



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 357 232**

51) Int. Cl.:

**A61K 31/352** (2006.01)

**A61K 36/00** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

**A61K 36/8962** (2006.01)

**A61K 36/23** (2006.01)

**A61K 36/31** (2006.01)

**A61K 36/482** (2006.01)

**A61K 36/185** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Número de solicitud europea: **04716231 .8**

96) Fecha de presentación : **02.03.2004**

97) Número de publicación de la solicitud: **1599211**

97) Fecha de publicación de la solicitud: **30.11.2005**

54

Título: **Utilización de isorramnetina para el tratamiento de desazones y enfermedades depresivas.**

30

Prioridad: **03.03.2003 DE 103 09 235**  
**02.04.2003 DE 103 15 022**  
**28.10.2003 DE 103 50 194**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.04.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.04.2011**

73

Titular/es:  
**DR. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co. KG.**  
**Willmar-Schwabe-Strasse 4**  
**76227 Karlsruhe, DE**

72

Inventor/es: **Chatterjee, Shyam, Sunder;**  
**Nöldner, Michael y**  
**Schötz, Karl**

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 357 232 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**

Utilización de isorramnetina para el tratamiento de desazones y enfermedades depresivas.

5 Las depresiones, con un tasa de prevalencia durante 1 año de aproximadamente 10 por ciento y una tasa de prevalencia durante toda la vida de aproximadamente 20 por ciento, pertenecen a las enfermedades más frecuentes en las naciones occidentales industrializadas. Ellas perjudican considerablemente a los pacientes en el ámbito privado y profesional, irritan a su entorno, cargan muy enormemente a nuestro sistema sanitario por causa de una utilización multiplicada de la asistencia médica primaria y a los muchos días de ausencia al trabajo debidos a partes de baja, y en casos individuales son incluso mortales. Ciertas estimaciones parten hoy en día del hecho de que más que dos tercios de los aproximadamente 10.000 suicidios anuales en Alemania se han de atribuir a depresiones. Las depresiones son subdivididas clínicamente de la siguiente manera (H. J. Möller, Der Internist (El internista) 2000, 70):

1. Depresión endógena, uni- y bipolar
2. Neurosis depresiva
3. Depresión reactiva
- 15 4. Depresión en el caso de una psicosis esquizoafectiva
5. Depresión condicionada orgánicamente
6. Síntomas depresivos en la demencia

Además de esto, las enfermedades depresivas son clasificadas en función de su grado de pronunciamiento como leves, de grado medio o graves.

20 Las etapas precursoras de las enfermedades depresivas pueden exteriorizarse en un abatimiento, una sensación de desgana, una melancolía, una falta de motivación, un estado emotivo fluctuante o decaído, o limitaciones del bienestar emocional.

25 A pesar de un gran número de hipótesis diferentes, las causas de las enfermedades depresivas se han esclarecido solamente de un modo insuficiente. Para el tratamiento medicamentoso de la depresión y de otros trastornos afectivos son adecuados p.ej. los conjuntos de medicamentos que se exponen seguidamente (H. J. Möller, Der Internist 2000, 70):

1. Agentes inhibidores de la asimilación renovada selectiva de serotonina (SSRI = acrónimo de selective serotonin reuptake inhibitors)
- 30 2. Inhibidores selectivos de la asimilación renovada de noradrenalina (SNRI = acrónimo de selective noradrenalin reuptake inhibitors)
3. Agentes inhibidores de la asimilación renovada selectiva de serotonina y noradrenalina (SSNRI = acrónimo de selective serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors)
4. Agentes antidepressivos tricíclicos (TCA)
5. Agentes inhibidores de la MAO-A (MAO-A = acrónimo de monoamino oxidasa A)
- 35 6. Otras formulaciones sintéticas
7. Fitofármacos

40 Todos los procedimientos de tratamiento que se han expuesto aquí, tienen en común el hecho de que se vuelven eficaces, si acaso, tan solo después de una duración del tratamiento de 10 - 14 días. En el caso de aproximadamente un 20 % de los pacientes, la terapia medicamentosa es insuficiente también en el caso de una combinación de diversas formulaciones. Además de esto, todos los procedimientos de tratamiento que se han mencionado, tienen la desventaja de que provocan unos indeseados efectos secundarios, que conducen frecuentemente a la interrupción de la terapia. Por lo tanto, subsiste una considerable necesidad de poner a disposición otros agentes para el tratamiento de enfermedades depresivas y de otros trastornos afectivos y de sus etapas precursoras, en particular aquellos agentes, que superen de una manera total o parcial una o varias de las desventajas mencionadas.

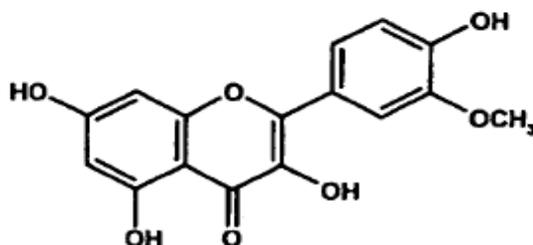
45 Por consiguiente, la misión del presente invento consiste en poner a disposición tales agentes.

50 El problema planteado por esta misión es resuelto conforme al invento mediante la utilización de isorramnetina, de un glicósido de la isorramnetina o de partes de plantas y/o de unos extractos preparados a partir de éstas, que contienen isorramnetina en una forma libre o combinada, para la preparación de un medicamento o respectivamente de un alimento dietético destinado al tratamiento de desazones y enfermedades depresivas así como del abatimiento, de sensaciones de desgana, de la melancolía, de la falta de motivación, de un estado emotivo

fluctuante o decaído, o para el mejoramiento del bienestar emocional, así como mediante un medicamento y un alimento dietético para el tratamiento o el apoyo del tratamiento de desazones y enfermedades depresivas así como del abatimiento, de sensaciones de desgana, de la melancolía, de la falta de motivación, de un estado emotivo fluctuante o decaído, o para el mejoramiento del bienestar emocional, el cual está caracterizado porque tiene un

5 cierto contenido de isorramnetina, de un glicósido de la isorramnetina o de partes de plantas y/o de extractos preparados a partir de éstas, que contienen isorramnetina en una forma libre o combinada, así como mediante un medicamento o respectivamente un alimento dietético como una forma de administración por vía oral, que contiene además unas adecuadas sustancias coadyuvantes farmacéuticamente compatibles.

La isorramnetina (3,5,7-trihidroxi-2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-4H-1-benzopirán-4-ona) pertenece al conjunto de las flavonas y está presente en diversas plantas como una sustancia constituyente. La isorramnetina se puede formar, además de esto, en el organismo animal y humano por medio de una reestructuración metabólica a partir de otras flavonas. Como consecuencia de este metabolismo, mediante la asimilación de plantas, que por sí mismas no contienen nada de isorramnetina, se pueden alcanzar unos niveles detectables de isorramnetina en plasma. Hasta ahora, no se ha indicado ningún efecto antidepresivo para la isorramnetina.



#### 15 Isorramnetina

Sorprendentemente, se comprobó que la isorramnetina, los glicósidos de la isorramnetina o unas partes de plantas y/o unos extractos preparados a partir de éstas, que contienen en una cantidad suficiente por lo menos una de las sustancias precedentemente mencionadas o que liberan isorramnetina por hidrólisis, son manifiestamente

20 eficaces de una manera antidepresiva en el ensayo con animales. Los extractos, que contienen por lo menos una de las mencionadas sustancias en una cantidad suficiente, disponen de un contenido de 0,2 % a 100 %, de manera preferida de 1 % a 10 % de isorramnetina y/o de glicósidos de la isorramnetina, no teniendo ninguna laguna de efecto (con cerca de 100 %) la transición desde los extractos especiales altamente enriquecidos a la sustancia pura.

Un efecto tal no ha sido descrito hasta ahora para la isorramnetina ni para las plantas y los extractos que se mencionan seguidamente, y no era de esperar a causa de los efectos farmacológicos y clínicos conocidos hasta

25 ahora.

Ejemplos de plantas utilizables conforme al invento son *Allium Cepa*, *Anethum graveolens*, *Brassica oleracea*, *Casia senna*, especies de *Opuntia*, de manera preferida *Opuntia ficus-indica*, *Peumus boldus*, *Primula veris*, *Sambucus nigra* y *Selenicereus grandiflorus*. Sin embargo, el invento no está limitado a las mencionadas

30 plantas.

Los extractos se pueden preparar según procedimientos conocidos de preparación en una composición variable con unos disolventes, tales como p.ej. agua, metanol, etanol, acetona, etc., y sus mezclas, a unas temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y 100°C mediando una mezcladura a fondo desde suave hasta enérgica, en el transcurso de desde 10 min hasta 24 horas, a una presión comprendida entre la presión normal y 200 bares. Para el enriquecimiento de isorramnetina y/o de las sustancias precursoras que forman isorramnetina, se pueden llevar a cabo unas adicionales etapas de concentración, tales como p.ej. un reparto del tipo de líquido-líquido con p.ej. mezclas de 1-butanol y agua o de acetato de etilo y agua, un proceso de adsorción y desorción en presencia de intercambiadores de iones, LH20, HP20 y otras resinas o unas separaciones cromatográficas a través de RP18, gel de sílice, etc.

35

La isorramnetina, los glicósidos de la isorramnetina o las partes de plantas y/o los extractos preparados a partir de éstas, que contienen isorramnetina en una forma libre o combinada, se pueden administrar, de manera preferida por vía oral, en forma de polvos, granulados, tabletas, grageas o cápsulas o también como una solución.

40

Para ello, la isorramnetina, un glicósido de la isorramnetina o unas partes de plantas y/o unos extractos preparados a partir de éstas, que contienen isorramnetina en una forma libre o combinada, se pueden mezclar con unas apropiadas sustancias coadyuvantes farmacéuticamente compatibles tales como p.ej. lactosa, celulosa, dióxido de silicio, croscarmelosa y estearato de magnesio, y se pueden comprimir para formar tabletas, que son provistas eventualmente de un revestimiento adecuado a base p.ej. de una hidroximetil-propil-celulosa, un poli(etilenglicol), colorantes (p.ej. dióxido de titanio, óxido de hierro) y talco.

45

Las sustancias antes mencionadas se pueden envasar también en cápsulas, eventualmente mediando adición de sustancias coadyuvantes tales como p.ej. agentes estabilizadores, agentes de relleno, etc. La dosificación se efectúa en este caso de tal manera que por cada día se aportan de 5 a 500 mg, de manera preferida de 20 a 200 mg de rutina y/o isorramnetina, o respectivamente la cantidad de un derivado de isorramnetina o de un extracto de planta, que libera o respectivamente contiene la cantidad antes mencionada de isorramnetina. En el caso de los extractos que liberan metabólicamente isorramnetina, se escoge la dosificación de tal manera que se pueda detectar un nivel en plasma de isorramnetina, que corresponda a la administración de 5 a 500 mg, de manera preferida de 20 a 200 mg de isorramnetina.

Se prefiere el envasado de las sustancias conformes al invento en común con aceites, una forma especialmente preferida comprende el envasado de los extractos en cápsulas en común con unos aceites, que contienen ácidos grasos insaturados, de manera preferida ácidos grasos  $\omega$ 3, tales como, por ejemplo, aceite de borrajas, aceite de semillas de onagra, aceite de pescado, aceite de pepita de grosella, aceite de linaza o aceite de semillas de perilla, con lo que se consigue un mejoramiento de la biodisponibilidad de los componentes que determinan la actividad.

La actividad de las sustancias puras, las partes de plantas y los extractos de plantas antes mencionadas/os en el caso de enfermedades depresivas es confirmada por los ensayos que se describen a continuación.

La actividad antidepresiva se comprobó con el denominado "ensayo de natación forzada" (en inglés "forced swimming test") en ratas. En la realización de este ensayo, unas ratas son llevadas durante un definido período de tiempo de 5 minutos a una situación sin salida (dentro de un cilindro de vidrio relleno de agua). Las ratas reaccionan en este ensayo con una rigidez designada como período de tiempo de inmovilización, que es interpretada como un correlativo de una depresión. Si las ratas son tratadas antes de la realización del ensayo con unos medicamentos que son eficaces antidepresivamente, el período de tiempo de inmovilización es acortado. Puesto que otros psicofármacos, tales como p.ej. agentes ansiolíticos o neurolépticos son ineficaces en este ensayo, este sistema de ensayo es bien apropiado para la detección de efectos antidepresivos (Porsolt y colaboradores; Porsolt, 1991). Todos los agentes antidepresivos conocidos hasta ahora tienen que ser administrados en este ensayo, de un modo similar a como en el caso de los pacientes, durante un período de tiempo de varios días para llegar a ser eficaces. Los animales de ensayo fueron tratados o bien con la sustancia a ensayar, o para finalidades de control, solamente con el disolvente, o para comparar la eficacia, con el agente antidepresivo tricíclico imipramina. La imipramina se escogió como una sustancia de comparación patrón, puesto que, tanto en la práctica psiquiátrica, como también en el modelo experimental con animales, ella es uno de los agentes antidepresivos que actúa más intensamente.

Las siguientes tablas muestran a modo de ejemplo la actividad de la isorramnetina y de unos extractos de plantas, que contienen glicósidos de la isorramnetina en unas cantidades suficientes. La inhibición de la inmovilidad se expresó en todas las tablas, para la finalidad de la comparación, en tantos por ciento de inhibición frente al grupo testigo.

**Tabla 1**

| Sustancia     | Dosis<br>[mg/kg] | Inhibición de la inmovilidad<br>[% del testigo] |
|---------------|------------------|-------------------------------------------------|
| Isorramnetina | 3                | 17                                              |
| Isorramnetina | 10               | 56                                              |
| Imipramina    | 3                | 3                                               |
| Imipramina    | 10               | 24                                              |

**Tabla 2**

| Sustancia                                      | Dosis<br>[mg/kg] | Inhibición<br>[% del testigo] | Isorramnetina<br>[mg/kg]<br>(determinada después<br>de una hidrólisis) |
|------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Extracto de <i>S. grandiflorus</i> (Ejemplo 1) | 3                | 13                            | 0,11                                                                   |
| Extracto de <i>S. grandiflorus</i> (Ejemplo 1) | 10               | 30                            | 0,36                                                                   |
| Extracto de <i>S. grandiflorus</i> (Ejemplo 1) | 30               | 38                            | 1,08                                                                   |
| Extracto de <i>S. grandiflorus</i> (Ejemplo 1) | 100              | 48                            | 3,60                                                                   |

|            |    |    |  |
|------------|----|----|--|
| Imipramina | 20 | 43 |  |
|------------|----|----|--|

Tabla 3

| Sustancia                       | Dosis<br>[mg/kg] | Inhibición<br>[% del testigo] | Isorramnetina<br>[mg/kg]<br>(determinada después<br>de una hidrólisis) |
|---------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Extracto de Opuntia (Ejemplo 2) | 10               | 16                            | 0,44                                                                   |
| Extracto de Opuntia (Ejemplo 2) | 30               | 34                            | 1,32                                                                   |
| Extracto de Opuntia (Ejemplo 2) | 100              | 52                            | 4,40                                                                   |
| Extracto de Opuntia (Ejemplo 2) | 300              | 83                            | 13,20                                                                  |
| Imipramina                      | 30               | 64                            |                                                                        |

### Ejemplos

#### 5 Ejemplo 1: Extracto de *Selenicereus grandiflorus*

200 g de una droga finamente molida se agitan dos veces en cada caso con 1.400 g de EtOH al 60 % en peso cada vez durante 1 hora a 60°C, a continuación, la suspensión se filtra con succión a través de una frita P4, los materiales filtrados reunidos se liberan del EtOH en vacío a 40°C, el residuo acuoso remanente se congela y liofiliza. El material sólido obtenido se seca en vacío a 40°C sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y KOH: 30,2 g (15,1 %) con 0,1 % de isorramnetina (determinada sin ninguna hidrólisis) o respectivamente 3,6 % de isorramnetina (determinada después de una hidrólisis).

#### Ejemplo 2: Extracto de flores de *Opuntia ficus-indica*

15 2.000 g de una droga finamente molida se agitan 2 veces en cada caso con 14 kg de EtOH al 60 % en peso cada vez durante 1 hora a 60°C. A continuación, la suspensión se filtra con succión a través de un filtro de succión, los materiales filtrados reunidos se liberan del etanol acuoso en vacío a una temperatura elevada, y el aceite remanente se seca en vacío a 50°C: 285 g (14,2 %) de extracto con 4,4 % de isorramnetina (determinada después de una hidrólisis).

#### Ejemplo 3: Tabletas

20 Un extracto de *Selenicereus grandiflorus* se mezcla con sustancias coadyuvantes y se comprime para formar tabletas (núcleo de la tableta = posiciones 1-6). Las tabletas son provistas de un revestimiento de una hidroxipropil-metil-celulosa (posiciones 7-10).

|    | Componente                                   | mg/tableta |
|----|----------------------------------------------|------------|
| 1  | extracto de <i>Selenicereus grandiflorus</i> | 100,0      |
| 2  | celulosa microcristalina                     | 117,0      |
| 3  | lactosa monohidrato                          | 58,0       |
| 4  | croscarmellosa                               | 15,0       |
| 5  | dióxido de silicio altamente disperso        | 3,0        |
| 6  | estearato de magnesio                        | 6,0        |
| 7  | hidroxipropil-metil-celulosa                 | 15,0       |
| 8  | poli(etilenglicol)                           | 3,0        |
| 9  | talco                                        | 1,0        |
| 10 | dióxido de titanio                           | 2,0        |

**Ejemplo 4:** Cápsulas

Un extracto de *Selenicereus grandiflorus* se mezcla con aceite de semillas de perilla y la suspensión capaz de fluir, que se ha obtenido, se envasa en cápsulas con un procedimiento adecuado en sí conocido.

5

|   | Componente                                   | mg/carga de la cápsula |
|---|----------------------------------------------|------------------------|
| 1 | extracto de <i>Selenicereus grandiflorus</i> | 100,0                  |
| 2 | aceite de semillas de perilla                | 450,0                  |

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de isorramnetina, de un glicósido de la isorramnetina o de partes de plantas y/o de extractos preparados a partir de éstas, que contienen isorramnetina en una forma libre o combinada, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de desazones y enfermedades depresivas así como del abatimiento, de sensaciones de desgana, de la melancolía, de la falta de motivación, de un estado emotivo fluctuante o decaído, o para el mejoramiento del bienestar emocional.
- 10 2. Utilización de isorramnetina, de un glicósido de la isorramnetina o de partes de plantas y/o de extractos preparados a partir de éstas, que contienen isorramnetina en una forma libre o combinada, para la preparación de un alimento dietético destinado al tratamiento o al apoyo del tratamiento de desazones y enfermedades depresivas así como del abatimiento, de sensaciones de desgana, de la melancolía, de la falta de motivación, de un estado emotivo fluctuante o decaído, o para el mejoramiento del bienestar emocional.
- 15 3. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, realizándose que la isorramnetina se forma mediante una disociación por hidrólisis de un glicósido de la isorramnetina.
- 15 4. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, realizándose que las partes de plantas y/o los extractos se escogen entre las plantas y/o un extracto de *Allium Cepa*, *Anethum graveolens*, *Brassica oleracea*, *Cassia senna*, especies de *Opuntia*, *Peumus boldus*, *Primula veris*, *Sambucus nigra* y *Selenicereus grandiflorus*.
- 20 5. Utilización de acuerdo con la reivindicación 4, realizándose que las partes de plantas y/o los extractos se preparan a partir de las flores de *Selenicereus grandiflorus*.
- 20 6. Utilización de acuerdo con la reivindicación 4, realizándose que las partes de plantas y/o los extractos se preparan a partir de las flores de *Opuntia ficus-indica*.
- 25 7. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, realizándose que se utiliza adicionalmente un aceite, que contiene ácidos grasos insaturados.
- 25 8. Utilización de acuerdo con la reivindicación 7, realizándose que el aceite se escoge entre el conjunto que se compone de aceite de borrajas, aceite de semillas de onagra, aceite de pepita de grosella, aceite de pescado, aceite de linaza o aceite de semillas de perilla.
- 30 9. Medicamento para la utilización en el tratamiento de desazones y enfermedades depresivas así como del abatimiento, de sensaciones de desgana, de la melancolía, de la falta de motivación, de un estado emotivo fluctuante o decaído, o para el mejoramiento del bienestar emocional, caracterizado por un cierto contenido de isorramnetina, de un glicósido de la isorramnetina o de partes de plantas y/o de unos extractos preparados a partir de éstas, que contienen isorramnetina en una forma libre o combinada.
- 35 10. Alimento dietético para la utilización en el tratamiento o en el apoyo del tratamiento de desazones y enfermedades depresivas así como del abatimiento, de sensaciones de desgana, de la melancolía, de la falta de motivación, de un estado emotivo fluctuante o decaído, o para el mejoramiento del bienestar emocional, caracterizado por un cierto contenido de isorramnetina, de un glicósido de la isorramnetina o de partes de plantas y/o de unos extractos preparados a partir de éstas, que contienen isorramnetina en una forma libre o combinada.
- 40 11. Medicamento o alimento dietético para la utilización de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, que contiene por lo demás un aceite, que contiene ácidos grasos insaturados.
- 40 12. Medicamento o alimento dietético para la utilización de acuerdo con la reivindicación 11, realizándose que el aceite se selecciona entre el conjunto que comprende aceite de borrajas, aceite de semillas de onagra, aceite de pepita de grosella, aceite de pescado, aceite de linaza o aceite de semillas de perilla.
13. Medicamento o alimento dietético para la utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 12 como una forma de administración por vía oral.