

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 088**

51 Int. Cl.:

A61K 36/53 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2011** **E 11749166 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015** **EP 2608798**

54 Título: **Extractos vegetales de Sideritis y su uso para el aumento de la capacidad cognitiva**

30 Prioridad:

27.08.2010 EP 10174411

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

17.06.2015

73 Titular/es:

FINZELBERG GMBH & CO. KG (100.0%)
Koblenzer Strasse 48-56
56626 Andernach, DE

72 Inventor/es:

FEISTEL, BJÖRN y
WALBROEL, BERND

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 538 088 T3

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

DESCRIPCIÓN

Extractos vegetales de *Sideritis* y su uso para el aumento de la capacidad cognitiva

Las **hierbas de *Sideritis*** (*Sideritis L.*) son un género de plantas de la familia de las lamiáceas (*Lamiaceae*). A este género pertenecen aproximadamente 140 especies que pueden subdividirse en aproximadamente 320 subtipos, ecotipos y cultivos. Las hierbas de *Sideritis* son plantas herbáceas o pequeñas matas de anuales a perennes. Varios tipos se usan como fármacos brutos para infusión y se encuentran en el comercio como té de montaña griego. El área del género se extiende desde las islas atlánticas del Oeste de Europa y el Noroeste de África (Macaronesia) por la zona mediterránea hasta Rusia, Tíbet y Oeste de China. El centro de la variedad se encuentra en el Oeste del área [Ramón Morales: *Sideritis L.*, en: Flora Ibérica, volumen 2].

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- En el caso del té de montaña se trata en la mayoría de los casos de especies de *Sideritis*, cuya clasificación botánica es a veces difícil. Éstas tienen los más diversos nombres dependiendo de la región y en parte tienen sólo importancia local. Sólo en Turquía existen 46 y en España 45 especies de *Sideritis*, que son endémicos de manera múltiple. Además de su diversidad de especies tienen todas en común que pertenecen a la familia de las lamiáceas (*Lamiaceae*) y pueden confundirse fácilmente con salvia. En muchos casos, la población rural recolecta y seca plantas de *Sideritis* en las laderas de las montañas para el uso propio. La infusión aromática está compuesta entonces con frecuencia de varias especies de *Sideritis*. Éste se prepara con agua hirviendo, se bebe o bien caliente o frío y puede endulzarse con azúcar o miel. El uso como infusión usual forma parte de la vida cotidiana en muchos países mediterráneos, siendo el efecto saludable más bien secundario. A pesar de ello se conocen los efectos médicos desde hace tiempo y se describieron ya antes de dos mil años por el celebre médico griego Dioscórides (1º siglo después de Cristo). En su enseñanza farmacológica puede leerse por ejemplo que las plantas de *Sideritis* aplicadas como compresa “tienen la fuerza para adherir heridas e impedir inflamaciones”. La medicina casera tradicional en los países alrededor del mar Mediterráneo se ha desarrollado posteriormente desde Dioscórides. Actualmente se usan plantas de *Sideritis* como infusión en la mayoría de los casos (raras veces como aceites esenciales). Su campo de uso es muy variado: para el desentumecimiento en caso de indisposición del tracto gastrointestinal o para el tranquilizamiento en caso de insomnio e inquietud. Los entendidos en medicina de plantas modernos aprovechan la acción antiinflamatoria y antibacteriana para el tratamiento coadyuvante de infecciones de las vías urinarias eferentes o la vejiga. Las infusiones frías pueden usarse también para hacer gárgaras, para poder aliviar y rápidamente poder curar inflamaciones en la boca (faringe y encías). Y bebidas en caliente, las infusiones sirven tradicionalmente para la prevención de catarros o en particular para combatir enfermedades de vías respiratorias. Como muchas otras lamiáceas de la región mediterránea (salvia, tomillo), las especies de *Sideritis* son también ricas en aceites esenciales, sin embargo están libres de cafeína estimulante. La mayoría de las especies contienen monoterpenos que se consideran materia prima importante para muchos fármacos naturistas con bajos efectos secundarios. Distintos trabajos científicos han documentado en las últimas décadas los efectos terapéuticos de muchos aceites esenciales de las especies de *Sideritis* (por ejemplo reductor del estrés).
- En la búsqueda de principios activos eficaces para fitofármacos, los científicos sometieron a estudio del área mediterránea también sus plantas nativas. En la Universidad de Gazi en Ankara (Turquía) se inició por ejemplo un programa de larga duración para el estudio del género de *Sideritis*. Los científicos sometieron a prueba las mezclas básicas de medicina casera y pudieron demostrar en realidad que distintas especies de *Sideritis* tienen acción antibacteriana, antioxidante, analgésica y antiinflamatoria.
- Sin embargo no existe o existe únicamente en parte una relación documentada de qué especie definida presenta una actividad farmacológica específica. En particular para la influencia del sistema nervioso central humano no existen datos de qué especie de *Sideritis* se prefiere especialmente en qué forma de preparación.

- 45
- 50
- La **cognición** es un término usado de manera irregular, con el que se hace referencia al procesamiento de información de seres humanos y otros sistemas. Con frecuencia se quiere decir con “cognición” el razonamiento en un sentido amplio. También cuando muchos procesos cognitivos en seres humanos son intencionados, no tienen “cognición” y “consciencia” el mismo significado. Así, determinados procesos en seres humanos pueden ser inconscientes y sin embargo cognitivos, un ejemplo de ello es el aprendizaje inconsciente. A las capacidades cognitivas de un ser humano pertenecen por ejemplo la atención, la memoria, el aprendizaje, la creatividad, la planificación, la orientación, la imaginación, la argumentación, la introspección, la intención, la convicción y algunas más. Las capacidades cognitivas se estudian por distintas ciencias, tales como la psiquiatría, la psicología, la filosofía y las neurociencias.

La capacidad cognitiva es por tanto un proceso complejo que puede cuantificarse con parámetros medibles de capacidad intelectual.

- 55
- La capacidad de aprender comprende tanto memorizar (duración y cantidad de entrada retenida), como la influencia sobre la velocidad de reacción, la capacidad de realizar operaciones lógicas (rápida y correctamente), o capacidad de razonamiento espacial, por ejemplo en una fase de orientación en condiciones nuevas o modificadas. Se describen trastornos de esta capacidad cognitiva entre otras cosas con el síndrome MCI (*Mild Cognitive Impairment*, deterioro cognitivo leve). El MCI representa un estado especial de la reducción condicionada por la edad de funciones y capacidades cognitivas. Este síndrome está caracterizado no sólo por la pérdida subjetiva de capacidad

de retención; por regla general se ven afectadas también otros sistemas funcionales cognitivos (por ejemplo atención, funciones ejecutivas). La comprobación del MCI puede considerarse en seres humanos sanos como un indicador previo para demencias posteriores. La última fase de pérdidas de capacidad cognitiva conduce entonces a la falta de orientación absoluta, de naturaleza tanto espacial como temporal (por ejemplo Alzheimer).

5 La electroencefalografía (del griego *encephalon* cerebro, *gráphein* escritura) es un procedimiento del diagnóstico médico para la medición de la actividad eléctrica total del cerebro mediante registro de las oscilaciones de tensión en la superficie de la cabeza. El electroencefalograma (abreviado EEG) ofrece como representación gráfica de estas oscilaciones un procedimiento de estudio estandarizado en la neurología. La causa de estas oscilaciones de potencial son procesos fisiológicos de células cerebrales individuales que contribuyen al procesamiento de información del cerebro mediante sus modificaciones de estado eléctricas. De manera correspondiente a su disposición espacial específica se suman los potenciales generados por neuronas individuales, de modo que pueden medirse modificaciones de potencial distribuidas por toda la cabeza. Para la valoración clínica se requiere un registro en al menos doce canales de distintas combinaciones de electrodos. La resolución espacial del EEG habitual se encuentra en varios centímetros. Si se requiere una resolución espacial más alta, entonces deben colocarse los electrodos tras apertura neuroquirúrgica del cráneo directamente sobre el córtex que va a estudiarse. Sin embargo, esto se requiere únicamente en casos especiales, por ejemplo, antes de intervenciones quirúrgicas de epilepsia. En este caso se habla de un electrocorticograma (ECoG) que permite una resolución espacial inferior a 1 cm y ofrece adicionalmente la posibilidad de someter a ensayo la función del córtex subyacente mediante estimulación eléctrica selectiva de uno de los electrodos. Un registro aún más detallado de la actividad de células individuales es posible únicamente en experimento con animales. Los datos resultantes pueden someterse a estudio por especialistas expertos para determinar patrones llamativos. Un procedimiento matemático extendido para el análisis del EEG es la transformada de Fourier de los datos en el dominio temporal (o sea de la representación habitual de modificaciones de tensión en el transcurso del tiempo) en el denominado dominio de frecuencia. La representación así obtenida permite la rápida determinación de actividad rítmica. En el caso de EEG sin papel o por ordenador se digitaliza la señal y se evalúa por el neurólogo o el psiquiatra en la mayoría de los casos en el monitor.

La actividad cerebral eléctrica macroscópicamente visible puede presentar motivos que se parecen a la actividad rítmica. Básicamente, el EEG se parece sin embargo al ruido de fondo dependiente de la frecuencia (ruido de fondo $1/f$) y no contiene oscilaciones que perduran mucho tiempo. Distintos grados de conciencia se acompañan de modificaciones del espectro de frecuencia de la señales de EEG, de modo que pueden encontrarse mediante un análisis de las curvas de tensión medidas declaraciones imprecisas sobre el estado de conciencia. Con frecuencia se clasifica el EEG en bandas de frecuencia (las denominadas bandas de EEG), indicándose en parte de manera distinta el número de bandas como también la clasificación exacta. La clasificación de las bandas de frecuencia y sus límites están condicionados históricamente y no coinciden continuamente con límites que se consideran útiles debido a estudios más modernos. Así se clasificó por ejemplo la banda theta en un intervalo theta 1 y theta 2 para considerar los distintos significados de los intervalos parciales. La evaluación de EEG se realiza tradicionalmente mediante reconocimiento de patrones del evaluador formado. En particular, para EEG de larga duración y durante el sueño se usan también algoritmos de software para la evaluación asistida o automática que deben reproducir este reconocimiento de patrones. Esto ha dado buen resultado de manera más sencilla para las bandas de EEG definidas preferentemente en el intervalo de frecuencia, algo más difícil para otros patrones típicos en el EEG. Así, por ejemplo, un patrón muy asincrónico de todas las bandas de frecuencia indica fuerte tensión emocional o pérdida del control intencionado, mientras que ondas cada vez más lentas con al mismo tiempo ondas menos rápidas indican un estado de sueño o un estado dormitado.

Las ondas delta presentan una frecuencia baja de 1 a 4 Hz. Éstas son típicas de la fase de sueño profundo sin soñar. Las ondas delta se ven influidas por la intervención en el sistema colinérgico.

45 Como onda theta se designa una señal en el intervalo de frecuencia entre 4 y 7 Hz. Éstas se producen cada vez más en las fases de sueño ligero y se reacciona tan sólo a estímulos del entorno importantes o fuertes. Las ondas theta se modifican mediante interacciones con el receptor alfa-2 noradrenérgico.

Como onda alfa se designa una señal en el intervalo de frecuencia entre 8 y 13 Hz. Una proporción reforzada de ondas alfa se asocia con ligera distensión, o estado de conciencia relajado, con ojos cerrados. Las ondas alfa se producen principalmente con ojos cerrados y se transforman con la apertura de los ojos entonces en el intervalo beta. El mismo efecto se consigue con ojos cerrados cuando se empieza a resolver por ejemplo un problema de aritmética sencillo en la cabeza. Se distingue entre ondas alfa-1 y ondas alfa-2. Las ondas alfa-1 parecen encontrarse bajo control serotoninérgico, las ondas alfa-2 se modifican con modificaciones de la actividad del sistema dopaminérgico.

55 Las ondas beta ocupan un intervalo de frecuencia entre 14 y 30 Hz. La producción de ondas beta tiene distintos orígenes y significados, por ejemplo aparecen ondas beta en aproximadamente el 8 % de todos los seres humanos como variantes de EEG normales. Las ondas beta aparecen entre otras cosas también en el sueño REM. Fisiológicamente se producen oscilaciones β además, por ejemplo, en caso de mantenimiento constante de una fuerza. Como onda gamma se designa una señal en el intervalo de frecuencia por encima de 30 Hz. Éstas se producen por ejemplo en caso de fuerte concentración o procesos de aprendizaje. Ciertas investigaciones más recientes mostraron el significado de la banda gamma en la denominada regulación *top-down* y la sincronización de

distintas áreas del cerebro para la integración de distintas calidades de un estímulo. Se distingue en el EEG entre modificaciones sobre todo de las ondas beta-1 y beta-2. Ciertas modificaciones de las ondas beta-1 se observan en intervenciones en el sistema glutamatérgico. Ciertos fármacos que intervienen en el sistema GABAérgico producen modificaciones en las ondas beta-2.

- 5 Sin embargo, las ondas del cerebro no sólo pueden medirse, sino que también pueden influenciarse. Esto puede realizarse mediante la estimulación de nervios sensoriales (estímulos visuales / acústicos o olfativos) o como neuroretroalimentación (una forma especial de la biorretroalimentación) como consecuencia de sustancias farmacológicamente activas, tales como fármacos psicotrópicos [Dimpfel W, *et al.* (1996) Source Density Analysis of Functional Topographical EEG: Monitoring of Cognitive Drug Action. Eur J Med Res 1: 283 - 290]. La evaluación se designa también como electrofarmacograma. En la neuroretroalimentación es habitual subdividir las bandas de EEG de manera más fina e interpretarlas de manera distinta que en el EEG clínico. Una elevada amplitud dentro de los intervalos de frecuencia se correlaciona con ciertos estados mentales o actividades. Las ondas theta-2 pueden relacionarse por ejemplo con capacidad de memoria y aprendizaje, la concentración y/o la creatividad. Igualmente, tras un extenso calibrado, pueden sacarse conclusiones de actividades del SNC mediadas por neurotransmisores, que pueden clasificarse en subgrupos dopaminérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos o noradrenérgicos.

El objetivo de la presente invención es la facilitación de otras aplicaciones de preparaciones y extractos del género de las hierbas *Sideritis* (*Sideritis ssp.*).

- El objetivo se consigue mediante el uso de acuerdo con la invención de extractos de las partes aéreas de plantas de hierbas *Sideritis* (*Sideritis ssp.*) para el aumento de la capacidad cognitiva, en el que en el caso de las partes aéreas de plantas se trata de partes de plantas frescas o secadas del grupo *Sideritis euboa*, *Sideritis scardica*, *Sideritis raiseri* o sus mezclas. Estos extractos pueden usarse en alimentos, complementos dietéticos, dietas equilibradas complementarias o preparaciones farmacéuticas.

- Öztürk, Y. y Aydin S. (Phytotherapy Research, vol. 10, 70-73 (1996)) describen para preparaciones de distintas especies de *Sideritis* una actividad sedante que se deduce del "swimming performance test". Éste es sin embargo normalmente una medida para la capacidad de motivación en ratones depresivos, o una prueba de resistencia para la medición de efecto de productos alimenticios tonificantes musculares. No se describieron influencias sobre las capacidades cognitivas.

- En la solicitud de patente EP 1 634 602 se describe para plantas del género *Sideritis* una influencia de la neurotransmisión serotoninérgica. Sin embargo, en este documento no se dieron a conocer desafortunadamente ningún tipo de indicaciones con respecto a las especies usadas, ni se proporcionó una indicación de qué influencia tiene la elección del medio de extracción. La disposición de ensayo descrita en los párrafos [0046] y [0054] para la medición de tasas de recaptación serotoninérgica se usó para una selección previa de especies adecuadas para los propios estudios.

- La invención describe la preparación de extractos de plantas de *Sideritis ssp.* y su uso para el aumento de la capacidad cognitiva.

De acuerdo con el modelo animal "laberinto de agua de Morris, *Morris water maze*" se hace visible el aumento de la capacidad cognitiva especialmente en situación de tensión existente, en el que se mostró un aumento de la capacidad de aprendizaje, en particular de la capacidad de retención.

- La situación de tensión existente se generó según esto mediante una situación de estrés, sin embargo hubiera podido desencadenarse también mediante una enfermedad neurodegenerativa. En el ensayo con humanos se desencadenó la situación de tensión mediante estrés de aprendizaje, en particular en relación con nuevos objetivos en una situación especial, por ejemplo en caso de miedo a los exámenes.

- De manera correspondiente a los estudios realizados son adecuadas partes aéreas de plantas de plantas del grupo *Sideritis euboa*, *Sideritis scardica*, *Sideritis raiseri* independientemente del grado de secado del fármaco bruto. Un secado por debajo del 12 % resulta especialmente conveniente con respecto a la capacidad de almacenamiento del fármaco bruto para impedir en gran parte procesos de descomposición y mantener baja la carga microbiológica del fármaco bruto. Una trituración hasta tamaños favorables para la extracción de 1 cm mejora los rendimientos del principio activo, en particular cuando se reducen las proporciones de tallo tras un despalillado y posterior separación por aire.

- El aroma más fuerte lo desarrolla *Sideritis* en el momento de la floración. Por tanto, para su uso en un alimento ha resultado especialmente adecuado cuando se cosechaba el fármaco bruto en el momento de la floración.

Si debía usarse una mezcla de varias subespecies, entonces ha resultado preferente una proporción lo más grande posible de *S. scardica*, cuando en particular la proporción de *S. scardica* asciende al menos a la mitad, preferentemente a al menos el 80 %.

- De manera correspondiente a las experiencias de la selección de disolventes son adecuados para la extracción especialmente medios de extracción polares tales como agua, alcoholes monohidroxilados y polihidroxilados o

- 5 cetonas, en particular alcoholes o cetonas con 1 a 4 átomos de C y especialmente sus mezclas con agua. Sin proporcionar una lista definitiva, han de considerarse como especialmente adecuados los siguientes medios de extracción: metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, propano-1,2-diol, propano-1,3-diol, glicerol, dimetilcetona, metiletilcetona. También es concebible el uso de azúcares (monómeros, dímeros y oligómeros) así como de polietilenglicoles de bajo peso molecular como codisolvente.
- 10 El procedimiento de extracción puede realizarse energéticamente de la mejor manera a temperaturas de cómo máximo 10 °C por debajo de la temperatura de ebullición del medio de extracción, para mantener lo más baja posible la presión del sistema. Para los aromas se ha mostrado como lo más adecuado además una temperatura de cómo máximo 100 °C. Para transportar los medios de extracción con la presión más baja posible, ha resultado lo más adecuado una temperatura de transporte de al menos la temperatura ambiente, o sea aproximadamente 20 °C.
- 15 Para facilitar la manipulación con los extractos a escala técnica se enriquece el material eluido de extracción a ser posible hasta obtener un contenido superior al 50 % de proporción de sustancia seca, eliminándose el disolvente. Son especialmente respetuosos y energéticamente eficaces, según esto, procedimientos por medio de vacío parcial a temperaturas moderadas de aproximadamente 50 °C.
- 20 Una capacidad de manipulación y estabilidad en almacenamiento mejorada adicionalmente se consigue mediante un secado amplio. Éste se realiza de acuerdo con el estado de la técnica actualmente de manera preferente por medio de liofilización, secado por pulverización, secado en cinta sin fin, secado a vacío, secado de tambor o combinaciones de estos procedimientos.
- El uso de los extractos así preparados es concebible en un alimento, un complemento dietético, una dieta equilibrada complementaria o una preparación farmacéutica (fármaco).
- Para ello se transformaría el extracto habitualmente en una forma adecuada para el usuario, tal como por ejemplo de un comprimido, de una cápsula, de una preparación para masticar, de una preparación para chupar, de una preparación efervescente, de un granulado, de una bebida o de una preparación instantánea, en particular de una preparación de infusión instantánea.
- 25 Para ajustar la dosificación deseada en una forma de este tipo se usan habitualmente coadyuvantes fisiológicamente compatibles. A esto pertenecen entre otros hidratos de carbono tales como productos de degradación de almidón por ejemplo maltodextrina, jarabe de glucosa, azúcares sin embargo también celulosa y los correspondientes derivados de hidratos de carbono. Además se usan del grupo de las proteínas por ejemplo goma arábiga, gelatinas o hidrolizados de colágeno.
- 30 Si se pretende un uso en una perspectiva terapéutica, entonces sería posible también una combinación de acción sinérgica con nootrópicos que se usan por ejemplo también en el tratamiento de la demencia. Los posibles componentes de combinación serían inhibidores de la acetilcolinesterasa (por ejemplo donezepilo, galantamina, rivastigmina, tacrina y sus derivados), análogos de GABA (por ejemplo piracetam y derivados), derivados de Ergot (por ejemplo nicergolina, dihidroergotoxina y derivados) y antagonistas de NMDA (memantina).
- 35 Para la preparación de un extracto de *Sideritis ssp.* ha resultado especialmente adecuado un procedimiento que comprende las siguientes etapas:
- a) se seleccionan de las especies *Sideritis euboa*, *Sideritis scardica*, *Sideritis raiseri* o sus mezclas las partes aéreas de plantas
 - b) que se cosechan en el momento de la floración,
 - 40 c) opcionalmente se secan hasta obtener una humedad residual de < 12 %,
 - d) opcionalmente se separan en gran parte los tallos mediante corte hasta aproximadamente 1 cm y separación por aire,
 - e) con un medio de extracción, seleccionado del grupo agua, alcoholes monohidroxilados y polihidroxilados y cetonas, en particular alcoholes o cetonas con 1 a 4 átomos de C o sus mezclas, se extraen a
 - 45 f) una temperatura de medio de extracción entre 20 y 100 °C, preferentemente a temperaturas de 10 °C por debajo de la temperatura de ebullición del medio de extracción,
 - g) el medio de extracción se separa al menos parcialmente, preferentemente de manera respetuosa por medio de vacío parcial,
 - h) el aceite esencial se reduce a vacío parcial hasta menos del 0,1 % en el extracto,
 - 50 i) el extracto que resulta de esto se seca, preferentemente con liofilización, secado por pulverización, secado en cinta sin fin, secado a vacío, secado de tambor o una combinación de estos procedimientos.

La figura 1 muestra la acción del extracto seco de *Sideritis* según el ejemplo 5 en el modelo animal de EEG; véase el ejemplo 7.

La figura 2 muestra la acción del extracto seco de *Sideritis* según el ejemplo 5a.

- 55 La figura 3 muestra un “mapa de cerebro, *brain map*” tras la administración de extracto seco de *Sideritis*; véase el ejemplo 9.

La figura 4 muestra los resultados en el ensayo de laberinto de agua, *water-maze-test* de acuerdo con el ejemplo 11.

La figura 5 resume los resultados del ejemplo 11.

La figura 6 muestra la acción de extracto de *Sideritis* de acuerdo con el ejemplo 12.

La invención se explica en más detalle mediante los siguientes ejemplos:

5 Ejemplo 1: preparación de extractos análogos de infusión de hierba *Sideritis*

Se mezclan 50 g de fármaco bruto de partida dos veces con 15 veces la cantidad de agua hirviendo y se extraen con agitación. Las dos extracciones de maceración se dejan en reposo para el enfriamiento hasta temperatura ambiente y se combinan. Los dos materiales macerados combinados se separan por filtración a través de un filtro plegado y se concentran en un rotavapor para obtener el extracto *spissum*. Con esto se obtuvieron para las siguientes especies los rendimientos de sustancia extractiva determinados. Para someter a prueba la inhibición de absorción de serotonina se pesaron los extractos todos hasta obtener la misma proporción nativa y se sometieron a estudio con una concentración de medición de 50 µg/ml en el sistema de ensayo de acuerdo con el documento EP 1 634 602.

Un control negativo con serotonina da como resultado el 0 %; un control positivo con (10 µM) la sustancia de referencia fluvoxamina el 100 %.

Especie	Rendimiento de sustancia extractiva [%]	Inhibición de absorción de serotonina [% rel. frente a control]
<i>Sideritis congesta</i> *	22,8	5
<i>Sideritis vuralii</i> *	25,9	10
<i>Sideritis argyrea</i> *	25,3	12
<i>Sideritis arguta</i> *	17,0	17
<i>Sideritis pisidica</i> *	19,3	12
<i>Sideritis scardica</i>	15,7	39
<i>Sideritis raiseri</i>	17,1	31
<i>Sideritis euboa</i>	17,2	28

*(ejemplo comparativo)

De manera correspondiente al aspecto de las especies individuales (distintos tallos y proporciones de hoja) varían los rendimientos entre aproximadamente el 16-26 %. A este respecto, los altos rendimientos de extracto como en el caso de *Sideritis vuralii* van acompañados de una baja actividad. Las especies *S. scardica*, *S. raiseri* y *S. euboa* con un rendimiento comparativamente bajo están favorecidas con respecto a la inhibición de absorción de serotonina.

Ejemplo 2: preparación de extractos hidroalcohólicos de acuerdo con la invención de hierba *Sideritis*

Se mezclaron 50 g de hierba *Sideritis* dos veces con 15 veces la cantidad de una mezcla de agua y etanol a 45 °C y se extrajeron con agitación. Las dos extracciones de maceración se dejan en reposo para el enfriamiento hasta temperatura ambiente y se combinan. Los dos materiales macerados combinados se separan por filtración a través de un filtro plegado y se concentran en un rotavapor para obtener el extracto *spissum*. Con esto se obtuvieron para las siguientes especies los rendimientos de sustancia extractiva determinados. Para someter a prueba la inhibición de absorción de serotonina se pesaron los extractos todos hasta obtener la misma proporción nativa y se sometieron a estudio con una concentración de medición de 50 µg/ml en el sistema de ensayo de acuerdo con el documento EP 1 634 602.

Un control negativo con serotonina da como resultado el 0 %; un control positivo con (10 µM) la sustancia de referencia fluvoxamina el 100 %.

Especie	Medio de extracción + concentración	Inhibición de absorción de serotonina [% rel. frente a control]
<i>Sideritis euboa</i>	20 % v/v de etanol	58
<i>Sideritis scardica</i>	20 % v/v de etanol	65
<i>Sideritis pisidica</i> *	20 % v/v de etanol	28
<i>Sideritis pisidica</i> *	30 % v/v de etanol	64
<i>Sideritis pisidica</i> *	50 % v/v de etanol	25
<i>Sideritis pisidica</i> *	70 % v/v de etanol	19

*(no de acuerdo con la invención)

5 En el ejemplo de la especie *S. pisidica* se sometió a estudio la influencia del medio de extracción. Un aumento de la proporción de etanol en un 20 % v/v con respecto a agua pura conduce a una actividad 2,3 veces más fuerte. Ya una fuerza del medio de extracción elevada en sólo el 10 % v/v de etanol al 30 % v/v dio como resultado un aumento de la actividad en el factor 5,3. Otras elevaciones de etanol no dieron como resultado otros aumentos, más bien puede medirse incluso una clara reducción de etanol al 50 % v/v o etanol al 70 % v/v. Una concentración de etanol del 20 - 30 % v/v de etanol es una fuerza de extracción preferente. Esto se hace visible también en las especies favorecidas de acuerdo con el ejemplo 1, donde para *S. scardica* puede detectarse una actividad elevada en el factor 1,7 y para *Sideritis euboa* una actividad elevada en el factor 2,0.

Ejemplo 3: preparación de un extracto hidroalcohólico de acuerdo con la invención de una planta fresca

15 Se mezclaron 100 g de fármaco bruto fresco de hierba *Sideritis scardica* dos veces con 15 veces la cantidad de (v/v) de etanol al 20 % a 45 °C y se percolaron. Los dos materiales percolados se dejaron en reposo para el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se separaron por filtración a través de un filtro plegado y se concentraron en un rotavapor para obtener el extracto *spissum*.

Con esto se obtuvo como resultado la inhibición de absorción de serotonina mencionada a continuación con una concentración de medición de 50 µg/ml en el sistema de ensayo de acuerdo con el documento EP 1 634 602:

Especie	Medio de extracción + concentración	Inhibición de absorción de serotonina [% rel. frente a control]
Planta fresca de <i>Sideritis scardica</i>	20 % v/v de etanol	45

20 Ejemplo 4: preparación de un extracto hidroalcohólico de acuerdo con la invención de una materia prima de *Sideritis* secada, pretratada

Se cosechó de manera fresca hierba *Sideritis scardica* y se secó de un golpe mediante secado con aire circulante caliente en el plazo de 7 días. La proporción de humedad residual se encontraba en el 10,2 %.

La materia así obtenida se enfarda y se usa como materia para infusión.

25 Para garantizar el uso para la extracción se usa habitualmente una materia de hierba cortada de 2-5 cm de longitud.

Una optimización del contenido en sustancia extractiva se espera de materia cortada (1 cm). Una forma de realización especial se encuentra en el despalillado de la materia de hierba *Sideritis*. Debido a ello se separan del tallo mecánicamente proporciones de hojas y flores. Con una separación por aire posterior puede reducirse la proporción de tallos hasta < 5 %.

30 Las tres materias primas procesadas de manera distinta de *Sideritis scardica* se extrajeron de la manera descrita de acuerdo con el ejemplo 2 con etanol al 20 % (v/v). Con esto se obtuvo como resultado la siguiente inhibición de absorción de serotonina con una concentración de medición de 50 µg/ml en el sistema de ensayo de acuerdo con el documento EP 1 634 602:

Materia prima secada de <i>Sideritis scardica</i>	Rendimiento de sustancia extractiva [%]	Inhibición de absorción de serotonina [% rel. frente a control]
6-8 cm	16,2	65
proporción de tallo normal de 1 cm	17,5	64
proporción de tallo reducida de 1 cm	21,3	64

Los ensayos demuestran que el pretratamiento de la materia prima dio como resultado un aumento del rendimiento en un 31 % relativo, permaneciendo no modificada la actividad farmacológica.

5 Ejemplo 5: preparación de una preparación de extracto de *Sideritis*

10 a) Se extrajeron 10 kg de hierba *Sideritis scardica* L. en una mezcla básica de extracción con 300 litros de etanol (v/v) al 20 % a 45 °C en un percolador durante 8 horas y a través de una bolsa perforada de 250 µm se liberaron del fármaco bruto. El material eluido se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se aclaró a través de un filtro de celulosa. A continuación se concentró a vacío parcial para obtener un extracto *spissum* (extracto espeso) con un contenido en sustancia seca de aproximadamente el 50 %. El rendimiento de extracto ascendía al 16 %, lo que corresponde a una proporción de fármaco bruto nativo - extracto de 6:1. Para la mezcla básica de secado se dotó el 70 % de extracto nativo del 30 % de maltodextrina como soporte y se secó a vacío a 50 °C.

15 b) Se extrajeron 10 kg de hierba *Sideritis euboia* L. en una mezcla básica de extracción con 300 litros de etanol (v/v) al 20 % a 45 °C en un percolador durante 8 horas y a través de una bolsa perforada de 250 µm se liberaron del fármaco bruto. El material eluido se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se aclaró a través de un filtro de celulosa. A continuación se concentró a vacío parcial para obtener un extracto *spissum* (extracto espeso) con un contenido en sustancia seca de aproximadamente el 50 %. El rendimiento de extracto ascendía al 17 %, lo que corresponde a una proporción de fármaco bruto nativo - extracto de 6:1. Para la mezcla básica de secado se dotó el 70 % de extracto nativo del 30 % de maltodextrina como soporte y se secó a vacío a 50 °C.

20 Los dos extractos secos resultantes a) y b) se molieron respectivamente hasta obtener un polvo de extracto homogéneo a través de un tamiz de 1 mm. La mezcla de un extracto seco de *Sideritis scardica* (a) con un extracto seco de *Sideritis euboia* (b) en la proporción 1:1 da como resultado una preparación de acuerdo con la invención.

Ejemplo 6: preparación de una preparación de extracto de *Sideritis*

25 Se extrajeron 10 kg de hierba *Sideritis scardica* L. en una mezcla básica de extracción con 300 litros (V/V) de agua a 80 °C en un percolador durante 8 horas y a través de una bolsa perforada de 250 µm se liberaron del fármaco bruto. El material eluido se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se aclaró a través de un filtro de celulosa. A continuación se concentró a vacío parcial para obtener un extracto *spissum* (extracto espeso) con un contenido en sustancia seca de aproximadamente el 50 %. El rendimiento de extracto ascendía al 17,5 %, lo que corresponde a una proporción de fármaco bruto nativo - extracto de 6:1. Para la mezcla básica de secado se dotó el 70 % de extracto nativo del 30 % de maltodextrina como soporte y se secó a vacío a 50 °C.

30 Ejemplo 7: medición de tele-estéreo-EEG en ratas con movimiento libre - 1 con la preparación según el ejemplo 5

35 A un grupo de n=8 ratas Fischer-344 se implantaron en cada caso 4 semimicroelectrodos en las 4 áreas cerebrales "córtez frontal", "hipocampo", "cuerpo estriado" y "formación reticular". Los cambios medibles del campo potencial se transmitieron por radio y se evaluaron para dar un electrofarmacograma. Los animales se expusieron con mezcla de extracto seco de *Sideritis* (del ejemplo 5) en tres equivalentes de dosificación distintos (50, 100, 200 mg/kg de peso corporal por vía oral) en un diseño alternativo *cross-over*. Cada dosificación individual se disolvió para ello en agua y se administró de manera única tras en cada caso una semana de "lavado, *wash-out*". Como experimento control sirvió una solución de cloruro sódico isotónica. Tras una fase de observación pre-fármaco de 45 minutos se administró el líquido de prueba, seguido de una fase de estabilización de 5 minutos para el animal. A continuación se inició la medición durante un espacio de tiempo de medición de 5 horas. Los datos de frecuencia se obtuvieron por medio de transformada de Fourier rápida (FFT) y se promediaron en periodos de 60 minutos. La evaluación estadística se realizó por medio de la prueba de U de Mann-Whitney-Wilcoxon frente al control (solución salina).

45 Todas las dosificaciones dieron como resultado patrones de frecuencia comparables. Los efectos más grandes pudieron observarse en las ondas alfa-2, que representan una neurotransmisión dopaminérgica. También las ondas beta-1 asignadas al sistema glutaminérgico pudieron diferenciarse ya del control con la dosificación de 50 mg/kg de peso corporal significativamente. Las ondas delta, theta y especialmente a partir de concentraciones de medición

más altas también las ondas alfa-1 se amortiguaron igualmente, lo que coincide en cuanto a la activación de neurotransmisión colinérgica, noradrenérgica y serotoninérgica.

Véanse los resultados en la figura 1.

5 **Ejemplo 8: medición de tele-estéreo-EEG en ratas con movimiento libre - 2 con extracto seco de *Sideritis scardica* del ejemplo 5a**

10 De manera análoga a la estructura de ensayo del ejemplo 7 se usó el modelo de medición para la medición de la influencia del electrofarmacograma con el extracto seco de *Sideritis scardica* del ejemplo 5a antes de la mezcla. La dosificación se selecciona de manera paralela (50, 100, 200 mg/kg de peso corporal por vía oral). Cada dosificación individual se disolvió de nuevo en agua y se administró de manera única tras en cada caso una semana de "lavado, wash-out". Como experimento control sirvió igualmente una solución de cloruro sódico isotónica.

Todas las dosificaciones dieron como resultado patrones de frecuencia comparables en el córtex frontal, que se tiene en cuenta especialmente para la capacidad de aprendizaje. Los efectos más grandes pudieron observarse de nuevo en las ondas alfa-2, que representan una neurotransmisión dopaminérgica. También las ondas beta-1 asignadas al sistema glutaminérgico pudieron diferenciarse claramente del control.

15 Véanse los resultados en la figura 2.

Ejemplo 9: medición de EEG en estudio en humanos controlado con placebo aleatorizado doble ciego en el diseño alternativo, cross-over, para la valoración de una administración individual

Se rellenaron cápsulas de 400 mg con la mezcla de prueba (ejemplo 5), de las cuales respectivamente 3 cápsulas forman un conjunto en el estudio como dosis individual.

20 El estudio se realizó para determinar un aumento de la capacidad eventualmente existente en el área cognitiva tras una ingesta aguda de un extracto de *Sideritis*. Para ello se reclutaron con ayuda de un test de preguntas interactivo personas de experimentación con un deterioro cognitivo leve (puntuación DemTect 9-13) [Kessler J, *et al.* (2000) DemTect. Ein neues Screening-Verfahren zur Unterstützung der Demenzdiagnostik. *Psycho* 26: 343-7]. Un grupo de n=18 personas de experimentación por el contrario sanas entre 40 y 65 años de edad se clasificó correspondientemente y a continuación se sometió a estudio para determinar los efectos del extracto de acuerdo con el ejemplo 5.

30 El electroencefalograma de las personas de experimentación se dedujo en condiciones relajadas así como durante la realización de tres pruebas cognitivas distintas (electropsicograma). Tanto en el estado relajado como durante la realización de la prueba de memoria pudieron medirse modificaciones de la potencia eléctrica en comparación con la toma de placebo. En el estado relajado se produjo una reducción de las ondas alfa (de manera significativa para ondas alfa-2 en la última hora con $p < 0,07$). Las modificaciones en comparación con el placebo están documentadas en la figura 3 como "mapa de cerebro, brain map". Durante la realización de la prueba de memoria se observó un aumento de las ondas delta y theta lentas, por el contrario se observó una reducción de las ondas alfa y beta más rápidas. Eran estadísticamente significativos el aumento de las ondas alfa-1 (5ª hora tras la toma; $p < 0,02$) así como la reducción de las ondas beta-2 (1ª hora tras la toma; $p < 0,07$). También en el mapa de cerebro pudo observarse un aumento de las ondas lentas frontales. Un aumento de las ondas lentas con reducción simultánea de las onda rápidas es característico del trabajo mental.

40 Los resultados del análisis de datos neurofisiológico proporcionan una primera indicación de una acción estimulante del extracto (supresión de la actividad alfa-2 central) con modificaciones de la actividad eléctrica durante la realización de la prueba de memoria, que pueden interpretarse en el sentido de una mejor capacidad (aumento de las ondas delta y theta frontales, reducción más fuerte de las ondas alfa-2 y beta-1 centrales). La toma única puede reconocer, por tanto, un aumento de la capacidad de memoria mental. El extracto se toleró muy bien, no se produjeron efectos secundarios.

Ejemplo 10: ejemplo de caso - beber infusión y medir EEG

45 En un autoensayo de un hombre de 42 años pudo controlarse por medio de EEG el consumo de aproximadamente 500 ml de una infusión de *Sideritis scardica* enfriado. Según esto se amortiguaron tanto las ondas alfa-2, como se excitaron las ondas delta y theta. La prueba de la capacidad de retención realizada tras la toma, como también la capacidad de concentración estaban significativamente mejoradas.

Ejemplo 11: estudios de comportamiento en el laberinto de agua de Morris (MWM)

50 En una cuba redonda llena de agua turbia que estaba dotada lateralmente de marcaciones pronunciadas, los denominados estímulos de indicación externos, se entrenan animales de experimentación, en este caso ratones, durante varios días para encontrar de manera autónoma una plataforma que se encuentra por debajo de la superficie del agua, no visible y memorizar su posición espacial. Según esto se dejan los ratones en el agua aproximadamente a una distancia de aproximadamente 30 cm del borde, a partir de lo cual los animales

- inmediatamente con movimientos de natación intentan alcanzar la plataforma de salvamento. La ventaja de este sistema de medición conocido desde principios de los años 80 con respecto a laberintos sencillos convencionales en el experimento con animales consiste en que no existe ninguna marca local, sino únicamente global y en que el objetivo debido al comportamiento de escape de los animales presenta un alto factor de motivación. El experimento
- 5 tiene como objetivo sobre todo el estudio del aprendizaje (espacial) (reconocer y memorizar) de los animales en condiciones de estrés y la medición de posibles influencias sobre éste. Los parámetros de medición son, según esto, el tiempo hasta que encuentran la plataforma, el trayecto recorrido hasta allí, así como el tiempo de estancia relativo en el cuadrante correcto de la cuba. Estos parámetros se ven influidos por el efecto de entrenamiento. Así se reduce habitualmente el tiempo de encuentro y el trayecto y se prolonga el tiempo de estancia en el cuadrante. Mediante
- 10 distintas concentraciones de neurotransmisores puede verse influido además el efecto de entrenamiento [Tesis Doctoral, Universidad de Freiburg 2004, Theresa Schweizer: 3,4-Diaminopyridin evozierte Freisetzung von Neurotransmittern aus Hirnschnitten von Ratten: Untersuchungen im Kortex und Hippocampus an alten Ratten, sowie an Ratten mit serotonergen Läsionen hippocampaler Afferenzen und intrahippocampalen Raphé-Transplantaten].
- 15 En esta disposición de ensayo se sometieron a estudio 4 grupos de 6 ratones. El primer grupo control se formó por animales transgénicos tratados con agua (raza APPS1 +/0) que debido a su disposición genética manifestaron en el intervalo de 50 días tras su nacimiento una fuerte deposición de β -amiloide, o enfermaron de Alzheimer. El segundo grupo control lo forman ratones de comparación sanos (raza control APPPS1 0/0) sin la correspondiente mutación
- 20 génica. El tercer grupo lo forman animales transgénicos (raza APPS1 +/0) que a partir de su 50 día de vida se les administró una solución de extracto de *Sideritis* (del ejemplo 5). El cuarto grupo forma por animales transgénicos (raza APPS1 +/0) que a partir de su 50 día de vida se trataron con (se les administró) una solución de extracto de *Ginkgo biloba* (preparada de manera correspondiente a la Farmacopea Europea) de igual concentración. Este grupo se seleccionó dado que en el caso de los extractos de *Ginkgo biloba* se trata de la medicación usada más fuerte para este tema.
- 25 A la edad de aproximadamente 95 días comenzó un ensayo biológico de comportamiento por medio del laberinto de agua de Morris (95-100 d). El ensayo comprendía un ensayo/unidad de aprendizaje diario temprano y tardío durante cuatro días. La unidad temprana comienza con una carrera sin plataforma durante 30 segundos, según esto se anota el tiempo en el que el ratón se queda en el cuadrante en el que se encuentra de manera habitual la plataforma (cuadrante objetivo). Las otras cuatro carreras se realizan con plataforma no visible y con 4 posiciones de partida
- 30 variables.
- Se analizaron dos parámetros: por un lado el tiempo hasta alcanzar la plataforma (*escape latency*, latencia de escape, figuras 4 y 5), por otro lado el tiempo que han pasado los ratones en la primera carrera del último día en el cuadrante objetivo. Los dos parámetros muestran que el extracto de ginkgo (figura 4 = línea de puntos, figura 5 = n.º 4) en comparación con el control transgénico (figura 4 = línea continua, figura 5 = n.º 1) no tiene ninguna influencia
- 35 sobre la capacidad cognitiva en este modelo de ratón. Por el contrario, en el caso de un tratamiento con mezcla de extracto de *Sideritis* se produce un aumento formidable de la capacidad de memoria. Así, los animales tratados con extractos de *Sideritis* (del ejemplo 5) (figura 4 = línea discontinua, figura 5 = n.º 3) tanto ya en el día 2, como en el día 3 y 4 son significativamente más rápidos en encontrar la plataforma. Incluso en comparación con los "animales sanos", el tratamiento condujo a un aumento significativo de la capacidad de aprendizaje en el día 2 y 4.
- 40 **Ejemplo 12: estudios de comportamiento (ratones sanos) en el MWM**
- En el modelo de ensayo de laberinto de agua de Morris de manera análoga al ejemplo 11 comenzó a la edad de aproximadamente 95 días un ensayo biológico de comportamiento (95-100 d). Se comparan n=6 animales de acuerdo con el segundo grupo control (raza control APPPS1 0/0) con un grupo de ensayo paralelo n=6 (raza APPPS1 0/0), que se trató a partir de su 50 día de vida con un extracto de *Sideritis* (del ejemplo 5). La latencia de
- 45 escape, como también el tiempo en el cuadrante objetivo, mostró un aumento formidable de la capacidad de memoria en el día 2, 3 y 4.
- Tras aproximadamente otros 35 días se usó la estructura de ensayo de nuevo para una comparación de dos poblaciones de ensayo (135 d - 150 d). La población con tratamiento activo se trató de nuevo durante 15 días con (12 g/kg de peso corporal) extracto de *Sideritis* (ejemplo 5). Se obtuvo como resultado una "latencia de escape"
- 50 reducida en un 53 % en el día 4 de la población con tratamiento activo, como también un aumento del tiempo en el cuadrante objetivo en más del 30 %.
- Esta estructura de ensayo se repitió tras otros 150 días (275 d - 300 d), en la que la población con tratamiento activo se trató previamente durante 25 días con 6 g/kg de peso corporal de extracto de *Sideritis* (ejemplo 5). Incluso tras este tiempo largo pudo observarse aún una reducción significativa de la latencia de escape en el día 1 en un 40 %.
- 55 En los dos colectivos se sometió a prueba a continuación si también un proceso de aprendizaje nuevo podría beneficiarse de la ingestión durante poco tiempo del extracto de *Sideritis*. Para ello se colocó la plataforma en otro cuadrante. En el día 1 no existía por tanto ninguna diferencia medible en la latencia de escape, sin embargo se mostró una ventaja de la población con tratamiento activo ya en el día 2, y pudo aumentar hasta el día 4 hasta un 47 %.

5 Este proceso del nuevo aprendizaje se sometió a estudio otra vez a la edad de 435 d - 450 d (corresponde a una edad de ser humano de aproximadamente 90 años). De nuevo se trató la población con tratamiento activo previamente durante 15 días con 6 g/kg de peso corporal de extracto de *Sideritis* (ejemplo 5). También en este caso pudo observarse una reducción de la latencia de escape en primer lugar en el cuadrante objetivo original en un 34 %, como también tras la modificación en el nuevo cuadrante objetivo en el día 4 en un 41 %.

Los resultados están mostrados en la figura 6.

Ejemplo 13: infusión para escuela

10 Debido al sabor aromático propio puede sacarse al mercado *Sideritis scardica* como extracto de infusión acuosa en forma ligeramente endulzada como "té para escuela" en un envase tipo tetrapack clásico. El equivalente de extracto seco debía encontrarse a este respecto entre 0,2 g y 2 g por 100 ml de bebida de infusión. Como edulcorantes son adecuados tanto azúcares clásicos tales como fructosa, glucosa o sacarosa, sin embargo también sustancias sustitutas del azúcar, tales como sacarato de sodio, aspartamo, sucralosa, esteviósido o similares. Ya poco tiempo tras la toma pueden esperarse aumentos de las capacidades cognitivas, dado que de manera análoga al ejemplo 9 y 10 se ven influidos los patrones de ondas en el EEG.

15 Una composición a modo de ejemplo de una infusión para escuela es:

2,5 g de extracto de *Sideritis scardica* según el ejemplo 6
0,8 g de fructosa
agua hasta 200 ml

Ejemplo 14: té instantánea

20 Se mezclan 2 kg de un extracto *spissum* de *Sideritis scardica*, preparado de manera correspondiente al procedimiento descrito en el ejemplo 6, con agentes correctores del sabor (250 g de glucosa, 10 g de vitamina C, 1 g de aroma líquido de *Sideritis*, 0,8 g de sucralosa) y se homogeneizan. A continuación se seca por pulverización la mezcla básica a temperatura de aire de entrada de 180 °C. Una cuchara medidora de este polvo puede disolverse de nuevo con 150 ml de agua fría y por consiguiente está directamente lista para su uso.

Ejemplo 15: formulación efervescente en bolsita

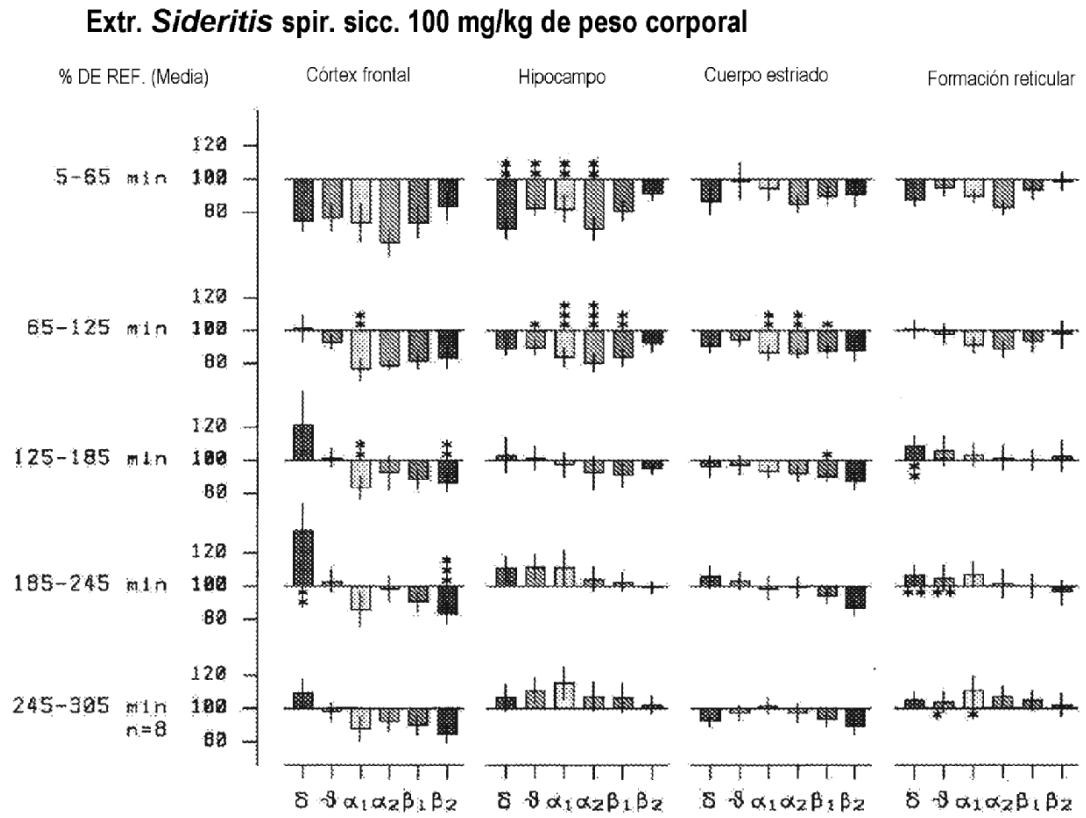
30 Para la preparación de los comprimidos efervescentes se mezclan 550 g de ácido cítrico con 300 g de hidrogenocarbonato de sodio, 50 g de fructosa y 100 g del extracto de acuerdo con la invención de *Sideritis scardica* de acuerdo con la ejemplo 6. Tras realizar la homogeneización puede granularse la mezcla o puede comprimirse directamente para dar comprimidos. Como dosificación individual se recomiendan 4 g de granulado o un comprimido efervescente de 4 g 2x al día según necesidad (= 2 x 400 mg de extracto).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Extracto de partes aéreas de plantas de *Sideritis ssp.* para su uso para el aumento de la capacidad cognitiva, en donde en el caso de las partes aéreas de plantas se trata de partes de plantas frescas o secadas del grupo de *Sideritis euboa*, *Sideritis scardica*, *Sideritis raiseri* o sus mezclas, excepto para su uso en deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Alzheimer y excepto para su uso no médico.
2. Extracto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** en el caso del aumento de la capacidad cognitiva se trata de un aumento de la capacidad de aprendizaje, preferentemente de un aumento de la capacidad de retención, de manera especialmente preferente en situación de tensión existente.
- 10 3. Extracto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** en el caso de la situación de tensión existente se trata de situaciones de estrés o de enfermedades neurodegenerativas, en particular de estrés de aprendizaje en relación con nuevos objetivos o en situaciones especiales.
4. Extracto para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la proporción de *Sideritis scardica* asciende al menos al 50 %, preferentemente al menos al 80 %.
- 15 5. Extracto para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** las partes aéreas de plantas se cosecharon en el momento de la floración.
6. Extracto para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el extracto se preparó con un medio de extracción seleccionado del grupo que está constituido por agua, alcoholes monohidroxilados y polihidroxilados y cetonas, preferentemente alcoholes o cetonas con 1 a 4 átomos de C o sus mezclas.
- 20 7. Extracto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** el extracto se preparó con una temperatura del medio de extracción entre 20 °C y 100 °C, preferentemente a temperaturas de 10 °C por debajo de la temperatura de ebullición del medio de extracción.
8. Extracto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** el medio de extracción se separó al menos parcialmente, preferentemente por medio de vacío parcial.
- 25 9. Extracto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** el extracto se secó preferentemente con liofilización, secado por pulverización, secado en cinta sin fin, secado a vacío, secado de tambor o una combinación de estos procedimientos.
10. Extracto para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el extracto está contenido en una dieta equilibrada complementaria o en una preparación farmacéutica.
- 30 11. Extracto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que las partes aéreas de plantas o los extractos se encuentran en forma de un comprimido, de una cápsula, de una preparación para masticar, de una preparación para chupar, de una preparación efervescente, de un granulado, de una bebida o de una preparación instantánea, en particular de una preparación de infusión instantánea.
- 35 12. Extracto para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores en relación con coadyuvantes fisiológicamente compatibles, preferentemente del grupo de los hidratos de carbono, preferentemente productos de degradación de almidón tales como maltodextrina, jarabe de glucosa, azúcares, celulosa y sus correspondientes derivados de hidrato de carbono, del grupo de las proteínas tales como goma arábiga, colágeno así como hidrolizados de colágeno.
- 40 13. Extracto para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores en combinación con nootrópicos, preferentemente seleccionados de inhibidores de la acetilcolinesterasa, en particular del grupo de donezepilo, galantamina, rivastigmina, tacrina y sus derivados, más preferentemente análogos de GABA en particular piracetam y sus derivados, más preferentemente derivados de ergot, en particular nicergolina, dihidroergotoxina y sus derivados y además preferentemente antagonistas de NMDA, en particular memantina.
- 45 14. Uso de extractos de partes aéreas de plantas de *Sideritis ssp.* para el aumento no médico del rendimiento cognitivo, tratándose en el caso de las partes aéreas de plantas de partes de plantas frescas o secadas del grupo de *Sideritis euboa*, *Sideritis scardica*, *Sideritis raiseri* o sus mezclas.
15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado porque** el extracto está contenido en un alimento o en un complemento dietético.

Fig. 1

Extracto seco de *Sideritis* según el ejemplo 5 en el modelo animal de EEG (n=7)



* = $p < 0,1$; ** = $p < 0,05$; *** = $p < 0,01$ frente a control

Fig. 2

Extracto seco de *Sideritis* según el ejemplo 5a en el modelo animal de EEG (n=7)

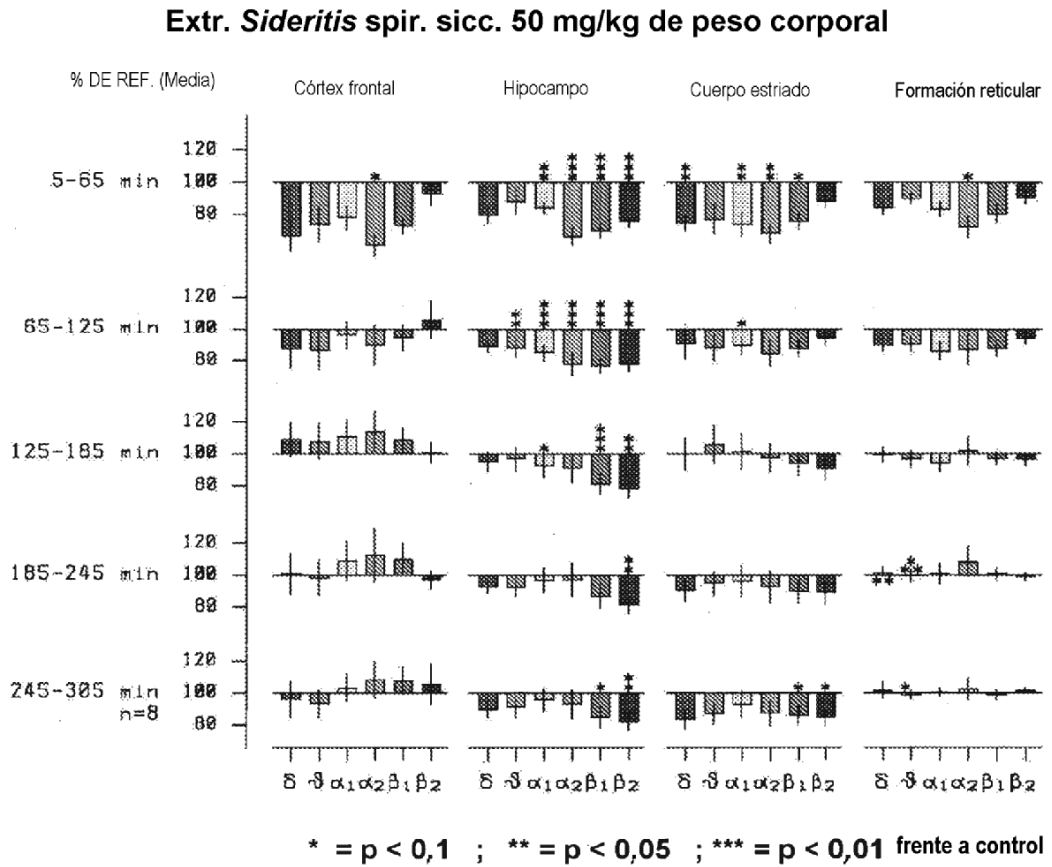


Fig. 3

1200 mg de extracto seco de *Sideritis* según el ejemplo 5 en el ensayo en seres humanos (n=18, administración única)

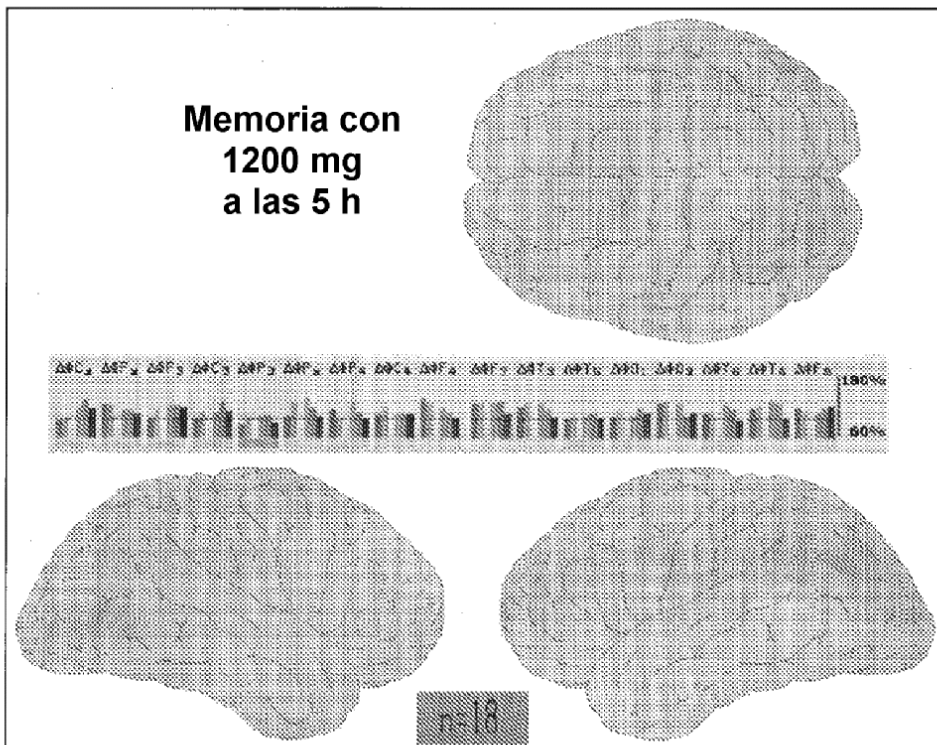
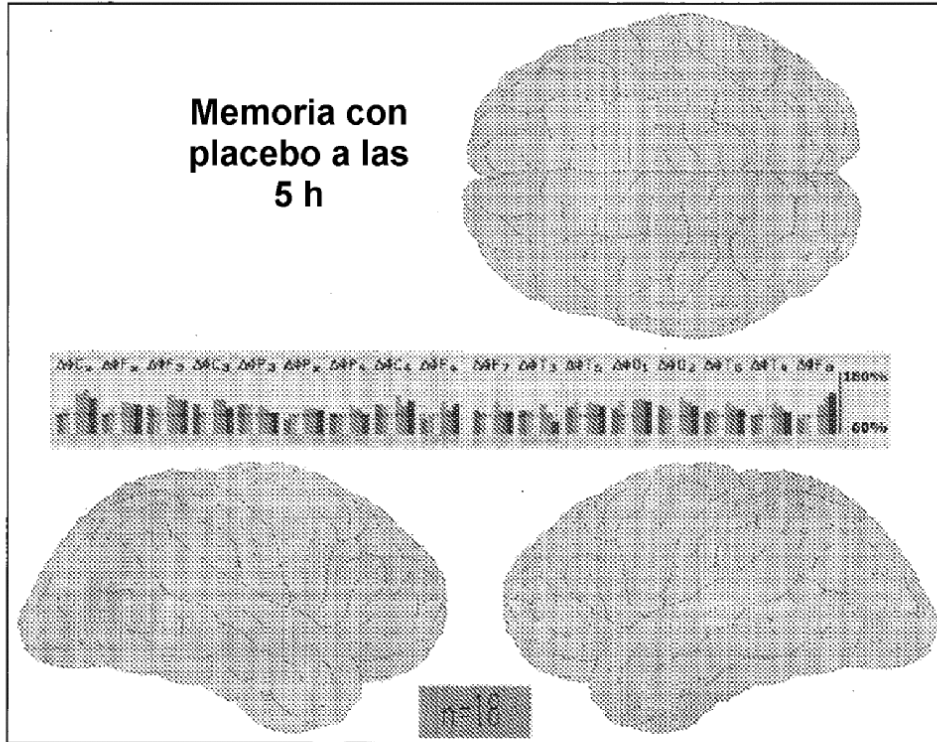


Fig. 4

Extracto seco de *Sideritis* según el ejemplo 5 en el ensayo de laberinto de agua (ratones, n=6)

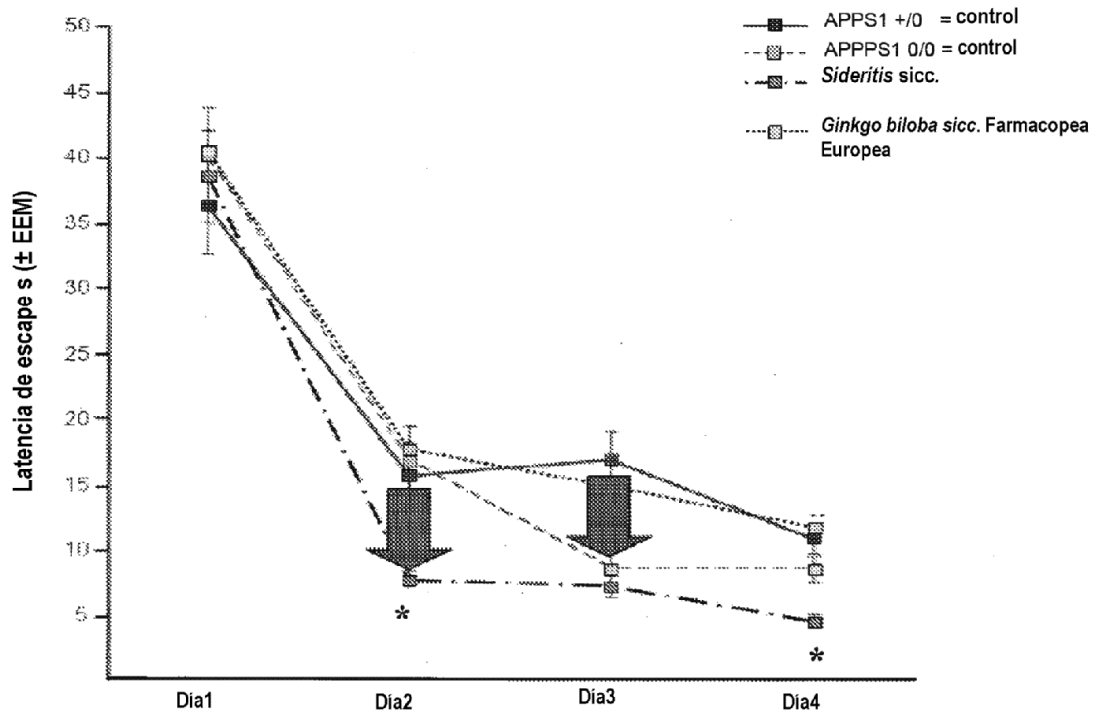


Fig. 5

Extracto seco de *Sideritis* según el ejemplo 5 en el ensayo de laberinto de agua (ratones, n=6)

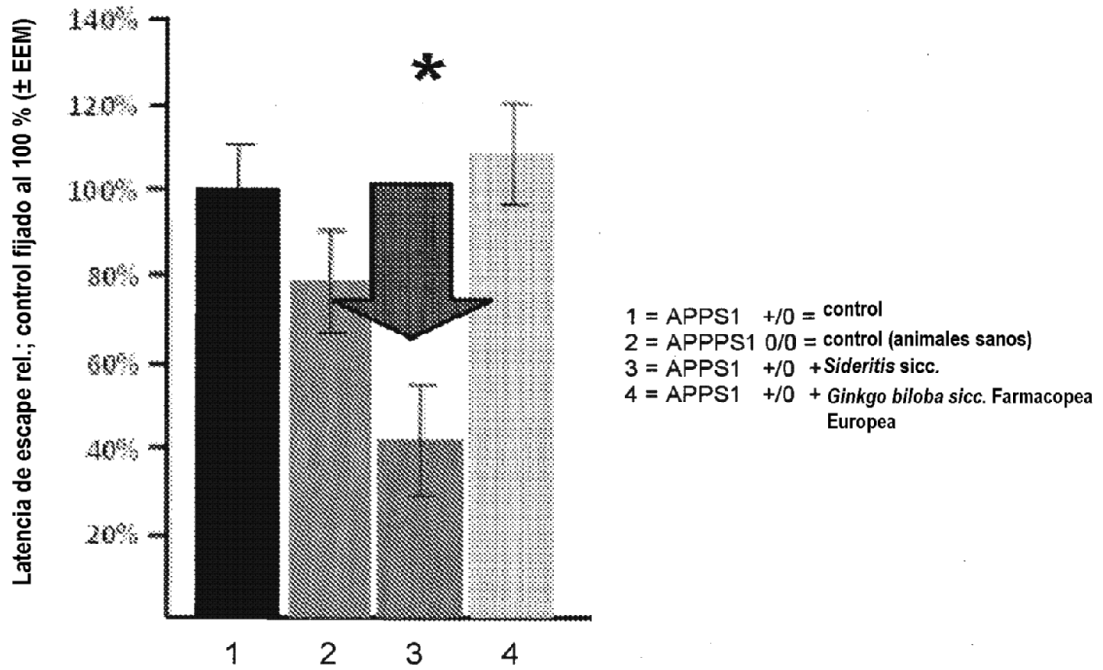


Fig.6

Efectos del extracto de *Sideritis* según el ejemplo 12 en el ensayo de larga duración de la prueba de laberinto de agua en el nuevo aprendizaje (ratones, n=6)

