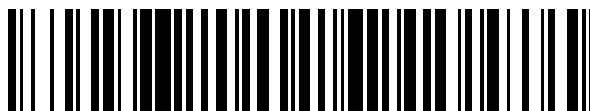


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 293**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/73** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2012** **E 12775513 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015** **EP 2780025**

54 Título: **Uso de extractos de Filipendula para el tratamiento y la profilaxis de estados de dolor crónicos**

30 Prioridad:

**28.10.2011 DE 102011085413**

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

**11.02.2016**

73 Titular/es:

**DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. KG  
(100.0%)  
Willmar-Schwabe-Strasse 4  
76227 Karlsruhe, DE**

72 Inventor/es:

**KOCH, EGON;  
MÜSCH, WERNER;  
NÖLDNER, MICHAEL y  
SCHÖTZ, KARL**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 559 293 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 extractos de Filipendula para el tratamiento y la profilaxis de estados de dolor crónicos

La presente invención se refiere al uso de extractos de Filipendula para el tratamiento o la profilaxis de estados de dolor crónicos sin causas orgánicas identificables.

5 Los dolores crónicos son dolores más o menos fuertes, que afectan a una o más regiones del cuerpo y que persisten durante más de 3 meses. En la formación de dolores crónicos pueden participar diferentes procesos (p. ej., trauma, lesiones de los nervios, enfermedades anteriores o factores psicológicos), por lo que los síntomas de dolores crónicos se ha de asociar también a diferentes sectores de indicación (p. ej., ICD-10 F45 "Somatoforme Störungen", G43 "Migräne", G44 "Sonstige Kopfschmerzen", R51 "Kopfschmerz", R52 "Schmerz, anderenorts nicht klassifiziert", M79.7 "Fibromyalgie" R20.2 "Parästhesie der Haut", K58 "Reizdarmsyndrom", N94.3 "Prämenstruelle Beschwerden").  
10 En este caso, los dolores crónicos que están afectados por esta patente son sólo aquellos en los cuales no se pueden detectar razones orgánicas agudas para los dolores.

15 El dolor crónico es claramente diferente del dolor agudo, ya que dolor agudo tiene una clara función fisiológica, a saber evitar influencias perjudiciales adicionales sobre el tejido correspondiente o el organismo completo. El dolor agudo es desencadenado por un estímulo agudo (p. ej., temperatura, presión, lesión, infección), por lo general está restringido localmente al sitio afectado, se percibe como "fuerte" y conduce a una reacción de protección y prevención que debe impedir un impacto perjudicial adicional. Tan pronto como termina la extorsión, desaparece también el dolor.

20 Esta función fisiológica no está presente en el caso del dolor crónico. El dolor no está ligado a un peligro agudo de una extorsión fisiológica. Con frecuencia, los dolores crónicos también están dirigidos menos localmente y se perciben como "vagos" y localizado más profundo en el tejido. Los dolores crónicos no desaparecen. La hiperalgesia pertenece a una sintomática típica de dolores crónicos, en la que los dolores provocados por un mismo estímulo se perciben esencialmente más fuertes de lo que sería normalmente el caso. Otro ejemplo es la alodinia, en la que un estímulo se percibe como doloroso, el cual normalmente no provoca dolor alguno.

25 Dolores agudos y crónicos también se pueden diferenciar bien también mecánicamente. Un dolor agudo resulta por el estímulo de las terminales nerviosas nociceptivas (ya sea directamente o a través de receptores) y es procesado como un potencial de acción a través de la médula espinal y el cerebro. En este caso se manifiestan claras activaciones de los nervios que después de ello vuelven al estado inicial. Cuando se impide el desencadenamiento de un estímulo periférico, también se puede evitar el dolor. Adicionalmente, sustancias en el sistema nervioso central  
30 pueden influir en el procesamiento del dolor y de esta forma desencadenar percepciones analgésicas.

35 En el caso de dolores crónicos se manifiestan otros estímulos del sistema nervioso. Actualmente se supone que regulaciones falsas del sistema nervioso, p. ej., una pérdida de la inhibición del receptor NMDA y un procesamiento defectuoso de los procesos del dolor en el cerebro están implicadas en los dolores crónicos (Villman y Becker 2007; Neuroscientist; 13 (6); 594-615 / Woolf y Salter 2000, Science; 288; 1765-1768). En este caso, también procesos de aprendizaje y psicosociales están implicados en la percepción del dolor. Esto conduce, como un sistema complejo y multifactorial, a una percepción continua del dolor para la cual, en muchos casos, no se manifiesta una causa física. Debido a que no sólo están implicados procesos "típicos" del procesamiento del dolor, ni sustancias analgésicas que impiden la conducción periférica de los estímulos (p. ej., lidocaína), ni muchos analgésicos activos centralmente tienen un beneficio terapéutico a largo plazo (Mello y Dickenson 2008; British Journal of Anaesthesia; 101 (1); 8-16 / Hucho y Levine 2007; Neuron; 55; 365-376). A ello se añade a menudo un espectro problemático de efectos secundarios de este tipo de sustancias (p. ej., opioides).  
40

45 Por el contrario, en muchas enfermedades por dolor crónico se emplean, en casos particulares, medicamentos psicoactivos tales como, p. ej., pregabalina, ketamina o milnaciprán, pero cuyos efectos son limitados (Lawson 2008; Drug Discovery Today; 13 (7-8); 333-340 / Häuser et al 2009; JAMA; 301 (2); 198-209 / Sud et al. 2008; European Journal of Pharmacology; 588; 217-231). Por lo tanto, no existen tratamientos estándares en general efectivos para los dolores crónicos. Adicionalmente, las sustancias psicoactivas analizadas con frecuencia están contraindicadas debido a sus efectos secundarios neurológicos.

50 En muchas enfermedades con dolores crónicos sin causas corporales, el estrés se analiza como un parámetro desencadenante o acompañante importante. Se sabe que el estrés persistente va acompañado con frecuencia de la sintomatología de dolores crónicos y puede desencadenar éstos también en experimentos con animales (Dina et al.

2009; Neuroscience; 160; 501-507 / Imbe et al 2006; Frontiers in Bioscience; 11; 2179-2192 / Vidal y Jacob 1986; Annals New York academy of sciences; 73-81).

Por lo tanto, misión de la presente invención es proporcionar un medio que se pueda utilizar eficazmente para el tratamiento de estados de dolor crónicos sin una causa orgánica identificable y que esté prácticamente libre de efectos secundarios.

Conforme a la invención, este problema se resuelve mediante el uso de extractos de especies de *Filipendula*, de preferencia de *Filipendula ulmaria*, para la terapia y profilaxis de estados de dolor crónicos sin causas orgánicas identificables, en especial de dolores crónicos que son provocados por trastornos somatomorfos, y de vulvodinia así como de dolores del abdomen, articulación de la mandíbula, demás dolores de las articulaciones, extremidades, cuello, hombro, espalda, región lumbar, pelvis o espinal que no sean de origen reumático, así como de dolores crónicos que están inducidos por el síndrome del intestino irritable o por trastornos premenstruales, por fibromialgia o por parestesia de la piel o migraña, cefalea acuminada, jaqueca paroxismal crónica, cefalea vasomotora, cefalea por tensión o cefalea pos-traumática crónica. De preferencia, se utilizan en este caso las partes de las plantas (follaje) por encima de la tierra.

*Filipendula* está clasificada en la familia de las Rosaceae e incluye, de acuerdo con la invención, las siguientes especies: *F. ulmaria*, *F. angustiloba*, *F. digitata*, *F. formosa*, *F. glaberrima*, *F. kamtschatica*, *F. kiraishiensis*, *F. multijuga*, *F. occidentalis*, *F. palmata*, *F. purpurea*, *F. rufinervis*, *F. rubra*, *F. vestita* y *F. vulgaris* (syn. *F. hexapetala*). Una especie de *Filipendula* preferida es *Filipendula ulmaria*. Una especie de *Filipendula* preferida adicional es *Filipendula vulgaris*. Una especie de *Filipendula* preferida adicional es *Filipendula purpurea*. El área de distribución de la planta preferida *Filipendula ulmaria* incluye las regiones del norte de Europa, América y Asia. Los usos medicinales populares se pueden encontrar en el sector de resfriados y enfermedades reumatoides (como enfermedades en las que participan procesos inflamatorios), en donde, como fármaco medicinal, se utilizan tanto las flores como las partes secas por encima de la tierra de las plantas en floración (follaje). *Filipendula ulmaria* contiene derivados del ácido salicílico y se relaciona con el desarrollo de la aspirina. La aspirina pertenece, como un derivado del ácido salicílico, al grupo de anti-reumáticos no esteroides (NSAIDs) de los cuales el principio activo común es la inhibición de las ciclo-oxigenasas 1 y 2 (COX 1 y 2). Mediante la inhibición de las enzimas COX, se inhibe la cascada inflamatoria, debido a que las ciclo-oxigenasas producen las prostaglandinas inductoras de inflamación a partir del ácido araquidónico. Las prostaglandinas participan, junto con la inflamación propiamente dicha, también en la mediación de dolores provocados por inflamación, por lo cual los NSAIDs también encuentran aplicación en dolor agudo, mediado por la inflamación (Brune 2004; Rheumatology; 43 (Supl.1; i16-i20) / Wallace 2007; British Journal of Pharmacology; 152; 421-428).

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que extractos de *Filipendula* son eficaces en modelos animales para estados de dolor crónico no inflamatorio, lo que permite concluir su utilidad terapéutica en estados de dolor crónico sin causas orgánicas identificables. Un efecto de este tipo todavía no ha sido descrito para extractos de *Filipendula* y no era de esperar en base a los efectos farmacológicos y clínicos que hasta ahora se habían conocido para *Filipendula*.

Para preparar los extractos de *Filipendula* utilizados en el marco de la presente invención, el material vegetal deshidratado y molido se extrae con un disolvente orgánico o agua o una mezcla de uno o más disolventes orgánicos y/o agua a una temperatura entre 10°C y 100°C. El material vegetal extraído se separa de la disolución de extracto, por ejemplo mediante filtración, y eventualmente se extrae de nuevo con un disolvente de acuerdo con la primera etapa y se separa asimismo de la disolución de extracto. Las disoluciones de extracto, así obtenidas, se combinan, se evaporan y se secan.

Disolventes orgánicos preferidos para la extracción son alcoholes o cetonas, de preferencia etanol o acetona, y sus mezclas con agua. Particularmente preferidas son mezclas de etanol y agua en una relación en peso de 20/80 hasta 80/20 (20% en peso hasta 80% en peso), de preferencia 50/50 hasta 70/30 (50% en peso hasta 70% en peso), así como agua. En calidad de procedimientos de extracción entran en consideración, p. ej., maceración o percolación (véase, Farmacopea Europea, Edición 6.0). El secado puede tener lugar mediante métodos en sí conocidos tales como, p. ej., liofilización o secado en vacío a temperatura ambiente o temperatura elevada. Para la acumulación de sustancias constitutivas seleccionadas, se pueden llevar a cabo etapas de concentración adicionales tales como, p. ej., distribución líquido-líquido con, p. ej., 1-butanol/agua o acetato de etilo/agua, adsorción-desorción en intercambiadores de iones, Sephadex LH20, Diaion HP20 y otras resinas, o separaciones cromatográficas sobre RP 18, gel de sílice, etc.

5 En una forma de realización preferida, un tipo de follaje (partes por encima de la tierra) molido de la especie de Filipendula deseada se agita con cinco a diez partes de etanol al 50% en peso hasta 70% en peso durante 1/2 h hasta 3 h a 50°C hasta 60°C. El material vegetal extraído se separa de la disolución de extracto mediante filtración y se agita nuevamente con cinco hasta diez partes de etanol al 50% en peso hasta 70% en peso durante 1/2 h hasta 3 h a 50°C hasta 60°C y se separa mediante filtración. Los filtrados reunidos de las dos etapas de extracción se liberan de etanol en vacío a 40°C hasta 60°C y se liofilizan y/o secan en vacío a 40°C hasta 60°C en un armario de secado.

10 Los extractos se pueden administrar preferiblemente en forma de gotas, polvos, gránulos, comprimidos, grageas o cápsulas. Sin embargo, también es posible una administración parenteral en forma de una disolución para inyección o una aplicación tópica en forma de cremas, pomadas, supositorios, emplastos o preparados similares.

15 Para la preparación de comprimidos, el extracto se mezcla con coadyuvantes farmacéuticamente aceptables o bien aceptables de acuerdo con la legislación de alimentos tal como, p. ej., lactosa, celulosa, dióxido de silicio, croscarmelosa y estearato de magnesio, y se prensan para formar comprimidos, que eventualmente se pueden proveer de un revestimiento adecuado, p. ej., de hidroximetilpropilcelulosa, polietilenglicol, colorantes (p. ej., dióxido de titanio, óxido de hierro) y talco.

Los extractos también pueden envasarse en cápsulas, eventualmente bajo adición de coadyuvantes farmacéuticamente aceptables o bien aceptables de acuerdo con la legislación de alimentos tal como, p. ej., estabilizantes, materiales de carga, etc.

20 La dosificación tiene lugar en este caso de modo que, por día, se administran de 5 hasta 2000 mg, de preferencia 10 hasta 1000 mg, de manera particularmente preferida 60 hasta 600 mg del extracto.

Los extractos así como los productos preparados a partir de los mismos se pueden utilizar tanto como medicamentos como en calidad de alimentos. Por alimentos se han de entender en este caso especialmente alimentos dietéticos, suplementos alimenticios tales como “medical food” (“alimento médico”) y “dietary supplements” (“suplementos dietéticos”).

25 La efectividad de los extractos de Filipendula se demuestra mediante los experimentos descritos en lo que sigue.

#### Ensayos farmacológicos

##### Hiperalgnesia inducida por estrés al nadar:

30 La sensibilidad de las ratas al dolor se sometió a ensayo en una placa caliente. La lamedura de la pezuña o el salto se evalúa como una reacción al dolor. Se mide el tiempo hasta que se manifiesta esta reacción y se utiliza como una medida para la sensación al dolor. El estrés al nadar durante tres días consecutivos (en cada caso durante 30 min) dio como resultado una clara reducción del umbral del dolor (hiperalgesia). Este efecto se puede invertir mediante el tratamiento con el extracto procedente de Filipendula ulmaria de acuerdo con el Ejemplo 1 o ketamina 5 mg/kg (sustancia de referencia).

35 *La figura 1 muestra la influencia del extracto de Filipendula ulmaria de acuerdo con el Ejemplo 1 sobre la hiperalgnesia inducida por estrés al nadar. Se indican los valores basales de los tiempos de reacción en la placa caliente en diferentes días (1 y 4), así como los tiempos de 30 y 60 min después de la administración p.o. de control del disolvente, extracto o sustancia de referencia el día 4 (flecha).*

##### Hiperalgnesia inducida por glucocorticoides:

40 Las reacciones por estrés son inducidas en gran medida fisiológicamente a través de la liberación de glucocorticoides (Kolber et al. 2008; Stress; 11(5); 321-338). Al administrar corticosterona en el agua potable durante un período de tiempo de 14 días, en las ratas se simula una situación de estrés crónica, la cual provoca una hiperalgnesia. Esta hiperalgnesia se mide mediante un sistema de aparatos para la determinación del umbral al dolor cuando se ejerce una presión creciente en una pata trasera. En este caso se mide el tiempo hasta que se retira la pata como una reacción al dolor. El día 15 se realizaron 6 mediciones durante un período de tiempo de 8 horas (0, 45 1/2, 1, 2, 4, 8 h) y a partir de ellas se calculó el “Área bajo la Curva” (AUC). Como se desprende de la fig. 2, el extracto procedente de Filipendula ulmaria conforme al Ejemplo 1 inhibió, en todas las dosificaciones evaluadas, la hiperalgnesia inducida por corticosterona.

La fig. 2 muestra la influencia del extracto proveniente de *Filipendula ulmaria* sobre la hiperalgesia inducida por corticosterona. Se indica el "Área bajo la Curva" de las curvas de medición en el curso del tiempo. \*: probabilidad de error  $p \leq 0,05$ .

Ejemplo 1: Extracto de *Filipendula ulmaria*

- 5 600 g de follaje (partes por encima de la tierra) finamente molido de *Filipendula ulmaria* se agitan dos veces en cada caso con 4200 g de etanol al 60% en peso durante 1 h a 60°C, a continuación la suspensión se filtró con succión a través de una frita P4, los filtrados reunidos se libraron de etanol en vacío a 60°C, el residuo acuoso remanente se congeló y liofilizó. El sólido obtenido se secó en vacío a 40°C sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y KOH: 146,2 g (24,4%) de extracto seco.

Ejemplo 2: Comprimidos

- 10 Un extracto seco de *Filipendula ulmaria* (extracto de acuerdo con el Ejemplo 1) se mezcla con coadyuvantes y se prensa para formar comprimidos (núcleo del comprimido = posición 1-6). Los comprimidos se proveyeron de un recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa (posición 7-10).

	Componente	mg/comprimido
1	Extracto seco de <i>Filipendula ulmaria</i> conforme al Ejemplo 1	100,0
2	Celulosa microcristalina	117,0
3	Lactosa monohidrato	58,0
4	Croscarmelosa	15,0
5	Dióxido de silicio muy disperso	3,0
6	Estearato de magnesio	6,0
7	Hidroxipropilmetilcelulosa	15,0
8	Polietilenglicol	3,0
9	Talco	1,0
10	Dióxido de titanio	2,0

**REIVINDICACIONES**

1. Un extracto de Filipendula para uso en el tratamiento o la profilaxis de estados de dolor crónicos sin causas orgánicas identificables, en donde el extracto se obtiene mediante extracción con 50-70% en peso de etanol, en donde el extracto se administra por vía oral o parenteral y en donde los dolores crónicos son provocados por trastornos somatomorfos elegidos de psicalgia, cefalea, dolor de espalda y trastorno de dolor crónico con factores somáticos y psicológicos, o elegidos de vulvodinia o de dolores del abdomen, hombro, espalda, región lumbar o espinal que no sean de origen reumático, o en donde los dolores crónicos son inducidos por el síndrome del intestino irritable o por trastornos premenstruales, o en donde los dolores crónicos son inducidos por parestesia de la piel, o en donde los dolores crónicos son inducidos por cefalea acuminada, jaqueca paroxismal crónica, cefalea vasomotora, cefalea por tensión o cefalea pos-traumática.
2. Extracto de Filipendula para uso según la reivindicación 1, en donde la especie Filipendula para la producción de un extracto se elige del grupo que comprende *F. ulmaria*, *F. angustiloba*, *F. digitata*, *F. formosa*, *F. glaberrima*, *F. kamtschatica*, *F. kiraishiensis*, *F. multijuga*, *F. occidentalis*, *F. palmata*, *F. purpurea*, *F. rufinervis*, *F. rubra*, *F. vestita* y *F. vulgaris* (syn. *F. hexapetala*).
3. Extracto de Filipendula para uso según la reivindicación 2, en donde como especie de Filipendula para la producción del extracto se emplea *Filipendula ulmaria*.
4. Extracto de Filipendula para uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde se emplean las partes por encima de la tierra (follaje) de Filipendula.
5. Medicamento o alimento, caracterizado por un contenido en extractos de Filipendula y eventualmente coadyuvantes farmacéuticamente aceptables o bien aceptables de acuerdo con la legislación de alimentos aceptables de acuerdo con la ley de alimentos, para uso en el tratamiento o profilaxis de estados de dolor crónicos sin causas orgánicas identificables según una de las reivindicaciones 1 a 4.

Fig. 1

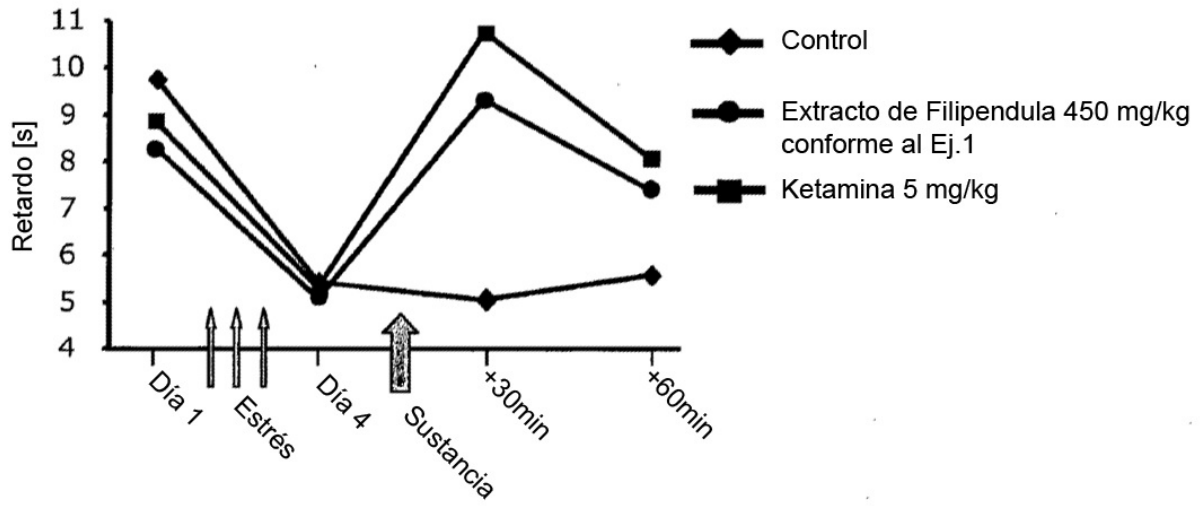


Fig. 2

