto según la invención a los probandos con la instrucción de aplicación de aplicación durante al menos 2x al día. Además, a los probandos se les dio instrucciones de renunciar a otras preparaciones durante la prueba de aplicación.

Puntuación de atopía (modificada según SCORAD):

Este índice sirve de estimación cualitativa y cuantitativa del grado de gravedad del eccema atópico, SCORAD (= Puntuación de gravedad de dermatitis atópica, de "Severity Scoring of Atopic Dermatitis") modificada.

- 5 La evaluación normalizada se realiza mediante la indicación:  
A) del grado de manifestación de seis cambios morfológicos típicos (grado 0-3, valor total, aquí: máx 10)  
B) de la proporción de la superficie de la piel afectada (%) con respecto a enrojecimiento / costra / excoriación  
10 C) de la estimación subjetiva del picor mediante una escala de análogos visual (grado 0-10; aquí: máx. 7), además de la pérdida de sueño nocturno (grado 0-10, aquí: máx. 3).

Para A)

Se clasifican seis cambios morfológicos típicos:

- 15 Enrojecimiento de la piel  
Costras  
Extensa infiltración de la piel con engrosamientos de recubrimientos de la piel  
Hinchazón/vesículas (aquí: criterios de exclusión)  
20 Excoriación de la piel hasta la dermis (aquí: criterios de exclusión)  
Sequedad (se impone en los sitios de la piel NO afectados).  
Criterio: no presente = 0 / levemente presente = 1 / moderadamente = 2 / manifiesto = 3

25 La suma de los valores puede oscilar entre 0-10, definiéndose la manifestación de edema o pústulas como criterios de exclusión, como prueba de un estado de la piel neurodermítica aguda con necesidad de tratamiento médico. La excoriación de la piel hasta la dermis se definió como criterios de exclusión en el marco de la investigación inicial. Las excoriaciones en el transcurso del estudio fueron una indicación para una interrupción de la prueba de 2 días.

Para B)

30 Si se supera el valor total de 50 de SCORAD debido a una amplia manifestación, esto también conduce a exclusión del probando.

Para C)

35 La evaluación del picor >7 y de la pérdida de sueño >3 también conduce a exclusión, ya que debe adoptarse la necesidad de tratamiento médico, eventualmente artefactos.

40 El valor total máximo como SCORAD modificada según la prueba dermatológica es 50, como expresión de una manifestación media del cuadro de enfermedad atópica. Cálculo del índice:  $7A/2+B/5+C$ .

Investigaciones dermatológicas:

1. Antes de empezar la prueba de aplicación

45 Los 20 participantes del estudio mostraron o bien ligero enrojecimiento, escamado o bien sequedad. No pudieron constatar otros cambios patológicos en la piel en ninguna forma.

2. Durante la prueba de aplicación

50 Ninguno de los 20 participantes del estudio mostró cambios patológicos en la piel en el transcurso de la prueba de aplicación de tres semanas. No fueron necesarias interrupciones de la prueba o incluso tratamientos por un dermatólogo.

3. Después de terminar la prueba de aplicación

55 En la investigación final dermatológica después del final de la prueba, en los 20 participantes del estudio no se mostró ningún cambio patológico en la piel adicional. El extracto según la invención fue muy bien tolerado y en ningún probando condujo a cambios no deseados en la piel.

60 Los criterios de evaluación dermatológica se registran por SCORAD modificada:

- |                           |                       |
|---------------------------|-----------------------|
| 1. Edema/pústulas         | 5. Liquenificación    |
| 2. Enrojecimiento/eritema | 6. Sequedad (xerosis) |
| 3. Formación de costras   | 7. Elevado picor      |
| 4. Excoriación            | 8. Pérdida de sueño   |

Criterios de evaluación subjetivos:

- 5
1. Gravedad de la enfermedad
  2. Enrojecimiento/eritema
  3. Sequedad
  4. Picor
  5. Acción de la preparación de prueba

10 La evaluación se realiza mediante los probandos en el marco de la documentación diaria en el diario de los probandos. La escala comprende el intervalo 0-7, 0 = no presente, 7= muy fuertemente presente.

EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA

15 En total, 10 participantes del estudio toleraron correctamente según criterios dermatológicos el extracto según la invención durante la prueba de aplicación de tres semanas en total. En ningún caso se produjeron cambios en la piel no deseados o incluso patológicos. Después de la aplicación del extracto según la invención durante 14 días resultó una reducción del valor de SCORAD promedio de 32,01 a 19,31. Esto se correspondió con una reducción del -39,68% con respecto al valor inicial. Después de la aplicación del extracto no decolorado durante 14 días resultó una reducción del valor de SCORAD promedio de 31,65 a 19,87. Esto se correspondió con una reducción del -37,21% con respecto al valor inicial.

20 Después de la aplicación del extracto según la invención durante 21 días, en todos los participantes del estudio resultó una reducción del valor de SCORAD promedio de 32,01 a 7,2. Esto se correspondió con una reducción de los síntomas del -77,5% con respecto al valor inicial. Después de la aplicación del extracto no decolorado durante 21 días, en todos los participantes del estudio resultó una reducción del valor de SCORAD promedio de 31,65 a 6,6. Esto se correspondió con una reducción de los síntomas del -79,1% con respecto al valor inicial.

25 Por tanto, la disminución del índice de atopía se evalúa como excelente y sólo se diferencia insignificamente entre la aplicación de extracto decolorado y no decolorado. Con el uso del extracto decolorado según la invención también puede conseguirse un éxito de tratamiento aproximadamente igual de bueno.

**Ejemplo 20: Informe sobre la experiencia con nanoemulsiones de extracto de *Pandanus* sin aditivos de cuidado de la piel**

35 La aplicación de nanoemulsión de extracto de *Pandanus* se observó en tres probandos con eccema atópico y con sitios afectados simétricos. El sitio afectado se trató dos veces al día o bien con loción de cuidado (libre elección) o con nanoemulsión de *Pandanus* (comparación de izquierda a derecha). El tiempo de tratamiento y de observación fue de una semana. El cambio de la sintomatología de la piel de la enfermedad, concretamente picor, se comparó antes y después del tratamiento y entre los tratamientos. Los 3 probandos tuvieron antes del inicio del tratamiento un sufrimiento por picor de fuerte a de intensidad media (clasificación de la sintomatología del picor: fuerte - de intensidad media - leve - ninguna molestia)

40

<u>Tabla 8 Composición de la nanoemulsión sólo con extracto de <i>Pandanus</i> y emulsionantes</u>	
	%
Dipalmitoilfosfatidilcolina	6,00
Mygliol	8,00
Extracto de <i>Pandanus</i> decolorado (extracto A, Ejemplo 11)	3,00
Benzoato de sodio	0,15
Agua destilada	82,85
	100,00

45 Después de 1 semana de tratamiento con la nanoemulsión de *Pandanus*, los probandos informaron de una fuerte reducción del picor (ninguna molestia: 2 probandos, molestias leves 1 probando), mientras que la aplicación con loción de cuidado mostró menos alivio en comparación con la aplicación con crema de *Pandanus* (molestias de intensidad media 2 probandos / fuertes molestias: 1 probando).

50 **Ejemplo 21: Informe sobre la experiencia con nanoemulsiones de extracto de *Pandanus* para el tratamiento contra psoriasis**

55 La aplicación de nanoemulsiones de extracto de *Pandanus* para el tratamiento contra psoriasis se observó en seis probandos con sitios simétricamente afectados. Los seis probandos usaron la nanoemulsión A de extracto de *Pandanus* (decolorada) y la nanoemulsión B de extracto de *Pandanus* (no decolorada) dos veces al día durante un periodo de tiempo de tres meses (comparación de izquierda a derecha). Como parámetro de evaluación sirvió la comparación de los síntomas iniciales informados por los pacientes con los síntomas después del tratamiento de 3

meses con las nanoemulsiones. Los 6 probandos tuvieron antes de empezar el tratamiento molestias de enrojecimiento-escamado de intensidad media (clasificación de la sintomatología: nanoemulsión B de extracto de *Pandanus*, los probandos también informaron de una reducción de la sintomatología (intensidad media → intensidad media: 2 probandos; intensidad media → leves molestias: 4 probandos)

5 Ambas nanoemulsiones de extracto de *Pandanus* también mostraron un tratamiento similarmente satisfactorio de pacientes con psoriasis.

Tabla 9 Composición de la crema en nanoemulsión utilizada para el tratamiento de psoriasis

	%
Dipalmitoilfosfatidilcolina	5,000
Glicerol al 85%	1,500
Dexpantenol	1,000
Urea	3,000
Extracto de <i>Pandanus</i>	3,000
Acetato de tocoferol	0,200
Benzoato de sodio	0,150
Agua destilada	86,15
	100,00

10 **Ejemplo 22: Determinación de la extinción de un extracto decolorado**

100 mg del extracto obtenido según el Ejemplo 6 se disolvieron en 100 ml de metanol y se trataron 10 min con ultrasonidos y se diluyeron de nuevo 1 a 2 en metanol. Por tanto, la concentración final ascendió a 0,5 mg/ml.

15 Para la creación de una disolución madre patrón, 100 mg de extracto no decolorado (según el Ejemplo 4) se disolvieron en 100 ml de metanol, se trataron 10 min con ultrasonidos y también se diluyeron de nuevo (0,2 mg/ml).

20 De todas las extinciones medidas se restó el valor del blanco (metanol). Con ayuda de la siguiente fórmula puede calcularse la intensidad de color residual de los extractos decolorados.

$$\frac{A_{\text{Muestra}}}{A_{\text{Patrón}}} \times \frac{P_{\text{Patrón}}}{100} \times \frac{100}{P_{\text{Muestra}}} \times 100 = \% \text{ en peso / peso}$$

- 25  $A_{\text{Muestra}}$ : Extinción de la muestra (extracto decolorado)
- $A_{\text{Patrón}}$ : Extinción del patrón (extracto no decolorado)
- $P_{\text{Patrón}}$ : Peso del patrón (extracto no decolorado)
- $P_{\text{Muestra}}$ : Peso de la muestra (extracto decolorado)

30 Los valores de extinción se encontraron en  $A_{\text{Muestra}} = 0,133$  y  $A_{\text{Patrón}} = 0,116$ . De esto resulta una intensidad de color residual de la muestra medida de un extracto decolorado del 45,86%. Esto significa que la decoloración del extracto del Ejemplo 6 se encontró después de 16,5 horas de irradiación con UVB en el 54,14%.

35

40

45

50

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un extracto decolorado que comprende las siguientes etapas:

- 5 I) Proporcionar un extracto coloreado del fruto de la especie *Pandanus conoideus*,  
 II) Tratamiento del extracto coloreado mediante
- 10 a) Radiación mediante luz UV, o  
 b) Oxidación con peróxidos, o  
 c) Oxidación con oxígeno, o  
 d) Oxidación con compuestos halogenados reducibles, o  
 e) Hidrogenación con hidrógeno y catalizadores de hidrogenación, o  
 f) Oxidación biológica mediante enzimas oxidativas.
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, tratándose en el caso de los compuestos halogenados reducibles de agua clórica, cloro, bromo, yodo, HClO (ácido hipocloroso), hipocloruros, ClO<sub>2</sub>, HClO<sub>2</sub>, clorita, HClO<sub>3</sub>, cloratos, HClO<sub>4</sub>, percloratos.
- 20 3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, realizándose el procesamiento del extracto coloreado a temperaturas por debajo de 50 °C.
4. Extracto decolorado que puede obtenerse según un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3.
- 25 5. Extracto decolorado según la reivindicación 4 para uso no terapéutico como supresor del apetito y saciante y para el impedimento de un nuevo aumento de peso después de terminar la dieta.
6. Extracto decolorado según la reivindicación 4 para uso en el tratamiento de sobrepeso, obesidad o ingestión excesiva de alimentos.
- 30 7. Extracto decolorado según la reivindicación 4 para uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades inmunodermatológicas, tumores, cánceres, enfermedades reumatoideas, inflamaciones recurrentes crónicas del intestino, enfermedades degenerativas, enfermedades neurodegenerativas, inflamaciones, enfermedades gastrointestinales, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inmunológicas, enfermedades infecciosas, enfermedades oftalmológicas y otológicas.
- 35 8. Extracto decolorado según la reivindicación 4 para uso según la reivindicación 7, seleccionándose las enfermedades inmunodermatológicas, tumores, cánceres, enfermedades reumatoideas, inflamaciones recurrentes crónicas del intestino, enfermedades degenerativas, enfermedades neurodegenerativas, inflamaciones, enfermedades gastrointestinales, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inmunológicas, enfermedades infecciosas, enfermedades oftalmológicas y otológicas del grupo que comprende o está constituido por: neurodermitis, dermatitis, eccema, psoriasis, psoriasis artrítica, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos del metabolismo de la piel, piel seca, acné, queratosis actínica, leucemia mieloide aguda y crónica, leucemia linfática aguda y crónica, adenocarcinomas, melanoma corioideo, neurinoma acústico, carcinoma ampular, carcinoma anal, astrocitomas, basalioma, cáncer de páncreas, tumor de tejido conjuntivo, cáncer de vejiga, carcinoma bronquial, carcinoma bronquial de células pequeñas y de células no pequeñas, cáncer de mama, linfoma de Burkitt, cáncer de endometrio, síndrome de CUP, cáncer del intestino grueso, cáncer del intestino delgado, tumores del intestino delgado, cáncer de ovario, carcinoma de endometrio, ependimoma, tipos de cáncer epitelial, tumores de Ewing, tumores gastrointestinales, cáncer de la vesícula biliar, carcinomas de la vejiga, cáncer de útero, cáncer de cuello de útero, glioblastomas, tumores ginecológicos, tumores de garganta, nariz y oído, neoplasias hematológicas, leucemia de células pilosas, cáncer de la uretra, cáncer de piel, tumores cerebrales, metástasis cerebrales, cáncer de testículos, tumor de la hipófisis, carcinoides, sarcoma de Kaposi, cáncer de laringe, tumor de células germinales, cáncer de huesos, carcinoma colorrectal, tumores de cabeza y cuello, carcinoma de colon, craneofaringiomas, cáncer en la región de la boca y en el labio, cáncer de hígado, metástasis hepáticas, tumor del párpado, cáncer de pulmón, cáncer de los ganglios linfáticos, linfomas, cáncer de estómago, melanoma maligno, neoplasia maligna, tumor maligno del tubo gastrointestinal, carcinoma de mama, cáncer de recto, meduloblastomas, melanoma, meningiomas, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoide, cáncer de nariz, neurinoma, neuroblastoma, cáncer de riñón, carcinomas de células renales, linfomas de no Hodgkin, oligodendroglioma, carcinoma de esófago, carcinomas osteolíticos, carcinomas osteoplásticos, osteosarcoma, carcinoma de ovario, carcinoma de páncreas, cáncer de pene, plasmocitoma, carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de faringe, carcinoma de recto, retinoblastoma, cáncer vaginal, carcinoma de tiroides, enfermedad de Schneeberger, cáncer de esófago, espinalioma, linfoma de linfocitos T, timoma, carcinoma tubárico, tumores del ojo, cáncer de uretra, tumores urológicos, carcinoma urotelial, cáncer de vulva, aparición de verrugas, tumores de partes blandas, sarcoma de partes blandas, tumor de Wilms, carcinoma de cuello uterino, cáncer de lengua; artritis reumatoide, inflamación pulmonar crónica, asma, lupus, arteriosclerosis, nefritis, psoriasis, alergias, enfermedad de Crohn, isquemia, enfermedad intestinal, tuberculosis, cistitis intersticial, quemadura solar, Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, síndrome de Shy-Drager,
- 60  
65

enfermedades autoinmunes, osteoporosis, colitis ulcerosa, eccema, esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, VIH, SIDA, infecciones por el virus de la varicela-zóster, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalitis, infecciones por el virus de Epstein-Barr, dermatitis, infecciones por *Helicobacter pylori*, infecciones por el virus del herpes, gripe, meningitis, úlcera, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca congénita, hematomas, hipertensión pulmonar, miocarditis, pericarditis, flebitis, reestenosis, estenosis, trombosis, colon irritable, conjuntivitis, conjuntivitis seca, degeneración macular, acúfenos y discapacidad auditiva.

9. Composición cosmética para la aplicación no terapéutica en piel seca, trastornos del metabolismo de la piel, acné, piel dañada, fenómenos del envejecimiento, así como para suavizar la piel y para aumentar la hidratación cutánea de la piel que contiene el extracto decolorado según la reivindicación 4.

10. Composición farmacéutica que contiene el extracto decolorado según la reivindicación 4 junto con al menos un adyuvante, vehículo y/o disolvente farmacológicamente tolerable.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10 para la administración por vía oral, parenteral y especialmente para la administración tópica.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 10 o 11 que contiene además al menos una vitamina y/o al menos un principio activo antiproliferativo, antiangiogénico, antiinflamatorio, antiflogístico, citostático y/o citotóxico.

13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, seleccionándose al menos un principio activo antiinflamatorio del grupo que comprende o está constituido por: alcofenaco, aceclofenaco, sulindac, tolmetina, etodolaco, fenopreno, ácido tiaprofenico, ácido meclofenámico, meloxicam, tenoxicam, lornoxicam, nabumetona, acetaminofeno, fenacetina, etenzamida, sulpirina, ácido mefanámico, ácido flufenámico, diclofenaco sódico, loxoprofeno sódico, fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, oxaprozina, flurbiprofeno, fenbufeno, pranoprofeno, floctafenina, piroxicam, epirizol, clorhidrato de tiaramida, zaltoprofeno, mesilato de gabexato, mesilato de camostato, ulinastatina, colchicina, probenecid, sulfpirazona, benzbromarona, alopurinol, ácido salicílico, atropina, escopolamina, levorfanol, ketorolaco, tebufelona, tenidap, clofezona, oxifenbutazona, prexazona, apazona, bencidamina, bucolom, cinchopen, clonixina, ditrazol, epirizol, fenoprofeno, floctafenina, glafenina, indoprofeno, ácido niflumínico, suprofeno, bufexamac, dexametasona, hexestrol, metimazol, betametasona, triamcinolona, fluocinonida, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, fluorometolona, dipropionato de beclometasona, estriol, clobetasol, diacetato de diflorasona, propionato de halbetosal, amcinonida, desoximetasona, halcinonida, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, flurandrenolida, clocortalona, prednicarbat, dipropionato de aclometasona o desonida.

14. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, seleccionándose el al menos un principio activo antiproliferativo, antiangiogénico, antiflogístico, citostático y/o citotóxico del grupo que comprende o está constituido por: cloretamina, ciclofosfamida, trofosfamida, ifosfamida, melfalan, clorambucilo, busulfano, tiotepa, carmustina, lomustina, dacarbazina, procarbazona, temozolomida, treosulfano, estramustina, nimustina, daunorubicina, doxorubicina, adriamicina, dactinomicina, mitomicina C, bleomicina, epirubicina, idarubicina, dactinomicina, mitoxantrona, mitomicina C, plicamicina, amsacrina, actinomicina D, metotrexato, 5-fluorouracilo, 6-tioguanina, 6-mercaptopurina, fludarabina, cladribina, pentostatina, gemcitabina, citarabina, azatioprina, raltitrexed, capecitabina, citosina arabinósido, tioguanina, mercaptopurina, vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido, tenipósido, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, alcaloides de la vinca, venorelbina, etopósido, tenipósido, camptotecina, irinotecan, paclitaxel, docetaxel, hidroxycarbamida, imatinib, miltefosina, amsacrina, topotecan, bexaroteno, tretinoína, asparaginasa, trastuzumab, alemtuzumab, rituximab, glucocorticoides, prednisona, prednisolona, dexametasona, estrógenos, fosfestrol, estramustina, LHRH, buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina, flutamida, acetato de ciproterona, tamoxifeno, toremifeno, aminoglutetimida, formestano, exemestano, letrozol, anastrozol, interleucina-2, interferón- $\alpha$ , eritropoyetina, G-CSF, rituximab, efitinib, ibritumomab, levamisol, indometacina, diclofenaco, ketoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, nabumetona, inhibidores de la Cox-2, mesalazina, sulfasalazina, olsalazina, infliximab y retinoide.