



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 923**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)	A61K 9/36 (2006.01)
A61K 31/085 (2006.01)	A61K 31/7034 (2006.01)
A61K 36/15 (2006.01)	A61K 36/481 (2006.01)
A61K 36/482 (2006.01)	A61K 36/708 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)	A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06723000 .3**

96 Fecha de presentación : **03.02.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1845957**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.10.2007**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de un extracto medicinal que contiene hidroxiestilbeno.**

30 Prioridad: **04.02.2005 DE 10 2005 005 268**
04.02.2005 DE 10 2005 005 271

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.06.2011

73 Titular/es: **Peter Heger**
Hofäckerstrasse 14
76698 Ubstadt-Weiher, DE
Reinhard Rettenberger y
Carl-Friedrich Spaich

72 Inventor/es: **Heger, Peter;**
Rettenberger, Reinhard y
Spaich, Carl-Friedrich

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 361 923 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

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un extracto medicinal que contiene hidroxiestilbeno a partir de un fármaco vegetal y al uso de los extractos medicinales preparados de esta manera para la preparación de distintos agentes para fines farmacéuticos y no farmacéuticos.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Bajo el concepto genético hidroxiestilbenos se engloba un gran grupo de compuestos parcialmente farmacológicamente activos que están disponibles como sustancias contenidas naturales de fármacos vegetales o mediante síntesis química.

10 Así, por ejemplo, Aggarwal y col. describen en un artículo de revisión (Anticancer Research, 24, 2004) resveratrol y compuestos estructuralmente similares, así como sus fuentes naturales.

Debido al posible aprovechamiento farmacológico de hidroxiestilbenos de procedencia natural y mezclas de hidroxiestilbenos existe la necesidad de desarrollar procedimientos que hagan posible un aislamiento fidedigno y reproducible de hidroxiestilbenos deseados a escala industrial y además en pureza y rendimiento suficientes.

15 El documento FR 2 835 185 describe un extracto de ruibarbo complejo que puede obtenerse a partir de rizomas de *Rheum rhaponticum* que se caracterizará porque contiene al menos el 50 % de hidroxiestilbenos, estando constituidos estos hidroxiestilbenos por al menos el 50 % de raponticina, desoxirraponticina, astrangina y piceatanol. Un extracto preferido contiene 15 - 50 % en peso de raponticina, 20 10 - 35 % en peso de desoxirraponticina, 5 -10 % en peso de astrangina y 0,1 - 3 % en peso de piceatanol. Este extracto se prepara como se ilustra en los ejemplos mediante extracción hidroalcohólica de rizomas de *Rheum rhaponticum*. La proporción total de raponticina y desoxirraponticina que puede conseguirse así asciende a este respecto a sólo el 76 % en peso. La astrangina está contenida en una proporción del 11 % en peso, el piceatanol en una proporción del 3 % en peso y los antracenósidos están en una proporción del 0,5 % en peso. Además, parece que este extracto contiene aproximadamente 10 % en peso de otros constituyentes no descritos más detalladamente. En el documento FR 2 835 185 se afirma además que el extracto especial 25 allí dentro posee debido a los supuestos efectos sinérgicos de las distintas sustancias contenidas del extracto propiedades biológicas que son considerablemente superiores a la acción de los hidroxiestilbenos individuales, especialmente aquellas acciones que presentarán individualmente las sustancias contenidas allí descritas. El extracto allí descrito poseerá supuestamente propiedades antioxidantes, antitumorales, antiinflamatorias y estrogénicas. Sin embargo, el documento FR 2 835 185 no proporciona realmente ninguna exposición técnica verificable de la aplicabilidad farmacológica afirmada, y menos aún del efecto sinérgico afirmado del extracto medicinal complejo allí descrito. La parte experimental sólo describe ejemplos de formulación individuales para cápsulas, comprimidos o cremas. Especialmente faltan aquellos datos 30 experimentales que prueban la supuesta utilidad para el tratamiento de aquellas enfermedades que están relacionadas con radicales libres como, por ejemplo, envejecimiento acelerado, cáncer, arteriosclerosis, arrugas, fenómenos inflamatorios y similares. Tampoco se prueba mediante ningún dato la idoneidad afirmada de una combinación del extracto de ruibarbo allí descrito con un extracto de lúpulo rico en prenilflavonoides para el tratamiento de enfermedades asociadas a radicales libres y/o para el tratamiento de desequilibrio hormonal como amenorrea, menopausia, sofocos, etc. Además, sigue sin estar completamente claro cuáles de los componentes realmente contenidos en el extracto allí descrito (raponticina, desoxirraponticina, astrangina, piceatanol, antracenósidos, así como los constituyentes no analizados 40 contenidos en una proporción del 10 %) contribuyen a la actividad farmacológica afirmada o dado el caso son incluso forzosamente necesarios para la sinergia afirmada. Por tanto, la verdadera revelación del documento FR 2 835 185 se limitará a la preparación de un extracto de ruibarbo complejo específico mediante extracción hidroalcohólica de rizomas de *Rheum rhaponticum* y a la preparación de derivados de hidroxiestilbeno específicos, así como a la preparación de diversas formulaciones farmacéuticas.

En numerosas otras publicaciones (véanse por ejemplo, Babu y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 14 (2004), 3841 - 3845; Matsuda y col., Bioorg. Med. Chem. 9 (2001), 41-50) se propone el uso de metanol como agente de extracción para la extracción de las sustancias contenidas del rizoma de *Rheum*.

50 El documento EP-A-1 140 097 describe el aislamiento de compuestos de trihidroxiestilbeno a partir de material vegetal mediante extracción con disolvente acuoso, seguido de una combinación de etapas cromatográficas especiales. El disolvente acuoso es especialmente una mezcla de alcohol-agua que comprende 75 % de alcohol. No se usa agua pura como agente de extracción. Las plantas extraídas típicas son *Vitis vinifera* y *Polygonum cuspidatum*.

55 Sin embargo, los extractos obtenidos según el estado de la técnica tienen una composición muy compleja, como tales sólo son limitadamente adecuados para una aplicación médica y requieren otras etapas de purificación.

Por tanto, existe la necesidad de un procedimiento mejorado para la preparación de extractos

medicinales que contienen hidroxiestilbeno.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento eficiente para la preparación de un extracto medicinal que contiene hidroxiestilbeno. Es especialmente objetivo de la invención preparar un extracto medicinal que sea especialmente puro y comprenda como constituyentes de hidroxiestilbeno principales las formas de glicona (glicósidos) de hidroxiestilbenos, como especialmente raponticina y desoxirraponticina.

El objetivo anterior pudo alcanzarse sorprendentemente mediante la proporción de un procedimiento de extracción descrito más detalladamente en los siguientes párrafos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

1. Objetos preferidos de la invención

Es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de un extracto medicinal que contiene hidroxiestilbeno, en el que

a) se proporciona una parte que contiene hidroxiestilbeno de una planta medicinal, dado el caso en forma triturada del modo habitual,

b) ésta se mezcla con un agente de extracción acuoso, orgánico o acuoso-orgánico,

c) después de actuar el agente de extracción se obtiene una fase de extracto líquida de la mezcla y la extracción se repite dado el caso varias veces, y

d) el agente de extracción se elimina de las fases de extracto líquidas así obtenidas, realizándose una extracción con un agente de extracción acuoso a un valor de pH de la mezcla en el intervalo alcalino.

Es especialmente objeto un procedimiento en el que la parte que contiene hidroxiestilbeno de una planta medicinal contiene por lo menos un profármaco de piceatanol y/o resveratrol.

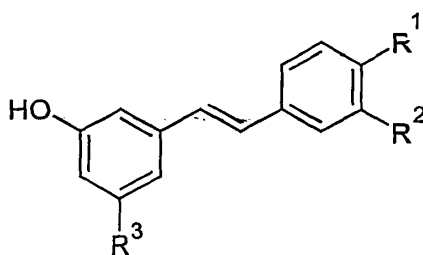
Los hidroxiestilbenos en el sentido de la invención comprenden especialmente profármacos que contienen azúcar (glicósidos) y sin azúcar (agliconas) (es decir, precursores o derivados) de resveratrol y piceatanol. Los profármacos de resveratrol y piceatanol en el sentido de la invención también son especialmente sustancias que pueden convertirse en resveratrol y/o piceatanol *in vivo* como, por ejemplo, en seres humanos y/u otro mamífero como, por ejemplo, perro. Los glicósidos típicos son a este respecto raponticina, desoxirraponticina y astringina; los precursores de agliconas típicos son rapontigenina y desoxirrapontigenina, pero sin estar limitados a éstos (véase también la Tabla 1 y las siguientes fórmulas estructurales).

Pero los términos "profármaco" o "precursor" no deben entenderse en el contexto de la invención como limitación funcional. Como puede probarse por distintos resultados experimentales, especialmente los "precursores" según la invención también desarrollan por sí mismos ventajosas actividades farmacológicas.

Según la invención, los hidroxiestilbenos pueden estar contenidos como sal o en forma fenólica, en una forma estereoisómera como forma *cis* o *trans*, o como mezcla de tales formas estereoisómeras en el fármaco, u obtenerse como producto de procedimiento.

Tabla 1

Hidroxiestilbeno	Nombre químico	Nº CAS
Raponticina	3,3',5'-Trihidroxi-4'-metoxiestilbeno-3-O-β-D-glucopiranosido	155-58-8
Desoxirraponticina	3',5-Dihidroxi-4'-metoxiestilbeno-3-O-β-D-glucopiranosido	30197-14-9
Rapontigenina (trans-rapontigenina)	3,3',5'-Trihidroxi-4'-metoxiestilbeno	500-65-2
Desoxirrapontigenina	3',5-Dihidroxi-4'-metoxiestilbeno	33626-08-3



	R ¹	R ²	R ³
Resveratrol	OH	H	OH
Raponticina	OCH ₃	OH	O-Glc
Desoxirraponticina	OCH ₃	H	O-Glc
Rapontigenina	OCH ₃	OH	OH
Desoxirrapontigenina	OCH ₃	H	OH
Astringina	OH	OH	O-Glc
Piceatanol (astringenina)	OH	OH	OH

La invención se refiere especialmente a un procedimiento en el que el extracto obtenido comprende por lo menos un compuesto seleccionado de raponticina, desoxirraponticina, rapontigenina, desoxirrapontigenina como sal o en forma fenólica, en una forma estereoisómera de las mismas como forma cis o trans, o como mezcla de tales formas estereoisómeras.

Pero los hidroxiestilbenos extraídos se presentan preferiblemente esencialmente en la forma trans. Las sales son especialmente los fenolatos alcalinos y alcalinotérreos de los compuestos anteriores que presentan uno o varios grupos hidroxilo fenólicos libres. Si están presentes varios grupos hidroxilo, entonces éstos pueden estar presentes parcialmente o completamente en la forma de sal.

Los extractos vegetales producidos o los componentes individuales de los mismos también pueden someterse a reacciones de derivatización para obtener los llamados derivados funcionales. A este respecto se trata especialmente de aquellos derivados que pueden convertirse de nuevo en el cuerpo humano o animal después de administrarse en el compuesto de partida no derivatizado. Especialmente son de mencionar éteres y derivados de éster de los compuestos usados según la invención. A este respecto pueden derivatizarse grupos eterizables o esterizables individuales o todos los grupos de una molécula (especialmente los grupos hidroxilo fenólicos y glicosídicos). Ejemplos de derivados adecuados y su preparación se describen, por ejemplo, en el documento FR 2 835 185, remitiéndose explícitamente al mismo mediante la presente. Por tanto, pueden mencionarse, sin limitarse a éstos: ésteres de ácidos carboxílicos saturados o insaturados alifáticos o aromáticos con hasta 25 átomos de carbono, como 1 a 25 átomos de carbono como, por ejemplo, ácidos grasos C₆ - C₂₂ saturados (como, por ejemplo, ácidos grasos sin ramificar saturados seleccionados de ácido caproico, ácido enántico, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido caprílico, ácido undecanoico, ácido láurico, ácido tridecanoico, ácido mirístico, ácido pentadecanoico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido nonadecanoico, ácido araquídico, ácido behénico); o éteres silílicos, llevando el átomo de silicio tres restos de hidrocarburo iguales o distintos, de cadena lineal o ramificados, saturados o insaturados, con hasta 20 átomos de carbono como, por ejemplo, alquilo C₁ - C₂₀ o alquenilo C₂ - C₂₀.

Preferiblemente se obtiene una combinación de principios activos de por lo menos dos de los compuestos anteriormente mencionados como, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 compuestos individuales, estando el grupo de los precursores de resveratrol (especialmente desoxirraponticina y desoxirrapontigenina) y de los precursores de piceatanol (especialmente raponticina y rapontigenina) representado respectivamente por un compuesto.

En otra forma de realización preferida del procedimiento según la invención se proporciona un extracto que presenta una alta proporción de glicósidos, especialmente glicósidos del tipo anteriormente descrito como, por ejemplo, una proporción del 30 al 100 % en peso, 50 al 100 % en peso, 60 al 99 % en peso u 80 al 98 % en peso u 85 al 96 % en peso, referido respectivamente al peso total del extracto seco obtenido.

Un “extracto seco” en el sentido de la invención está especialmente presente cuando el contenido de humedad residual, es decir, la proporción restante de agua y/o líquido orgánico (como agente de extracción) asciende a menos de aproximadamente el 5 % en peso, especialmente a menos del 2 % en peso como, por ejemplo, del 0 al 1,5 % en peso o del 0,1 al 0,5 % en peso, referido respectivamente al peso total del extracto seco obtenido.

En otra forma de realización preferida se proporciona un extracto que está esencialmente libre de derivados de aglicona de raponticina y desoxirraponticina como especialmente resveratrol y piceatanol. “Esencialmente libre” significa un contenido de aglicona inferior al 5 % en peso, especialmente inferior al 2 % en peso como, por ejemplo, inferior al 1 % en peso o al 0,1 % en peso, como del 0 al 0,05 % en peso, referido respectivamente a la cantidad total de raponticina y desoxirraponticina.

Además, preferiblemente se preparan combinaciones de principios activos que presentan un contenido total de hidroxiestilbeno, especialmente un contenido total de desoxirraponticina, desoxirrapontigenina, raponticina y rapontigenina, o un contenido total de raponticina y desoxirraponticina, de más del 90 % en peso como, por ejemplo, del 91 al 100 % en peso o del 92 al 99 o del 93 al 98 o del 94 al 97 % en peso.

Además, preferiblemente se preparan aquellas combinaciones de principios activos que presentan un contenido inferior al 0,5 % en peso como, por ejemplo, 0 - 0,49 % en peso o 0,001 al 0,3 ó 0,01 al 0,2 ó 0,01 al 0,1 % en peso de antraquinona y/o antraquinoides (referido respectivamente al peso seco de la combinación de principios activos). Los antraquinoides deben entenderse a este respecto en el sentido más amplio como sustancias con esqueleto básico de antraquinona.

En una forma de realización preferida, la planta medicinal se selecciona de plantas naturales, así como de plantas modificadas por el cultivo o recombinantes genéticamente modificadas, que presentan un mayor contenido de por lo menos una de las sustancias contenidas deseadas en comparación con las plantas sin modificar correspondientes. Estas plantas se seleccionan especialmente de plantas del género *Rheum* spp., *Astragalus* spp., *Cassia* spp. o *Picea* spp. o partes de plantas que contienen el principio activo. Ejemplos no limitantes de tipos adecuados de estos géneros son *Rheum undulatum*, *Rheum palmatum*, *Rheum tataricum*, *Rheum officinale*, *Rheum wittrockii*, *Rheum altaicum*, *Rheum reticulatum*, *Astragalus complanatus*, *Cassia garrettiana* y *Picea sitchensis*. Además, se prefiere el uso de plantas medicinales de una sola variedad.

El experto es consciente además de que pueden usarse géneros/especies de diferente procedencia, así como de distintas edades (es decir, cosechas en distintos tiempos del período vegetativo), lo que a su vez puede tener una influencia en el tipo, la cantidad y la composición de los hidroxiestilbenos y mezclas aislados a partir de ellas. Igualmente, en principio pueden usarse distintas partes de la planta como raíces, rizomas, hojas y/o tallos.

La parte de la planta respectiva o la mezcla de partes de plantas pueden tratarse mecánicamente en caso de que sea apropiado antes de extracción como, por ejemplo, molerse, picarse, apisonarse o cortarse. En caso de que sea apropiado también puede realizarse un secado previo como, por ejemplo, 2 horas a 2 días a 30 a 50 °C para reducir el contenido de líquido.

La parte que contiene hidroxiestilbeno usada para la extracción de las plantas medicinales es especialmente la raíz de las plantas medicinales como, por ejemplo, de *Rheum rhaponticum*.

Es especialmente objeto de la invención un procedimiento en el que a partir del fármaco se prepara un percolado que contiene hidroxiestilbeno. Por una “percolación” se entiende una extracción continua de sustancias solubles de un fármaco mediante renovación continua del disolvente. De esta manera existe continuamente un gradiente de concentración de manera que una gran parte de todas las sustancias solubles pasa al extracto.

Alternativamente también es posible un mezclado continuo o periódico de la mezcla como, por ejemplo, removiendo o agitando.

La temperatura durante la extracción según la invención se encuentra habitualmente en el intervalo de 10 a 50 °C como, por ejemplo, 25 a 35 °C. La presión se encuentra habitualmente a presión normal. En caso de que pueda conseguirse una aceleración de la velocidad de extracción o calidad del extracto, la presión también puede variarse durante la extracción como, por ejemplo, aumentarse o disminuirse.

A este respecto, la duración de la extracción puede requerir de 1 hora a varios días como, por ejemplo, 10 a 72 horas dependiendo de las condiciones elegidas como tipo de fármaco, tamaño del lote, agente de extracción usado y temperatura.

El proceso de extracción puede repetirse varias veces si es necesario para garantizar un aislamiento lo más completo posible, especialmente de las sustancias contenidas deseadas. La relación en peso del

fármaco dispuesto con respecto al agente de extracción líquido puede variar en un amplio intervalo, así como de etapa de extracción a etapa de extracción. Normalmente, la relación en peso del fármaco con respecto al agente de extracción se encuentra en el intervalo de 10:11 a aproximadamente 1:200 o aproximadamente 1:2 a 1:50, o 1:4 a 1:10.

- 5 La extracción se realiza con un agente de extracción acuoso, esencialmente libre de disolvente orgánico, como especialmente agua, preferiblemente agua purificada, a un valor de pH de la mezcla en el intervalo alcalino, encontrándose el valor de pH de la mezcla especialmente en el intervalo de aproximadamente 11 a 12 como, por ejemplo, aproximadamente 11,3 a 11,8.
- 10 A este respecto, el valor de pH de la mezcla se ajusta, por ejemplo, con ayuda de una base orgánica seleccionada de hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos como, por ejemplo, hidróxido de calcio u óxido de calcio. Para este fin puede prepararse, por ejemplo, una solución de cal apagada concentrada disolviendo 3 a 8 partes de CaO en 20 partes de agua purificada. Esta solución es fuertemente alcalina y presenta un valor de pH en el intervalo de aproximadamente 12 a 13 como, por ejemplo, de aproximadamente 12,4 a 12,6.
- 15 La relación cuantitativa de fármaco dispuesta con respecto a base como, por ejemplo, hidróxido de calcio (calculada como óxido de calcio) puede encontrarse según la invención en el intervalo de aproximadamente 5:1 a 20:1, como aproximadamente 8:1 a 12:1 o 9:1 a 11:1.
- 20 El procedimiento se realiza preferiblemente de forma que a partir de la fase de extracto líquida alcalina obtenida precipiten los hidroxiestilbenos deseados, por ejemplo, ajustando el valor de pH del extracto a un valor en el intervalo de aproximadamente 3 a 4 como, por ejemplo, 3,2 a 3,8 o 3,4-3,6, y dado el caso separando a continuación el precipitado, dado el caso lavando y dado el caso secando.
- 25 Para la acidificación se usa a este respecto un ácido inorgánico u orgánico discrecional como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, pero especialmente ácidos orgánicos como ácido fórmico o ácido acético.
- 30 Antes de la separación del precipitado puede ser apropiado dejar reposar la mezcla algunas horas o días para conseguir una precipitación lo más cuantitativa posible de las sustancias extraídas deseadas.
- 35 El lavado del precipitado puede realizarse, por ejemplo, con agua purificada y sirve especialmente para la eliminación del ácido restante.
- 40 Mediante el secado, por ejemplo, a 30 a 50 °C o 35 a 45 °C, por ejemplo, durante un periodo de tiempo de 1 a 100 horas, se elimina el líquido restante del extracto hasta que la humedad residual se encuentre en el intervalo anteriormente especificado. El secado se realiza de una manera en sí conocida, por ejemplo, en una estufa de secado. También es posible una liofilización.
- 45 El extracto preparado según la invención puede usarse directamente para la preparación del agente respectivamente deseado sin más tratamiento posterior. Pero en principio también es posible un tratamiento posterior de las sustancias contenidas como, por ejemplo, una derivatización como, por ejemplo, esterificación, desglucosilación, conversión en una sal adecuada.
- 50 Otro objeto de la invención es el uso de un extracto medicinal que contiene hidroxiestilbeno que puede obtenerse según un procedimiento según la definición anterior para la preparación de un agente como, por ejemplo, seleccionado de fármacos como remedios homeopáticos, otras preparaciones farmacéuticas, complementos alimenticios y alimentos dietéticos.
- 55 El fármaco o el agente farmacéutico pueden comprender especialmente una forma farmacéutica sólida.
- 60 Esta forma farmacéutica sólida comprende especialmente un núcleo sólido que contiene el principio activo con un vehículo farmacéuticamente compatible y un contenido de principio activo de aproximadamente el 1 al 20 % en peso como, por ejemplo, del 2 al 15 o del 5 al 10 % en peso, referido al peso total del núcleo, comprendiendo el "principio activo" un extracto que contiene hidroxiestilbeno preparado de la forma anterior que contiene las sustancias contenidas de hidroxiestilbeno del fármaco según la definición anterior, especialmente profármacos de piceatanol y/o resveratrol.
- 65 La combinación de principios activos en el agente según la invención comprende en especial esencialmente raponticina y desoxirraponticina en una relación en peso de aproximadamente 2:1 a 1:2.
- 70 Ejemplos de combinaciones de principios activos que pueden obtenerse según la invención están constituidos esencialmente por aproximadamente 60-66 % en peso de raponticina

30-35 % en peso de desoxirraponticina

0-2 % en peso de rapontigenina y

0-2 % en peso de desoxirrapontigenina.

5 Según la invención, una forma farmacéutica puede presentar un contenido de principio activo total de aproximadamente 2 a 20 mg como, por ejemplo, 3 a 15 ó 4 a 10 mg por unidad de dosis.

Una forma farmacéutica sólida preferida presenta además un núcleo libre de lactosa.

Las formas farmacéuticas sólidas preferiblemente preparadas se presentan en forma de una píldora, un comprimido, un extruido o un granulado.

Otra forma farmacéutica sólida preferida tiene además un recubrimiento gastrorresistente.

10 Otro objeto de la invención es el uso de un extracto medicinal que contiene hidroxiestilbeno preparado según un procedimiento según la definición anterior para la preparación de un agente para el tratamiento de molestias menopáusicas de la mujer, oligomenorrea y dismenorrea juveniles, amenorrea primaria y secundaria o endometritis, de cáncer de próstata y enfermedades del aparato genitourinario inferior, de cáncer, de enfermedades inflamatorias crónicas, de depresiones y ansiedad, de osteoporosis, así como de
15 cefaleas y migrañas, especialmente para el tratamiento de molestias menopáusicas en la peri o postmenopausia, como especialmente de sofocos, episodios de sudoración, trastornos del sueño, irritabilidad, agotamiento físico y mental, problemas sexuales y molestias de las vías urinarias. Los agentes preparados según la invención son especialmente adecuados para el tratamiento de molestias menopáusicas debidas a menopausia natural o terapéuticamente inducida.

20 Debido a la excelente tolerancia de los principios activos anteriormente descritos o las combinaciones de principios activos también es objeto de la invención el uso en el marco de una terapia a largo plazo que puede realizarse sin limitación en el tiempo. La dosis diaria que va administrarse a este respecto puede encontrarse en el intervalo de 0,1 a 20 mg o 0,5 a 15 mg, 1 a 10 ó 4 a 8 mg de principio activo o la combinación de principios activos como, por ejemplo, ERr 731®.

25 También es especialmente objeto de la invención un procedimiento para la preparación de los agentes anteriormente designados realizando inicialmente un procedimiento de extracción según la definición anterior y formulando el extracto medicinal que contiene hidroxiestilbeno formado a este respecto de una manera en sí conocida junto con coadyuvantes habituales para dar uno de los agentes anteriormente mencionados.

30 2. Otras configuraciones especiales de las formulaciones preparadas según la invención

2.1 Fármaco

La invención también comprende la preparación de agentes farmacéuticos (fármacos) como remedios homeopáticos para el tratamiento de un individuo, preferiblemente de un mamífero, especialmente de un ser humano, animal de granja o doméstico. Por tanto, los principios activos anteriormente descritos o
35 las combinaciones de principios activos se administran habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente tolerable con por lo menos un principio activo según la invención, especialmente una mezcla de varios principios activos según la invención, y dado el caso otros principios activos. Estas composiciones pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, local, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intracutánea o intranasal.

40 Ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas son fármacos sólidos como polvos, polvos para extender sobre la piel, granulados, comprimidos como comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos gastrorresistentes, comprimidos recubiertos en seco, recubiertos alrededor del núcleo y multicapa, pastillas, comprimidos masticables, comprimidos para chupar, sobres, obleas, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas como cápsulas de gelatina dura y blanda, pesarios, supositorios o fármacos vaginales, fármacos
45 semisólidos como pomadas, cremas, hidrogeles, pastas o parches, así como fármacos líquidos como soluciones, emulsiones, especialmente emulsiones aceite en agua, suspensiones, por ejemplo, lociones, preparaciones para inyección e infusión, gotas oculares y óticas, gotas nasales, spray nasal y tinturas. También pueden usarse dispositivos de liberación implantados para la administración de inhibidores según la invención. Además, también pueden administrarse liposomas, microesferas o matrices poliméricas.

50 En la preparación de las composiciones habitualmente se mezclan o se diluyen principios activos o combinaciones de principios activos según la invención con un excipiente. Los excipientes pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos que sirven de vehículo, soporte, adsorbente o medio para el principio activo o las combinaciones de principios activos.

A los excipientes adecuados pertenecen, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol,

almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, derivados de celulosa como, por ejemplo, metilcelulosa, agua, jarabes y metilcelulosa. Además, las formulaciones pueden comprender vehículos farmacéuticamente aceptables o coadyuvantes habituales como lubricantes, por ejemplo, sebo, estearato de magnesio y aceite mineral; humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; conservantes como metil y propilhidroxibenzoatos; antioxidantes; antiirritantes; agentes quelantes; coadyuvantes para el recubrimiento de comprimidos; estabilizadores de la emulsión, formadores de películas; formadores de gel; agentes para el enmascaramiento de olores; correctores del sabor; resinas; hidrocoloides; disolventes; solubilizantes; neutralizantes; aceleradores de la permeación; pigmentos; compuestos de amonio cuaternarios; agentes de reengrasamiento y sobreengrasamiento; bases de pomadas, cremas o aceite; derivados de silicona; agentes de extensión; estabilizadores; esterilizantes; bases de supositorios; coadyuvantes de comprimidos como aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes o recubrimientos; agentes de expansión; desecantes; opacificantes; espesantes; ceras; plastificantes; aceites blancos.

Una configuración al respecto se basa en el conocimiento experto como se representa, por ejemplo, en Fiedler, H.P., *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*, 4ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996; véase también Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Springer Verlag, Heidelberg.

En una forma de realización preferida se proporciona un agente farmacéutico que comprende una forma farmacéutica sólida. Esta forma farmacéutica sólida comprende por su parte un núcleo sólido que contiene principio activo con un vehículo farmacéuticamente tolerable y un contenido de principio activo de aproximadamente el 1 al 20 % en peso referido al peso total del núcleo, comprendiendo el principio activo o la combinación de principios activos un compuesto seleccionado de profármacos de resveratrol y piceatanol; así como resveratrol y piceatanol; así como sus formas estereoisómeras, respectivamente en forma de sus sales o en la forma de fenol, o combinaciones de por lo menos dos de estos compuestos. Combinaciones de principios activos preferidas son como se han definido anteriormente.

Esta forma farmacéutica sólida tiene, por ejemplo, un contenido de principio activo total de aproximadamente 1 a 20 mg como, por ejemplo, 2 a 10 mg por cada dosis unitaria y puede presentarse en forma de una píldora, un comprimido, un extruido o un granulado y, por ejemplo, estar recubierto de azúcar. Si se desea también puede presentar un recubrimiento gastrorresistente.

La forma farmacéutica sólida se prepara, por ejemplo, mezclando el principio activo o la combinación de principios activos con el vehículo farmacéuticamente tolerable y solidificando la mezcla para dar el núcleo de principio activo. A este respecto, el principio activo o la combinación de principios activos se disuelven o se dispersan en un líquido inerte, se mezclan con el vehículo y se elimina el disolvente durante o después de la solidificación. Dado el caso, el núcleo de principio activo puede proveerse de un recubrimiento gastrorresistente antes de que el núcleo se recubra con azúcar de la forma habitual. Por ejemplo, los recubrimientos de este tipo están libres de plastificantes como ftalatos como, por ejemplo, ftalato de dietilo. Los agentes de recubrimiento que son especialmente adecuados para la preparación de recubrimientos libres de plastificantes gastrorresistentes se seleccionan de agentes de recubrimiento naturales y sintéticos conocidos (véase, por ejemplo, Voigt, *Pharmazeutische Technologie*, 7ª edición 1993, Ullstein Mosby, Berlín). Los agentes de recubrimiento especialmente adecuados son, sin limitarse a éstos, goma laca y derivados de celulosa como derivados de hidroxipropilmetilcelulosa como, por ejemplo, acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa, que puede obtenerse bajo el nombre registrado AQOAT.

Es de mencionar especialmente una forma farmacéutica sólida con un peso total en el intervalo de aproximadamente 150 mg $\pm$ 20 mg, un peso del núcleo de 84 mg $\pm$ 10 mg y un contenido de principio activo de aproximadamente 3 a 10 mg.

Además, son adecuadas formas farmacéuticas sólidas, presentando éstas una uniformidad del contenido de principio activo (promediado en 10 ó 20 unidades de dosis individuales elegidas al azar) de cómo máximo $\pm$ 5 % en peso como, por ejemplo, $\pm$ 0,1 a 4 o $\pm$ 0,5 a 3 o $\pm$ 1 a 2 % en peso, referido al contenido de principio activo en la forma farmacéutica (por ejemplo, determinado según Ph. Eur. 5ª edición 2005 (5.0/20.9.06.00)).

Las formas farmacéuticas líquidas según la invención se preparan, por ejemplo, disolviendo el o los principios activos como, por ejemplo, un extracto seco de ERr731® en un disolvente adecuado como, por ejemplo, una mezcla de agua/alcohol, dado el caso junto con otros aditivos adicionales. A este respecto, habitualmente se ajustan contenidos de principio activo de 0,1 a 20 ó 1 a 10 mg/ml.

Las formas farmacéuticas semisólidas según la invención como, por ejemplo, geles se preparan, por ejemplo, disolviendo el o los principios activos como, por ejemplo, un extracto seco de ERr 731® en un disolvente adecuado como, por ejemplo, una mezcla de agua/alcohol, alcohol o glicerina, e incorporando la solución en el formador de gel ya hinchado, dado el caso junto con otros aditivos adicionales. A este respecto, habitualmente se ajustan contenidos de principio activo de 1 a 12 ó 2 a 6 mg por gramo de formulación.

Disolventes adecuados según la invención para la preparación de formulaciones que son especialmente de mencionar son alcoholes mono o polihidroxílicos como especialmente etanol, glicerina y mezclas de los mismos con agua como, por ejemplo, 10 al 50 % en volumen de etanol en agua.

5 La preparación de formas farmacéuticas según la invención o de agentes farmacéuticos se realiza aplicando procedimientos de la tecnología farmacéutica conocidos en general como se describen, por ejemplo, en Voigt, Pharmazeutische Technologie, 7ª edición 1993, Ullstein Mosby, Berlín.

10 El modo y la duración de la administración del fármaco según la invención incumben a la decisión del médico que realiza el tratamiento. Esto puede fijarse en función de la vía de administración elegida, de la eficacia de la composición de principios activos concreta, de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que va a tratarse, de la condición del paciente y de su respuesta a la terapia con una dosis adecuada y una pauta de dosificación correspondiente. Por ejemplo, una dosis única adecuada puede contener aproximadamente 0,1 a 50 mg como, por ejemplo, 2 a 12 ó 2 a 20 mg de principio activo o la combinación de principios activos según la definición anterior y administrarse 1 a 3 veces al día hasta que se observe el éxito del tratamiento deseado.

15 2.2 Complementos alimenticios y alimentos

A los agentes según la invención también pertenecen especialmente complementos alimenticios y alimentos, especialmente alimentos funcionales o dietéticos. Los alimentos según la invención poseen, además de una función relacionada predominantemente con el valor nutritivo, adicionalmente una función relacionada con principios activos que se refiere especialmente a la combinación de principios activos según la invención. Por tanto, se denominan alimentos funcionales o dietéticos. Los complementos alimenticios sirven para complementar la alimentación diaria con la combinación de principios activos según la invención, en cuyo caso la función relacionada con el valor nutritivo del complemento alimenticio pierde importancia.

25 La base de formulación para complementos alimenticios y alimentos según la invención también comprende coadyuvantes fisiológicamente aceptables en el sentido más amplio como, por ejemplo, los excipientes anteriormente mencionados. Los coadyuvantes en el sentido según la invención también pueden poseer un valor nutritivo y por eso se usan en general como componentes alimenticios. A éstos también pueden pertenecer nutrientes, especialmente nutrientes esenciales.

30 Los componentes alimenticios contienen generalmente uno o varios aminoácidos, hidratos de carbono o grasas y son adecuados para la alimentación humana y/o animal. Frecuentemente comprenden como componentes individuales productos vegetales, pero también animales, especialmente azúcares, dado el caso en forma de jarabes, preparaciones de frutas como zumos de frutas, néctares, pulpas de frutas, purés o frutas secas, por ejemplo, zumo de manzana, zumo de pomelo, zumo de naranja, compota de manzana, salsa de tomate, zumo de tomate, puré de tomate; productos de cereales como harina de trigo, harina de centeno, harina de avena, harina de maíz, harina de cebada, harina de espelta, jarabe de maíz, así como almidones de los cereales mencionados; productos lácteos como proteína de la leche, suero, yogur, lecitina y lactosa.

40 Ejemplos de nutrientes esenciales son especialmente vitaminas, provitaminas, minerales, oligoelementos, aminoácidos y ácidos grasos. Como aminoácidos esenciales son de mencionar isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. A éstos también pertenecen aminoácidos semiesenciales que deben suministrarse, por ejemplo, en las fases de crecimiento o estados de carencia como arginina, histidina, cisteína y tirosina. Como oligoelementos son de mencionar: oligoelementos esenciales y minerales como: hierro, cobre, cinc, cromo, selenio, calcio, magnesio, sodio, potasio, manganeso, cobalto, molibdeno, yodo, silicio, flúor, cloro, fósforo, estaño, níquel, vanadio, arsénico, litio, plomo, boro. Como ácidos grasos esenciales para los seres humanos son de mencionar: ácido linoleico y ácido linolénico, ARA (ácido araquidónico) y DHA (ácido docosahexaenoico) para lactantes y posiblemente EPA (ácido eicosapentaenoico) y DHA también para adultos. Una lista completa de vitaminas se encuentra en "Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr", 1ª edición, Umschau Braus Verlag, Frankfurt am Main, 2000, publicado por Deutschen Gesellschaft für Ernährung. Ejemplos de formulaciones adecuadas para complementos alimenticios son cápsulas, comprimidos, píldoras, bolsas de polvo, ampollas líquidas y envases con cuentagotas, así como las formas farmacéuticas ya mencionadas.

50 Las formulaciones de alimentos tienen generalmente la forma habitual y se ofrecen, por ejemplo, como preparaciones para el desayuno, en forma de muesli o barritas, bebidas energéticas, comidas completas, preparaciones dietéticas como bebidas dietéticas, comidas dietéticas y barritas dietéticas.

55 La preparación de complementos alimenticios y alimentos según la invención se realiza según procedimientos familiares para el experto y no necesita ninguna otra explicación (véase, por ejemplo, Hans-Dieter Belitz y col. Lehrbuch der Lebensmittelchemie. Springer-Lehrbuch, 5ª edición revisada, 2001. XLIV, 1059 editorial: SPRINGER, BERLIN).

El contenido de principios activos/combinaciones de principios activos según la invención en los

anteriores complementos alimenticios y alimentos puede variar en un amplio intervalo y se encuentra, por ejemplo, en un intervalo del 0,01 al 10 % en peso como, por ejemplo, del 0,1 al 1 % en peso.

La invención se explica ahora más detalladamente mediante los siguientes ejemplos de preparación y de formulación no limitantes.

5 PARTE EXPERIMENTAL

Procedimientos generales:

Determinación de estilbenos mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC) en extracto seco de raíz de ruibarbo rapóntico

a) Preparación de muestras:

10 Se mezclan 50 mg de extracto con 40 ml de una mezcla de acetona y agua (1:1) en un recipiente de vidrio ámbar, se trata 15 minutos en baño de ultrasonidos y se completa hasta 50 ml con la mezcla de disolventes y a continuación se diluye 1:10 con la mezcla de disolventes.

b) Realización de la cromatografía:

15 Con una parte de la solución anteriormente obtenida se realiza una cromatografía líquida de alta presión (HPLC) con los siguientes parámetros del sistema:

Bucle de muestra:	20 µl
Columna:	Lichrospher 5 µ RP 18, 250 x 4 mm
Precolumna:	Lichrospher 5 µ RP 18, 5 x 4 mm
Temperatura de la columna:	25 °C
Eluyente A:	acetonitrilo/agua dest./ácido fosfórico al 85 %, 15/85/0,05 (partes en volumen)
Eluyente B:	acetonitrilo/agua dest./ácido fosfórico al 85 %, 80/20/0,05 (partes en volumen)
Caudal:	1,5 ml/min
Lavado de columna:	15 min con eluyente B al 50 %; tiempo de equilibrado 15 min
Detección:	310 nm
HPLC:	Kontron Kroma 2000

Gradiente:

Tiempo	% de B
0,0	0
0,5	0
7,5	75
8,5	100
9,5	0
12,5	0

Bajo las condiciones del sistema anteriormente especificadas resultan los siguientes tiempos de retención:

Raponticina:	aproximadamente 5,5 min
Desoxirraponticina:	aproximadamente 6,8 min
Rapontigenina:	aproximadamente 7,2 min

Desoxirrapontigenina: aproximadamente 9,0 min

Para una determinación cuantitativa, las superficies pico respectivas se determinan y se comparan con las superficie pico correspondientes de un extracto patrón de composición conocida.

Ejemplo de preparación 1: Preparación del extracto seco ERr 731 a partir de raíz de ruibarbo rapóntico con una solución acuosa de hidróxido de calcio

5 Para la preparación de un extracto seco de raíz de ruibarbo rapóntico se usan:

Fármaco (raíz de <i>Rheum rhaponticum</i>)	50,0 kg
Óxido de calcio	5,0 kg
Agua purificada	190,0 kg

Ácido acético (dependiendo de la necesidad para ajustar el valor de pH necesario)

El rendimiento que puede lograrse se encuentra a este respecto entre 2 y 3 kg por cada 50 kg de fármaco.

La preparación se realiza en las siguientes etapas:

10 a) En un cubo de plástico se cargan inicialmente 5 kg de óxido de calcio y se suspenden con 20 kg de agua purificada. La formación de hidróxido de calcio (cal apagada) que tiene lugar bajo estas condiciones conduce a un fuerte aumento de temperatura de la solución. Por tanto, el hidróxido de calcio sólo puede usarse más adelante después de enfriarse. La temperatura de la solución se encuentra entonces a 30 °C a 35 °C.

15 b) Se carga 50 kg de fármaco en una mezcladora y se mezclan con la cal apagada anteriormente mencionada. Para eliminar la cal apagada lo más completamente posible del cubo de plástico, éste se aclara con 10 kg de agua purificada. Este líquido de lavado también se añade a la mezcladora.

20 c) El fármaco homogéneamente mezclado con la cal apagada se carga a un percolador y se cubre con 160 kg de agua purificada. El percolador permanece cerrado durante 48 horas. A continuación, el percolado se recoge en un recipiente adecuado con una velocidad de flujo de 50 ml/min. La percolación continúa hasta que ya no sale más percolado. La masa de fármaco no se escurre después de terminar, sino que se desecha.

25 d) Bajo control permanente se añade al percolado ácido acético concentrado hasta que se alcance un valor de pH que se encuentra en el intervalo de 3,4 a 3,6. Para conseguir una precipitación lo más completa posible del extracto la mezcla se agita durante 5 días.

e) La obtención del extracto seco se realiza mediante filtración a través de embudos Büchner con vacío aplicado. Finalmente, el extracto se lava adicionalmente con 10 a 20 kg de agua purificada.

f) El extracto seco obtenido después de la filtración se seca en estufa de secado a 40 °C hasta que se alcanza una tolerancia de humedad residual de como máx. el 1 %.

30 La raponticina es muy soluble en soluciones acuosas con intervalo de pH alcalino, mientras que en el intervalo de pH ácido (pH 3,4 - 3,6) precipita en forma de una sustancia amarillenta. Se hace uso de esto en su aislamiento. Como, además de otros ácidos orgánicos, la raíz posee sobre todo un alto contenido de ácido oxálico (2/3 en forma soluble en agua y 1/3 en forma unida), éste debe neutralizarse durante el aislamiento para evitar un desplazamiento del valor de pH hacia el intervalo ácido y, por tanto, inhibir una precipitación prematura de la raponticina. Esto se consigue mediante el uso de óxido de calcio. Éste se usa como solución de cal apagada con un valor de pH de 12,4 - 12,6.

40 Si la cal apagada se mezcla homogéneamente con el fármaco, entonces cambia el valor de pH de la mezcla. Entonces se encuentra en el intervalo de 11,3 a 11,8, por lo que se evita una precipitación de raponticina ya que la forma fenólica se convirtió en una forma de fenolato. A pesar del alto contenido de ácido oxálico, el valor de pH puede mantenerse en el intervalo alcalino. Esto se atribuye a que el hidróxido de calcio reacciona con el ácido oxálico y forma oxalato de calcio insoluble y no tóxico.

45 Mediante la posterior percolación con agua purificada se extrae raponticina de la raíz. Después de terminar la percolación, mediante la adición de ácido acético se ajusta un valor de pH de 3,4 a 3,6. Este desplazamiento de pH del intervalo alcalino al ácido conduce a la precipitación de raponticina mediante la reconversión en la forma fenólica. Para conseguir una precipitación de la raponticina lo más completa posible, la mezcla se deja reposar 5 días. Después se separa por filtración. La raponticina se retiene sobre el filtro como sustancia amarillenta.

Las realizaciones anteriores para la raponticina sirven correspondientemente para los otros principios activos de hidroxiestilbeno aislados según la invención.

Ejemplo de preparación 2: Preparación de un extracto seco de raíz de ruibarbo rapóntico con distintos disolventes orgánicos

5 Las sustancias contenidas principalmente detectables en la raíz de ruibarbo rapóntico usada aquí como fármaco pertenecen al grupo de los hidroxiestilbenos. De este grupo se encuentran en las raíces raponticina (Rh) con una proporción de aproximadamente el 6 % y desoxirraponticina (DRh) con una proporción de aproximadamente el 4 %.

10 Las proporciones resumidas a continuación pueden extraerse mediante exposición al sistema de disolventes especificado a continuación en la cantidad de 100 veces a temperatura ambiente durante 10 minutos removiendo o agitando:

Etanol al 86 %	Rh	100,8 %
	DRh	99,5 %
Etanol al 15 %	Rh	77,1 %
	DRh	75,5 %
Acetona	Rh	88,3 %
	DRh	96,6 %
Agua, alcalina (pH 11, ajustado con solución de CaO)	Rh	75,5 %
	DRh	60,5 %

No se obtuvieron resultados útiles con heptano.

Los rendimientos respectivos de extractos brutos en proporciones en masa (referidos al fármaco usado) son los siguientes:

Etanol al 86 %	35,5 %
Etanol al 15 %	32,2 %
Acetona	21,4 %
Heptano	0 %
Agua, alcalina	4,5 %

15 La extracción de raíz de ruibarbo rapóntico con mezclas de etanol-agua conduce a un extracto que, además de las sustancias contenidas principales, contiene raponticina (aproximadamente el 30 %) y desoxirraponticina (aproximadamente el 22 %), otro estilbeno todavía no investigado por el momento en una proporción de aproximadamente el 20 % en el extracto. Además, se obtienen las agliconas rapontigenina (aproximadamente el 8 %) y desoxirrapontigenina (aproximadamente el 2 %) y todavía otros 9 compuestos que suman aproximadamente el 20 %.

20

En la extracción con acetona se obtiene en principio los mismos resultados.

La extracción con agua alcalina (véanse las condiciones según el Ejemplo de preparación 1) conduce a un extracto de mayor pureza.

25 Las sustancias contenidas principales raponticina y desoxirraponticina están contenidas en una proporción de aproximadamente el 97 % en el extracto seco. La rapontigenina y la desoxirrapontigenina dan juntas en el extracto una proporción del 1,1 %, mientras que el estilbeno todavía no investigado sólo está contenido en una proporción del 0,2 %. Están contenidos otros 3 compuestos en una proporción del 2,5 %.

Ejemplo de formulación 1: Preparación de una forma farmacéutica sólida - minicomprimido1. Preparación del núcleo del comprimido:

- 5 Un núcleo de comprimido sólido se prepara usando los siguientes principios activos y coadyuvantes en las relaciones cuantitativas especificadas (PP = partes en peso). Los constituyentes se mezclan de tres formas distintas y se preparan en comprimidos:

a) Formulación para núcleos de comprimidos:

Extracto seco purificado según el

Ejemplo de preparación 1

de raíz de ruibarbo rapóntico (ERr 731®)	3,6 PP
Celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®)	57,0 PP (± 40 %)
Sorbitol	8,0 PP“
Talco	2,5 PP “
Makrogol 6000 (poliglicol)	1,6 PP “
Polividona (valor de K de aproximadamente 25, por ejemplo, Kollidon® 25)	1,6 PP “
Dodecilsulfato de sodio (por ejemplo, Texapon® K 12)	0,5 PP “
Estearato de magnesio (vegetal)	0,8 PP “
	75,6 PP (± 40 %)

- 10 Mediante la variación de la cantidad de ERr 731® pesada y/o la variación de la cantidad de celulosa microcristalina pueden obtenerse contenidos discretos de ERr 731® del núcleo bruto (como, por ejemplo, 2, 4, 6, 8, 10, 12 mg por cada comprimido).

b) Mezcla de fármaco y vehículo

- Variante de mezcla a:

- 15 Se trituran en el molino de bolas en porciones 1,2 PP de ERr 731® con Avicel®, a continuación se mezclan y se preparan en comprimidos después de la adición de los coadyuvantes restantes como se describe más adelante.

- Variante de mezcla b:

- 20 Se disuelve ERr 731® (1 g/l de disolvente) en un disolvente adecuado (por ejemplo, mezcla de etanol/agua al 86 % v/v de etanol) y se adsorbe sobre Avicel®, se seca (a 40 °C al menos 48 horas) y después de la adición de los coadyuvantes restantes se mezcla y se prepara en comprimidos como se describe más adelante.

- Variante de mezcla c:

- 25 La cantidad total de Avicel® se divide en tres porciones iguales. La primera porción se mezcla con la cantidad total de ERr731® y se tritura en un molino de bolas de laboratorio (por ejemplo, modelo 1-25 LK, Alpine, Augsburg) al menos durante 120 minutos. Luego se añade la segunda porción de Avicel®, se tritura de nuevo al menos 120 minutos en el molino de bolas de laboratorio. Después de la adición de la tercera porción de Avicel® se mezcla de nuevo brevemente. A continuación, después de la adición de los coadyuvantes restantes se mezcla y se prepara en comprimidos como se describe más adelante.

- 30 Con esta variante de mezcla se consigue sorprendentemente reducir claramente la tendencia a la segregación e incluso con pequeñas unidades de dosis ajustar un contenido de principio activo extraordinariamente uniforme de no más de ± 5 % en peso (determinado según Ph. Eur. 5ª edición 2005 (5.0/2.09.06.00)).

c) Preparación de comprimidos:

La mezcla de Avicel® y principio activo se tamiza a través de una máquina de tamizado (diámetro de tamiz 1,2 mm) en un recipiente de mezcla adecuado y después de la adición de los coadyuvantes de

preparación de comprimidos especificados (sin estearato de magnesio) se mezcla en una mezcladora adecuada (por ejemplo, mezcladora Rhönrad modelo Standard RR M 200, empresa Engelsmann AG/Ludwigshafen) al menos 30 min. Después de la adición de estearato de magnesio se mezcla de nuevo al menos 5 min.

- 5 La compresión se realiza en una prensa de comprimidos adecuada (por ejemplo, rotativa modelo Perfecta Fette 2000, empresa Fette/Schwarzenbeck):

Peso del núcleo: 84 mg $\pm$ 4,2 mg de desviación máxima

Troquel: 7 mm de diámetro, abombado

El contenido de ERR-731 por núcleo asciende a aproximadamente 4 mg $\pm$ 5 %.

2. Preparación de comprimidos recubiertos gastrorresistentes

- 10 Después de quitar el polvo de los núcleos de los comprimidos con Eudragit, un recubrimiento gastrorresistente de acetatoftalato de celulosa y ftalato de dietilo, disuelto en isopropanol y acetato de etilo, se aplica sobre los núcleos de los comprimidos con ayuda de una unidad de recubrimiento.

- 15 Se disuelve Macrogol en agua purificada. Se mezclan los constituyentes azúcar (sacarosa o isomalt), carbonato cálcico, talco, dióxido de titanio y las dos povidonas y se agitan en el líquido. La suspensión se agita 20 minutos en la mezcladora de chorro guiado (por ejemplo, Rototron modelo RTA 70-50).

La suspensión de recubrimiento de azúcar se aplica sobre los núcleos aislados con ayuda de una recubridora de azúcar automática. El proceso se repite hasta que se alcanza un peso promedio de 150 mg por núcleo recubierto de azúcar. Finalmente se aplica la cera de pulido y a continuación se lamina hasta un alto brillo.

- 20 Peso final de los comprimidos recubiertos gastrorresistentes:

150 mg $\pm$ 7,5 mg de desviación máxima.

De esta manera se preparan dos formas de comprimidos distintas - unas con azúcar y unas sin azúcar, usándose los coadyuvantes respectivos en las partes en peso especificadas a continuación.

a) Minicomprimidos recubiertos gastrorresistentes - con azúcar - con plastificante en el recubrimiento

- 25 Coadyuvantes:

Recubrimiento:	Eudragit L12,5 % de sustancia seca	1,350 kg ($\pm$ 40 %)
	Ftalato de dietilo	1,749 kg "
	Acetatoftalato de celulosa	7,770 kg "
	Alcohol isopropílico	75,600 kg "
	Acetato de etilo	77,600 kg "
	Talco	2,000 kg "
Recubrimiento de azúcar:	Talco	7,182 kg "
	Azúcar	28,747 kg "
	Carbonato cálcico	6,410 kg "
	Dióxido de titanio E 171	0,635 kg "
	Povidona	
	(valor de K aproximadamente 25, por ejemplo, Kollidon® 25)	0,756 kg "
	Povidona (valor de K: aproximadamente 90)	0,332 kg "

Macrogol 35.000	0,635 kg "
Agua	10,500 kg "

Pulido:	95 % de cera de carnauba,	
	5 % de cera blanqueada	
	(por ejemplo, Capol 1295 PH)	0,108 kg "

b) Minicomprimidos recubiertos gastrorresistentes - sin azúcar - con plastificante en el recubrimiento

Coadyuvantes:

Recubrimiento:	Eudragit L12,5 % de sustancia seca	1,350 kg (± 40 %)
	Ftalato de dietilo	1,749 kg "
	Acetatoftalato de celulosa	7,770 kg "
	Alcohol isopropílico	75,600 kg "
	Acetato de etilo	77,600 kg "

Recubrimiento de azúcar:	Talco	7,482 kg "
	Sorbitol e/o isomalta	28,747 kg "
	Carbonato cálcico	6,410 kg "
	Dióxido de titanio E 171	0,635 kg "
	Povidona	
	(valor de K aproximadamente 25, por ejemplo, Kollidon [®] 25)	0,756 kg "
	Povidona (valor de K: aproximadamente 90)	0,332 kg "
	Macrogol 35.000	0,635 kg "
	Agua	10,500 kg "

Pulido:	95 % de cera de carnauba,	
	5 % de cera blanqueada	
	(por ejemplo, Capol 1295 PH)	0,108 kg "

5 Ejemplo de formulación 2: Preparación de una forma farmacéutica sólida - minicomprimido con azúcar sin plastificante

1. Preparación del núcleo del comprimido

La preparación se realiza análogamente al Ejemplo de formulación 1.

2. Preparación de comprimidos recubiertos gastrorresistentes

10 La preparación se realiza análogamente al Ejemplo de formulación 1, pero usándose goma laca (variante A) o Aqoat (variante B) en lugar de acetatoftalato de celulosa /ftalato de dietilo (plastificante).

a) Variante A

Coadyuvantes:		kg (± 40 %)
Recubrimiento:	Eudragit L12,5 % de sustancia seca	0,400
	Capol 5270 PH 8 %	
	(solución de goma laca)	60,000
	= 4,8 kg de sustancia seca	
	(solución de goma laca)	
	Alcohol isopropílico	4,000
	Etanol al 96 %	3,200
	Talco	..2,000
Recubrimiento de azúcar:	Talco	7,182
	Azúcar	28,747
	Carbonato cálcico	6,410
	Dióxido de titanio E 171	0,635
	Polividona	
	(valor de K aproximadamente 25, por ejemplo, Kollidon® 25)	0,756
	Povidona (valor de K: aproximadamente 90)	0,332
	Macrogol 35,000	0,635
	Agua	10,500
Pulido:	95 % de cera de carnauba	
	5 % de cera blanqueada	
	(por ejemplo, Capol 1295 PH)	0,108

b) Variante B

Coadyuvantes:		kg (± 40 %)
Recubrimiento:	Eudragit L12,5 % de sustancia seca	0,400
	Acoat	
	Acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa	5,420
	Agua dest.	12,500
	Alcohol isopropílico	4,000
	Etanol al 86 %	55,000
Recubrimiento de azúcar:	Talco	9,182
	Azúcar	28,747

Carbonato cálcico	6,410
Óxido de titanio E 171	0,635
Polividona	
(valor de K aproximadamente 25, por ejemplo, Kollidon® 25)	0,756
Povidona (valor de K: aproximadamente 90)	0,332
Macrogol 35,000	0,635
Agua	10,500

Pulido:	95 % de cera de carnauba	
	5 % de cera blanqueada	
	(por ejemplo, Capol 1295 PH)	0,108

Ejemplo de formulación 3: Preparación de una forma farmacéutica sólida - minicomprimido sin azúcar sin plastificante

1. Preparación del núcleo del comprimido

5 La preparación se realiza análogamente al Ejemplo de formulación 1, pero usándose isomalta en lugar de Avicel.

2. Preparación de comprimidos recubiertos gastrorresistentes

La preparación se realiza análogamente al Ejemplo de formulación 2, pero usándose isomalta en lugar de azúcar.

10 a) Variante A

Coadyuvantes: kg (± 40 %)

<u>Recubrimiento:</u>	Eudragit L 12,5 % de sustancia seca	0,400
	CAPOL 5270 PH 8 %	
	(solución de goma laca)	60,000
	= 4,8 kg sustancia seca	
	(goma laca)	
	Alcohol isopropílico	4,000
	Etanol al 96 %	3,200
	Talco	2,000

Recubrimiento de azúcar:	Talco	7,182
	Isomalta	28,747
	Carbonato cálcico	6,410
	Óxido de titanio E 171	0,635
	Polividona	
	(valor de K aproximadamente 25, por ejemplo, Kollidon®)	0,756

	25)	
	Povidona (valor de K: aproximadamente 90)	0,332
	Macrogol 35,000	0,635
	Agua	10,500
Pulido:	95 % de cera de carnauba	
	5 % de cera blanqueada	
	(por ejemplo, Capol 1295 PH)	0,108
b) Variante B		
<u>Coadyuvantes:</u>		kg (± 40 %)
Recubrimiento:	Eudragit L12,5 % de sustancia seca	0,400
	Aqoat	5,420
	Agua dest.	12,500
	Alcohol isopropílico	4,000
	Etanol al 86 %	55,000
	Talco	..2,000
Recubrimiento de azúcar:	Talco	7,182
	Isomalta	28,747
	Carbonato cálcico	6,410
	Óxido de titanio E 171	0,635
	Polividona	
	(valor de K aproximadamente 25, por ejemplo, Kollidon® 25)	0,756
	Povidona (valor de K: aproximadamente 90)	0,332
	Macrogol 35,000	0,635
	Agua	10,500
Pulido:	95 % de cera de carnauba	
	5 % de cera blanqueada	
	(por ejemplo, Capol 1295 PH)	0,108

5 Ejemplo de formulación 4: Preparación de una forma farmacéutica semisólida - gel vaginal

La preparación se realiza aplicando procedimientos habituales según las dos siguientes variantes:

a) Variante A:

5 Se deja hinchar hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa USP) u otro formador de gel con 2 - 10 % en peso en agua purificada. A continuación se incorpora ERr 731[®] disuelto en glicerina (Ejemplo de preparación 1). La cantidad de glicerina puede ascender a hasta el 50 % en peso del gel. ERr 731[®] puede disolverse en glicerina hasta el 0,5 % en peso. En caso de necesidad pueden añadirse al gel conservantes (por ejemplo, ácido sórbico y sus sales). También es posible un ajuste de pH. Alternativamente a la glicerina también puede usarse etanol al 30 - 86 % en volumen.

b) Variante B:

10 Se disuelve carbomer (Carbopol) con 0,5 - 5 % en peso en agua purificada y se ajusta el valor de pH deseado (por ejemplo, KOH, NaOH, NH₃). Si es necesario se añade un conservante (por ejemplo, ácido sórbico y sus sales). Después de la formación de un gel claro se disuelve ERr 731[®] (Ejemplo de preparación 1) hasta el 0,5 % en peso en etanol al 30 - 86 % en volumen y se añade. También puede usarse glicerina alternativamente al etanol.

Ejemplo de formulación 5: Preparación de una forma farmacéutica semisólida - óvulos vaginales

15 Se preparan de una forma convencional óvulos con un tamaño de 1 a 15 g con un contenido de 1 a 12 mg de ERr 731[®] (Ejemplo de preparación 1) disueltos en glicerina (85 % n 20/D =1,45085) según dos variantes distintas.

a) Variante A:

Formulación:

Gelatina	1 parte
Agua purificada	2 partes
Glicerina al 85 % (+ERr 731 [®])	5 partes

b) Variante B:

20 La misma formulación, pero con conservante adecuado como, por ejemplo, sorbato, benzoato, éster de PHB.

25 La gelatina se introduce respectivamente en agua purificada y se deja hinchar hasta que toda se vuelva vidriosa. A continuación se añade glicerina al 85 % con principio activo y se calienta, pero no por encima de 65 °C. A continuación se moldean los supositorios de forma habitual.

Ejemplo de formulación 6: Preparación de una forma farmacéutica líquida - gotasa) Ensayos de solución con ERr 731[®] en etanol y glicerol:

Contenido del extracto:

61,9 % de raponticina

30 29,9 % de desoxirraponticina

Ensayo A: 200 mg de extracto seco en 50 ml de glicerol R:

55,1 % de raponticina	(89,0 % del teórico)
27,1 % de desoxirraponticina	(90,6 % del teórico)

Ensayo B: 200 mg de extracto seco en 50 ml de etanol al 30 % R:

52,2 % de raponticina	(84,3 % del teórico)
25,2 % de desoxirraponticina	(84,2 % del teórico)

35 Ensayo C: 200 mg de extracto seco en 50 ml de etanol al 50 % R:

58,8 % de raponticina (95,0 % del teórico)

29,0 % de desoxirraponticina (97,0 % del teórico)

Ensayo D: 200 mg de extracto seco en 50 ml de etanol al 86 % R:

59,8 % de raponticina (96,6 % del teórico)

29,5 % de desoxirraponticina (98,7 % del teórico)

b) Preparación de gotas:

5

Para la preparación de gotas se disolvió extracto seco según el Ensayo B en etanol al 30 % R y dado el caso se filtró.

REIVINDICACIONES

- que
- 5 1.- Procedimiento para la preparación de un extracto medicinal que contiene hidroxiestilbeno, en el
- a) se proporciona una parte que contiene hidroxiestilbeno de una planta medicinal, dado el caso en forma triturada,
- b) ésta se mezcla con un agente de extracción acuoso,
- c) después de actuar el agente de extracción se obtiene una fase de extracto líquida de la mezcla y la extracción se repite dado el caso varias veces, y
- 10 d) el agente de extracción se elimina de las fases de extracto líquidas así obtenidas,
- realizándose una extracción con un agente de extracción acuoso a un valor de pH de la mezcla en el intervalo alcalino.
- 15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el extracto obtenido comprende por lo menos un compuesto seleccionado entre raponticina, desoxirraponticina, rapontigenina, desoxirrapontigenina como sal o en forma fenólica.
- 3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que la planta medicinal se selecciona de plantas del género *Rheum spp*, *Astragalus spp*, *Cassia spp* o *Picea spp*.
- 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que la parte de la planta medicinal que contiene hidroxiestilbeno es la raíz de *Rheum rhaponticum*.
- 20 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que a partir del fármaco se prepara un percolato que contiene hidroxiestilbeno.
- 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el valor de pH de la mezcla se encuentra en el intervalo de aproximadamente 11 a 12.
- 25 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el valor de pH de la mezcla se ajusta con ayuda de una base inorgánica seleccionada entre hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos.
- 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la base es hidróxido de calcio.
- 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la relación cuantitativa del fármaco dispuesto con respecto a hidróxido de calcio (calculado como óxido de calcio) se encuentra en el intervalo de aproximadamente 5:1 a 20:1.
- 30 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que de la fase de extracto líquida alcalina obtenida precipita el (los) hidroxiestilbeno(s).
- 11.- Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el valor de pH del extracto se ajusta a un valor en el intervalo de aproximadamente 3 a 4.
- 35 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 y 11, en el que el precipitado se separa, se lava y se seca.
- 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el precipitado se derivatiza, dado el caso después de una purificación adicional.
- 14.- Procedimiento según la reivindicación 13, en el que la derivatización comprende una esterificación.
- 40 15.- Procedimiento según la reivindicación 13, en el que la derivatización comprende una esterificación.
- 16.- Procedimiento para la preparación de un agente seleccionado de fármacos, otras preparaciones de plantas medicinales, complementos alimenticios y/o alimentos dietéticos en el que
- 45 a) se prepara un extracto medicinal que contiene hidroxiestilbeno aplicando un procedimiento según una de las reivindicaciones precedente; y
- b) este extracto se formula para dar el agente.
- 17.- Procedimiento según la reivindicación 16, en el que el fármaco comprende una forma

farmacéutica sólida, semisólida o líquida.

- 5 18.- Procedimiento según la reivindicación 17, en el que la forma farmacéutica sólida comprende un núcleo sólido que contiene principio activo con un vehículo farmacéuticamente tolerable y un contenido de principio activo de aproximadamente el 1 al 20 % en peso referido al peso total del núcleo, en el que el principio activo comprende por lo menos un compuesto seleccionado entre raponticina, desoxirraponticina, rapontigenina, desoxirrapontigenina, así como sus formas estereoisómeras, respectivamente como sal o en forma fenólica, así como combinaciones de por lo menos dos de estos compuestos, y adicionalmente dado el caso por lo menos un compuesto seleccionado entre resveratrol, piceatanol, astringina, sus formas estereoisómeras, respectivamente como sal o en forma fenólica.
- 10 19.- Procedimiento según la reivindicación 18, en el que la combinación de principios activos comprende esencialmente raponticina y desoxirraponticina en una relación en peso de aproximadamente 2:1 a 1:2.
- 15 20.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 18 y 19, en el que la combinación de principios activos está constituida esencialmente por aproximadamente
60-66 % en peso de raponticina
30-35 % en peso de desoxirraponticina
0-2 % en peso de rapontigenina y
0-2 % en peso de desoxirrapontigenina.
- 20 21.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 17 a 20, en el que la forma farmacéutica presenta un contenido de principio activo total de aproximadamente 2 a 20 mg por cada unidad de dosis.
- 25 22.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 17 a 21, en el que la forma farmacéutica sólida presenta un núcleo libre de lactosa.
- 25 23.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 17 a 22, en el que la forma farmacéutica sólida se presenta en forma de una píldora, un comprimido, un extruido o un granulado.
- 25 24.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 17 a 23, en el que la forma farmacéutica sólida presenta un recubrimiento gastrorresistente.
- 30 25.- Procedimiento según la reivindicación 17, en el que el fármaco se selecciona de geles y soluciones.
- 30 26.- Procedimiento para la preparación de un agente farmacéutico para el tratamiento de molestias menopáusicas de la mujer, oligomenorrea y dismenorrea juveniles, amenorrea primaria y secundaria o endometritis, de cáncer de próstata y enfermedades del aparato genitourinario inferior, de cáncer, de enfermedades inflamatorias crónicas, de depresiones y ansiedad, de osteoporosis, así como de cefaleas y migrañas, en el que
35 a) se prepara un extracto medicinal que contiene hidroxiestilbeno aplicando un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15; y
b) este extracto se formula para dar el agente.
- 35 27.- Procedimiento según la reivindicación 26 para la preparación de un agente farmacéutico para el tratamiento de molestias menopáusicas en la peri o postmenopausia.
- 40 28.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 26 y 27 para la preparación de un agente farmacéutico para el tratamiento de sofocos, episodios de sudoración, trastornos del sueño, irritabilidad, agotamiento físico y mental, problemas sexuales y molestias de las vías urinarias.
- 40 29.- Procedimiento según la reivindicación 28 para la preparación de un agente farmacéutico para el tratamiento de molestias menopáusicas debidas a menopausia natural o terapéuticamente inducida.