

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 054**

21 Número de solicitud: 201630812

51 Int. Cl.:

A61K 36/185 (2006.01)

A61K 8/97 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

14.06.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

12.07.2016

Fecha de concesión:

27.04.2017

45 Fecha de publicación de la concesión:

08.05.2017

73 Titular/es:

CARPOBROTUS EDULIS COSMÉTICOS, S.L.
(100.0%)

AVDA. PAÍS VALENCIA Nº 27 - 1º
46970 ALAQUAS (Valencia) ES

72 Inventor/es:

ALMUDEVER FOLCH, Patricia;
VILLALVA AGUSTÍN, Juan José y
SORIANO PÉREZ, David

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

54 Título: **USO DE UN DERIVADO O UN EXTRACTO DE PLANTAS DEL GÉNERO CARPOBROTUS PARA PREPARAR UNA COMPOSICIÓN VASOCONSTRICTORA**

57 Resumen:

Uso de un derivado o un extracto de plantas del género *Carpobrotus* para preparar una composición vasoconstrictora.

Uso de al menos una planta del género *Carpobrotus* para preparar una composición vasoconstrictora para el tratamiento y/o prevención de enfermedades o síntomas relacionados con la dilatación de los tejidos vasculares.

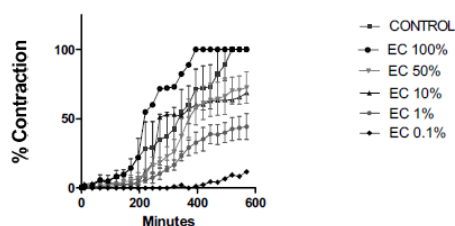


Fig. 2

ES 2 577 054 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

**USO DE UN DERIVADO O UN EXTRACTO DE PLANTAS DEL GÉNERO
CARPOBROTUS PARA PREPARAR UNA COMPOSICIÓN VASOCONSTRICTORA**

DESCRIPCIÓN

5

Campo de la técnica

10 La presente invención pertenece al campo del tratamiento y/o prevención de enfermedades y /o síntomas relacionados con la dilatación de tejidos vasculares. En particular, se refiere a una composición que comprende derivados o extractos de al menos una planta del género Carpobrotus y su uso para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades o síntomas relacionados con la dilatación los tejidos vasculares.

15

Estado de la técnica anterior a la invención

20 El fenómeno de vasodilatación se define como el proceso de dilatación de los vasos sanguíneos mediante la relajación de los músculos lisos de los vasos, provocando el aumento de diámetro de un vaso sanguíneo ya sea una arteria o vena. Esto da lugar a un mayor volumen de sangre dentro del vaso pero una menor presión interna. Este fenómeno de ensanchamiento que se produce tanto en venas como en arterias tiene como objetivo lograr que la sangre siga su tránsito con mayor fluidez.

25 Son muy diversas las causas que provocan este fenómeno en el sistema circulatorio dando lugar a distintos cuadros clínicos o afecciones cuyo tratamiento ha sido objeto de estudio en muchos campos de la Medicina y la Farmacia.

30 Estas afecciones se pueden englobar dentro del campo de enfermedades en el aparato digestivo, respiratorio, dermatológico, etc., por lo que en muchas ocasiones es muy complicado encontrar un tratamiento que se adecúe a la afección, tratando el dolor asociado y mejorando el estado general del paciente de una forma efectiva.

35 Un caso particular de este tipo de afecciones relacionadas con el aparato digestivo pero cuya causa está en el sistema circulatorio son las hemorroides.

La enfermedad hemorroidal o más comúnmente conocida como hemorroides, son venas inflamadas en el ano o la parte inferior del recto. Se crean por la inflamación de los tejidos en los cuerpos cavernosos anales. Esto sucede fundamentalmente en situaciones en las que esta zona es sometida a una presión constante, por ejemplo, cuando un sujeto sufre estreñimiento (provocado por diversas causas), o cuando es necesario ejercer mucha fuerza al defecar. Esta presión provoca que las venas y los tejidos anales se inflamen.

Actualmente, los tratamientos que se aplican habitualmente para este tipo de patología varían en función del grado de gravedad de la enfermedad hemorroidal. Además de la ingesta de una dieta rica en fibra, es muy común el uso local de pomadas o supositorios que se combinan con antiinflamatorios, calmantes y corticoides.

Los tratamientos basados en corticoides pueden provocar muchos riesgos a causa de un uso excesivo, ya sea bien por su uso durante tiempo prolongado o bien por emplear una dosis superior a la indicada, el cual da lugar a una serie de efectos secundarios locales ó sistémicos no deseados:

- Efectos secundarios locales: El uso excesivo de corticoides puede dar lugar a atrofia epidérmica, prominencia vascular o estrías. Las estrías, que corresponden más bien a un daño dérmico, consisten en una afección de la estructura del colágeno y fibras elásticas. Esta afección está asociada con frecuencia al uso excesivo de corticoides en zonas de oclusión anatómicas tales como la zona inguinal y axilar. A estos efectos secundarios hay que sumar además la alta incidencia de infección local (bacteriana y micótica) que puede provocar el uso prolongado de corticoides ultra potentes.
- Efectos secundarios sistémicos: El uso prolongado de corticoides, siendo un periodo mínimo de dos semanas o el uso de de corticoides ultrapotentes (Clase I) puede llegar provocar la supresión suprarrenal. Es por eso que si bien, la eficacia de los preparados de esta clase es indiscutible, sus complicaciones pueden ser comparables a los efectos de la administración sistémica de esteroides.

Además, en la mayor parte de los casos en el que la crisis persiste, se necesita recurrir a técnicas quirúrgicas, cuyos efectos traumáticos provocan un gran dolor en los pacientes que se tienen que someter a estos procesos.

Otro tipo de patologías cuyo cuadro clínico está relacionado con procesos de vasodilatación son:

- 5 • La congestión nasal, que es la sensación de dificultad al paso aéreo a través de las fosas nasales. Dicha congestión está provocada, fundamentalmente, por la vasodilatación de los vasos sanguíneos de la mucosa nasal.
- 10 • Las varices o telangiectasia, que se producen cuando el retorno venoso de las venas superficiales de las extremidades inferiores es más lenta. Este fenómeno provoca que haya un aumento de la cantidad de sangre en las extremidades inferiores, dando lugar a una vasodilatación que en algunos casos puede llegar a ser de carácter crónico. En estos casos, estas venas se marcan en la superficie exterior de la piel, dando lugar a una imagen antiestética, más conocida como varices o arañas vasculares.
- 15 • Quemaduras de primer grado o tipo A, que son quemaduras de tipo superficial que sólo afectan a la epidermis, como por ejemplo, una quemadura solar. En los primeros estadios se produce vasoconstricción por liberación histamínica y después, una vasodilatación que causa una congestión vascular del plexo capilar superficial que llevará al eritema y la retracción de las fibras colágenas. Esta retracción hará finalmente que la piel se arrugue.

20

Por lo tanto, teniendo en cuenta los efectos secundarios que se derivan de los tratamientos actualmente conocidos para tratar enfermedades, afecciones o patologías cuyo origen se basa en la dilatación de los tejidos vasculares, sería deseable disponer de una composición de carácter natural, más segura y que carezca de los efectos secundarios descritos anteriormente para su uso en el tratamiento de este tipo de patologías.

25

Con el fin de poder encontrar un tratamiento natural y efectivo contra las afecciones que están relacionadas con el fenómeno de vasodilatación de carácter patológico, la presente invención tiene, por tanto, por objeto una composición obtenida a partir de plantas del género *Carpobrotus*, que es un género interesante desde el punto de vista medicinal.

30

Desde su descubrimiento, dicho género ha sido investigado con distintos fines medicinales. *Carpobrotus mellei*, planta nativa de la región del Cabo, en Sudáfrica, fue estudiada por su potencial antimicrobiano debido a que la población nativa la utilizaba para tratar diferentes dolencias, como dolor de garganta, dolor de muelas o infecciones bucales. (Wisura y Glen, 1993)

35

Por otro lado, diversos estudios han comprobado que los extractos obtenidos a partir de *Carpobrotus edulis* presentan una fuerte actividad antibacteriana (Martins A, Vasas A, Viveiros M, Molnár J, Hohmann J, Amaral L. Antibacterial properties of compounds isolated from *Carpobrotus edulis*. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 May; 37(5):438-44). Mediante el método de fingerprint se han identificado inicialmente compuestos flavonoides como rutina, neohesperidina y ácido ferúlico. Además, otros trabajos de investigación desarrollados en este campo muestran que los extractos obtenidos de dicha especie poseen un efecto innumomodulador sobre células cancerígenas, (Martins A, Vasas A, Schelz Z, Viveiros M, Molnár J, Hohmann J, Amaral L. Constituents of *Carpobrotus edulis* Inhibit P-Glycoprotein of MDR1-transfected Mouse Lymphoma Cells. 2010. *ANTICANCER RESEARCH* 30: 829-836) demostrando su potencial para ser utilizado en el futuro en tratamientos quimioterápicos. Sin embargo, hasta la fecha no se ha descrito ni probado la actividad vasoconstrictora de la *Carpobrotus edulis*.

Para ello, la presente solicitud proporciona distintas alternativas para utilizar la planta del género *Carpobrotus*, en particular, para fabricar un medicamento para tratar y prevenir enfermedades asociadas con la dilatación de los tejidos vasculares.

Descripción de la invención

El objeto principal de la presente invención es por tanto el uso de al menos una planta del género *Carpobrotus* para preparar un medicamento destinado al tratamiento y/o prevención de al menos una enfermedad o síntoma relacionado con la dilatación de tejidos vasculares.

Dentro del ámbito de la presente invención, se entiende por “enfermedad” la alteración más grave de la salud. Las alteraciones menos graves de la salud se denominan “afecciones” y se entiende a su vez por “síntoma”, la manifestación o signo de una enfermedad.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a la obtención de una composición vasoconstrictora a partir del extracto o derivado de plantas del género *Carpobrotus* y su uso para disminuir la distensión de los vasos sanguíneos, pudiendo aplicarse en todas aquellas disfunciones que llevan asociadas un cuadro clínico con vasodilatación y/o distensión de los tejidos sanguíneos.

Adicionalmente, la presente solicitud de patente se refiere a la fabricación de una composición para su aplicación en distintas partes del cuerpo de un individuo para el tratamiento de enfermedades o síntomas que son provocados por la vasodilatación de tejidos vasculares como pueden ser:

- 5 • En el sistema digestivo, donde la vasodilatación de tejidos sanguíneos puede dar lugar a hemorroides, úlceras bucales, intestinales, etc.
- En el sistema respiratorio, donde la vasodilatación puede provocar la congestión nasal, pulmonar, etc.
- 10 • En el sistema circulatorio superficial del tejido epitelial, como por ejemplo, telangiectasia, varices, arañas vasculares, venas dilatadas en bolsas oculares, etc.

De igual manera, la composición vasoconstrictora objeto de la presente invención también puede aplicarse en los siguientes cuadros clínicos:

- 15 • En procesos traumáticos, como por ejemplo en cuadros de vasodilatación de tejidos vasculares por un traumatismo mecánicos, quemaduras, etc.
- En procesos de vasodilatación provocada por el uso de anestésicos.

Así mismo, el objeto de la presente invención es también el uso de un derivado o un extracto de al menos una planta del género *Carpobrotus* para preparar una composición vasoconstrictora que se puede emplear para fabricar un producto de higiene personal, cosmético o alimentario.

Se entiende por “higiene personal” en el ámbito de la presente invención, todas las acciones que se realizan para el cuidado del individuo y por “productos cosméticos”, se entienden los productos que se utilizan para belleza del cuerpo. Finalmente, se entiende por “producto alimentario”, dentro del campo de la presente invención, un producto que comprende una sustancia o conjunto de sustancias con principios nutritivos de fácil digestión que los seres vivos comen o beben. En el ámbito de la presente invención, los productos cosméticos se aplican en aquellas afecciones que se relacionan con un aspecto estético del individuo.

30 En todos los casos indicados anteriormente, la presente invención se basa en el efecto vasoconstrictor del derivado o extracto de plantas del género *Carpobrotus* que el inventor ha podido demostrar gracias a una serie de pruebas tanto in vitro, sobre tejido de esfínter anal humanos, como in vivo, tal y como se describen en la presente solicitud.

35

La composición vasoconstrictora de la presente invención, ya sea medicamento o producto de higiene personal, cosmético o alimentario comprende comprendido entre el 1% al 99% en peso con respecto al peso total del producto final de un derivado o extracto de la planta del género *Carpobrotus*.

5

En una realización preferida de la invención, la composición vasoconstrictora comprende un derivado o extracto de planta del género *Carpobrotus*, y se obtiene por un proceso seleccionado del grupo que consiste en: licuado, prensado en frío o con temperatura, maceración, destilado, liofilizado, secado y triturado. En la presente invención, se entiende por derivado el producto obtenido a partir de al menos una planta del género *Carpobrotus* preferiblemente obtenido a partir de proceso de liofilizado, secado o triturado.

10

En una realización preferida de la presente invención, el prensado en frío se lleva a cabo en un rango de temperatura de 0° C a 50 °C, y el prensado en caliente se lleva a cabo en un rango de temperatura de 51° C a 110 °C.

15

En una realización, la planta del género *Carpobrotus* se puede aplicar de forma directa, es decir, sin necesidad de mezclarla con excipientes para el tratamiento y/o prevención de afecciones relacionadas con la dilatación de los tejidos vasculares.

20

En otra realización preferida, la composición vasoconstrictora se puede presentar, según el procedimiento que se haya empleado para su obtención, en forma de polvo, aceite corporal, cataplasma, champú, colirio, comprimido, crema, disolución, emulsión, espuma, gel, infusión, inyectable, jarabe, producto liofilizado, loción, parche, supositorio, tónico, ungüento, etc. Más preferentemente, la composición vasoconstrictora se puede presentar en forma de disolución acuosa, etélica u oleosa.

25

Más preferentemente, dependiendo de la enfermedad, afección o síntoma que se desea tratar con la composición la invención, dicha composición se puede aplicar con la ayuda de un vaporizador.

30

En una realización preferida, la composición que se describe en este documento consigue reducir los síntomas y el periodo de crisis hemorroidal. De este modo se mejora sustancialmente la calidad de vida de los pacientes, llegando a disminuir los periodos de baja laboral, así como los costes de tratamiento en comparación con los costes asociados al uso de corticoides, antiinflamatorios, o intervenciones quirúrgicas.

35

Con el fin de tratar crisis hemorroidales, el uso de la composición de la invención puede aplicarse de forma tópica cada 12 horas, mejorando considerablemente el cuadro clínico entre las primeras 12 y 36 horas, y un periodo de reabsorción de los vasos dilatados entre 3 y 5 días, plazos que no se consiguen con otros métodos actuales.

En una realización particular de la presente invención, la composición vasoconstrictora se puede obtener en forma de crema a partir del tallo y las hojas de plantas del género *Carpobrotus*. Este proceso de obtención puede comprender secar el tallo y las hojas de al menos una planta de *Carpobrotus* a una temperatura que oscila entre los 0°C y 60°C, durante un periodo de 24 a 60 horas para obtener un derivado de *Carpobrotus*, en particular, un producto seco de *Carpobrotus*. Seguidamente, se tritura el producto seco de *Carpobrotus* obtenido en la etapa anterior hasta obtener un polvo del mismo. Dicho polvo, se mezcla con vaselina filante en una proporción que oscila entre 70:30 y 30:70, a una temperatura no menor de 35°C. Posteriormente, se calienta la mezcla obtenida en la etapa anterior a una temperatura no menor de 95°C, manteniendo la ebullición durante un tiempo no menor a 10 minutos. Finalmente, una vez finalizado el calentamiento de la mezcla, se decanta y tamiza dos veces dicha mezcla a una temperatura que oscila entre 40°C y 70°C, obteniéndose la composición vasoconstrictora.

La crema obtenida tal como se ha descrito anteriormente, puede aplicarse en las zonas afectadas, preferiblemente, cada 12 horas, dando lugar a un descenso del dolor y disminución de la dilatación venosa entre las 12 y 36 horas desde la primera aplicación, con reabsorción de los vasos dilatados entre 3 y 5 días posteriores a la primera aplicación.

Con esta invención, al utilizar las propiedades vasoconstrictoras del *Carpobrotus* para el tratamiento y/o prevención de hemorroides, se evitan los efectos traumáticos de las intervenciones quirúrgicas y los efectos secundarios provocados por las terapias basadas en el uso de corticoides.

En otra realización particular de la presente invención, la composición vasoconstrictora se puede obtener en forma de aceite corporal mezclando el extracto o derivado con aceites farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, la composición vasoconstrictora descrita en el documento comprende entre 10% y 70% de polvo seco de *Carpobrotus* y entre 30% y 90% de al menos un aceite farmacológicamente aceptable.

Este proceso de obtención puede comprender secar el tallo y las hojas de al menos una planta del género *Carpobrotus* a una temperatura que oscila entre los 0°C y 60°C, durante un periodo de 24 a 60 horas para obtener un derivado de *Carpobrotus*, en particular, un producto seco de *Carpobrotus*. Seguidamente, se tritura el producto seco de *Carpobrotus* obtenido en la etapa anterior hasta obtener un polvo del mismo. Dicho polvo, se mezcla, preferiblemente, con aceite de coco en una relación que oscila desde 30-70:70-30 a una temperatura no menor de 35°C. Posteriormente, se calienta la mezcla obtenida en la etapa anterior a una temperatura no menor de 95°C, manteniendo la ebullición durante un tiempo no menor a 10 minutos. Finalmente, una vez finalizado el calentamiento de la mezcla, se decanta y tamiza dos veces dicha mezcla a una temperatura que oscila entre 40°C y 70°C, obteniéndose la composición vasoconstrictora.

El aceite obtenido tal y como se ha descrito anteriormente, puede aplicarse en las zonas afectadas, preferiblemente, en intervalos de 12 horas, dando lugar a una reducción en los capilares afectados de un 60%, manteniendo un tratamiento de 2 semanas, y una decoloración del 80% a los 30 días desde su primera aplicación.

En otra realización particular de la presente invención, la composición vasoconstrictora se puede obtener en forma de aceite corporal. Este proceso de obtención puede comprender secar el tallo y las hojas de *Carpobrotus* a una temperatura que oscila entre los 0 y 60°C, durante un periodo de 24 a 60 horas para obtener un producto seco de *Carpobrotus*. Seguidamente, se tritura el producto seco de *Carpobrotus* obtenido en la etapa anterior hasta obtener un polvo del mismo. Dicho polvo, se puede mezclar, preferiblemente, en una proporción del 50% con un 25 % aceite de oliva y un 25% manteca de carité con respecto al peso total del producto final, y a una temperatura no menor de 35°C. Posteriormente, se calienta la mezcla obtenida en la etapa anterior a una temperatura no menor de 95°C, manteniendo la ebullición durante un tiempo no menor a 10 minutos. Finalmente, una vez finalizado el calentamiento de la mezcla, se decanta y tamiza dos veces dicha mezcla a una temperatura que oscila entre 40°C y 70°C, obteniéndose la composición vasoconstrictora.

El aceite corporal obtenido tal y como se ha descrito anteriormente, puede aplicarse en las zonas afectadas por quemaduras provocadas por exposición solar, se aplica preferiblemente en intervalos de 12 horas, dando lugar a una reducción del enrojecimiento de la piel y disminución del dolor por contacto dichas zonas afectadas.

La composición vasoconstrictora que comprende la planta del género *Carpobrotus*, en particular, la descrita en la presente solicitud, se puede utilizar en el tratamiento de quemaduras de primer y segundo grado, produciéndose una descongestión de la zona afectada y desaparición del dolor en un periodo inferior a 30 minutos. Dicha quemadura se puede cubrir con apósitos transpirables durante al menos 5 días aplicando cada 12 horas el aceite, y se observa una cicatrización estable con desaparición del dolor.

En otra realización particular, la presente invención también puede obtenerse en forma de suero para el tratamiento de la descongestión nasal. En este caso, se puede mezclar en una proporción de un 80% de destilado de extracto de planta del género *Carpobrotus*, obtenido a su vez de un licuado de dicha planta, con un 20 % de suero fisiológico. El suero obtenido tal y como se ha descrito anteriormente, puede aplicarse preferiblemente con la ayuda de un nebulizador cada 6 horas, a dando lugar a unos resultados sorprendentes. En concreto, se puede obtener un efecto descongestionante pasados los primeros 3 a 4 minutos.

Breve descripción de las Figuras

Figura 1: Se representan fotografías que muestran una cámara de perfusión RC-29 y una válvula FR-50 (izquierda), y un sistema de perfusión multi – válvula VC-66CS (derecha).

Figura 2: Se representa la capacidad de contracción arterial en tejido EAI humano (n=3) tras la incubación con diferentes dosis de extracto de *Carpobrotus* (EC). El porcentaje de contracción se calculó considerando el área de la luz arterial basal como 0% y el área tras la contracción por Histamina 10mM como 100%.

EJEMPLOS

Con objeto de contribuir a una mejor comprensión de la invención, y de acuerdo con una realización práctica de la misma, se acompaña como parte integrante de esta descripción una serie de ejemplos donde, con carácter ilustrativo y nunca limitativo de la invención. En el ejemplo 1 se compara el resultado obtenido al aplicar sobre muestras de tejido vascular obtenidos a partir de pacientes intervenidos de hemorroides una composición a base de extracto de plantas del género *Carpobrotus*. En el ejemplo 2 se aplica una composición a base de extracto de plantas de *Carpobrotus* en forma de pomada para el tratamiento de hemorroides. En el ejemplo 3, se aplica una composición a base de extracto de plantas de *Carpobrotus* en forma de suero para el tratamiento de congestión nasal. En el ejemplo 4 se

aplica una composición a base de extracto de plantas de *Carpobrotus* en forma de aceite corporal para el tratamiento de telangiectasias. Finalmente en el ejemplo 5 se aplica una composición a base de extracto de plantas de *Carpobrotus* en forma de aceite corporal para el tratamiento de quemaduras.

5

En todos los ejemplos descritos a continuación, el inventor ha podido probar en un máximo de 5 voluntarios el efecto vasoconstrictor de la composición objeto de la invención.

Ejemplo 1. Estudio in vitro de la actividad vasoconstrictora del extracto de *Carpobrotus*, en muestras tisulares de esfínter anal interno (EAI) de tres pacientes intervenidos de extirpación quirúrgica de hemorroides.

10

Se preparó una composición rica en extracto de *Carpobrotus* a partir de hojas frescas recolectadas de un jardín privado (Club Deportivo Monte Real, Torrent). Las hojas se cortaron y se machacaron de forma manual con la ayuda de un mortero.

15

Para el ensayo se utilizó una muestra de esfínter anal interno (EAI) de tres pacientes (varones de 52, 56, 61 años de edad), intervenidos por extirpación quirúrgica de hemorroides de grado IV. La muestra se preparó en las dos horas siguientes a la extracción, eliminando los restos de sangre, incluyendo el tejido en gelatina al 20% y realizando cortes individuales de 200µm de espesor utilizando el vibratom (Leica VT1000 S). Los cortes se mantuvieron atemperados a 37°C en un incubador con 5% de CO₂, tras lo que se inspeccionaron al microscopio de fluorescencia invertido Nikon Eclipse TE200 (Nikon, Tokyo, Japón). De entre todos los cortes, se seleccionaron aquellos que presentaban vasos, con la luz visible y con la pared vascular y las fibras musculares en buen estado. Estos cortes seleccionados se lavaron con 1 ml de tampón fosfato a 37°C durante 30 minutos y se mantuvieron en incubador con 5% de CO₂.

20

25

Los cortes se posicionaron en una cámara de perfusión específica para cortes de tejido (Ref. RC-29; Harvard apparatus) (Figura 1) que contenía 1 ml del medio de ensayo (tampón de incubación RPMI 1640 con 20 mM HEPES, pH 7,4). Para mantener posicionado el tejido durante el procedimiento, se le aplicó una pieza de platino en forma de "U" con filamentos de nylon de 50 µm de diámetro. De este modo, el corte de tejido podía ser perfundido con un sistema de perfusión multi-válvula (Ref. VC-66CS; Harvard apparatus) y controlado con una válvula (Ref. FR-50; Harvard apparatus) que proporcionaba un flujo de 0,5 ml/min para la

30

35

entrada de las diferentes concentraciones de extracto empleadas (Figura 1). Todos los experimentos se realizaron a 37°C.

5 La cámara de perfusión se situó bajo el objetivo 40x del microscopio de fluorescencia invertido Nikon Eclipse TE200, con una cámara de video CCD (CoolSNAP HQ2; Photometrics) adaptada y conectada al software MetaFluor (Molecular Devices, EEUU) para el análisis de imagen.

10 Tras un período aproximado de 5 minutos para estabilizar el tono vascular en el sistema de perfusión con el medio de ensayo, se comprobó la capacidad de respuesta del tejido con histamina (0,1mM). Las preparaciones que no respondieron a histamina, fueron descartadas (10%). Tras lavar la histamina, las preparaciones fueron reequilibradas durante 30 min, antes de aplicar el compuesto en estudio.

15 Se realizó una curva dosis-respuesta por cada sujeto estudiado. Las concentraciones empleadas fueron del extracto de carpobrotus edulis 0,1%, 1%, 10%, 50%, 100%. Las diluciones del extracto se realizaron en PBS (phosphate buffer saline) a pH 7,4. (Fig. 2).

20 Los estudios llevados a cabo demostraron el efecto contráctil del extracto de Carpobrotus en el esfínter anal, lo que se traduce en una contracción de los vasos circundantes y una mejora del retorno venoso de la zona.

Ejemplo 2. Uso de tallos y hojas del género Carpobrotus para fabricar una pomada para el tratamiento de hemorroides.

25 Para el preparado de la pomada con actividad vasoconstrictora a partir del extracto de Carpobrotus se tomó el producto en fresco y se mantuvo en secado 48 horas a 50°C. Seguidamente, se trituro y mezcló con vaselina filante proporción 70:30, a 38 ° C durante 10 horas. Posteriormente, se procedió a elevar temperatura hasta los 95°C manteniendo la ebullición 10 minutos. Una vez que la temperatura de la mezcla resultante del paso anterior descendió hasta los 65°C, se realizaron dos decantados y tamizados, para la obtención de la pomada sin restos de planta.

35 Se realizaron aplicaciones del producto resultante en las zonas afectadas por hemorroides, cada 12 horas. Se detectó una disminución del dolor y se observó una disminución de la

dilatación venosa entre las 12 y 36 horas, con reabsorción de los vasos dilatados entre 3 y 5 días posteriores a la primera aplicación.

5 Los efectos beneficiosos que se observan en el paciente que se trata con esta pomada con un cuadro clínico de crisis hemorroidal destacan sobre todos los productos comercializados actualmente, con una mejoría que permite realizar prácticamente una actividad normal.

Ejemplo 3. Uso de un licuado obtenido a partir de una planta de Carpobrotus para fabricar un suero y su uso mediante nebulizador para el tratamiento de la congestión nasal.

10

Para preparar un suero con actividad vasoconstrictora y descongestionante nasal a partir del extracto de Carpobrotus, se utilizó un 80% de un licuado de Carpobrotus y un 20% de suero fisiológico. Una vez obtenido el producto final, y utilizando un nebulizador nasal, se aplicó dicho producto en 5 voluntarios que sufrían congestión nasal cada 6 horas, consiguiendo un efecto descongestionante, desde la primera aplicación pasados los primeros 3 a 4 minutos. Además, se pudo comprobar que la supresión del tratamiento no producía una nueva aparición de la congestión.

15

Ejemplo 4. Uso de tallos y hojas del género Carpobrotus para fabricar un aceite corporal para el tratamiento de teleangiectasias o arañas vasculares.

20

Para el preparado de un aceite corporal con actividad vasoconstrictora a partir del extracto de Carpobrotus, se tomó el producto en fresco y se mantuvo en secado 48 horas a 45°C. Seguidamente, se trituró y mezcló con aceite de coco proporción 70/30, a 38°C durante 10 horas. Posteriormente, se procedió a elevar temperatura hasta los 100°C manteniendo la ebullición 10 minutos. Una vez que la temperatura de la mezcla resultante del paso anterior descendió hasta los 65°C, se realizaron dos decantados y tamizados, para la obtención del aceite corporal final sin restos de planta.

25

30 Con la aplicación del producto resultante con intervalos de 12 horas en zonas afectadas por teleangiectasias o arañas vasculares, se observó una reducción en los capilares afectados de un 60% manteniendo un tratamiento de 2 semanas, y una decoloración del 80% en 30 días de aplicación.

Ejemplo 5. Uso de tallos y hojas del género Carpobrotus para fabricar un aceite corporal para el tratamiento de quemaduras.

5 Para el preparado de un aceite corporal con actividad vasoconstrictora a partir del extracto de Carpobrotus se tomó el producto en fresco y se mantuvo en secado 48 horas a 45°C. Tras triturarlo se preparó una mezcla en peso de proporción 50% carpobrotus, 25% de aceite de oliva y 25 % de manteca de carité, a 38°C durante 10 horas. Posteriormente, se procedió a elevar temperatura hasta los 100°C manteniendo la ebullición 10 minutos. Una vez que la temperatura de la mezcla resultante del paso anterior descendió hasta los 65°C,
10 se realizaron dos decantados y tamizados, para la obtención del aceite corporal sin restos de planta.

El producto resultante se aplicó sobre quemaduras por exposición solar reduciendo el enrojecimiento de la piel y con disminución del dolor al contacto de las zonas afectadas.

15 También se ha llevado a cabo la aplicación de la composición en quemaduras de primer y segundo grado, consiguiendo una vasoconstricción de los capilares. En particular, se logró descongestionar la zona afectada y eliminar del dolor en un periodo inferior a 30 minutos. Se cubrió la quemadura con apósitos transpirables durante 5 días aplicando cada 12 horas el
20 aceite, y se observó una cicatrización estable con desaparición del dolor.

Ejemplo 6. Uso de al menos una planta del género Carpobrotus para fabricar pomada con actividad vasoconstrictora para el tratamiento de quemaduras de primer y segundo grado.

25 Para prepara una pomada con actividad vasoconstrictora a partir del extracto de Carpobrotus se tomó el producto en fresco y se procedió a triturarlo en frio, con una temperatura inferior a 50°C. Tras triturarlo se preparó una mezcla en peso de proporción 20% de extracto carpobrotus y 80% de vaselina filante. Tras un macerado de 60 minutos a 50°C, se procedió a elevar temperatura hasta los 100°C manteniendo la ebullición 10
30 minutos. Una vez que la temperatura de la mezcla resultante del paso anterior descendió hasta los 65°C, se realizaron dos decantados y tamizados, para la obtención de la pomada sin restos de planta.

El producto resultante se aplicó sobre quemaduras de primer y segundo grado,
35 consiguiendo una vasoconstricción de los capilares. En particular, se logró descongestionar la zona afectada y eliminar del dolor en un periodo inferior a 30 minutos. Se cubrió la

quemadura con apósitos transpirables durante 5 días aplicando cada 12 horas el aceite, y se observó una cicatrización estable con desaparición del dolor.

REIVINDICACIONES

1.- Uso de al menos una planta del género *Carpobrotus*, para preparar un medicamento destinado al tratamiento y/o prevención de al menos una enfermedad o síntoma relacionado con la dilatación de tejidos vasculares.

2.- Uso de al menos una planta del género *Carpobrotus* de acuerdo con la reivindicación 1, donde la enfermedad, afección o síntoma se selecciona del grupo que consiste en procesos de vasodilatación en el aparato digestivo, procesos de vasodilatación en el aparato respiratorio, procesos de vasodilatación en el sistema circulatorio superficial del tejido epitelial.

3.- Uso de al menos una planta del género *Carpobrotus* de acuerdo con la reivindicación 2, donde la enfermedad, afección o síntoma se selecciona del grupo que consiste en hemorroides, varices, procesos de congestión nasal, venas superficiales dilatadas, dilataciones venosas por procesos traumáticos, dilataciones venosas por quemaduras, dilataciones venosas por analgésicos y procesos de vasodilatación en el cuero cabelludo.

4.- Uso de al menos una planta del género *Carpobrotus* de acuerdo con la reivindicación 3, donde la enfermedad es hemorroidal, y el medicamento se administra de forma tópica cada 12 horas, y durante un periodo comprendido de 1 a 6 días.

5.- Uso de al menos una planta del género *Carpobrotus* de acuerdo con la reivindicación 3, donde la enfermedad es varicosa, y el medicamento se administra de forma tópica cada 12 horas, y durante un periodo no menor de 15 días.

6.- Uso de al menos una planta del género *Carpobrotus* de acuerdo con la reivindicación 3, donde la dilatación de tejidos vasculares es por quemaduras, el medicamento se administra de forma tópica cada 12 horas, y durante un periodo no menor de 5 días.

7.- Uso de al menos una planta del género *Carpobrotus* para la fabricación de al menos un producto de higiene personal, cosmético o alimentario.

8.- Uso de al menos una planta del género *Carpobrotus* de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el medicamento o producto de higiene personal, cosmética

o alimentaria comprende entre el 1% y el 99% en peso con respecto al peso total de un derivado o extracto de la planta del género *Carpobrotus*.

5 9.- Uso de al menos una planta del género *Carpobrotus* de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el derivado o extracto de al menos una planta del género *Carpobrotus* es obtenido por un proceso de licuado, prensado, maceración, destilado, liofilizado, secado, triturado).

10 10.- Uso de al menos una planta del género *Carpobrotus* de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el medicamento o producto de higiene personal, cosmético o alimentario se presenta en forma de polvo, aceite corporal, cataplasma, champú, colirio, comprimido, crema, dilución, emulsión, espuma, gel, infusión, inyectable, jarabe, producto liofilizado, loción, parche, supositorio, tónico o ungüento.

15 11- Composición vasoconstrictora que comprende un derivado o extracto de al menos una planta del género *Carpobrotus* para tratar y/o prevenir al menos una enfermedad o síntoma relacionado con la dilatación de tejidos vasculares.

20 12.- Composición vasoconstrictora de acuerdo con la reivindicación 11, donde la composición se presenta en forma de polvo, aceite corporal, cataplasma, champú, colirio, comprimido, crema, dilución, emulsión, espuma, gel, infusión, inyectable, jarabe, producto liofilizado, loción, parche, supositorio, tónico o ungüento.

25 13.- Proceso de obtención de la composición vasoconstrictora de acuerdo con las reivindicaciones 11 y 12, donde la composición es una crema y se obtiene por un proceso que comprende:

i-secar el tallo y las hojas de *Carpobrotus* a una temperatura entre 0°C y 60°C, durante un periodo de 24 a 60 horas para obtener un producto seco de *Carpobrotus*;

30 ii-triturar el producto de *Carpobrotus* obtenido en la etapa anterior para obtener un polvo del mismo;

iii-mezclar el polvo obtenido en la etapa anterior con vaselina filante a una temperatura no menor de 35°C;

iv-calentar la mezcla obtenida en la etapa anterior a una temperatura no menor de 95°C; y

v-decantar y tamizar dicha mezcla a una temperatura entre 40°C y 70°C.

35

14.- Proceso de obtención de la composición vasoconstrictora de acuerdo con la reivindicación 13, donde la mezcla de polvo con vaselina de la etapa iii del proceso se lleva a cabo en una relación entre 30-70:70-30.

5 15.- Proceso de obtención de la composición vasoconstrictora de acuerdo con las reivindicaciones 11 y 12, donde la composición es un aceite corporal y se obtiene, por un proceso que comprende:

i-secar el tallo y las hojas de *Carpobrotus* a una temperatura entre 0°C y 60°C, durante un periodo de 24 a 60 horas para obtener un producto seco de *Carpobrotus*;

10 ii-triturar el producto obtenido en el paso anterior de *Carpobrotus* obtenido en la etapa anterior para obtener un polvo del mismo;

iii-mezclar dicho polvo obtenido en la etapa anterior con aceite farmacéuticamente aceptable a una temperatura no menor de 35°C;

iv-calentar la mezcla obtenida en la etapa anterior a una temperatura no menor de 95°C; y

15 v-decantar y tamizar dicha mezcla a una temperatura entre 40°C y 70°C.

16- Proceso de obtención de la composición vasoconstrictora de acuerdo con la reivindicación 15, donde el aceite farmacéuticamente aceptable es aceite de coco o una combinación de aceite de oliva y manteca de carité.

20

17- Proceso de obtención de la composición vasoconstrictora de acuerdo con la reivindicación 15, donde la mezcla de aceite farmacéuticamente aceptable y polvo de la etapa iii del proceso comprende entre 10% y 70% de polvo seco de *Carpobrotus* y entre 30% y 90% de al menos un aceite farmacológicamente aceptable.

25

18.- Proceso de obtención de la composición vasoconstrictora de acuerdo con la reivindicación 17, donde la mezcla del producto seco de *Carpobrotus*, aceite de oliva y manteca de carité de la etapa iii del proceso comprende un porcentaje del producto seco de *Carpobrotus* comprendido entre 10% y 50 % del total de la composición, de aceite de oliva en un porcentaje comprendido entre 10% y 25 % del total de la composición, y de manteca de carité en un porcentaje comprendido entre 10% y 25 % del total de la composición.

30

19.- Proceso de obtención de la composición vasoconstrictora de acuerdo con las reivindicaciones 11 y 12, donde la composición es un suero y se obtiene por un proceso que comprende:

35

i-secar el tallo y las hojas de *Carpobrotus* a una temperatura entre 0°C y 60°C, durante un periodo de 24 a 60 horas para obtener un producto seco de *Carpobrotus*;

ii-triturar el producto seco de *Carpobrotus* obtenido en la etapa anterior hasta para un polvo del mismo;

5 iii-mezclar dicho polvo de extracto de *Carpobrotus* con suero fisiológico;

iv-decantar y tamizar dicha mezcla a una temperatura entre 0°C y 90°C.

20.- Proceso de obtención de la composición vasoconstrictora de acuerdo con la reivindicación 19, donde la mezcla del polvo de *Carpobrotus* y suero fisiológico de la etapa iii
10 del proceso comprende entre 10% y 80% del polvo de *Carpobrotus* del total de la composición, y suero fisiológico en un porcentaje comprendido entre 10% y 90% del total de la composición.

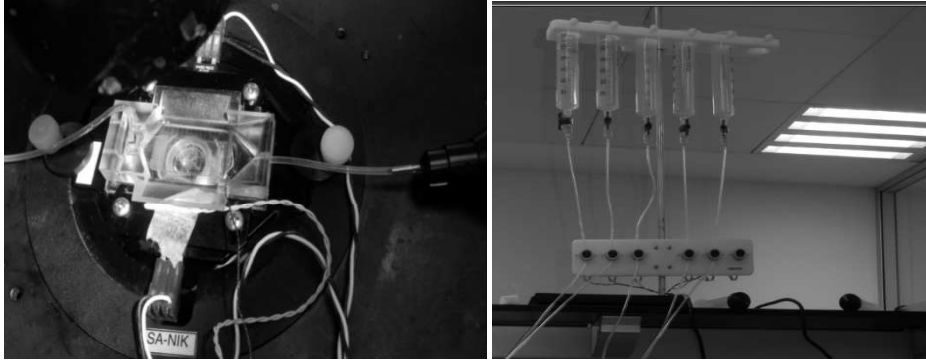


Fig.1

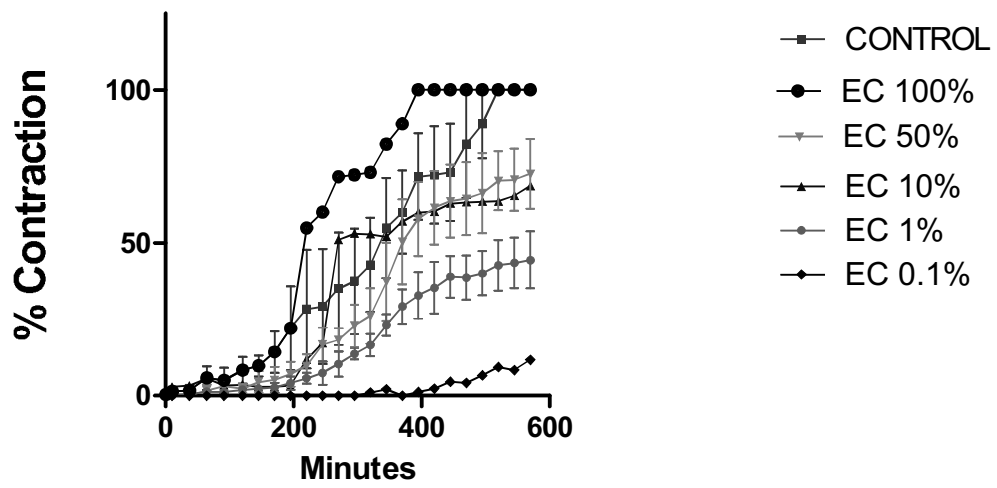


Fig. 2



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201630812

②② Fecha de presentación de la solicitud: 14.06.2016

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2007144723 A2 (BONO) 21.12.2007, página 3, líneas 1-25; página 4, línea 12 – página 5, línea 4; página 9, líneas 8-18, ejemplo 3; reivindicaciones 1,5-7,22.	1-3,7-20
A	FR 3013593 A1 (LABORATOIRES DE BIOLOGIE VEGETALE YVES ROCHER) 29.05.2015, resumen.	1-20

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
04.07.2016

Examinador
J. López Nieto

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K36/185 (2006.01)

A61K8/97 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

A61Q19/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P, A61Q

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, XPESP, SCIENCE DIRECT

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 04.07.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 4-6, 13-20	SI
	Reivindicaciones 1-3, 7-12	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 4-6	SI
	Reivindicaciones 1-3, 7-20	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2007144723 A2 (BONO)	21.12.2007
D02	FR 3013593 A1 (LABORATOIRES DE BIOLOGIE VEGETALE YVES ROCHER)	29.05.2015

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El documento D01 divulga el uso de plantas de *Carpobrotus edulis* (Hottentot fig) para la preparación de productos cosméticos, farmacéuticos o alimentarios con efecto anti-inflamatorio, descongestivo, etc. sobre la piel (reivindicación 1, pág.3, lín.12-19) Estos productos tienen una proporción de la planta comprendida entre 1% y 99% en peso con respecto al peso total del producto (pág.3, lín.20-25) El derivado o extracto de *Carpobrotus edulis* puede ser obtenido por un proceso de prensado, secado, triturado o macerado (reivindicaciones 5-7, pág.3, lín.1-11; pág.4, lín.25-pag.5, lín.4) Las preparaciones farmacéuticas, cosméticas o alimentarias pueden presentarse en forma de cremas geles, polvos, colirios, etc. (reivindicación 22, pág. 4, lín.12-24)

En el documento D01 se da a conocer un procedimiento para obtener *Carpobrotus edulis* en polvo que consiste en secar las diferentes partes de la planta y triturar el producto anterior hasta convertirlo en polvo. Los polvos obtenidos se pueden usar directamente para aplicar sobre la piel y conseguir un efecto antiinflamatorio o pueden mezclarse con otros productos en polvo de uso tópico (pág. 9, lín.8-18, ejemplo 3)

El documento D02 se refiere a la utilización de extractos de *Carpobrotus* en composiciones cosméticas para mejorar el aspecto de la piel.

El objeto de la invención recogido en las reivindicaciones 1-3, 7-12 ha sido divulgado en el documento D01. Por lo tanto las reivindicaciones 1-3, 7-12 no cumplen los requisitos de novedad y actividad inventiva según los Art.6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/86.

El proceso de obtención de la composición vasoconstrictora de la invención según las reivindicaciones 13-20 se diferencia del divulgado en el documento D01 en que los polvos de *Carpobrotus* obtenidos se mezclan con excipientes tales como vaselina filante, aceite corporal o suero fisiológico. En estas reivindicaciones se indican también una serie de parámetros operativos tales como temperaturas de secado, proporciones particulares del principio activo y el excipiente, etc.

Las reivindicaciones 13-20 cumplen el requisito de novedad según el Art.6.1 de la Ley de Patentes 11/86 por no haber sido divulgadas en el estado de la técnica de manera idéntica.

Sin embargo las reivindicaciones 13-20 no cumplen el requisito de actividad inventiva según el Art. 8.1 de la Ley de Patentes 11/86 ya que recogen procesos que forman parte de la práctica galénica habitual para la obtención de composiciones de uso tópico. De la misma manera, los excipientes utilizados son los habituales en el estado de la técnica para la obtención de ese tipo de formulaciones tópicas.

Así pues, teniendo en cuenta el estado de la técnica divulgado en D01 y el conocimiento de la práctica galénica habitual, no se considera que el experto en la materia deba realizar un esfuerzo inventivo para ajustar los parámetros operativos del proceso (temperatura, porcentaje de ingredientes, etc.) para llevar a cabo los procesos definidos en las reivindicaciones 13-20.

En el estado de la técnica no se ha encontrado el uso de al menos una planta del género *Carpobrotus* para tratar la enfermedad hemorroidal, o varices o la dilatación de tejidos vasculares por quemaduras, así como los modos de administración del medicamento para cada uno de estos usos según se indica en las reivindicaciones 4-6. Por lo tanto las reivindicaciones 4-6 cumplen los requisitos de novedad y actividad inventiva según los Art. 6.1 8.1 de la Ley de Patentes 11/86.