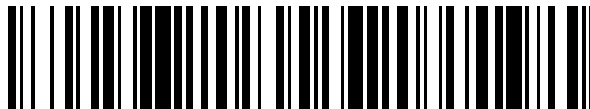


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 542**

21 Número de solicitud: 201630491

51 Int. Cl.:

A61K 31/11 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

18.04.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

08.06.2016

Fecha de la concesión:

06.03.2017

45 Fecha de publicación de la concesión:

13.03.2017

73 Titular/es:

**PHARMACTIVE BIOTECH PRODUCTS, S.L.
(100.0%)
C/ Faraday, 7
28049 Madrid (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**INAREJOS GARCÍA, Antonio Manuel;
PRODANOV PRODANOV, Marín;
RAO, Amanda;
GARCÉS RIMÓN, Marta y
RAYMOND, Jean-marie**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **Empleo de un nuevo extracto de azafrán para la prevención de trastornos del estado de ánimo relacionados con la depresión**

57 Resumen:

Empleo de un nuevo extracto de azafrán para la prevención de trastornos del estado de ánimo relacionados con la depresión.

La presente invención se refiere a una composición en polvo obtenida de un extracto de estigmas de azafrán caracterizada porque comprende entre un 0,03% y un 1% en peso seco de safranal; y al menos 3,48% en peso seco de crocinas mayoritarias que engloba los distintos isómeros de trans-crocina-4 (isómero principal), trans-crocina-3, trans-crocina-2', cis-crocina-4, trans-crocina-2, trans-crocina-1 y cualquiera de sus mezclas.

ES 2 573 542 B1

EMPLEO DE UN NUEVO EXTRACTO DE AZAFRÁN PARA LA PREVENCIÓN DE TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO RELACIONADOS CON LA DEPRESIÓN

DESCRIPCIÓN

5

La presente invención se refiere a la elaboración, uso y composición que comprende un extracto de estigmas de azafrán (*Crocus sativus* L.) obtenido a escala industrial para su uso como medicamento. Específicamente, se refiere a una composición eficaz en la prevención de trastornos del estado de ánimo relacionados con la depresión.

10

Esta invención se encuadra en el campo de la industria farmacéutica, concretamente dentro del campo de la prevención de los trastornos del estado de ánimo relacionados con la depresión.

15

El extracto de azafrán de la presente invención está titulado en safranal y crocinas mediante Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (HPLC), que son principios activos relacionados con la inhibición de la recaptación de neurotransmisores relacionados con el estado de ánimo. Este extracto se presenta como una alternativa natural para evitar el uso de antidepresivos sintéticos, que tienen múltiples contraindicaciones y desventajas asociadas. La presente invención determina la dosis efectiva y la concentración adecuada de safranal y crocinas en el extracto final analizados mediante HPLC, como condición crítica para la eficacia del producto en la prevención de trastornos del estado de ánimo relacionados con la depresión, demostrado por un estudio clínico en el que participaron 128 individuos.

25

SECTOR DE LA INVENCION

30

La aplicación de la presente invención se enmarca dentro de la industria farmacéutica, concretamente dentro del campo de la prevención de los trastornos del estado de ánimo relacionados con la depresión.

ESTADO DE LA TÉCNICA

Después de la hipertensión, el trastorno depresivo es la condición médica más común en países desarrollados (Akhondzadeh et al., 2008). La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define como el más común de los trastornos mentales, que afecta a un alto porcentaje de la población. Los síntomas más comunes son la pérdida de peso, cuadros de ansiedad, hipocondriasis, insomnio, trastornos somáticos y sexuales, sentimientos de culpabilidad, de suicidio, etc. (Hamilton, 1960). Largos períodos de depresión pueden desembocar en la aparición de patologías crónicas como enfermedades cardíacas, metabólicas como es el caso de la diabetes o trastornos hormonales, entre otras (Moussavi et al., 2007; Bisschop et al., 2004).

Dado que una de las principales causas de la aparición de la depresión es la disminución de algunos neurotransmisores relacionados con el estado de ánimo (Carr et al., 2011; Lopresti y Drummond, 2014), los antidepresivos más empleados en la actualidad son inhibidores selectivos de la recaptación de estos neurotransmisores (Serretti et al., 2007). Entre los principales neurotransmisores responsables del estado de ánimo destacan la serotonina, la norepinefrina (noradrenalina) y la dopamina. Un ejemplo muy conocido es la fluoxetina (Noorbala et al., 2005), que inhibe la recaptación de neurotransmisores a través de transportadores presentes en las neuronas presinápticas, lo que lleva a aumentar las concentraciones de neurotransmisores en el espacio extracelular.

Una de las principales desventajas de los tratamientos con fármacos sintéticos es la aparición de efectos secundarios, que pueden ser desde leves, como la sequedad de la boca, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, etc., hasta graves, como taquicardias, disfunción sexual, hipertensión, hipercolesterolemia... etc. (Ferguson, 2001; Vanderkooy, 2002). Además, estos tratamientos pueden interactuar con otros medicamentos, no se pueden abandonar de una forma inmediata, y, en muchos casos, pueden causar adicción (Haddad, 2005).

30

Conviene señalar también, que aproximadamente entre 29 y 46% de los pacientes que se someten a tratamientos basados en fármacos antidepresivos con dosis y duración adecuadas, no muestran una respuesta favorable al tratamiento (Fava et al., 1996, 2003).

Debido a las elevadas exigencias en materia de seguridad de los tratamientos con antidepresivos y los efectos secundarios asociados, en los últimos años, la investigación ha centrado su atención en extractos de plantas con posible aplicación psicofarmacológica. Entre ellos, se encuentran los productos a base de azafrán (*Crocus sativus* L.), cuyo efecto se ha evidenciado científicamente tanto con estudios *in vivo* en animales de experimentación, como con estudios clínicos con personas que presentaban patologías relacionadas con la depresión (Akhondzadeh, 2004, 2005, 2008; Basti et al., 2007; Noorbala et al., 2005; Moshiri et al., 2006; Ulbricht et al., 2011; Kashani, 2013; Shahmansouri et al., 2014). Estas investigaciones han puesto de manifiesto que el safranal y las crocinas presentes en los extractos de azafrán estudiados son los responsables del aumento de la concentración de neurotransmisores en el tejido encefálico (Karimi et al., 2001; Hosseinzadeh et al., 2004; Noorbala et al., 2005; Etehad et al., 2013). Las crocinas actúan vía inhibición de la captación de dopamina y norepinefrina, mientras que el safranal actúa vía inhibición de la serotonina (Hosseinzadeh et al., 2004), por lo que el tratamiento con extractos de azafrán es efectivo, siempre y cuando estén presentes tanto las crocinas como el safranal en las concentraciones adecuadas. El safranal (2,2,6-trimetil-1,3-ciclohexadien-1-carboxaldehído) es el componente principal responsable del aroma del azafrán que representa más del 60% de los compuestos aromáticos totales (Ordundi y Tsimidou, 2004). Las crocinas son ésteres glicosilados del carotenoide dicarboxílico crocetina, y están formadas por varios ésteres glicosídicos, principalmente de *trans*- y *cis*- crocinas 3 y 4 (Alonso et al., 2001). Se diferencian de los demás carotenoides de origen vegetal por su solubilidad en agua y aportan el color rojo-anaranjado intenso característico del azafrán.

Los trastornos de estado de ánimo relacionados con la depresión suelen estar asociada a un elevado estrés oxidativo y, en consecuencia, a un déficit en antioxidantes exógenos (Maes et al., 2011; Maes et al., 2012; Palta et al., 2014). Durante los cuadros de depresión, las concentraciones de enzimas que actúan como antioxidantes endógenos disminuyen, principalmente la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa, mientras que aumentan las concentraciones del malonaldehído, que actúa de marcador del estrés oxidativo (Lopresti et al., 2014) junto a algunos productos derivados de la

oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados (como los 4-hidroxiálquenos). Todo ello promueve respuestas inmunes, inflamatorias y, en algunos casos, neurodegenerativas (Leonard y Maes, 2012). En todos los casos, la presencia de antioxidantes exógenos ayuda a prevenir la aparición del estrés oxidativo (Maes et al., 2011; Maes et al., 2012; 5 Palta et al., 2014), como ocurre en el caso de extractos naturales provenientes del azafrán.

Para poder determinar la calidad del azafrán, la Organización Internacional de Estandarización (ISO) propuso un método de análisis ISO3632 (1980, 1993), que permite 10 categorizar de forma rápida y sencilla la calidad de la planta mediante medida espectrofotométrica.

Se trata del método de análisis de los compuestos responsables de la calidad del azafrán mediante la Normativa ISO3632, que avala el contenido de estos principios activos en los 15 productos de venta. Es un método espectrofotométrico rápido y sencillo, que mide la absorbancia a 257 nm (λ_{\max} de Picrocrocina), a 330 nm (λ_{\max} de Safranal) y a 440 nm (λ_{\max} de Crocinas) de una disolución de extracto de azafrán. Este método se emplea para categorizar la calidad de los estigmas de azafrán, pero se ha terminado aceptando para el análisis de compuestos bioactivos de los extractos de azafrán.

20 Existen varios productos en el mercado a base de azafrán, sin embargo, a menudo comprenden una proporción de los compuestos activos safranal y crocinas mucho inferior a lo indicado, ya que la composición de estos productos se evalúa únicamente mediante la Normativa ISO3632, un método espectrofotométrico que no es suficientemente 25 selectivo, objetivo ni preciso para la determinación de estos principios activos como ya han señalado varios estudios tras la publicación de dicha Normativa (Tarantilis et al., 1995; Orfanou y Tsimidou, 1996). Alonso et al. (2001) encontraron que a las longitudes de onda de 257 y 330 nm, a las que se determinan respectivamente la picrocrocina y el safranal según la Normativa ISO3632, aparecen interferencias de otros compuestos, 30 principalmente isómeros de las crocinas, que son mayoritarios en el azafrán y que producen un valor sobreestimado del contenido del safranal.

El uso de la metodología ISO puede ajustar el contenido de principios activos en los extractos de azafrán según su absorbancia, permitiendo que un extracto de azafrán que no tenga safranal en su composición emita señal a 330 nm igualmente. Este efecto es debido principalmente a algunos isómeros de crocina, como se ha comentado
5 anteriormente, lo que produce un enmascaramiento de la calidad real del producto. Una formulación de este tipo va en claro detrimento de la calidad de estos productos, lo que puede contribuir de una forma significativa a la pérdida de confianza del consumidor. Para evitar este problema, nuestro grupo de investigación ha introducido un paso de separación previa de dichos principios activos para su cuantificación individualizada por
10 cromatografía en fase líquida de alta eficacia, en modo de fase reversa (RP-HPLC), y así determinar las concentraciones objetivas de las moléculas que son terapéuticamente activas.

En esta invención se presenta un procedimiento de obtención y uso terapéutico de un
15 novedoso extracto de azafrán, que se diferencia del resto de extractos existentes en el mercado porque está titulado de forma objetiva en aquellos principios activos que tienen el efecto preventivo frente a los trastornos del estado de ánimo relacionados con la depresión (safranal y crocinas). Esta composición garantiza un adecuado equilibrio entre safranal/crocinas en el extracto final, que además ha demostrado ser efectivo en un
20 estudio clínico doble ciego realizado con 128 participantes a los que se les administró una dosis de 28 mg/día de extracto durante un mes, observando una mejora significativa en el estado de ánimo global.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

25 La presente invención se refiere a una composición que comprende un extracto de estigmas de azafrán para su uso como medicamento eficaz en la prevención de trastornos del estado de ánimo relacionados con la depresión. El extracto se presenta como una alternativa natural con el objetivo de mejorar el estado de ánimo, prevenir
30 trastornos del estado de ánimo relacionados con la depresión y evitar el tratamiento con antidepresivos sintéticos que presentan múltiples contraindicaciones y efectos secundarios.

Esta invención describe un procedimiento de obtención, estandarización y empleo de un nuevo extracto de azafrán, titulado en los principales compuestos bioactivos safranal y crocinas por HPLC, relacionados con la prevención de los trastornos depresivos, que además son los principales responsables de las características organolépticas del azafrán (aroma y color, respectivamente). El extracto objeto de la presente invención es una alternativa natural para prevenir trastornos relacionados con la depresión, con el objetivo de evitar el tratamiento con fármacos antidepresivos sintéticos.

La presente invención presenta las siguientes ventajas:

10

- El safranal y las crocinas analizadas por HPLC del extracto de la presente invención se encuentran en una mayor proporción que en otros extractos comerciales de azafrán caracterizados por la Normativa ISO3632.

15

- El extracto de la presente invención ha demostrado tener efecto funcional en la mejora del estado del ánimo en personas sanas, concretamente ha demostrado reducir la tensión, depresión, ira, fatiga, ansiedad, estrés y confusión de los pacientes, aumentando además el vigor de los mismos.

20

- El extracto de la presente invención puede ser utilizado como complemento alimenticio.

- El extracto de la presente invención no presenta los efectos secundarios asociados a los antidepresivos y ansiolíticos farmacéuticos comerciales sintéticos.

25

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición en polvo que comprende un extracto de estigmas de azafrán caracterizada mediante HPLC y que comprende:

a) entre un 0,03% y un 1% en peso seco en safranal.

30

b) al menos 3,48% en peso seco de crocinas, entre las que se encuentran mayoritariamente *trans*-crocina-4 (isómero principal), *trans*-crocina-3, *trans*-crocina-2', *cis*-crocina-4, *trans*-crocina-2, *trans*-crocina-1 y cualquiera de sus mezclas.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición, tal y como se ha descrito anteriormente, para la formulación de un medicamento.

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición, tal y como se ha descrito anteriormente para preparar un medicamento para la prevención de trastornos de ánimo. Por trastornos de ánimo se entiende trastornos asociados a cuadros de depresión tales como sentimientos de fatiga, estrés y ansiedad entre otros.

Un cuarto aspecto de la presente invención, se refiere al uso de la composición, tal y como se ha descrito anteriormente, como complemento alimenticio.

Un quinto aspecto de la presente invención, se refiere a un alimento funcional que comprende la composición, tal y como se ha descrito anteriormente.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Para la obtención del extracto de azafrán de la invención en primer lugar se hace una selección estricta de la materia prima, basándose principalmente en la determinación de los principios activos safranal y crocinas por HPLC, carga microbiana, etc.

20

La extracción industrial de los principios activos de los estigmas de azafrán seleccionados se lleva a cabo preferentemente con agua o con mezclas hidroalcohólicas siempre y cuando la proporción de etanol no supere el 20 % (v/v). El control de la temperatura durante el proceso de extracción es crítico y ha de limitarse a 70 °C para evitar el deterioro de algunos isómeros de crocinas que pueden afectarse en condiciones de temperaturas superiores. Disolventes orgánicos como acetato de etilo, hexano, éter de petróleo, acetona, metanol u otros similares no están permitidos para la obtención del extracto de azafrán objeto de la presente invención.

30 El extracto bruto se presenta en forma de líquido denso, de color rojo y aroma intensos característicos del azafrán, que se enfría a temperatura ambiente con posterior eliminación de la humedad, pudiéndose emplear para esta etapa distintas técnicas de secado, siempre y cuando se trabaje a temperatura inferior a los 70 °C.

El último paso consiste en una adecuación del tamaño de partícula mediante molienda del extracto seco en un molino de martillos o cuchillas, siempre controlando que la temperatura de molienda no afecte a los compuestos bioactivos, y un tamizado del molido a través de un tamiz de luz de malla máxima de 240 µm. El extracto bruto se mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable hasta obtener la fórmula de la presente invención. Ejemplos no limitantes de excipientes son almidón, lactosa, dextrosa, maltodextrina, sacarosa, manitol, sorbitol, glucosa, celulosa microcristalina, fosfato di- y tricálcico, sulfato de calcio, caolín y cloruro de sodio. Preferiblemente el excipiente se obtiene de entre la dextrina, la maltodextrina o cualquiera de sus mezclas.

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición en polvo de un extracto de estigmas de azafrán caracterizado por HPLC y que comprende:

- 15 a) Entre un 0,03% y un 1% en peso seco de safranal.
 - b) Al menos 3,48% en peso seco de crocinas, entre las que se encuentran mayoritariamente *trans*-crocina-4 (isómero principal), *trans*-crocina-3, *trans*-crocina-2', *cis*-crocina-4, *trans*-crocina-2, *trans*-crocina-1 y cualquiera de sus mezclas.
- 20 Preferiblemente la composición, tal y como se ha descrito anteriormente, comprende:
- a) Entre un 0,03% y un 0,50% en peso seco de safranal.
 - b) Entre un 3,48% y un 8,00% en peso seco de crocinas.

- Más preferiblemente, la composición, tal y como se ha descrito anteriormente, comprende:
- 25 a) Entre un 0,03% y un 0,50% en peso seco de safranal.
 - b) Entre un 3,48 % y un 7,00% en peso seco de crocinas.

- Aún más preferiblemente la composición, tal y como se ha descrito anteriormente, comprende:
- 30 a) Entre un 0,03% y un 0,35% en peso seco de safranal.
 - b) Entre un 3,48% y un 6,00% en peso seco de crocinas.

En otra realización del primer aspecto de la presente invención, dentro de las crocinas comprenden mayoritariamente *trans*-crocina-4 (isómero principal), *trans*-crocina-3, *trans*-crocina-2', *cis*-crocina-4, *trans*-crocina-2, *trans*-crocina-1 y cualquiera de sus mezclas.

- 5 En otra realización del primer aspecto de la presente invención, la composición tal y como se ha descrito anteriormente, además comprende picrocrocina, cuyo contenido en el extracto de la presente invención analizado por HPLC según el método propuesto por Caballero-Ortega et al., (2007), comprende al menos 2,5% expresado en g de p-nitroanilina por 100g de extracto en base seca.

10

En otra realización del primer aspecto de la presente invención, la composición tal y como se ha descrito anteriormente, además comprende una concentración en polifenoles totales analizados mediante el reactivo de Folin-Ciocalteu (Singleton y Rossi, 1965) de al menos un 1,0%, expresado en ácido gálico por 100 g de extracto en base seca.

15

En otra realización del primer aspecto de la presente invención, la composición tal y como se ha descrito anteriormente, comprende:

- a) Entre un 0,03% y un 0,35% en peso seco de safranal.
20 b) Entre un 3,48% y un 6,00% en peso seco de crocinas.
c) Al menos un 2,5% expresado en g de p-nitroanilina por 100 g de extracto en base seca.
d) Al menos un 1,0% de ácido gálico por 100 g de extracto en base seca.

- 25 En otra realización del primer aspecto de la presente invención, la composición tal y como se ha descrito anteriormente, tiene un tamaño de partícula inferior a 240 μm .

En otra realización del primer aspecto de la presente invención, la composición tal y como se ha descrito anteriormente, además comprende al menos un excipiente
30 farmacológicamente aceptado.

El término "excipiente" hace referencia a una sustancia que ayuda a la absorción de cualquiera de los componentes del producto de la invención, estabiliza dichos

- componentes o ayuda a la preparación de la composición farmacéutica. Así pues, los excipientes pueden tener la función de mantener los componentes unidos, como por ejemplo almidones, azúcares o celulosas; función edulcorante, colorante, de protección del medicamento del medio externo, como por ejemplo para aislarlo del aire y/o la
- 5 humedad; función de relleno de una pastilla, cápsula o cualquier otra forma de presentación, como por ejemplo el fosfato de calcio dibásico; función desintegradora para facilitar la disolución de los componentes y su absorción en el intestino, sin excluir otro tipo de excipientes no mencionados en este párrafo. Por tanto, el término “excipiente” se define como aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los
- 10 principios activos o a sus asociaciones para posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas de la composición farmacéutica y su biodisponibilidad. El excipiente “farmacéuticamente aceptable” no debe interactuar con la actividad de los compuestos activos de la composición farmacéutica. Ejemplos de excipientes son aglutinantes, rellenan-tes,
- 15 desintegradores, lubricantes, recubridores, edulcorantes, saborizantes y colorantes. Ejemplos más concretos no limitantes de excipientes aceptables son almidones, azúcares, xilitol, sorbitol, fosfato de calcio, grasas esteroideas, talco, sílice o glicerina, entre otros.
- 20 En una realización preferida del primer aspecto de la presente invención, la composición es farmacéutica. Esta composición comprende excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica es la formulación del conjunto de componentes que forman al menos el producto de la invención (la composición que comprende un extracto de azafrán), que tiene al menos una aplicación en la mejora del estado físico,
- 25 fisiológico y/o psicológico de un sujeto, que implique una mejora general de su estado de salud, así como un aumento en su calidad de vida.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición, tal y como se ha descrito anteriormente, para preparar un medicamento. El medicamento

30 comprende la composición en una dosis terapéuticamente efectiva. En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión “dosis terapéuticamente efectiva” se refiere a aquella concentración de los componentes de interés de la composición farmacéutica, que

cuando se administra es capaz de producir unos claros efectos preventivos, tal como se define más adelante, de una enfermedad o condición patológica de estudio.

5 Un tercer aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición, tal y como se ha descrito anteriormente, para preparar un medicamento para la prevención de trastornos del estado de ánimo relacionados con la depresión.

10 En una realización de los aspectos segundo y tercero, la composición, tal y como se ha descrito anteriormente, se administra oralmente.

15 En otra realización de los aspectos segundo y tercero, la composición, tal y como se ha descrito anteriormente, se administra en una dosis superior a 15 mg/día, preferiblemente la dosis diaria está entre 20 y 40 mg/día, más preferiblemente la dosis diaria está entre 25 y 28 mg/día.

20 Para su aplicación terapéutica, el producto de la invención se encontrará en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un grado de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos habituales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales.

25 Los grados de pureza del extracto de azafrán de la presente invención son superiores al 50%, preferiblemente superior al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. La "forma galénica o forma farmacéutica" es la disposición a la que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Se define por la combinación de la forma en la que la composición farmacéutica es presentada por el fabricante y la forma en la que es administrada.

30 La composición farmacéutica puede comprender un "vehículo" o portador, que es preferiblemente una sustancia inerte. La función del vehículo es facilitar la incorporación de otros compuestos, permitir una mejor dosificación y administración o dar consistencia y forma a la composición farmacéutica. Por tanto, el vehículo es una sustancia que se emplea para diluir cualquiera de los componentes de la composición farmacéutica de la

presente invención hasta una concentración determinada; o bien que aún sin diluir dichos componentes es capaz de permitir una mejor dosificación y administración, o dar consistencia y forma al medicamento. Por todo ello se consideraría un vehículo farmacéuticamente aceptable. Cuando la forma de presentación del extracto es líquida, el
5 vehículo farmacéuticamente aceptable es el diluyente. Además, el excipiente y el vehículo deben ser farmacológicamente aceptables. La composición farmacéutica de la invención puede comprender otras sustancias activas. Además del requerimiento de la eficacia terapéutica, donde dicha composición farmacéutica puede necesitar el uso de otros agentes terapéuticos, pueden existir razones fundamentales adicionales que obligan o
10 recomiendan en gran medida el uso de una combinación de un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. El término "principio activo" es toda materia, cualquiera que sea su origen, humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo, a la que se atribuye una actividad concreta para constituir un medicamento.

15 En cada caso, la forma de presentación del medicamento se adaptará a la vía de administración elegida. Por ello, la composición de la presente invención se puede presentar bajo la forma de soluciones o cualquier otra forma de administración clínicamente permitida y en una dosis terapéutica efectiva. La composición farmacéutica de la invención se puede presentar de forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa. Como
20 comprimido, cápsula, polvo, gránulo, ungüento, solución, supositorio, inyectable, inhalante, gel, jarabe, nebulizador, microesfera o aerosol. Preferiblemente en forma de comprimido, cápsula, polvo, gránulo, solución o jarabe.

En otra realización de los aspectos segundo y tercero, la composición, tal y como se ha
25 descrito anteriormente, se administra como comprimido, cápsula, polvo, gránulo o solución.

Las composiciones anteriormente mencionadas pueden ser preparadas usando métodos convencionales, como los descritos en las Farmacopeas de diferentes países y en otros
30 textos de referencia. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser administrados junto con otros medicamentos en terapias combinadas.

Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición, tal y como se ha descrito anteriormente, como complemento alimenticio. Por complemento alimenticio se entiende los productos comercializados en forma de cápsulas, comprimidos, ampollas, tisanas, soluciones bebibles, etc., cuyo fin es completar la dieta habitual y que constituyen una fuente concentrada de nutrientes (vitaminas, minerales, aminoácidos, ácidos grasos esenciales, fibras...) u otras sustancias que tienen un efecto nutricional o fisiológico.

Un quinto aspecto de la presente invención se refiere a un alimento funcional que comprende la composición, tal y como se ha descrito anteriormente. Un alimento funcional es aquel alimento que, más allá de satisfacer las necesidades nutricionales, es capaz de producir un efecto específico beneficioso para la salud asociado a la prevención o reducción del riesgo de contraer patologías concretas. Este efecto beneficioso se consigue principalmente por adición, modificación o eliminación de ciertos componentes presentes en los alimentos.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL CONTENIDO DE LAS FIGURAS

25

Fig. 1. Cromatogramas superpuestos de HPLC de los principales componentes del extracto de azafrán de la invención. P: Picrocrocina; t-c-4: *trans*-Crocina-4; s: Safranal.

Fig. 2. Cambios en los valores medios de POMS que muestran cinco subescalas negativas (T: tensión; D: depresión; A: ira; F: fatiga; C: confusión) y una positiva (V: vigor). POMS MCS: del inglés POMS Mean Change Score, puntuaciones de cambio medio en la escala POMS; Plb: Placebo.

Fig. 3. Cambios en los valores de POMS que muestran los valores del análisis "Total Mood Disturbance", TMD MCS: del inglés Total Mood Disturbance Mean Change Score, puntuaciones de cambio medio del parámetro TMD; Plb: Placebo.

5 Fig. 4. Cambios en los valores medios de PANAS para la evaluación de Afecto Positivo (Positive Affect) y Afecto Negativo (Negative Affect). PANAS MCS: del inglés PANAS Mean Change Score, puntuaciones de cambio medio en la escala PANAS; Plb: Placebo; PA: Positive Affect; NA: Negative Affect.

10 Fig. 5. Cambios en los valores medios de DASS para la evaluación de depresión (D), ansiedad (Ax) y estrés (S). DASS MCS: del inglés DASS Mean Change Score, puntuaciones de cambio medio en la escala DASS; Plb: placebo.

EJEMPLOS

15

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la composición y la actividad de la composición de la invención.

20 **Ejemplo 1 – Determinación de la concentración de los compuestos bioactivos en la composición de la invención**

25 En primer lugar se seleccionaron los estigmas de azafrán en base a su calidad y se maceraron en agua a una temperatura inferior a 70°C y con agitación. Posteriormente se llevó a cabo una concentración más exhaustiva sin sobrepasar los 70°C de temperatura, y se obtuvo un extracto bruto seco, que fue posteriormente diluido con dextrina hasta conseguir una concentración mínima en safranal y crocinas de 0,03% y 3,48% en base seca respectivamente.

30 El análisis HPLC del extracto de azafrán así obtenido se llevó a cabo en un equipo HPLC 1260 Infinity Series (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA). Para la separación cromatográfica se empleó una columna C18 (250 mm/4,6 mm/5 µm; ACE-5 PFP, Escocia) a 25°C y un flujo de la fase móvil de 1 mL/min. La fase móvil estaba compuesta

por un componente A) agua:acetonitrilo (85:15, v/v) y componente B) metanol, con un gradiente lineal de 10 a 100% de metanol en 60 min. Tanto las muestras del extracto de la presente invención como los patrones de referencia fueron diluidos en una solución de metanol:agua (50:50, v/v). La elución de la picrocrocina, el safranal y las crocinas fue monitorizada a las absorbancias de 250, 310 y 440 nm, respectivamente (Caballero-Ortega et al., 2007). La cuantificación de estos compuestos se llevó a cabo mediante rectas de calibrado externas de p-nitroanilina (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) para cuantificar la picrocrocina, el safranal (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) para cuantificar el propio safranal, y el isómero *trans*-crocina-4 (Phytolab, Hamburg, Germany) para cuantificar los distintos isómeros de crocinas.

En la Fig. 1 se muestra el cromatograma superpuesto, adquirido a las longitudes de onda 250, 310 y 440 nm del extracto de azafrán de la invención, en las condiciones cromatográficas anteriormente descritas. A 250 nm se observa un pico con tiempo de retención (tr) de 7,6 min, que corresponde a la picrocrocina, mientras que a 310 nm se ve otro pico con tr de 33,9 min, que corresponde con el safranal. En el cromatograma registrado a 440 nm, ya en el espectro visible, aparecen los distintos isómeros de crocinas, siendo el pico mayoritario el correspondiente al isómero *trans*-crocina-4 (minuto 22,3).

Para confirmar la identidad de cada pico se llevó a cabo también un análisis de las masas de cada molécula encontrada en el extracto de la presente invención. Para ello se utilizó un equipo Agilent, serie 1100 (Palo Alto, California, EEUU) acoplado a un detector de espectrometría de masas cuadrupolo (Hewlett-Packard, serie 1100 MSD) con una fuente de ionización electrospray (ESI), que trabajaba tanto en modo positivo como negativo. El rango de masas fue de 50 a 1500 umas, drying gas flow 10 L/min, drying gas temperature 340 °C, nebulizer pressure 40 psig, vaporizer temperature 150°C, capillary voltaje 2000V, charging voltaje 2000V.

En la siguiente Tabla 1 se muestra el análisis individual de los principales isómeros de crocinas, encontrados en el extracto de azafrán de la presente invención a 440 nm, junto a los principales compuestos bioactivos encontrados a 250 nm (picrocrocina y kaempferol diglucósido), y 310 nm (safranal). Todos los espectros UV-VIS de los isómeros de

- crocinas tuvieron en común máximos aproximados a 250, 310 y 440 nm, y los principales quasi-iones y fragmentos analizados se corresponden con los encontrados por Lech et al., (2009) en hebras de azafrán, donde el modo ESI+ fue el más eficaz a la hora de determinar cada uno de estos carotenoides. La picrocrocina muestra un máximo a 251 nm, el safranal también muestra un solo máximo a 313 nm, mientras que el kaempferol diglucósido presenta un espectro característico de este flavonoide con máximos a 265 y 346 nm. El resto de isómeros de crocinas encontrados en el extracto de azafrán de la presente invención mostraron el mismo espectro característico de este carotenoide, como se muestra en la Tabla 1, con máximos en torno a 257, 330 y 440 nm.
- 10 Para la identificación de la *trans*-crocina-4 y el safranal se utilizaron además los patrones de referencia disponibles comercialmente, de los que se prepararon disoluciones que se sometieron en las mismas condiciones de análisis que las utilizadas para el extracto titulado por HPLC objeto de la presente invención.

15

Tabla 1. Compuestos identificados en el cromatograma de la Figura 1 con detección ESI-MS en modo ión positivo (ESI+) y negativo (ESI-).

TR (minutos)	Compuesto	Máximos UV-Vis (nm)	ESI + (m/z)	ESI – (m/z)
7,6	Picrocrocina	251	511,2; 365,1; 353,2 ; 337,1; 329,1; 185,1; 1480,8; 667,2; 517,1; 159,9; 151,1 ; 123,0 ; 81,3	385,0; 181,2; 153,1
11,5	Kaempferol diglucósido	266; 347	633,2 ; 347,1	609,0 ; 284,0
16,7		262; 325; 442; 467		
17,8		223; 270; 429; 438		
18,0		223; 270; 327; 419; 440		
19,3		261; 441; 465		
22,1	<i>trans</i>-crocina-4	261; 323; 441; 464	999,4 ; 675,2 ; 511,2 ; 347,1	1336,2; 651,2 ; 326,8; 283,1
22,7		261; 440		
23,8		261; 323; 439; 462	999,2; 742,8; 717,0; 510,9; 347,0	
24,2		260; 439; 461		
26,0		262; 323; 440; 463		

26,7	trans-crocina-3	261; 323; 440; 463	837,4
27,9		261; 438; 462	
29,8		260; 437; 462	
30,7	trans-crocina-2'	261; 328; 440; 464	675,2; 593,0; 513,2; 351,1; 130,1; 102,2; 74,1
31,2		460	
32,3		243; 305; 420; 441	
32,6		243; 305; 420; 441	
33,9	Safranal	313	
36,2	cis-crocina-4	225; 262; 325; 433; 456	999,4; 821,3; 668,3; 611,0; 391,0; 347,0 651,2
37,6	trans-crocina-2	260; 322; 433; 458	675,2; 541,1 651,2; 327,1; 311,1; 283,1
38,7		224; 262; 225; 432; 455	
41,1	trans-crocina-1	224; 259; 318; 433; 458	768,8; 748,8; 575,2; 513,2; 473,2; 351,1

Los fragmentos en estilo tipográfico “negrita” corresponden a iones quasi-moleculares (999,4; 837,4; 675,2; 633,2; 609,0; 513,2; 511,2; 353,2 m/z) o fragmentos iónicos (151,1; 123,0 m/z) coincidentes con el trabajo realizado por Lech et al., (2009).

5

Debido a que el safranal y las crocinas son los principios activos relacionados con la mejora del estado de ánimo, éstos se cuantificaron de forma conjunta como la suma de las concentraciones de safranal y los distintos isómeros de crocinas en g/100 g de materia seca (%), según los cromatogramas obtenidos del análisis por HPLC previamente descrito. Para su cuantificación se emplearon rectas de calibrado representando unidades de área frente a la concentración (mg/L), obtenidas mediante el análisis de las sustancias de referencia comerciales safranal y el isómero de *trans*-crocina-4 a 310 y 440 nm respectivamente. La concentración de estos compuestos en el extracto de azafrán de la presente invención se calculó mediante la fórmula (1), teniendo en cuenta la humedad de dicho extracto y la pureza de las sustancias de referencia empleadas.

15

$$(\%) = \frac{(A_{310nm} - a_{310nm})/m_{310nm} + (\sum A_{440nm} - a_{440nm})/ m_{440nm}}{C} \times 100 \quad (1)$$

20

donde:

En el extracto de azafrán de la presente invención:

$A_{310\text{nm}}$ es el área del pico del safranal a 310 nm.

$\Sigma A_{440\text{nm}}$ es la suma de las áreas de los picos correspondientes a los distintos isómeros de crocina a 440 nm.

5 C es la concentración del extracto (mg/L)

En las sustancias de referencia:

$a_{310\text{nm}}$ es la ordenada en el origen de la recta de calibrado del patrón de safranal

$a_{440\text{nm}}$ es la ordenada en el origen de la recta de calibrado del patrón de *trans*-crocina-4

$m_{310\text{nm}}$ es la pendiente de la recta de calibrado del patrón de safranal

10 $m_{440\text{nm}}$ es la pendiente de la recta de calibrado del patrón de *trans*-crocina-4

Entre los principios activos cuantificados en la fórmula (1) anterior, las crocinas son los compuestos mayoritarios. El safranal se encuentra en menor proporción, pero su presencia es imprescindible en el extracto de azafrán para obtener el efecto deseado en la prevención de los trastornos del estado de ánimo relacionados con la depresión.

Ejemplo 2 – Análisis HPLC de extractos comerciales de azafrán titulados en safranal según la Normativa ISO3632

20

Se analizaron 5 extractos comerciales de azafrán mediante HPLC. Todas las muestras indicaban contener un 2% en peso de safranal mediante la metodología usada según la Normativa ISO3632. El análisis por HPLC se efectuó de la misma manera que el realizado en el ejemplo 1 para los extractos de azafrán de la invención (Tabla 2).

25

Tabla 2. Análisis HPLC según el método descrito en el Ejemplo 1 de distintas muestras comerciales (A-E) de extractos de azafrán titulados al 2% en safranal según la Normativa ISO3632.

Muestras Comerciales 2% safranal (ISO3632)	Análisis HPLC		
	Safranal (%)	Crocinas (%)	Σ^* (%)
A	0,007	0,619	0,626
B	0,006	0,384	0,390
C	0,000	1,929	1,929

D	0,007	2,450	2,457
E	0,006	0,443	0,450
<hr/>			

*Suma de Safranal y Crocinas analizadas por HPLC según fórmula (1)

En la Tabla 2 se observa que todas las muestras están tituladas al 2% en peso seco de safranal mediante la normativa ISO3632, pero sin embargo el análisis cromatográfico demuestra que el contenido en safranal está bastante por debajo de dicha cantidad, incluso este principio activo está totalmente ausente en una de los extractos analizados (Muestra C). Además, la concentración en crocinas presenta grandes variaciones, a pesar de que todas las muestras estaban tituladas al 2% en safranal mediante la Normativa ISO3632.

Estos datos ponen de manifiesto la necesidad efectuar otros análisis cuantitativos específicos como la metodología HPLC descrita anteriormente para la evaluación de principios activos en extractos de azafrán.

Ejemplo 3 – Estudio clínico

En otra modalidad preferida se llevó a cabo un estudio clínico doble ciego, paralelo y controlado con placebo en participantes sanos, con el objetivo de determinar la dosis efectiva de los principios activos presentes en el extracto de la presente invención, que tienen efecto en la prevención de los trastornos del estado de ánimo relacionados con la depresión.

Metodología

En el siguiente ejemplo se describe la composición de los comprimidos que recibieron los participantes incluidos en el ensayo clínico. Como se puede observar en la Tabla 3, el nuevo extracto de azafrán se vehiculó en dos dosis, una de 28 mg/día y otra de 22 mg/día, divididas en dos tomas diarias, que junto al grupo placebo, conformaron los tres grupos de tratamiento estudiados.

Tabla 3. Composición del extracto de azafrán objeto de la presente invención y de placebo, presente en los comprimidos empleados en el ensayo clínico.

Fórmula ofrecida en el estudio clínico	Dosis Diaria (en comprimidos)		
	2x14 mg	2x11 mg	Placebo 2x0mg
Extracto de la invención	14,0	11,0	0,0
Excipientes			
Óxido de hierro rojo	0,0	0,0	0,1
Celulosa-microcristalina	187,0	190,0	176,9
Hidrógenofosfato de calcio	144,0	144,0	144,0
Extracto de zanahoria	0,0	0,0	22,0
Povidona	5,0	5,0	5,0
Croscarmelosa de sodio	9,0	9,0	9,0
Silice coloidal anhidra	3,0	3,0	4,0
Estearato de magnesio	3,0	3,0	4,0
Cubierta			
Hipromelosa	9,0	9,0	9,0
Macrogol 8000	3,7	3,7	3,7
Óxido de hierro rojo	2,3	2,3	2,3
Cera de carnauba	q.s.	q.s.	q.s.

q.s.: quantum sufficit

5

En este estudio se investigó la eficacia del extracto de azafrán objeto de la presente invención para mejorar el estado de ánimo general, reduciendo sentimientos de estrés, ansiedad, fatiga, y aumentando el vigor y la calidad del sueño en adultos sanos.

En el ensayo clínico participaron 128 individuos (mujeres y hombres sanos con edades comprendidas entre 18 y 77 años, auto-diagnosticados, con posterior confirmación por parte de facultativos, con bajo estado de ánimo, pero sin depresión), para estudiar el efecto del nuevo extracto de azafrán durante un mes de tratamiento. Los participantes fueron divididos en tres grupos a los que se les suministró el extracto de azafrán de la presente invención en forma de comprimidos con dosis de 28 mg/día, 22 mg/día, o un tratamiento de placebo, respectivamente, tal y como se observa en la Tabla 4. Cada

15

sujeto recibió instrucciones precisas por parte de los facultativos, de tomar dos comprimidos al día durante cuatro semanas (un comprimido con la comida y otro con la cena).

5 Tabla 4. Datos demográficos de los participantes al principio del estudio clínico.

Datos demográficos	Total (n = 121)	Grupos de tratamiento		
		28 mg/día (n = 41)	22 mg/día (n = 42)	Placebo (n = 38)
Edad				
Media (SD)	39,1 (13,77)	40,4 (12,71)	36,7 (14,59)	40,38 (13,97)
Intervalo de variación	18-77	21-68	18-77	23-68
Género (Número, %)				
Mujeres	75 (62,0%)	26 (63,4%)	26 (61,9%)	23 (60,5%)
Hombres	46 (38,0%)	15 (36,6%)	16 (38,1%)	15 (39,5%)
Estado (Número, %)				
Con pareja	74 (61,2%)	25 (61,0%)	27 (64,3%)	22 (57,9%)
Sin pareja	47 (38,8%)	16 (39,0%)	15 (35,7%)	16 (42,1%)
Trabajo (Número, %)				
Empleado/estudiante	103 (85,1%)	34 (82,9%)	37 (88,1%)	32 (84,2%)
Desempleado/jubilado	18 (14,9%)	7 (17,1%)	5 (11,9%)	6 (15,8%)
Peso				
Media kg (SD)	76,34 (17,22)	75,89 (16,48)	77,54 (18,20)	75,56 (17,39)
Índice Masa Corporal				
Media (SD)	26,42 (6,33)	26,74 (5,90)	27,01 (7,91)	25,38 (4,77)
Fumador/a (Número, %)				
Si	17 (14,0%)	8 (19,5%)	6 (14,3%)	3 (7,9%)
No	104 (86,0%)	33 (80,5%)	36 (85,7%)	35 (92,1%)
Alcohol (Número, %)				
Menos de 3 por semana	44 (36,4%)	14 (36,1%)	12 (28,6%)	18 (47,4%)
Más de 3 por semana	77 (63,6%)	27 (65,9%)	30 (71,4%)	20 (52,6%)
Ejercicio cada semana				
Si (Número, %)	85 (70,2%)	29 (70,7%)	27 (64,3%)	29 (76,3%)
No (Número, %)	36 (29,8%)	12 (29,3%)	15 (35,7%)	9 (23,7%)

No se observaron diferencias significativas entre grupos al comienzo del tratamiento ($p > 0,01$, dos colas).

SD: Desviación estándar

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica Queensland y recogido en el “Australian New Zealand Clinical Trials Registry” (número de aprobación HREC2014002), amparado bajo la legislación vigente, en el NHMRC (National Health and Medical Research Council; Australia). Los participantes fueron
5 evaluados mediante facultativos siguiendo los criterios de inclusión y exclusión aprobados por el Comité de Ética del presente ensayo clínico.

Tras una primera entrevista con el facultativo, fueron excluidas aquellas personas diagnosticadas con un trastorno del estado de ánimo como MDD (Trastorno Depresivo
10 Mayor), trastorno bipolar o cualquier otro tipo de trastorno que hubiera dado resultado positivo para la depresión en el Inventario de Depresión de Beck (Beck et al., 1988). Se excluyeron también aquellas personas que sufriesen de insomnio o tenían empleo en turno de noche y fueron incapaces de tener una noche de sueño normal, o que sufriesen de síndrome premenstrual severo con cambios en el estado de ánimo y/o dolor que
15 pudiese enmascarar resultados durante el período de estudio, así como personas que padeciesen de cualquier trastorno neurológico o que estuviesen tomando suplementos dietéticos nutricionales, incluidas las hierbas, que pudieran afectar el estado de ánimo, como por ejemplo la hierba de San Juan, triptófano, S-adenosil metionina, 5-hidroxitriptófano, melatonina y ácido γ -aminobutírico. También quedaron excluidas las
20 personas que estaban tomando un suplemento de azafrán o no podían excluir el azafrán o los alimentos que lo contuviesen en su dieta. Además, se excluyeron aquellos candidatos que pudieran presentar algún tipo de hipersensibilidad conocida a medicamentos o suplementos nutricionales, alimentos o si estaban recibiendo medicación de tipo heparina, warfarina, dalteparina, enoxaparina u otro tratamiento anticoagulante
25 similar, que hubieran sido diagnosticados con hipertensión o estuviesen siendo tratados con medicamentos antihipertensivos, con insuficiencia renal o hepática, o cualquier otro tipo de enfermedad, problemas de alcoholismo o consumo de drogas. También quedaron excluidos aquellos individuos que estuviesen participando o que hubiesen participado en otro ensayo clínico en los últimos 30 días.

30

Después de analizar 137 potenciales participantes bajo los criterios de exclusión, 128 adultos sanos de 18-77 años fueron asignados al azar en tres grupos. Siete participantes

abandonaron el estudio, llegando al final de la etapa experimental con 121 participantes activos, (28 mg / día (n = 41), 22 mg / día (n = 42), y el placebo (n = 38).

5 El efecto del extracto de azafrán de la invención en el estado de ánimo se evaluó empleando los siguientes indicadores, ampliamente descritos en la literatura médica y psicología clínica: POMS (Profile of Mood States), PANAS (The Positive and Negative Affect Schedule) y DASS (Depression Anxiety Stress States). El sueño se controló mediante el índice PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index).

10 El análisis POMS (Profile of Mood States. McNair et al., 1971), empleado en el estudio clínico para evaluar el estado de ánimo inicial, consta de 65 ítems, con adjetivos que describían una emoción (por ejemplo, triste, enfadado, alegre), en una escala de cinco puntos para cada uno, donde 0 = nada en absoluto; 1 = un poco; 2 = moderadamente; 3 = mucho; y 4 = extremadamente (excepto los ítems de relajación y eficiencia, que fueron
15 contabilizados de forma inversa). A los participantes se les preguntó cómo se sentían en ese momento, y las respuestas se agruparon en seis subescalas; 5 negativos (tensión, depresión, ira, fatiga y confusión) y 1 positivo (Vigor). Para cada participante se calculó el “Trastorno del Estado de Ánimo” (TMD, que incluye Tensión + Depresión + Ira + Fatiga + Confusión - Vigor) que proyecta una visión general del estado de ánimo del individuo. La
20 variación de las puntuaciones desde el inicio (baseline) hasta la semana 4 del estudio se calcularon para cada subescala, con objeto de reducir la varianza dentro de los grupos (Davidson et al., 2002; Edwards y Haythornthwaite, 2004). Las variaciones de puntuación durante el tratamiento con respecto al TMD fueron desde -232 a 200 (un resultado positivo indicaba un aumento de la depresión, mientras que uno con valor negativo
25 indicaba una disminución de la depresión).

Como método secundario se empleó el PANAS (Watson y Clark, 1994) un indicador que consta de 20 ítems; 10 palabras positivas (por ejemplo, emocionado, orgulloso, alerta...) y 10 palabras negativas (por ejemplo, hostil, irritable, miedo...), puntuando en una escala
30 de 5 puntos al igual que el POMS. A los participantes se les preguntó cómo se sentían con respecto a la semana anterior y las respuestas se agruparon en dos subescalas (Afecto Positivo, PA, y el afecto negativo, NA). El intervalo de variaciones de puntuación para el PA y NA fueron de -40 a 40.

Otro método de análisis secundario empleado fue el correspondiente a las Escalas de Depresión, Ansiedad y Estrés o DASS-21 (Lovibond y Lovibond, 1995), que consta de 21 ítems divididos en tres subescalas correspondientes a la depresión, ansiedad y estrés (cada una con 7 ítems de auto-informe). A los participantes se les preguntó cómo se sentían durante la semana pasada y se puntuó cada ítem de 0 a 3, donde 0 = nunca; 1 = veces; 2 = frecuencia; y 3 = casi siempre.

El índice PSQI o Pittsburgh Sleep Quality (Buysse et al., 1989), está diseñado para medir la calidad del sueño mediante 19 preguntas de auto-clasificación y cinco preguntas propuestas por personas que tuviesen contacto frecuente y directo con el participante de estudio, siempre que fuese posible.

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante el programa SPSS 23.0 con nivel de significación $\alpha < 0,05$. Las distintas variaciones de puntuación de cada uno de los parámetros estudiados, relacionados con el estadio de ánimo y el sueño, fueron calculados para cada uno de los participantes incluidos en el ensayo clínico (Davidson et al., 2002; Edwards y Haythornthwaite, 2004).

RESULTADOS

20

POMS

En la Fig. 2 se representan los resultados obtenidos para cada una de las emociones analizadas durante el periodo de tratamiento en los tres grupos de estudio (tratamiento con extracto de azafrán en dosis de 28 mg/día o de 22 mg/día, y placebo). El Test post hoc de Gabriel mostró en todas las subescalas de POMS una mejora significativa del tratamiento con el extracto de azafrán en las puntuaciones de cambio para el grupo tratado con 28 mg/día del extracto de azafrán de la presente invención.

Para el caso de la "Tensión" se observó una mejora significativa al finalizar el periodo de tratamiento, $F(2,113) = 3,82$; $p = 0,025$. El Test post hoc de Gabriel reveló que el grupo intervenido con 28 mg/día del extracto de azafrán, se encontraba 4 veces menos tenso que el grupo placebo (mejoría de -1,06 a -4,00, Fig. 2). Igualmente sucedió para la subescala "Depresión" con una $F(2,113) = 9,46$, $p < 0,001$, $\omega = 0,36$ (gran efecto); el grupo tratado con 28 mg/día del extracto de azafrán mejoró significativamente,

encontrándose 6 veces menos deprimido al final del tratamiento en comparación con el grupo placebo, como se puede observar en la Fig. 2 (mejoría de -1,33 a -8,43).

La misma tendencia fue observada para las subescalas “Ira”, con valores de $F(2,112) = 4,39$, $p = 0,010$, $\omega = 0,26$ (efecto intermedio); “Fatiga”, con $F(2,113) = 4,92$, $p = 0,009$, $\omega = 0,25$ (efecto intermedio) y “Confusión”, con $F(2,113) = 7,81$, $p = 0,001$, $\omega = 0,32$ (efecto intermedio). El tratamiento con 28 mg/día del extracto de azafrán redujo significativamente en 5 veces, en comparación con el grupo placebo, el estado de ira (de -1,14 a -5,05), fatiga (de -1,11 a -5,00) y confusión (de -0,83 a -4,35; Fig. 2).

10

Para la subescala POMS “vigor” se observó una mejora significativa en escala inversa, con un valor de $F(2,112) = 5,25$, $p = 0,007$, $\omega = 0,26$ (efecto intermedio). El grupo tratado con 28 mg/día del extracto de azafrán experimentó un aumento significativo del “vigor” al final del tratamiento, mejorando en 10 veces la escala de vigor en comparación con el grupo placebo (de -0,39 a +4,00; Fig. 2).

15

En la Fig. 3 se representa la variación media correspondiente al análisis del “Total Mood Disturbance” (TMD) o Perturbaciones Totales del Estado de Ánimo para cada uno de los grupos de estudio durante el mes de tratamiento con el extracto de azafrán de la presente invención $F(2,111) = 9,94$, $p < 0,001$, $\omega = 0,37$ (gran efecto). En concreto, el grupo tratado con 28 mg/día del extracto de azafrán disminuyó su nivel TMD de manera significativa aproximadamente 6 veces en comparación con el grupo placebo (de -5,37 a -30,83; Fig. 3).

20

25 PANAS

En la Fig. 4 se muestran los valores de cambio medios para el análisis PANAS, que aunque no llegan a ser significativos, muestran una tendencia clara para el “Afecto Positivo” (Positive Affect o Positive Mood) y “Afecto Negativo” (Negative Affect o Negative Mood), indicando una mejora en el estado de ánimo en los grupos tratados tanto a dosis de 22 mg/día como de 28 mg/día con el extracto de azafrán de la presente invención, con respecto al grupo placebo, tras un mes de tratamiento.

30

El análisis de la varianza (ANOVA) mostró una diferencia significativa del tratamiento, entre los grupos de estudio en las puntuaciones referentes a “Afecto Negativo”, $F(2,111)$

= 6,97, $p = 0,001$, $\omega = 0,31$ (efecto intermedio). La variación en el valor del “Afecto Negativo” en el grupo tratado con 28 mg/día del extracto de azafrán, mejoró de forma significativa en 3 veces en comparación con el grupo placebo (de -2,40 a -6,63), $p = 0,001$, $d = -0,42$ (efecto intermedio, de acuerdo con las convenciones de Cohen).

5

DASS

También se realizó el tratamiento ANOVA con la prueba DASS para analizar las variaciones observadas en las subescalas: depresión, ansiedad y estrés entre los distintos grupos de tratamiento.

10 Para las puntuaciones de cambio en el caso concreto de la subescala de depresión DASS se observó un efecto significativo con $F(2,118) = 12,96$, $p < 0,001$, $\omega = 0,41$ (gran efecto). Como se puede observar en la Fig. 5, el grupo tratado con 28 mg/día con el extracto de azafrán de la presente invención mejoró significativamente con respecto al grupo placebo, reduciendo en 4 veces los síntomas relacionados con un cuadro
15 depresivo (valores de -1,42 a -5,61). Asimismo, se observó un efecto dosis dependiente obteniendo una mejoría significativa en los participantes tratados con 28 mg/día con respecto a los tratados con 22 mg/día del extracto de azafrán, que redujo a la mitad los síntomas relacionados con la depresión (valores de -2,87 a -5,61).

20 Para la subescala de ansiedad, el tratamiento mostró también una mejora significativa, $F(2,118) = 4,33$, $p = 0,01$, $\omega = 0,23$ (efecto intermedio). Según el Test post hoc de Gabriel se produjo una disminución significativa de la ansiedad de casi 3 veces en el grupo tratado con 28 mg/día del extracto de azafrán en comparación con el grupo placebo, tras un mes de tratamiento (mejora de -1,23 a -3,22; Fig. 5).

25

En el caso de la subescala DASS Estrés, también se observó un cambio significativo tras el tratamiento con el extracto de azafrán, $F(2,118) = 14,29$, $p < 0,001$, $\omega = 0,42$ (gran efecto). El grupo tratado con 28 mg/día del presente extracto mejoró significativamente el cuadro de estrés con respecto al resto de los grupos de estudio. Concretamente, se
30 redujeron a 2 y 4 veces los signos de estrés al final del tratamiento, en comparación con el grupo tratado con 22 mg/día (reducción de -3,11 a -6,12) y con el grupo placebo (reducción de -1,49 a -6,12), respectivamente.

Al igual que en el efecto del tratamiento sobre la componente “Estado de ánimo”, el efecto del extracto de azafrán de la presente invención también fue destacable en el componente correspondiente a la calidad del “Sueño”, evaluada mediante el índice de Pittsburgh (PSQI). Tras realizar el análisis estadístico ANOVA sobre variaciones de puntuación en el PSQI global, se observó una mejora significativa en el sueño del grupo tratado con 28 mg/día en la puntuación de cambio global del PSQI, $F(2,106) = 4,27$, $p = 0,016$, en comparación con el grupo placebo.

CONCLUSIÓN

10

Los resultados obtenidos en el estudio clínico amplían la literatura científica ya que es el primer ensayo de este tipo que se ha realizado con personas sanas. Además, demuestra que el extracto de azafrán de la invención obtenido a escala industrial, analizado mediante HPLC, no ejerce ningún efecto secundario o no deseado en el organismo, pero sí que se observan efectos positivos significativos en todos los estudios psicológicos llevados a cabo para analizar el estado de ánimo al final del tratamiento (POMS-TMD, PANAS, DASS y PSQI).

En cuanto a la dosis, se pudo observar una relación dosis-dependiente clara entre las dos concentraciones estudiadas, por lo que este estudio se configura como uno de los primeros en identificar un esquema de dosificación clínicamente apropiado y empíricamente justificado. Los efectos del extracto de azafrán objeto de la presente memoria de patente sobre el estado de ánimo fueron consistentes en ambos sexos, y se han logrado sin efectos adversos sobre los parámetros de rendimiento o seguridad.

REFERENCIAS

- Alonso, GL., Salinas, MR., Garuo, J., Sanchez-Fernandez, MA. (2001). Composition of crocins and picrocrocin from Spanish Saffron (*Crocus sativus* L.). *Journal of Food Quality*, 24, 219–233.
- Akhondzadeh, S., Fallah-Pour, H., Afkham, K., Jamshidi, AH., Khalighi-Cigaroudi, F. (2004). Comparison of *Crocus sativus* L, and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: A pilot double-blind randomized trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 4, 12.

- Akhondzadeh, S., Tahmacebi-Pour, N., Noorbala, AA., Amini, H., Fallah-Pour, H., Jamshidi, AH., Khani, M. (2005). *Crocus sativus* L, in the Treatment of Mild to Moderate Depression: A Double-blind, Randomized and Placebo-controlled Trial. *Phytotherapy Research*, 19, 148–151.
- 5 Akhondzadeh BA., Ghoreishi SA., Noorbala AA., Akhondzadeh, SH., Rezazadeh SH. (2008). Petal and Stigma of *Crocus sativus* L. in the Treatment of Depression: A Pilot Double - blind Randomized Trial. *Journal of Medicinal Plants*, 7, 29-36.
- Basti, AA., Moshiri, E., Noorbala, AA., Jamshidi, AH., Abbasi, SH., Akhondzadeh, S. (2007), Comparison of petal of *Crocus sativus* L, and fluoxetine in the treatment of
 10 depressed outpatients: A pilot double-blind randomized trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31, 439–442.
- Beck, AT., Steer, RA., Garbin, MG. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8, 77–100.
- 15 Bisschop, MI., Kriegsmana, DMW., Beekman, ATF., Deeg, DJH. (2004). Chronic diseases and depression: the modifying role of psychosocial resources. *Social Science & Medicine*, 59, 721–733.
- Buyse, DJ., Reynolds, CF., Monk, TH., Berman, SR., Kupfer, DJ. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry
 20 Research* 28, 193-213.
- Caballero-Ortega, H., Pereda-Miranda, R., Abdullaev, FI. (2007). HPLC quantification of major active components from 11 different saffron (*Crocus sativus* L,) sources. *Food Chemistry* 100, 1126–1131.
- Carr, GV., Schechter, LE., Lucki, I. (2011). Antidepressant and anxiolytic effects of
 25 selective 5-HT6 receptor agonists in rats. *Psychopharmacology*, 213, 499-507.
- Davidson, RJ., Sherer, KR. y Goldsmith, HH. (2002). *Handbook of Affective Sciences* (1st ed.), USA: Oxford University Press.
- Edwards, RR., Haythornthwaite, J. (2004). Mood swings: Variability in the use of the Profile of Mood States, *J Pain Symptom Manage* 28, 534.
- 30 Ettehadi, H., Mojabi, SN., Ranjbaran, M., Shams, J., Sahraei, H., Hedayati, M., Asefi, F. (2013). Aqueous Extract of Saffron (*Crocus sativus*) Increases Brain Dopamine and Glutamate Concentrations in Rats. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 3, 315-319.

- Fava, M., Katharine, MD., Davidson, G. (1996). Definition and epidemiology of treatment-resistant depression, *Psychiatric Clinics of North America*, 19, 179–200.
- Fava, M. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 53, 649–659.
- 5 Ferguson, JM. (2001). SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Primary Care Companion - Journal of Clinical Psychiatry*, 3, 22–27.
- Haddad, PM. (2005). Do antidepressants cause dependence? *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 14, 2.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 56-62.
- 10 Hosseinzadeh, H., Karimi, G., Niapoor, M. (2004). Antidepressant effect of *Crocus sativus* L, stigma extracts and their constituents, crocin and Safranal, in mice, *Acta Horticulturae*, 650, 435–45.
- International Standard, Saffron specification, ISO-3632-1980(E). International Organization for Standardization, Geneva. International Standard, Saffron specification, ISO 3632-1 and ISO 3632-2: 1993(E). International Organization for Standardization, Geneva, 1993.
- 15
- Karimi, GHR., Hosseinzadeh, H., Khalegh Panah, P. (2001). Study of antidepressant effect of aqueous and ethanolic extract of *Crocus sativus* in mice. *Iranian journal of basic medical sciences*, 4, 11-15.
- 20
- Kashani, L., Raisi, F., Saroukhani, S., Sohrabi, H., Modabbernia, A., Nasehi, AA., Jamshidi, A., Ashrafi, M., Mansouri, P., Ghaeli, P., Akhondzadeh, S. (2013). Saffron for treatment of fluoxetine-induced sexual dysfunction in women: randomized double-blind placebo-controlled study. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental Journal*, 28, 54–60.
- 25
- Lech, K., Witowska-Jarosz, J., Jarosz, M. (2009). Saffron yellow: characterization of carotenoids by high performance liquid chromatography with electrospray mass spectrometric detection. *Journal of Mass Spectrometry*, 44, 1661–1667.
- Leonard, B. y Maes, M. (2012). Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36, 764–785.
- 30

- Lopresti, AL. y Drummond, PD. (2014). Saffron (*Crocus sativus*) for depression: a systematic review of clinical studies and examination of underlying antidepressant mechanisms of action. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 29, 517–527.
- 5 Lovibond, S, H., y Lovibond, PF. (1995). The structure of negative emotional states: comparison of the depression anxiety stress scales (DASS) with the beck depression and anxiety inventories. *Behaviour research and therapy*, 33, 335-343.
- Maes, M., Galecki, P., Chang, YS., Berk, M. (2011). A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to
 10 the (neuro) degenerative processes in that illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 35, 676–692.
- Maes, M., Fišar, Z., Medina, M., Scapagnini, G., Nowak, M., Berk, M. (2012). New drug targets in depression: inflammatory, cell-mediated immune, oxidative and nitrosative stress, mitochondrial, antioxidant, and neuroprogressive pathways, and new drug
 15 candidates—Nrf2 activators and GSK-3 inhibitors, *Inflammation In Acute And Chronic Neurological And Psychiatric Diseases. Inflammopharmacology*, 20, 127-150.
- McNair, DM., Lorr, M. y Droppleman, LF. (1971). *Manual: Profile of Mood States*, San Diego, CA: Educational and Industrial Testing Service.
- Moshiri, E., Basti, AA., Noorbala, AA., Jamshidi, AH., Abbasi, SH., Akhondzadeh, S.
 20 (2006). *Crocus sativus* L, (petal) in the treatment of mild-to-moderate depression: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytomedicine*, 13, 607–611.
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys, *Lancet*, 370, 851-858.
- 25 Noorbala, AA., Akhondzadeha, S., Tahmacebi-Pour, N., Jamshidi, AH. (2005). Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L, versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. *Journal of Ethnopharmacology* 97, 281–284.
- Ordundi, SA. y Tsimidou, MZ. (2004), Saffron quality: effect of agricultural practices, processing and storage, *Production Practices and Quality Assessment of Food Crops*, 1,
 30 209–260.
- Orfanou, O. y Tsimidou, MZ. (1996). Evaluation of the colouring strength of saffron spice by UV—Vis spectrometry. *Food Chemistry*, 57, 463–469.

- Palta, P., Samuel, L.J., Miller, ER., Szanton, SL. (2014). Depression and Oxidative Stress: Results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosomatic Medicine*, 76, 12–19.
- Shahmansouri, N., Farokhnia, M., Abbasi, SH., Kassaian, SE., Noorbala, SA., Gougol, A.,
 5 Yekehtaz, H., Forghani, S., Mahmoodian, M., Saroukhani, S., Arjmandi-Beglar, A., Akhondzadeh, S. (2014). A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus* L, with fluoxetine for improving mild to moderate depression in post percutaneous coronary intervention patients. *Journal of Affective Disorders*, 155, 216–222.
- 10 Serretti, A., Kato, M., Ronchi, D., Kinoshita, T. (2007). Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Molecular Psychiatry*, 12, 247–257.
- Singleton, VL. y Rossi, JA. (1965), Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic–phosphotungstic acid reagents. *American Journal of Enology and Viticulture*, 16, 144–158.
- 15 Tarantilis, PA., Tsoupras, G., Polisiou, M. (1995). Determination of saffron (*Crocus sativus* L.) components in crude plant extract using high-performance liquid chromatography-UV-visible photodiode-array detection-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 699, 107-118.
- Ulbricht, C., Conquer, J., Costa, D., Hollands, W., Iannuzzi, C., Isaac, R., Jordan, JK.,
 20 Ledesma, N., Ostroff, C., Serrano, JMG., Shafferh, MD., Varghese, M. (2011). An Evidence-Based Systematic Review of Saffron (*Crocus sativus*) by the Natural Standard Research Collaboration. *Journal of Dietary Supplements*, 8, 58-114.
- Vanderkooy, JD., Kennedy, SH., Bagby, RM. (2002). Antidepressant side effects in depression patients treated in a naturalistic setting: a study of bupropion, moclobemide,
 25 paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *Canadian Journal of Psychiatry, Revue Canadienne de Psychiatrie*, 47, 174-180.
- Watson, D. y Clark, LA. (1994). The PANAS-X Manual for the Positive and Negative Affect Schedule - Expanded Form, *Unsure*, 277, 1–27.

30

REIVINDICACIONES

1. Composición pulverulenta comprendida por un extracto de estigmas de azafrán caracterizada por HPLC por una composición que comprende:
- 5
- a) Entre un 0,03% y un 1% en peso seco de safranal.
 - b) Al menos 3,48 % en peso seco de crocinas mayoritarias que engloba los distintos isómeros de *trans*-crocin-4 (isómero principal), *trans*-crocin-3, *trans*-crocin-2', *cis*-crocin-4, *trans*-crocin-2, *trans*-crocin-1 y/o cualquiera de sus mezclas.
- 10
2. Composición según la reivindicación anterior que comprende:
- a) Entre un 0,03% y un 0,50% en peso seco de safranal.
 - b) Entre un 3,48% y un 8,00% en peso seco de crocinas.
- 15
3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende:
- a) Entre un 0,03% y un 0,50% en peso seco de safranal.
 - b) Entre un 3,48 % y un 7,00% en peso seco de crocinas.
- 20
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende:
- a) Entre un 0,03% y un 0,35% en peso seco de safranal.
 - b) Entre un 3,48% y un 6,00% en peso seco de Crocinas.
- 25
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada por que las crocinas mayoritarias comprenden *trans*-crocin-4, *trans*-crocin-3, *trans*-crocin-2', *cis*-crocin-4, *trans*-crocin-2 y *trans*-crocin-1 y/o cualquiera de sus mezclas.
- 30
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado por que además la composición comprende picrocrocina cuya composición en el extracto de la presente invención analizado por HPLC comprende al menos 2,5% expresado en g de p-nitroanilina por 100g de extracto en base seca.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde además comprende polifenoles en al menos un 1,0% expresado en g de ácido gálico por 100 g de extracto seco mediante el método de Folin Ciocalteu.

8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado por tener un tamaño de partícula inferior a 240 μm .
- 5 9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que además comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para preparar un medicamento.
- 10 11. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para preparar un medicamento para la prevención de trastornos del estado de ánimo relacionados con la depresión.
- 15 12. Uso de la composición según la reivindicación 10 o 11, donde la composición se administra oralmente.
13. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, donde la composición se administra en una dosis superior a 15 mg/día.
- 20 14. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, donde la composición se administra en una dosis diaria entre 20 y 40 mg/día.
15. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, donde la composición se administra como comprimido, cápsula, polvo, gránulo o solución.
- 25 16. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como complemento alimenticio.
- 30 17. Alimento funcional que comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

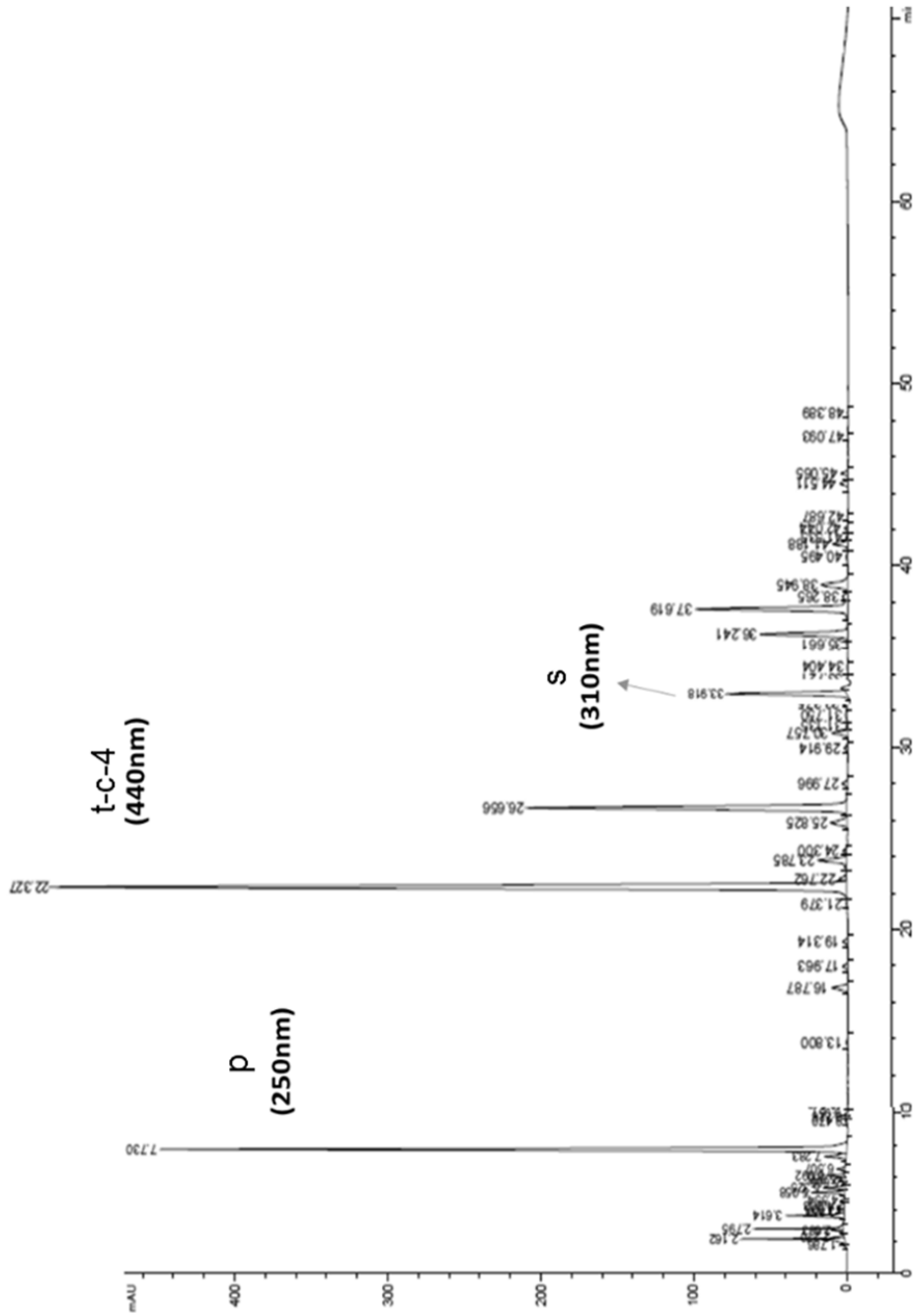


FIG. 1

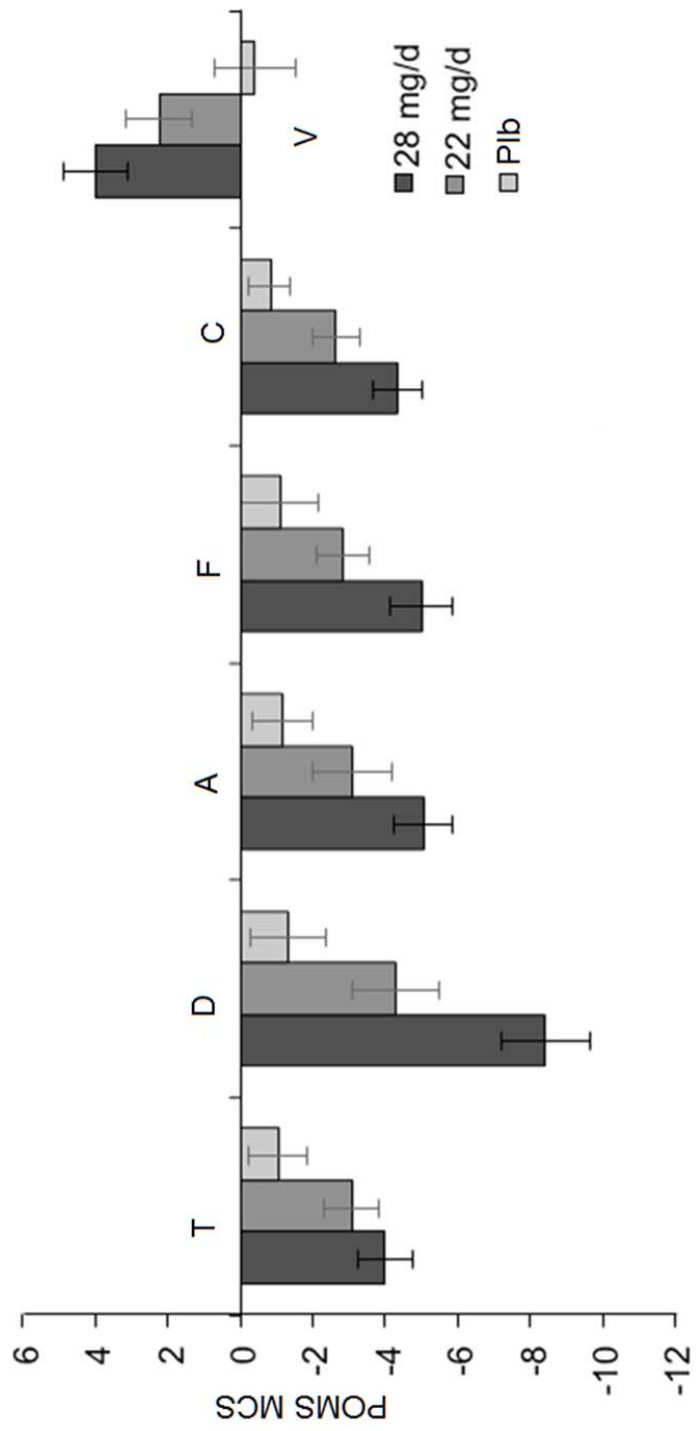


FIG. 2

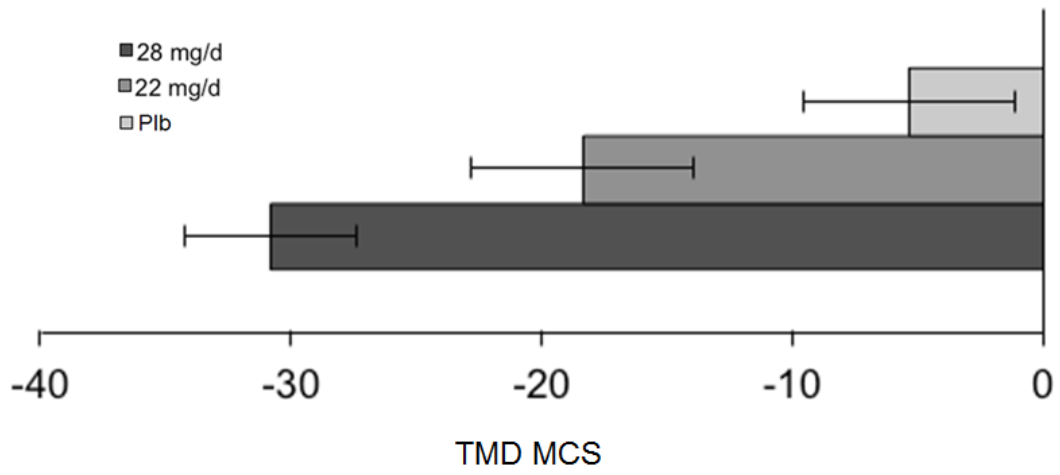


FIG. 3

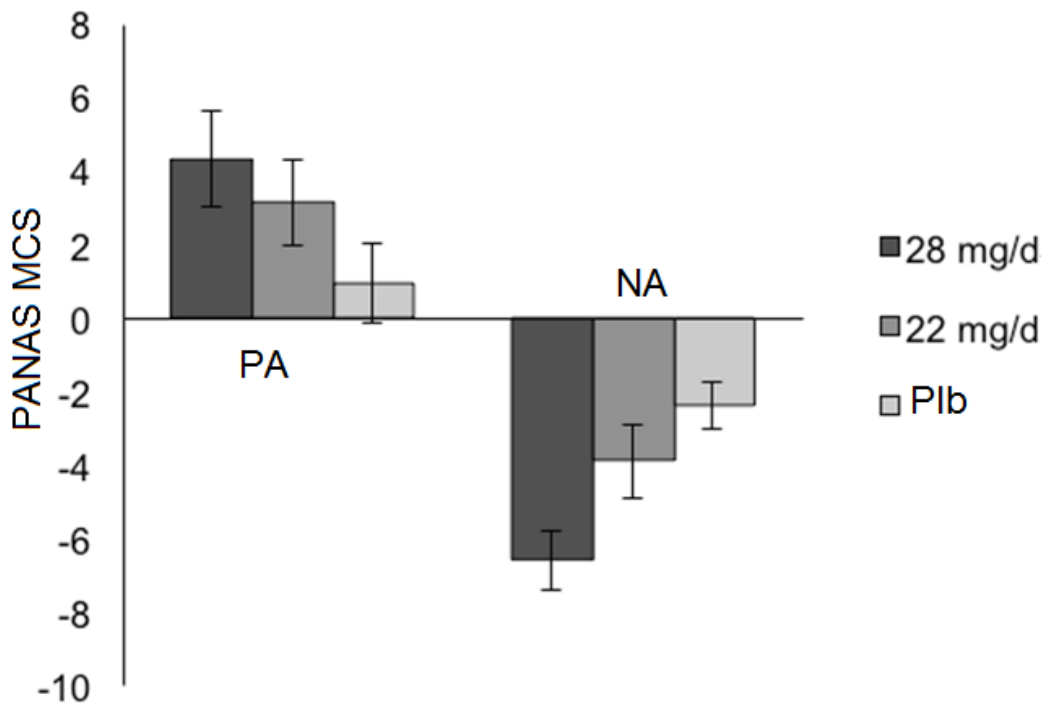


FIG. 4

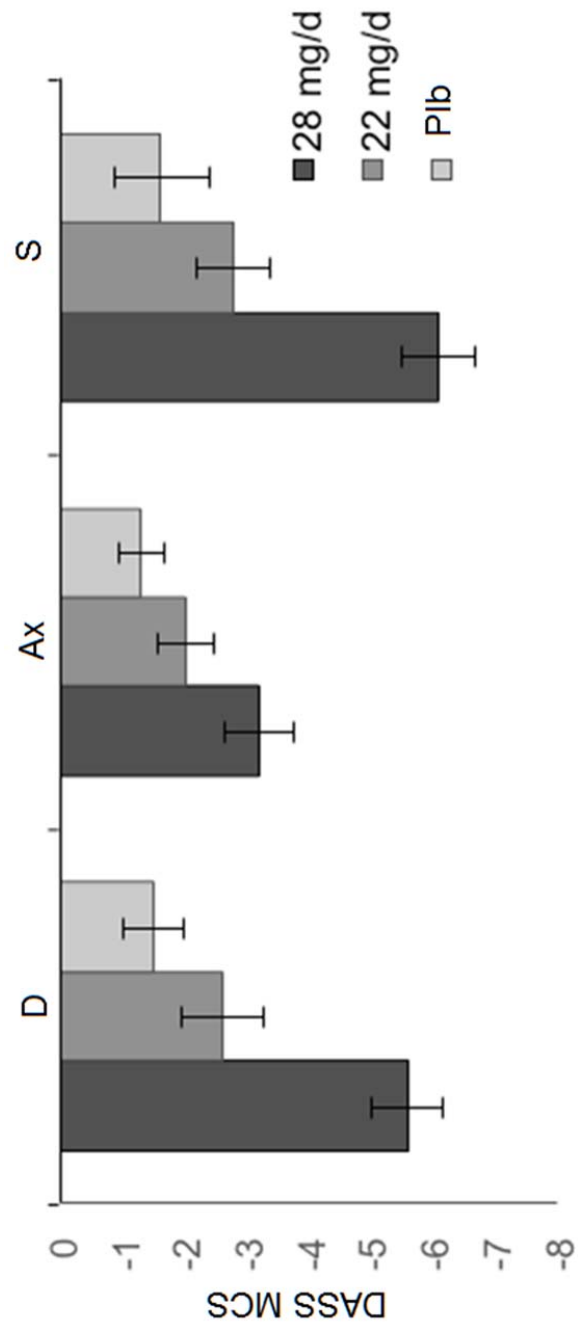


FIG. 5



- ②① N.º solicitud: 201630491
②② Fecha de presentación de la solicitud: 18.04.2016
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2015124318 A1 (THOMAOGLOU CONSTANT) 27.08.2015, resumen; reivindicaciones.	1-15
A	WO 2015145316 A1 (HORTUS NOVUS SRL) 01.10.2015, resumen; reivindicaciones.	1-15
A	US 2011236481 A1 (BOURGES CEDRIC) 29.09.2011, reivindicaciones.	1-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
31.05.2016

Examinador
J. Manso Tomico

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/11 (2006.01)

A61K31/351 (2006.01)

A61K31/4188 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 31.05.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-15	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-15	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2015124318 A1 (THOMAOGLOU CONSTANT)	27.08.2015
D02	WO 2015145316 A1 (HORTUS NOVUS SRL)	01.10.2015
D03	US 2011236481 A1 (BOURGES CEDRIC)	29.09.2011

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

D01 divulga una composición para el tratamiento o prevención de la fase aguda del síndrome depresivo, que está constituida por los siguientes principios activos: safranal, picrocrocina y crocina, y un complejo de vitamina B.

D02 divulga una composición farmacéutica, alimento funcional, o complemento alimenticio, que se compone de azafrán, en la que trans-crocin-4-gentiobiosa-gentiobiosa está presente a una concentración de $\geq 16,9\%$ en peso total de azafrán. La composición es útil para tratar trastornos oculares degenerativas incluyendo degeneraciones hereditarias de la retina y degeneraciones de la retina inducidas, en mamíferos, preferiblemente seres humanos, en los que las degeneraciones retinianas hereditarias son la retinitis pigmentosa y la enfermedad de Stargardt, y las degeneraciones de la retina inducidas son la degeneración macular relacionada con la edad.

D03 divulga el uso de una composición conteniendo safranal, picrocrocina, crocin y / o sus derivados para la fabricación de un compuesto para tratar problemas de sobrepeso, trastornos de la alimentación, o los deseos de picoteo compulsivo relacionado con el estrés, la depresión y la obesidad.

Ninguno de los documentos del estado de la técnica divulga una composición idéntica a la que aparece en las reivindicaciones 1-8, 15, ni el uso de esa composición para la prevención de los estados de ánimo depresivos, por lo que las reivindicaciones 1-15 cumplirían con el requisito de novedad, tal y como se menciona en el art. 6 de la Ley 11/1986.

Tomando D01 como el documento del estado de la técnica más cercano al objeto de la invención, la diferencia entre este documento y la presente invención es la distinta proporción de crocina y safranal presente en la composición. Sin embargo, esa diferente concentración de los componentes individuales no parece tener efecto técnico alguno distinto al divulgado por el documento D01, relacionado con su utilidad como composición contra la depresión, por lo que se consideraría una elección alternativa obvia a las composiciones de safranal y crocina conocidas por el experto en la materia. Así pues, el objeto de la invención recogido en las reivindicaciones 1-15 carecería de actividad inventiva tal y como se menciona en el art. 8 de la ley 11/1986.