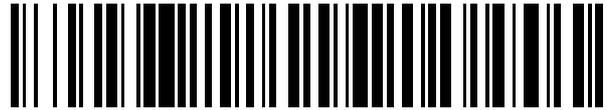


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 222**

51 Int. Cl.:

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61K 31/235** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2007 E 07818393 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2013 EP 2066314**

54 Título: **Uso de teogalina para el tratamiento de trastornos mentales de la capacidad de concentración, depresión y demencia**

30 Prioridad:

**26.09.2006 DE 102006045764**

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

**18.02.2014**

73 Titular/es:

**PLANTEXTRAKT GMBH & CO. KG (100.0%)  
Dutendorfer Strasse 5-7  
91487 Vestenbergsgreuth, DE**

72 Inventor/es:

**KLER, ADOLF, DR. ;  
ZENGER, REINHOLD, DR. y  
DIMPFL, WILFRIED, PROF. DR.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 443 222 T3**

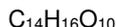
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Uso de teogalina para el tratamiento de trastornos mentales de la capacidad de concentración, depresión y demencia

5 La presente invención se refiere al uso de teogalina, su metabolito ácido quínico o sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un fármaco para la profilaxis y el tratamiento de trastornos mentales de la capacidad de concentración, depresión y demencia.

10 La teogalina está contenida en una serie de productos naturales, en particular en extractos de té verde. Tiene la siguiente fórmula elemental:



15 El ácido quínico tiene la siguiente fórmula elemental:



Aun no se ha descrito hasta ahora una acción biológica o farmacológica.

20 La publicación técnica HASEGAWA T: "PREVENTIVE EFFECT OF GREEN TEA AGAINST ALZHYMEIR-TYPE AND VASCULAR TYPE SENILE DEMENTIA" NEUROSCIENCE RESEARCH SUPPLEMENT, ELSEVIER, SHANNON, IR, n.º 24, 2000, página S28, XP001196939 ISSN: 0921-8696 se dedica a un efecto preventivo del té verde contra la demencia senil debido a enfermedad de Alzheimer o enfermedades vasculares. Se indica el efecto protector del té verde en sí; una correlación de qué sustancias en el té verde son responsables de esta acción protectora no se da a conocer en ningún punto de este documento. Se habla únicamente de que una ingestión diaria de polifenol de 0,3 a 25 1,8 g sea necesaria para proteger a personas mayores frente a una disminución de la capacidad cognitiva. Este documento no proporciona indicación de ningún tipo sobre una acción farmacológica de teogalina o su metabolito ácido quínico.

30 La publicación técnica JUKKA HINTIKKA *ET AL*: "Daily tea drinking is associated with a low level of depressive symptoms in the Finnish general population" EUROPEAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, DO, volumen 20, n.º 4, 1 de abril de 2005 (01-04-2005), páginas 359-363, XP019239074 ISSN: 1573-7284 se dedica a una investigación sobre la acción antidepresiva del consumo diario de té. A este respecto se indica en primer lugar el componente cafeína y su acción euforizante o que fomenta la depresión (dependiendo de la 35 dosificación) (véase en el sitio indicado, sección "Introduction", párrafo 1). Además se mencionan catequinas y oligoelementos tales como cromo, manganeso, selenio y zinc como componentes de té, atribuyéndose a las catequinas una actividad neuroprotectora como propiedad positiva (véase en el sitio indicado, sección "Introduction", párrafo 2, última frase). No se realiza ninguna indicación sobre las sustancias teogalina o ácido quínico y sus acciones descritas en la solicitud de patente.

40 La publicación técnica CHATURVEDI *ET AL*: "Neuroprotective and neurorescue effect of black tea extract in 6-hydroxydopamine-lesioned rat model of Parkinson's disease" NEUROBIOLOGY OF DISEASE, BLACKWELL SCIENCE, OXFORD, GB, volumen 22, n.º 2, mayo de 2006 (05-2006), páginas 421-434, XP005404631 ISSN: 0969-9961 se dedica a la acción neurológica de extracto de té negro y presenta un ensayo con animales amplio con ratas, a las que se les administró extracto acuoso de té negro durante un determinado tiempo. La acción neurológica del té verde, té negro y sus componentes se aborda únicamente de manera superficial en la introducción (véase en el sitio indicado, página 422, columna izquierda, párrafo 3). Se mencionan únicamente catequinas, teaflavinas, tearubiginas y flavonoides. No se realiza ninguna declaración con respecto a teogalina o ácido quínico.

50 Finalmente se remite a la publicación técnica KUHR S *ET AL*: "BESTIMMUNG VOM FLAVANOLEN, THEOGALLIN, GALLUSSAEURE UND COFFEIN IN TEE MITTELS HPLC - DETERMINATION OF FLAVANOLS THEOGALLINGALLIC ACID AND CAFFEINE IN TEA USING HLPC" ZEITSCHRIFT FUER LEBENSMITTELUNTERSUCHUNG UND -FORSCHUNG, XX, XX, volumen 192, n.º 6, 1991, páginas 526-529, XP009094190 ISSN: 0044-3026, que da a conocer el análisis de los más diversos tipos de té con ayuda de la 55 cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). A partir de esto se aclara que teogalina es un componente del té. Tal como resulta de las dos tablas 1 y 2 en este documento, teogalina es un componente cuantitativamente subordinado.

60 Los fármacos actualmente habituales para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, en particular de la demencia, depresión y trastornos de la capacidad de concentración tienen un amplio espectro de efectos secundarios. Existe por tanto una necesidad muy grande de una profilaxis o un fármaco mejorado con una buena actividad terapéutica con tasa de efectos secundarios lo más baja posible. En particular se aplica esto también para la profilaxis.

65 La invención se basa en este aspecto en el objetivo de cubrir esta necesidad.

Este objetivo se consigue de acuerdo con la reivindicación 1 sorprendentemente mediante el uso de la sustancia natural teogalina así como su metabolito que se produce en el organismo, ácido quínico, o de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo para la preparación de un fármaco para la profilaxis y el tratamiento de demencias, depresiones o trastornos de la capacidad de concentración. Es digna de mención a este respecto la acción terapéutica con respecto al síndrome de hiperactividad con déficit de atención en niños.

Basándose en la bibliografía conocida hasta ahora no había de esperarse una acción de teogalina en trastornos patológicos del sistema nervioso central, en particular de enfermedades neurológicas y psiquiátricas así como trastornos de la capacidad de concentración. En primer lugar la aplicación del ensayo completamente libre "de sesgo" en el tele-estéreo-EEG de las ratas aportó en el contexto de ensayos con otro objetivo el indicio de la presencia de una acción nerviosa central de este tipo. La acción se corroboró adicionalmente mediante ensayos *in vitro* en el preparado de corte de hipocampo en interacción directa entre el principio activo y su órgano objetivo, el cerebro.

Ciertas formas de realización preferentes de la invención así como otras características, particularidades y ventajas resultan de las reivindicaciones dependientes y la siguiente descripción, que hace referencia a los diagramas adjuntos. Muestran:

**la figura 1** un diagrama para la representación de la acción de teogalina y ácido quínico sobre frecuencias de EEG durante la primera hora tras su aplicación (valores promedio de n=4 animales),

**la figura 2** un diagrama para la representación de la acción de distintas sustancias tal como haloperidol (neuroléptico), paroxetina (antidepresivo, dolores), anfetamina (estimulante), diazepam (sedantes) y ácido valproico (anticonvulsivo),

**la figura 3** un diagrama del aumento dependiente de la concentración de la amplitud del pico de población (actividad de las células piramidales) en presencia de teogalina en el preparado de corte de hipocampo *in vitro* (valores promedio de en cada caso 4 cortes con error medio del valor promedio);

**la figura 4** un diagrama del comportamiento de amplitud del pico de población en el preparado de corte de hipocampo tras la estimulación con ráfagas teta en presencia de teogalina;

**la figura 5** un diagrama del aumento dependiente de la concentración de la amplitud del pico de población (actividad de las células piramidales) en presencia de ácido quínico en el preparado de corte de hipocampo *in vitro* (valores promedio de en cada caso 4 cortes con error medio del valor promedio); y

**la figura 6** un diagrama del comportamiento de la amplitud del pico de población en el preparado de corte de hipocampo tras estimulación con ráfagas teta en presencia de ácido quínico.

La invención se refiere al uso de teogalina o su metabolito ácido quínico para la preparación de un medicamento para la profilaxis y el tratamiento de demencias, depresiones y trastornos de la capacidad de concentración. La teogalina tiene la siguiente fórmula elemental:



De acuerdo con la invención se usa además de teogalina también su metabolito ácido quínico. El ácido quínico tiene la siguiente fórmula elemental:



La teogalina o el ácido quínico puede usarse de acuerdo con la invención también en forma de sus sales o complejos farmacéuticamente aceptables. La preparación de tales sales se realiza de manera en sí conocida. Como formador de sal se tienen en cuenta todos los ácidos o aniones habituales farmacéuticamente aceptables. Puede usarse también un acoplamiento de ácido glucurónico. En particular puede usarse también ácido quínico únicamente.

Los fármacos que contienen teogalina o el ácido quínico de acuerdo con la invención como principio activo se administran preferentemente por vía oral. Sin embargo es también posible una administración por otras vías, por ejemplo peroral, tópica, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, nasal, inhalativa, rectal o transdérmica.

Para la administración puede formularse el fármaco de acuerdo con la invención, que contiene como principio activo teogalina o ácido quínico, por ejemplo en forma de polvos, comprimidos, cápsulas, píldoras, grageas, granulados, supositorios, microgránulos, jarabes, disoluciones o dispersiones, pudiéndose combinar el principio activo opcionalmente con coadyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

Si el fármaco de acuerdo con la invención se encuentra en forma de una disolución, entonces contiene éste preferentemente del 0,1 % al 10 % en peso, de manera especialmente preferente del 1 % al 5 % en peso del principio activo.

- 5 Los fármacos de acuerdo con la invención que contienen teogalina o ácido quínico como principio activo, se preparan normalmente de acuerdo con procedimientos convencionales y se administran en una forma farmacéuticamente adecuada.

- 10 Por ejemplo pueden contener las formas orales sólidas junto con el principio activo diluyentes (por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata), lubricantes (por ejemplo silicato, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o de calcio y/o polietilenglicoles), aglutinantes (por ejemplo almidones, goma arábiga, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona), disgregantes (por ejemplo almidón, ácido algínico, alginatos o glicolatos sódicos de almidón), mezclas espumantes, colorantes, edulcorantes, humectantes (por ejemplo lecitina, polisorbatos, sulfatos de laurilo) y sustancias en general no tóxicas y farmacológicamente inactivas que se usan en formulaciones farmacéuticas.

Las preparaciones farmacéuticas pueden prepararse de manera conocida, por ejemplo por medio de mezclado, granulado, preparación de comprimidos, procedimientos de recubrimientos de azúcar o de recubrimiento de película.

- 20 Las dispersiones líquidas para la administración oral pueden ser por ejemplo jarabes, emulsiones y suspensiones.

Los jarabes pueden contener como vehículos por ejemplo sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol.

- 25 Las suspensiones y las emulsiones pueden contener como vehículos por ejemplo una resina natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o poli(alcohol vinílico).

Las suspensiones o disoluciones para inyecciones intramusculares pueden contener junto con el principio activo un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo propilenglicol y, en caso necesario, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

- 30 Las disoluciones para la inyección o infusión intravenosa pueden contener como vehículo por ejemplo agua estéril o pueden encontrarse preferentemente en forma de disoluciones salinas estériles, acuosas, isotónicas.

- 35 Los supositorios pueden contener junto con el principio activo un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo manteca de cacao, polietilenglicol, un éster de ácido graso de polioxietilensorbitol o lecitina.

Composiciones para la aplicación tópica, por ejemplo cremas, lociones o pastas, pueden prepararse mediante mezclado del principio activo con un vehículo convencional que contiene aceite o emulsionante.

- 40 La unidad de dosificación del fármaco puede contener por ejemplo:

- en formas farmacéuticas perorales preferentemente de 80 a 200 mg, de manera especialmente preferente de 90 a 120 mg, de principio activo por dosis diaria (la dosis diaria puede administrarse por ejemplo en de 1 a 3 dosis individuales, preferentemente en dos dosis individuales, diariamente).

- 45 - en formas farmacéuticas parenterales (por ejemplo por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular) preferentemente de 20 a 60 mg, de manera especialmente preferente 30 mg, de principio activo por dosis diaria (la dosis diaria puede administrarse por ejemplo en de 1 a 3 dosis individuales, preferentemente en una dosis individual, diariamente).

- 50 - en formas farmacéuticas para la aplicación rectal preferentemente de 40 a 80 mg, de manera especialmente preferente 60 mg, de principio activo por dosis diaria (la dosis diaria puede administrarse por ejemplo en de 1 a 3 dosis individuales, preferentemente en una dosis individual, diariamente).

- 55 - en formas farmacéuticas para la aplicación sobre la piel y mucosas (por ejemplo disoluciones, lociones, emulsiones, pomadas etc.) preferentemente de 40 a 80 mg de principio activo, de manera especialmente preferente 60 mg, de principio activo por dosis individual (la dosis diaria puede administrarse por ejemplo en de 1 a 6 dosis individuales, preferentemente en 1-3 dosis individuales, diariamente).

- 60 En caso del uso de una sal o derivado farmacéuticamente aceptable debe adaptarse correspondientemente la cantidad usada de manera conocida por el experto.

- 65 Los ensayos *in vitro* como también *in vivo* en la rata muestran resultados, que son típicos para medicamentos para el tratamiento de depresión, demencia y trastornos de la capacidad de concentración. Se proporciona un resumen en la figura 1.

Una primera administración de un extracto de té a personas de experimentación, que contiene estas sustancias, mostró la actividad supuesta también en seres humanos. En ensayos de las modificaciones de las frecuencias de EEG de la rata tras la administración de teogalina y ácido quínico así como la interacción directa de teogalina y ácido quínico con materia cerebral en el preparado de corte de hipocampo de la rata *in vitro* se encontró sorprendentemente que el preparado tiene una acción en el cerebro, que es útil en el tratamiento de enfermedades neurológicas y psiquiátricas del cerebro, en particular de demencia, depresión y trastornos de la capacidad de concentración.

La teogalina muestra sorprendentemente en el modelo de tele-estéreo-EEG en ratas modificaciones de las frecuencias de EEG, tal como se miden tras la administración de fármacos clásicos para el tratamiento de demencias (por ejemplo galantamina), depresión (por ejemplo paroxetina) así como trastornos de la capacidad mental (por ejemplo anfetamina). Las modificaciones, tal como se produjeron tras la administración de fármacos clásicos así como tras la administración de una dosis de teogalina (20 mg/kg), se muestran en la figura 1. A partir del dibujo mostrado en la figura 2 es evidente, que pueda encontrarse la huella característica, que es típica de fármacos clásicos para el tratamiento de demencias, depresión y trastornos de la capacidad de concentración, también en los patrones de teogalina y ácido quínico de manera significativa. Claramente puede distinguirse la concordancia en caso de las sustancias teogalina/ácido quínico por un lado y anfetamina/paroxetina por otro lado.

La figura 1 muestra las modificaciones dependientes del tiempo de las frecuencias de EEG tras la administración de una dosis de teogalina tal como se midieron de acuerdo con el procedimiento de prueba 1 explicado a continuación. A partir del conocimiento de que teogalina y ácido quínico producen las mismas modificaciones características de las frecuencias de EEG que los fármacos habituales que se usan para el tratamiento de demencias, depresiones y trastornos de la capacidad de concentración, puede deducirse que teogalina o ácido quínico es eficaz en el tratamiento en las mismas indicaciones. El que los fármacos que se usan en la misma indicación también produzcan modificaciones de EEG similares pudo demostrarse por Dimpfel por medio de más de 40 sustancias de referencia para 8 indicaciones distintas (Dimpfel W.: "Preclinical data base of pharmaco-specific rat EEG fingerprints (Tele-Stereo-EEG)" en Eur J Med Res (2003) 8: 199-207).

Adicionalmente se realizaron ensayos en el modelo de preparado de corte de hipocampo *in vitro*. En estos ensayos se encontró sorprendentemente que teogalina y ácido quínico producen tanto un aumento de la actividad de células piramidales tras la irritación individual como un aumento de la potenciación a largo plazo (véase las figuras 3 a 6). Este fenómeno se informó ya en la bibliografía para otros fármacos de acción antidemencial y estimulantes tales como memantina (Dimpfel W.: "Effects of Memantine on synaptic transmission in the hippocampus *in vitro*" in *Arzneim.-Forsch/Drug Res* (1995) 45: 1-5).

#### Procedimiento de prueba 1 (tele-estéreo-EEG)

Las modificaciones de las frecuencias de EEG se determinaron tras la administración de disolución salina (control) o por vía oral de teogalina (20 mg/kg de peso corporal) así como por vía oral de 10 mg/kg de ácido quínico.

Los ensayos se realizaron de manera análoga al procedimiento descrito por W. Dimpfel (Dimpfel W.: "Preclinical data base of pharmaco-specific rat EEG fingerprints (Tele-Stereo-EEG)" en Eur J Med Res (2003) 8: 199-207) de la siguiente manera:

A cuatro ratas Fischer-344 adultas macho (día-noche de manera convertida) se les implantó a la edad de 6 meses 4 electrodos bipolarmente concéntricos junto con un microenchufe sobre una placa de base común. El enchufe sirve para el alojamiento de un emisor de 4 canales para la transmisión telemétrica de los potenciales de campo derivados del córtex frontal, hipocampo, cuerpo estriado y formación reticular. Las señales se sometieron en un sistema informático (software "EEG-Analyse", sistema operativo OS Science, ordenador de laboratorio "LabTeam" de la empresa MediSyst, Linden, DE) en tiempo real a una transformación rápida de Fourier y se promediaron los espectros de densidad de potencia respectivamente durante 60 minutos. La subdivisión de los espectros en 6 zonas de frecuencia distintas permitió la detección de modificaciones fármaco-específicas en relación con los valores previos medidos respectivamente antes de la aplicación dentro de estas bandas de frecuencia.

Para el protocolo de aplicación de las sustancias ha de mantenerse que éstas se aplicaron por vía oral durante 45 minutos tras el inicio de las mediciones (valor previo). Cinco minutos más tarde se iniciaron de nuevo las mediciones, se analizaron continuamente al menos durante las siguientes 5 horas y se agruparon en periodos de 60 minutos. Las sustancias de prueba se aplicaron en una dosificación de 20 mg/kg (teogalina) o 10 mg/kg (ácido quínico). La serie experimental se inició con la inyección de disolución salina (control), que no condujo a ninguna sorprendente.

La comparación estadística de los ensayos con respecto a los resultados, que se midieron tras la administración de disolución salina, se realizó con ayuda de un análisis multivariante según Ahrens y Läter (véase H. Ahrens, J. Läter: "Mehrdimensionale Varianzanalyse" (1974), Akademie Verlag, Berlín) a base de las modificaciones dentro de las bandas de frecuencia individuales en todas las regiones del cerebro como variables.

La administración de disolución salina apenas condujo a modificaciones de la actividad eléctrica ( $\mu V^2/\Omega$ ) en la comparación con los valores de fase previa.

5 La administración de teogalina condujo a modificaciones claras de la densidad de potencia en el córtex frontal. (Véase la figura 1). La administración de ácido quínico condujo a resultados similares, diferenciándose las modificaciones en el córtex frontal de aquéllas tras la administración de disolución salina con una probabilidad de error de  $p < 5\%$ .

10 La administración oral de teogalina como dosis individual condujo a modificaciones de la actividad cerebral eléctrica en los animales de ensayo, que corresponde a aquélla tras la administración de paroxetina o galantamina o anfetamina. Este patrón se correlaciona de manera sorprendente con los patrones, que para fármacos, tal como se usaron ya para el tratamiento de demencias y depresiones habitualmente (véase la figura 1), no sin embargo con patrones, que producen con fármacos para otras indicaciones. Ya en la primera hora se observaron en el córtex frontal disminuciones de la actividad delta y alfa2 (véase la figura 1), tal como se midieron habitualmente para la aplicación de estimulantes, antidepresivos o antedemenciales en este momento.

15 Las modificaciones de frecuencia observadas se compararon por medio de un análisis discriminante con los resultados de fármacos para el tratamiento de enfermedades neurológicas y psiquiátricas del cerebro tales como demencias, depresión tales como también con fármacos para otras indicaciones. Los siguientes fármacos que se sometieron a prueba ya en el mismo modelo, estaban a disposición para fines de comparación: memantina 1,0 mg; haloperidol 0,5 mg; clorpromazina 0,5 mg; protipendilo 1 mg; clozapina 3 mg; tioridazina 5 mg; fentitoína 4 mg; carbamazepina 15 mg; ácido valproico 75 mg; diazepam 0,5 mg; metohexital 20 mg; midazolam 0,5 mg; meprobamato 60 mg; fenobarbital 60 mg; anfetamina 0,2 mg; fenfluramina 1 mg; cocaína 10 mg; mescalina 10 mg; metanicotina 1 mg; R-DOI 0,1 mg; RDOM 0,2 mg; dizocilpina 0,25 mg; LSD 0,05 mg; ácido acetilsalicílico 200 mg; metamizol 100 mg; fentanilo 0,075 mg; tramadol 10 mg; fluvoxamina 40 mg; nomifensina 1 mg; mianserina 5 mg; amitriptilina 10 mg; imipramina 10 mg; paroxetina 2 mg; galantamina: 3 mg. Los datos se refieren respectivamente a una dosificación en mg/kg de peso corporal. El dibujo 2 muestra de manera adjunta cinco de estas sustancias.

#### 30 Procedimiento de prueba 2 (potenciación a largo plazo en el preparado de corte de hipocampo *in vitro*)

Se determinaron acciones de teogalina y ácido quínico sobre la susceptibilidad de las células piramidales en el preparado de corte de hipocampo de la rata. El análisis de las acciones se realizó en dos planos. En primer lugar se sometió a prueba la susceptibilidad normal por medio de la aplicación de estímulos individuales y a continuación se midieron las repercusiones sobre la potenciación a largo plazo según una denominada estimulación por ráfagas teta ("Theta-burst-Stimulation").

35 Para la realización de estos estudios se usaron 9 taras CD macho adultas. El aislamiento del hipocampo se realizó en animales anestesiados con éter y a continuación desangrados en solución salina tamponada con fosfato (NaCl: 124 mM; KCl: 5 mM; CaCl: 2 mM; MgSO<sub>4</sub>: 2 mM; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1,25 mM; NaHCO<sub>3</sub>: 26 mM; glucosa: 10 mM). La disolución control era líquido cefalorraquídeo artificial (ACSF); teogalina y ácido quínico se facilitaron por la empresa Plantextrakt, Vestenbergsgreuth. Entonces se bloqueó la parte central del hipocampo con ayuda de un adhesivo instantáneo y se cortó con un Vibratom en discos de 400  $\mu m$  de espesor. La conservación de estos cortes se realizó durante al menos una hora antes del inicio del ensayo (véase S.J. Schiff, G.G. Somjen: "The effects of temperature on synaptic transmission in hippocampal tissue slices" en Brain Research (1985), 345: 279-284) en una cámara de incubación con borboteo con carbógeno.

40 El propio experimento se realizó en una denominada "Base Unit" con "Haas Top" (empresa Medical Systems Corp., USA) a 35 grados Celsius. El corte de hipocampo superfundido con ayuda de bombas peristálticas (Infusomat B. Braun Melsungen AG) se encontraba sobre una pieza de gasa. El carbógeno introducido sustentó la alimentación de oxígeno necesaria a la disolución. La velocidad de flujo ascendía a 200 ml/h.

45 La estimulación de la región CA2 (colaterales de Schaffer) se realizó usando un generador de estímulos (ordenador de laboratorio Labteam de la empresa MediSyst GmbH, Linden, DE) por medio de una unidad de aislamiento con ayuda de un electrodo de acero bipolarmente concéntrico (Rhodes Medical Systems, EE.UU.). La anchura del impulso ascendía a 200  $\mu s$ , la intensidad de flujo de manera constante 200  $\mu A$ . El generador de estímulos desencadenó en intervalo de respectivamente 20 segundos 4 estímulos individuales que evocaron en el corte en total 4 picos de población. La derivación de la respuesta se realizó en la región CA3. El sistema promedió la respuesta al estímulo de las 4 amplitudes de pico.

50 La acción de las dos sustancias individuales sobre el potencial evocado se sometió a prueba tras el estímulo individual como también tras la inducción de la potenciación a largo plazo mediante un estímulo tetánico (90 Hz) de breve duración (1 s) (véase K.G. Reymann, H.K. Matthies, U. Frey, V.S. Voborbyev, H. Matthies: "Calcium-induced long-term potentiation in the hippocampal slice. Characterization of the time course and conditions" en Brain Bulletin (1986), 17: 291-296). A este respecto se superfundió el corte en primer lugar con disolución control. Tras detectar una señal adecuada y registrar esta señal de partida durante varios momentos se cambió en lugar de la disolución control en disolución que contenía teogalina o ácido quínico. Cada corte se usó respectivamente sólo para un

experimento. Los valores se indican para n=4 cortes.

5 La derivación de la respuesta evocada se realizó en intervalo de 10 minutos de manera extracelular con un capilar de vidrio estirado (tirador de electrodos, Rhema Labortechnik, DE). La señal de respuesta se amplificó (amplificador "LMI", List Electronics, Darmstadt, DE), con un sistema informático de laboratorio "Labteam" (Software NeuroTool, MediSyst GmbH, Linden DE) se transformó de manera analógica-digital (resolución 12 Bit) y se evaluó. Tras detectar una señal adecuada (altura de amplitud aproximadamente 1 mV) se determinó la altura de amplitud del pico de población (SAP= *Summenaktionspotential*, potencial de acción total; pico de población) como magnitud de partida. Este valor de referencia resultó del valor promedio de las tres últimas alturas de amplitud medidas durante la 10 superfusión con la disolución de ACSF (valor de partida). Después se realizó la superfusión con sustancia de prueba con el mismo procedimiento. En experimentos siguientes se realizó una estimulación tetánica de corto plazo (*Theta-Burst-Stimulus* = TBS, estímulo por ráfagas teta) para la inducción de la potenciación a largo plazo. Las modificaciones de la amplitud resultantes a partir de esto se indican en % de este valor de partida (n=4). Los valores en presencia de la sustancia de prueba están indicados en % de reducción de este valor de referencia.

15 Los resultados de estos ensayos se muestran en las figuras 3 a 6. La primera disposición de ensayos muestra un aumento dependiente de la concentración de la amplitud del pico de población en presencia de 0 a 4 mg/l de teogalina con estimulación individual (véase la figura 3). El desencadenamiento de la potenciación a largo plazo mediante TBS se reforzó igualmente de manera dependiente de la concentración con la misma concentración 20 (véase la figura 4), tal como se conoce por ensayos con antidepresivos. Se obtuvieron resultados iguales en presencia de ácido quínico (figuras 5 a 6). A partir de este resultado puede concluirse que teogalina y ácido quínico (tal como es evidente también a partir de los ensayos de EEG) influyen positivamente en la depresión y demencias.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Uso de teogalina, su metabolito ácido quínico o de las sales farmacéuticamente aceptables de estas sustancias para la preparación de un fármaco para la profilaxis o el tratamiento de demencias, tales como la enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson, de depresiones o trastornos de la capacidad de concentración, tales como en el síndrome de hiperactividad con déficit de atención.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el fármaco se ajusta a una dosificación de 40 a 300 mg, en particular de 80 a 180, preferentemente de 120 a 150 mg por día.
3. Uso según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por que** el fármaco contiene adicionalmente vehículos, coadyuvantes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 15 4. Uso según una de las reivindicaciones 1, 2 o 3, **caracterizado por que** el fármaco está preparado para la administración oral.

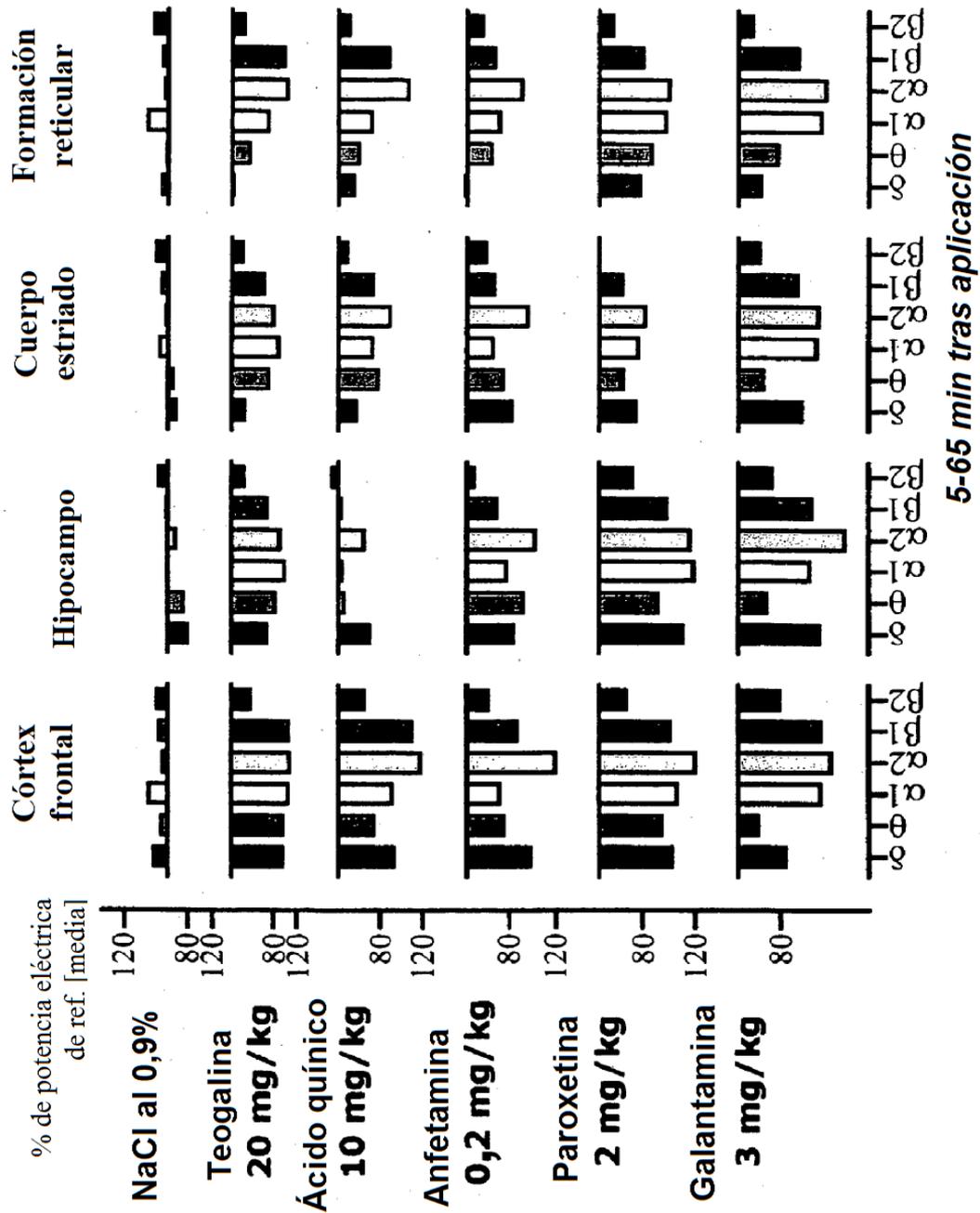


Fig. 1

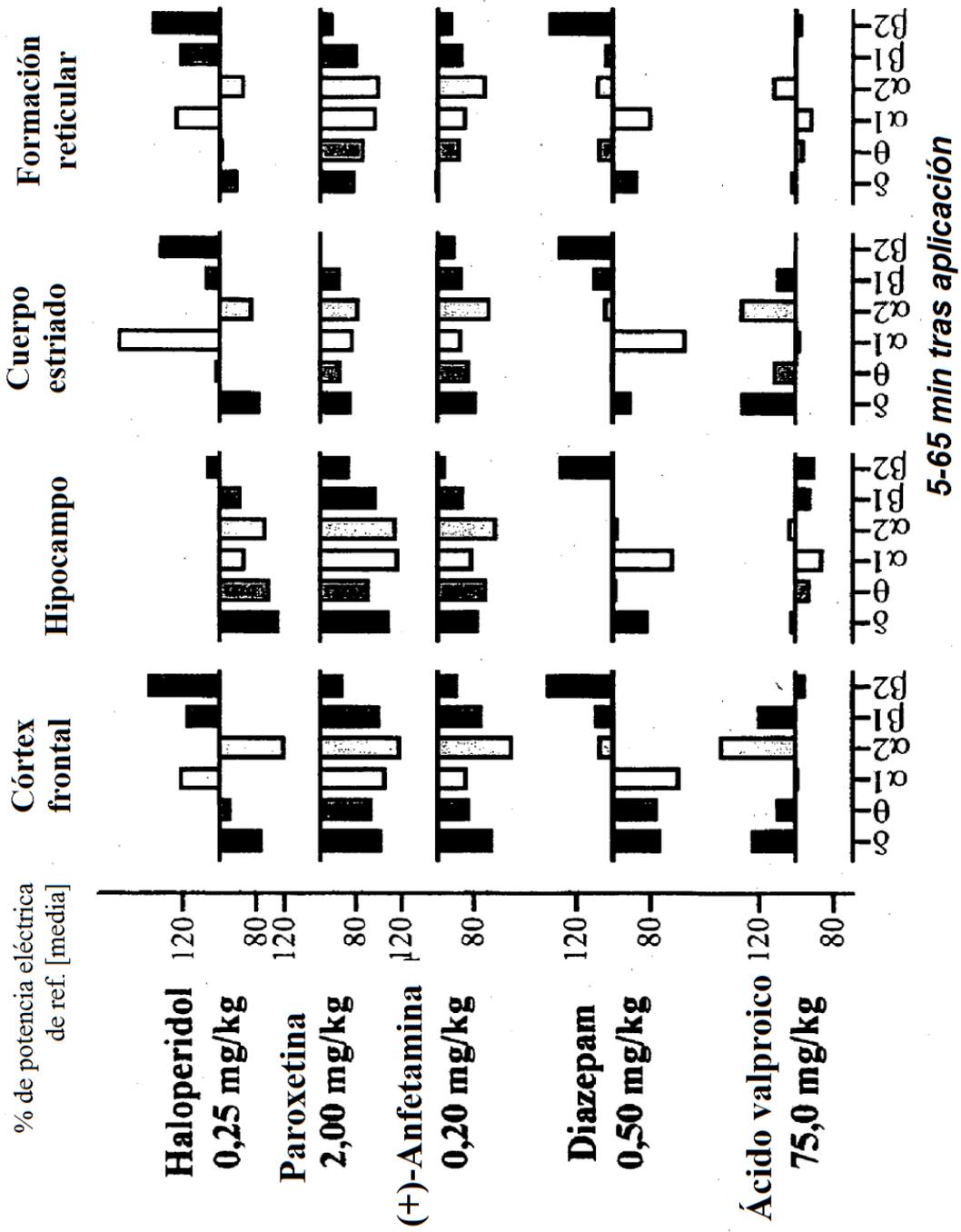


Fig. 2

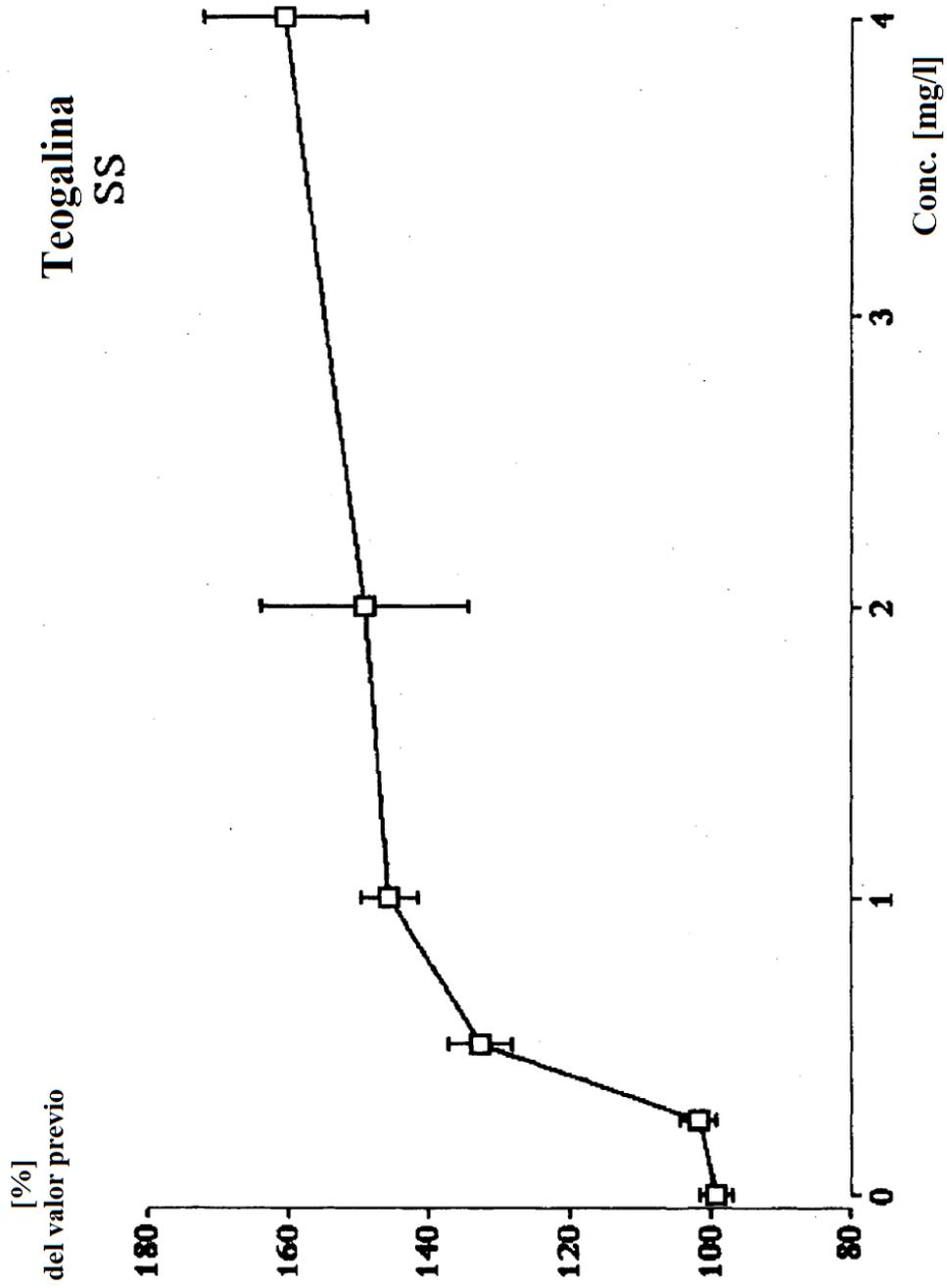


Fig. 3

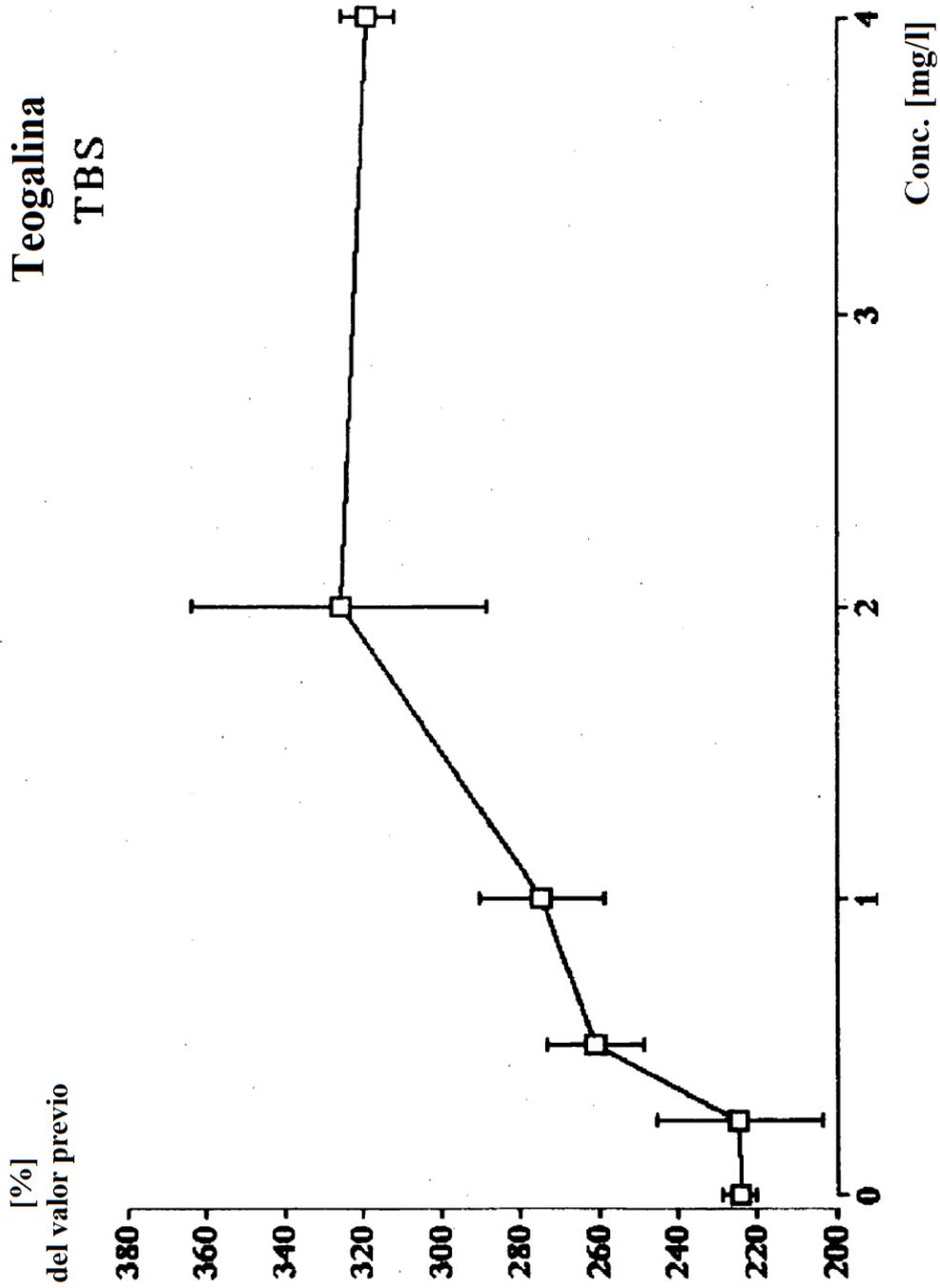


Fig. 4

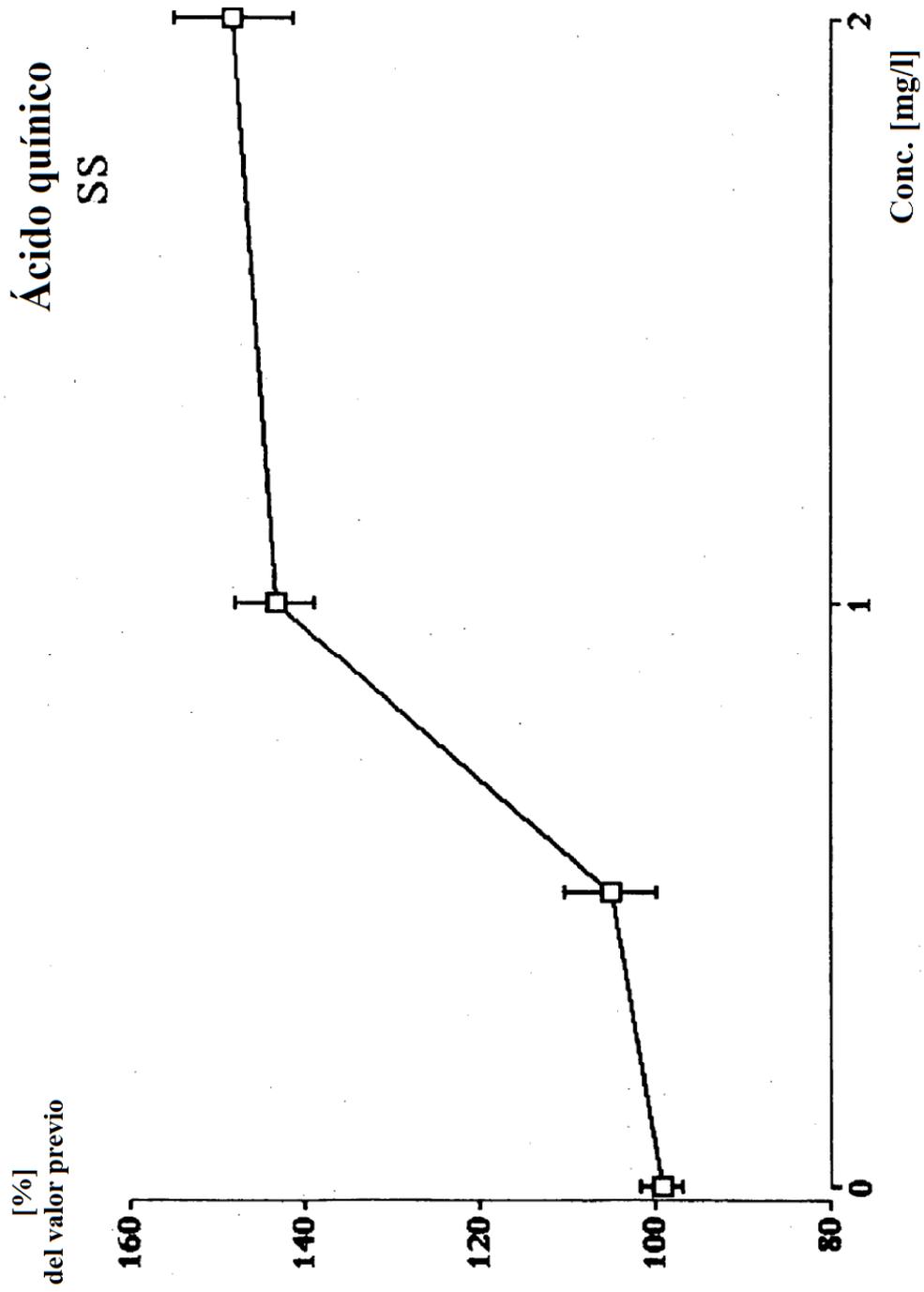


Fig. 5

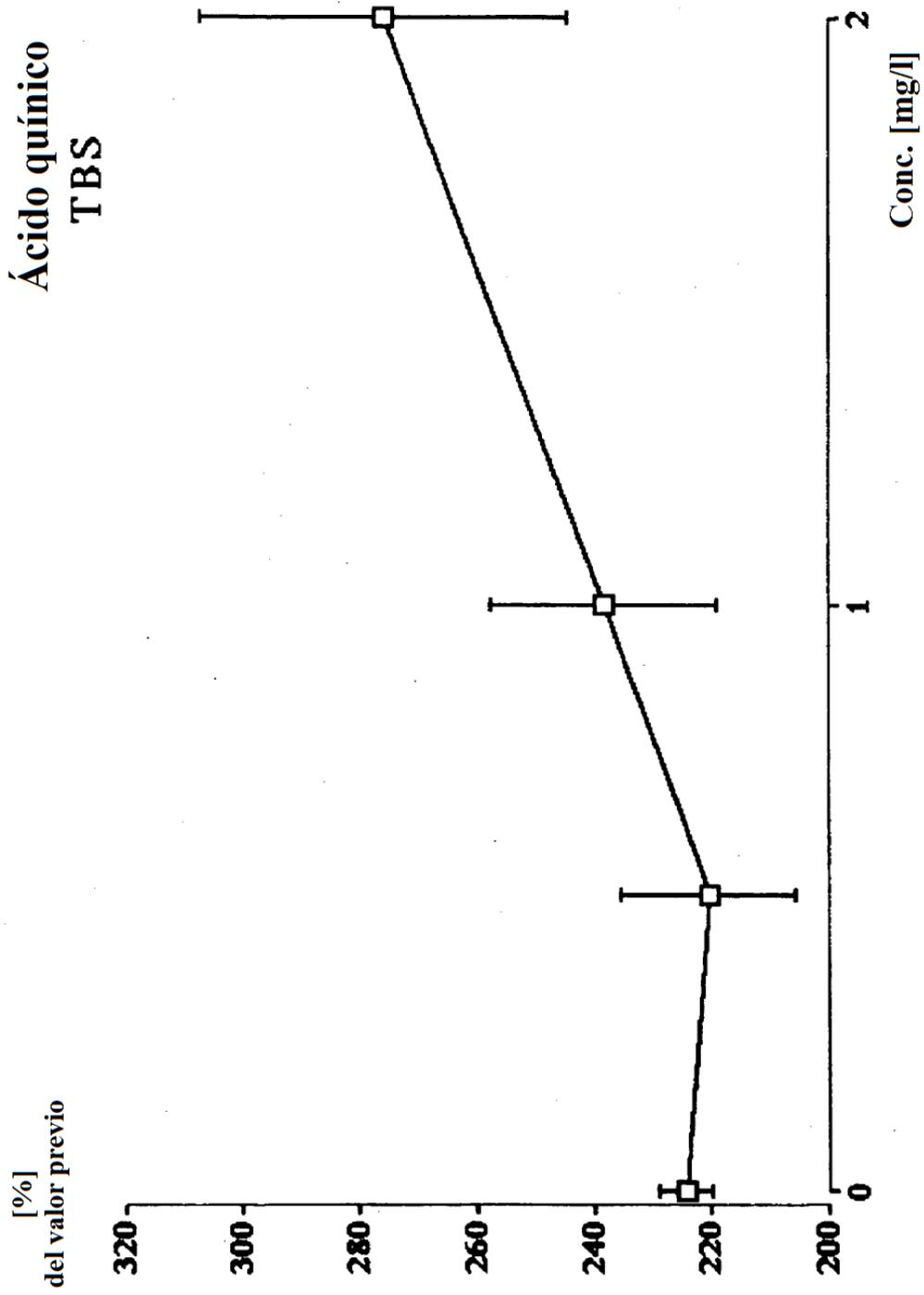


Fig. 6