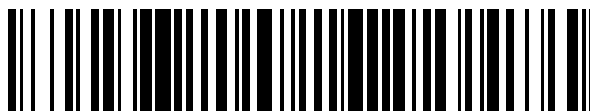


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 025**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/38** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 25/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.02.2009 PCT/EP2009/001211**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2009 WO09106263**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2009 E 09714675 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2247296**

54 Título: **Uso de extractos de Hypericum perforatum en el tratamiento del dolor neuropático**

30 Prioridad:

**27.02.2008 IT MI20080316**

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

**28.10.2016**

73 Titular/es:

**ABOCA S.P.A. SOCIETA' AGRICOLA (100.0%)  
Loc. Aboca 20  
52037 Sansepolcro (AR), IT**

72 Inventor/es:

**MERCATI, VALENTINO;  
VINCIERI, FRANCO, FRANCESCO;  
BILIA, ANNA, RITA;  
GHELARDINI, CARLA y  
GALEOTTI, NICOLETTA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 588 025 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 *Hypericum perforatum* en el tratamiento del dolor neuropático

5 La presente invención se refiere al uso de extractos de tallos en flor de hipérico (*Hypericum perforatum* L.) y a los componentes de los mismos para la preparación de preparaciones farmacéuticas y/o complementos alimenticios para el tratamiento de diversas formas de dolor neuropático (causado por fármacos de quimioterapia, mononeuropatía u osteoartritis).

10 Antecedentes de la invención

El dolor es definido por la Asociación internacional para el estudio del dolor (IASP, por sus siglas en inglés) como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial, o descrito en términos de dicho daño".

15 Dentro de esta definición un tipo particular de dolor asociado a anomalías neurológicas, denominado dolor neuropático, es cada vez más importante debido a su significativa prevalencia, creciente en todo el mundo. El dolor neuropático se define como "un dolor iniciado o causado por una disfunción o lesión primaria del sistema nervioso", que se puede manifestar en forma de disestesia, alodinia, hiperpatía, dolor punzante o lancinante.

20 El dolor neuropático se distingue de los otros tipos de dolor comunicados normalmente (nociceptivos), que incluyen dolor de cabeza, dolor de espalda, y otros tipos de dolor musculoesquelético, y comprende un grupo heterogéneo de afecciones que no se pueden explicar mediante una etiología simple o una lesión anatómica particular.

25 Estos trastornos de las estructuras del sistema nervioso central o periférico incluyen varias neuropatías (neuropatía diabética, neuropatía postherpética, neuropatías inflamatorias, neuropatía causada por abuso del alcohol y neuropatía asociada a la infección por VIH/SIDA) y pueden derivar de varias toxinas (tales como las neurotoxinas), traumatismo agudo (incluyendo traumatismos quirúrgicos), traumatismo crónico (tal como el síndrome de estrés repetitivo), mononeuropatías, tal como el síndrome del túnel carpiano (el tipo más común de mononeuropatía, que afecta a de un 2,8 % a un 4,6 % de la población adulta), y trastornos del sistema nervioso central (tales como apoplejía, esclerosis múltiple, isquemia cerebral, enfermedad de Parkinson, lesiones de la médula espinal y heridas en la cabeza).

35 El trastorno no es fácil de diagnosticar porque, aunque el nervio produce descargas dolorosas continuas, con frecuencia está anatómicamente intacto.

El dolor neuropático cubre una variedad de estados patológicos y se presenta con una variedad de síntomas, que tienen los denominadores comunes siguientes:

- 40
- el dolor se percibe en ausencia de un proceso o lesión tisular permanente identificable;
  - se presentan sensaciones desagradables, anómalas o inusuales (disestesia), descritas frecuentemente como choques eléctricos o dolor lancinante;
  - se presentan breves episodios de dolor punzante o penetrante paroxístico;
  - el dolor aparece un tiempo después de la lesión que lo desencadena;

45

  - el dolor se percibe en una región con un déficit sensorial;
  - incluso estímulos leves son dolorosos (alodinia);
  - se producen una acumulación acusada y una actividad persistente tras la aplicación de estímulos repetidos;

50 Se estima que el dolor neuropático afecta a hasta un 3 % de la población, y que aproximadamente de un 1 a un 5 % de los adultos europeos sufren dolor crónico.

De acuerdo con la bibliografía, en los Estados Unidos el problema del dolor neuropático es potencialmente oneroso para el sistema nacional de salud, con una prevalencia del 1,5 %.

55 El 80 % de los pacientes con tumores en un estadio avanzado presentan síntomas neuropáticos.

El dolor neuropático crónico es un importante problema en neurología ya que es habitual y con frecuencia incapacitante, debido a su naturaleza desagradable crónica.

60 Es también un tipo de dolor que no responde bien a los analgésicos más habituales, tales como el ácido acetilsalicílico, el paracetamol o los fármacos antiinflamatorios no esteroideos más comunes.

El fin de los tratamientos farmacológicos debería ser la prevención del dolor, aunque en la práctica lo máximo que se puede conseguir es reducir el dolor a un nivel soportable.

65

Actualmente, ninguna clase de fármaco ha demostrado ser universalmente eficaz para los pacientes con dolor neuropático.

5 Se usan generalmente fármacos "de indicación no autorizada" (*off-label*) que pertenecen a las siguientes categorías, aunque pueden causar serios efectos secundarios a largo plazo:

- antidepresivos
- anticonvulsiantes (gabapentina)
- opioides (metadona, oxicodona)
- 10 - tramadol
- lidocaína
- antiinflamatorios que inhiben las citocinas.

15 Cuando estos fármacos son eficaces, reducen el dolor en un 25-40 % en un 40-60 % de los pacientes.

Además, el uso continuo de estos fármacos causa numerosos efectos adversos.

20 Por tanto, el dolor neuropático representa un importante reto clínico debido a su gravedad, naturaleza crónica, resistencia a los tratamientos habituales y sus serios efectos sobre la calidad de vida.

La investigación principal sobre este trastorno usa modelos metabólicos, farmacológicos o traumáticos experimentales en roedores, que reproducen las características de los síntomas del dolor humano (Ref. 1-7).

25 El hipérico, conocido también como hierba de San Juan, consiste en los tallos en flor de *Hypericum perforatum*. Contiene un gran número de diferentes clases de sustancias: derivados naftodiantrona tales como hipericina, pseudohipericina e isohipericina, y derivados de floriglucinol tales como hiperforina. Contiene también flavonoides tales como hiperósido, rutina, I3,I18-biapigenina, quercetina, quercitrina e isoquercitrina, procianidinas, aceites esenciales y xantonas.

30 Se usa extensamente en la fitoterapia moderna para tratar algunas formas de depresión leve o moderada y problemas psicovegetativos, con resultados eficaces a una dosis de 500-1050 mg de extracto/día dividida en 2-3 dosis, durante 2-4 semanas, y con menores efectos secundarios que el tratamiento con antidepresivos sintéticos.

35 Los extractos de *Hypericum perforatum* se han ensayado en múltiples ensayos experimentales, farmacológicos y clínicos, que respaldan totalmente su uso para el tratamiento de la depresión, aunque permanecen sin contestar muchas preguntas sobre sus características. Se han sugerido una serie de mecanismos de acción para explicar sus efectos antidepresivos: 1) la inhibición no selectiva de la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina; 2) el aumento de la densidad de los receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos y GABA; 3) el aumento de la afinidad por los receptores GABA; 4) la inhibición de la enzima monoamina oxidasa (MAO). La identidad de los componentes activos sigue siendo incierta, y su actividad farmacológica parece ser compleja y determinada por los efectos concomitantes de un número de sustancias activas. Se ha identificado la hipericina como el "principio activo" pero un nuevo componente, la hiperforina, que se ha identificado recientemente, parece desempeñar un importante papel en la eficacia de la planta, mientras que los flavonoides, en particular la rutina, se han identificado como compuestos que pueden influir en su actividad (Ref. 8-15).

45 Un ensayo clínico (16) publicado en 2001 describe la ineficacia del extracto de hipérico en el tratamiento de neuropatías.

50 Otros estudios describen la actividad analgésica del hipérico, aunque se efectuaron sobre especies diferentes al *Hypericum perforatum*, los extractos no se caracterizaron químicamente, la vía de administración no era frecuentemente la oral y, sobre todo, se evaluaron en modelos de dolor no neuropático (prueba de la placa caliente, prueba de contorsión, Ref. 16-22).

55 Descripción de la invención

La invención se define mediante las reivindicaciones.

60 Los extractos liofilizados de tallos en flor de hipérico (*Hypericum perforatum*) y uno de sus componentes, la hipericina, han demostrado ser eficaces en la reducción de los síntomas del dolor neuropático en varios modelos experimentales, tras su administración oral.

Los estudios se llevaron a cabo en roedores, que han constituido siempre un buen modelo animal para reproducir las características de los síntomas del dolor humano y predecir posibles remedios.

65 Los extractos liofilizados pueden obtenerse de la liofilización bien del material de la planta entera extraído con un disolvente de agua-etanol, o bien del componente más hidrófilo de la planta.

Las dosis activas de extractos liofilizados de hipérico varían de 10 mg/kg a 100 mg/kg.

5 Los extractos liofilizados se obtienen preferentemente de la extracción de la planta entera con disolventes de agua-alcohol (0-100 % de etanol, metanol, isopropanol, etc.) o disolventes de agua-acetona (0-100 %) y la separación y liofilización de un componente más hidrófilo de la planta.

10 Los extractos liofilizados de hipérico preferentemente tienen un contenido de derivados de naftodiantrona (hipericina + pseudohipericina) que representa una cantidad no inferior a un 0,25 %, evaluada mediante el método de HPLC (mínimo de 0,025 mg por kg de peso corporal).

Uno de los derivados de naftodiantrona, la hipericina, ha demostrado ser activo a una dosis que se corresponde con su concentración en los extractos liofilizados.

15 Los derivados de floroglucinol aislados (hiperforina y adhiperforina) han demostrado ser incapaces de reducir el dolor neuropático.

20 Hasta la dosis de 3000 mg/kg por vía oral el extracto liofilizado no cambia el comportamiento del animal, como se demuestra por el hecho de que el número de caídas de la varilla rotatoria disminuye consecutivamente a medida que se repiten las sesiones, demostrando que la coordinación motora de los animales es totalmente comparable a la de los controles (Ref. 29, prueba de Rotarod).

25 Cuando se analizaron en términos de numerosos parámetros (comportamiento, movimiento, tono muscular, signos autónomos), los extractos no causaban ninguna alteración. Las puntuaciones de los animales tratados no diferían de las de los controles (Ref. 28, Prueba de Irwin).

La invención se describe con mayor detalle en los Ejemplos y Preparaciones que siguen a continuación.

Preparación 1. Extracto total liofilizado

30 La Figura 1 muestra el diagrama de flujo del método de preparación.

35 El extracto de tallos en flor de hipérico (*Hypericum perforatum*) liofilizado se prepara a partir de tallos en flor de hipérico. Tras el secado y la selección de los ápices, la extracción se efectúa con una solución de agua-etanol que contiene un 50-80 % de alcohol, con una proporción planta:disolvente de 1:13.

La solución se concentra a presión reducida para eliminar el etanol, y se seca mediante un proceso de liofilización en liofilizadores adecuados.

40 Preparación 2. Extracto liofilizado de la fracción hidrófila

La Figura 2 muestra el diagrama de flujo del método de preparación.

45 El extracto liofilizado de la fracción hidrófila de hipérico, que contiene sustancias polares solubles en agua, se preparó mediante un proceso de separación física de las sustancias no hidrófilas, y centrifugación con un decantador. Las dos fracciones se liofilizaron después por separado.

El extracto liofilizado se caracterizó químicamente mediante análisis HPLC, que mostró una concentración total de hipericina (hipericina + pseudohipericina) de un 0,27 a un 0,37 %.

50 Ejemplo 1: Neuropatía inducida por oxaliplatino

55 Se indujo una reducción del umbral del dolor mediante administración de 2,4 mg/kg de oxaliplatino durante 5 días consecutivos durante un total de 3 semanas. Al final del periodo de tratamiento, el umbral de percepción del dolor de las ratas era estadísticamente menor que el de los controles (Ref. 23).

El extracto total liofilizado a una dosis de 30 y 60 mg/kg de peso corporal demostró ser activo hasta un grado estadísticamente significativo.

Tabla 1a

CURVA DOSIS-RESPUESTA DEL EXTRACTO DE HIPÉRICO SOBRE LA HIPERALGESIA INDUCIDA POR OXALIPLATINO EN EL ENSAYO DE PRESIÓN DE LA PATA EN RATAS					
		Presión en las patas de las ratas (g)			
TRATAMIENTO i.p.	TRATAMIENTO mg/kg p.o.	Ensayo previo	3ª semana + 15 min	3ª semana + 30 min	3ª semana + 45 min

CURVA DOSIS-RESPUESTA DEL EXTRACTO DE HIPÉRICO SOBRE LA HIPERALGESIA INDUCIDA POR OXALIPLATINO EN EL ENSAYO DE PRESIÓN DE LA PATA EN RATAS					
		Presión en las patas de las ratas (g)			
TRATAMIENTO i.p.	TRATAMIENTO mg/kg p.o.	Ensayo previo	3ª semana + 15 min	3ª semana + 30 min	3ª semana + 45 min
SOLUCIÓN SALINA	CMC	57,4 ± 3,5	61,8 ± 5,4	67,4 ± 6,3	62,3 ± 5,4
OXALIPLATINO	CMC	22,6 ± 4,6	25,1 ± 6,1	26,9 ± 5,4	24,3 ± 6,6
OXALIPLATINO	EXTRACTO DE HIPÉRICO 30 mg/kg	21,7 ± 1,2	58,1 ± 3,5*	67,8 ± 2,0*	29,1 ± 2,0
OXALIPLATINO	EXTRACTO DE HIPÉRICO 60 mg/kg	24,5 ± 1,3	48,2 ± 4,6*	25,7 ± 2,4	21,5 ± 0,0

Oxaliplatino 2,4 mg/kg<sup>-1</sup> durante 5 días consecutivos por semana (15 inyecciones i.p. - dosis acumulada 36 mg/kg).  
<sup>^</sup>P < 0,05 \*p > 0,01

El extracto liofilizado de la fracción hidrófila a la dosis de 30 mg/kg de peso corporal demostró ser activo hasta un grado significativamente estadístico en el ensayo de dolor neuropático inducido por oxaliplatino.

5

Tabla 1b

CURVA DOSIS-RESPUESTA DE LA FRACCIÓN HIDRÓFILA DEL EXTRACTO DE HIPÉRICO SOBRE LA HIPERALGESIA INDUCIDA POR OXALIPLATINO EN EL ENSAYO DE PRESIÓN DE LA PATA EN RATAS					
		Presión en las patas de las ratas (g)			
TRATAMIENTO i.p.	TRATAMIENTO mg/kg p.o.	ENSAYO PREVIO	3ª semana + 15 min	3ª semana + 30 min	3ª semana + 45 min
SOLUCIÓN SALINA	CMC	57,4 ± 3,5	61,8 ± 5,4	67,4 ± 6,3	62,3 ± 5,4
OXALIPLATINO	CMC	22,6 ± 4,6	25,1 ± 6,1	26,9 ± 5,4	24,3 ± 6,6
OXALIPLATINO	EXTRACTO DE HIPÉRICO HIDRÓFILO 30 mg/kg	21,0 ± 2,0	42,0 ± 1,9*	63,0 ± 1,9*	14,5 ± 1,0

Oxaliplatino 2,4 mg/kg-1 durante 5 días consecutivos por semana (15 inyecciones i.p. - dosis acumulada de 36 mg/kg)  
<sup>^</sup> P < 0,05 \* p > 0,01

Ejemplo 2: Monoterapia inducida por ligadura del nervio ciático

10 El dolor neuropático se caracteriza por el desarrollo de una percepción alterada del dolor, que se manifiesta como dolor espontáneo continuo e hiperalgesia. En este modelo, se anestesiaron las ratas con hidrato de cloral 400 mg/kg i.p. o pentobarbital sódico 40 mg/kg i.p. El nervio ciático se expuso al nivel del muslo mediante retracción del bíceps femoral. A nivel proximal de la trifurcación del nervio ciático, se liberaron aproximadamente 7 mm del nervio de las membranas y se ataron 4 ligaduras flojas alrededor del nervio, separadas entre sí aproximadamente 1 mm. En otro grupo de animales se efectuó una incisión idéntica, aunque sin la ligadura del nervio (operación simulada). La neuropatía se desarrolló en 14 días. Se efectuaron los ensayos con sustancias potencialmente analgésicas los días 15 14 y 21 tras la operación usando el ensayo de presión de la pata (Ref. 24).

El extracto total liofilizado a la dosis de 10, 30, 60 y 100 mg/kg de peso corporal demostró ser activo hasta un grado estadísticamente significativo.

20

Tabla 2a

EFECTO DEL EXTRACTO DE HIPÉRICO EN UN MODELO DE MONONEUROPATÍA DEL LADO DERECHO EN RATAS, EVALUADO CON EL ENSAYO DE PRESIÓN DE LA PATA EN RATAS					
		Presión en las patas de las ratas (g)			
TRATAMIENTO i.p.	PATA	Antes del tratamiento	Después del tratamiento		
			15 min	30 min	45 min
CMC	I	60,5 ± 3,8	61,8 ± 3,7	64,6 ± 3,3	59,8 ± 3,2
CMC	D	22,8 ± 2,2	21,6 ± 3,5	23,0 ± 2,6	21,9 ± 3,7
EXTRACTO DE HIPÉRICO 10 mg/kg	I	56,2 ± 6,6	56,2 ± 7,2	58,7 ± 3,9	51,2 ± 4,3
	D	20,9 ± 4,0	22,5 ± 3,2	33,7 ± 4,7 <sup>^</sup>	18,7 ± 2,4

EFECTO DEL EXTRACTO DE HIPÉRICO EN UN MODELO DE MONONEUROPATÍA DEL LADO DERECHO EN RATAS, EVALUADO CON EL ENSAYO DE PRESIÓN DE LA PATA EN RATAS					
		Presión en las patas de las ratas (g)			
TRATAMIENTO i.p.	PATA	Antes del tratamiento	Después del tratamiento		
			15 min	30 min	45 min
EXTRACTO DE HIPÉRICO 30 mg/kg	I	63,3 ± 5,7	68,8 ± 4,4	73,3 ± 6,7	51,7 ± 7,5
	D	20,3 ± 4,4	59,8 ± 3,1*	65,5 ± 1,7*	31,3 ± 1,7
EXTRACTO DE HIPÉRICO 60 mg/kg	I	62,6 ± 3,0	68,5 ± 4,1	77,6 ± 4,3	60,7 ± 2,2
	D	21,9 ± 2,4	37,0 ± 2,8 ^	41,8 ± 4,4 *	22,7 ± 2,4
EXTRACTO DE HIPÉRICO 100 mg/kg	I	62,8 ± 1,7	72,2 ± 2,4	78,6 ± 2,0	62,5 ± 3,8
	D	21,3 ± 2,7	27,5 ± 4,3	31,5 ± 4,3*	20,5 ± 2,9

^ P < 0,05 \*p > 0,01

El extracto liofilizado de la fracción hidrófila a las dosis de 10, 30, 60 y 100 mg/kg de peso corporal demostró ser activo hasta un grado estadísticamente significativo, como se muestra en la Tabla 2b a continuación.

5

Tabla 2b

EFECTO DE LA FRACCIÓN HIDRÓFILA DEL EXTRACTO DE HIPÉRICO EN UN MODELO DE MONONEUROPATÍA DEL LADO DERECHO EN RATAS, EVALUADO CON EL ENSAYO DE PRESIÓN DE LA PATA EN RATAS					
		Presión en las patas de las ratas (g)			
TRATAMIENTO mg/kg p.o.	PATA	ANTES DEL TRATAMIENTO	DESPUÉS DEL TRATAMIENTO		
			15 min	30 min	45 min
CMC	I	60,5 ± 3,8	61,8 ± 3,7	64,6 ± 3,3	59,8 ± 3,2
CMC	D	22,8 ± 2,2	21,6 ± 3,5	23,0 ± 2,6	21,9 ± 3,7
EXTRACTO DE HIPÉRICO HIDRÓFILO 10 mg/kg	I	60,9 ± 4,7	62,5 ± 5,8	61,3 ± 6,0	58,2 ± 3,0
	D	20,3 ± 2,9	33,5 ± 3,3	41,6 ± 3,5*	19,8 ± 6,0
EXTRACTO DE HIPÉRICO HIDRÓFILO 30 mg/kg	I	59,4 ± 4,6	67,5 ± 4,8	63,6 ± 2,4	58,7 ± 3,1
	D	22,3 ± 2,4	55,1 ± 3,2*	62,0 ± 3,5*	26,5 ± 3,3
EXTRACTO DE HIPÉRICO HIDRÓFILO 60 mg/kg	I	60,4 ± 3,6	65,8 ± 2,0	71,2 ± 3,7	57,7 ± 4,8
	D	20,2 ± 2,3	52,4 ± 3,7*	59,7 ± 3,0*	24,5 ± 3,2
EXTRACTO DE HIPÉRICO HIDRÓFILO 100 mg/kg	I	63,7 ± 3,5	71,2 ± 4,3	73,0 ± 2,9	61,2 ± 3,1
	D	23,5 ± 3,9	30,2 ± 3,4	35,8 ± 2,5*	20,3 ± 3,3

^P < 0,05 \* p > 0,01

Ejemplo 3: Neuropatía inducida por paclitaxel

10 El extracto total liofilizado a las dosis de 30 y 100 mg/kg de peso corporal y el extracto de la fracción hidrófila a la dosis de 30 mg/kg demostraron ser activos hasta un grado estadísticamente significativo en el ensayo de dolor neuropático inducido por paclitaxel (Ref. 25).

Tabla 3

EFECTO DEL EXTRACTO DE HIPÉRICO (30 y 100 mg/kg <sup>-1</sup> p.o.) Y DE LA FRACCIÓN HIDRÓFILA SOBRE LA HIPERALGESIA INDUCIDA POR PACLITAXEL EN EL ENSAYO DE PRESIÓN DE LA PATA EN RATAS					
		Presión en las patas de las ratas (g)			
TRATAMIENTO i.p.	TRATAMIENTO p.o.	Antes del tratamiento			
		Ensayo previo	15 min	30 min	45 min
SOLUCIÓN SALINA	SOLUCIÓN SALINA	57,2 ± 3,9	62,6 ± 4,4	58,3 ± 4,7	56,9 ± 3,9
PACLITAXEL	SOLUCIÓN SALINA	43,7 ± 4,2	39,6 ± 3,8	41,9 ± 4,3	42,5 ± 4,9
SOLUCIÓN SALINA	EXTRACTO DE HIPÉRICO 30 mg/kg LOTE 710525	62,6 ± 3,3	59,8 ± 4,4	57,6 ± 4,7	60,1 ± 4,6
	PACLITAXEL	EXTRACTO DE HIPÉRICO 30 mg/kg LOTE 710525	40,5 ± 3,8	50,3 ± 3,4*	48,0 ± 4,0
PACLITAXEL	EXTRACTO DE HIPÉRICO 100 mg/kg LOTE 710525	39,6 ± 3,3	51,6 ± 3,1*	46,3 ± 3,9	39,5 ± 4,0
PACLITAXEL	FRACCIÓN HIDRÓFILA 30 mg/kg LOTE 710660	38,3 ± 3,9	49,2 ± 3,8*	44,0 ± 3,5	33,8 ± 3,7

EFECTO DEL EXTRACTO DE HIPÉRICO (30 y 100 mg/kg <sup>-1</sup> p.o.) Y DE LA FRACCIÓN HIDRÓFILA SOBRE LA HIPERALGESIA INDUCIDA POR PACLITAXEL EN EL ENSAYO DE PRESIÓN DE LA PATA EN RATAS					
Presión en las patas de las ratas (g)					
TRATAMIENTO i.p.	TRATAMIENTO p.o.	Antes del tratamiento			
		Ensayo previo	15 min	30 min	45 min
Tratamiento: Se inyectó i.p. paclitaxel 0,5 mg/kg <sup>-1</sup> durante 4 días (días 1, 3, 5 y 8). La dosis acumulada de paclitaxel fue de 2,0 mg/kg <sup>-1</sup> . El ensayo se efectuó 14-15 días después de la última inyección de paclitaxel. Vehículo: Solución salina: óxido de etileno 9:1 8 ratas por grupo (dos experimentos). ^ P < 0,05; frente a ratas tratadas con paclitaxel.					

Ejemplo 4: Hiperalgnesia inducida por vincristina

5 Se consiguió una reducción del umbral del dolor en ratas mediante administración i.v. de vincristina (150 µg/kg cada 2 días durante 5 días hasta que se alcanzó la dosis acumulada de 750 µg/kg); el ensayo (presión de la pata) se realizó 4 días después de la última inyección (Ref. 26). De modo alternativo, la vincristina se aplicó directamente (con un cepillo) sobre el nervio ciático. El extracto total liofilizado a las dosis de 30 y 100 mg/kg de peso corporal y el extracto liofilizado de la fracción hidrófila a la dosis de 30 mg/kg demostraron ser activos hasta un grado estadísticamente significativo.

10

Tabla 4

EFECTO DEL EXTRACTO DE HIPÉRICO (30 y 100 mg/kg <sup>-1</sup> p.o.) Y DE LA FRACCIÓN HIDRÓFILA SOBRE LA HIPERALGESIA INDUCIDA POR VINCRISTINA EN EL ENSAYO DE PRESIÓN DE LA PATA EN RATAS						
Presión en las patas de las ratas (g)						
TRATAMIENTO mg kg <sup>-1</sup> i.v.	TRATAMIENTO mg kg <sup>-1</sup> p. o.	Antes del tratamiento				
		Ensayo previo	15 min	30 min	45 min	60 min
SOLUCIÓN SALINA	SOLUCIÓN SALINA	61,6 ± 3,3	57,2 ± 4,5	62,4 ± 4,0	58,3 ± 4,1	61,6 ± 5,3
VINCRISTINA	SOLUCIÓN SALINA	35,2 ± 3,4	33,8 ± 4,5	35,1 ± 3,6	36,2 ± 3,7	34,9 ± 2,8
SOLUCIÓN SALINA	EXTRACTO DE HIPÉRICO 30 mg/kg LOTE 710525	56,3 ± 3,3	63,4 ± 4,0	61,6 ± 3,8	57,3 ± 4,4	58,7 ± 3,3
VINCRISTINA	EXTRACTO DE HIPÉRICO 30 mg/kg LOTE 710525	34,9 ± 3,1	52,6 ± 4,2*	51,9 ± 4,5*	38,3 ± 5,0	34,9 ± 5,2
VINCRISTINA	EXTRACTO DE HIPÉRICO 100 mg/kg LOTE 710525	33,90 ± 3,5	48,2 ± 4,1*	47,5 ± 4,7*	35,7 ± 4,1	
VINCRISTINA	EXTRACTO DE HIPÉRICO 30 mg/kg LOTE 710660	31,5 ± 3,2	50,9 ± 3,7*	53,4 ± 4,2*	36,5 ± 4,9	31,3 ± 3,8
Tratamiento con vincristina: se administraron cinco inyecciones i.v. de 150 µg/kg <sup>-1</sup> cada 2 días hasta una dosis acumulada de 750 µg/kg <sup>-1</sup> i.v. El ensayo se efectuó 4 días después de la última inyección de vincristina. 7-8 ratas por grupo (dos experimentos). ^P < 0,05 * P < 0,01 frente a ratas tratadas con vincristina 14 ratas por grupo (dos experimentos). * P < 0,05 frente a ratas tratadas con vincristina.						

Ejemplo 5: Hiperalgnesia en la neuropatía inducida por oxaliplatino

15 Usando el mismo método del Ejemplo 1, se obtuvieron los siguientes resultados mediante la administración de hiperalgnesia a las dosis indicadas en la Tabla 5.

Tabla 5

EFECTO DE LA HIPERICINA (administración única) SOBRE LA HIPERALGESIA INDUCIDA POR OXALIPLATINO EN EL ENSAYO DE PRESIÓN DE LA PATA EN RATAS							
Presión en las patas de las ratas (g)							
TRATAMIENTO i.p.	TRATAMIENTO p.o.	Periodo de tratamiento (semanas de oxaliplatino)					
		Ensayo previo antes de todos los tratamientos	3ª semana Ensayo previo	3ª semana + 15 min	3ª semana + 30 min	3ª semana + 45 min	3ª semana + 60 min

EFECTO DE LA HIPERICINA (administración única) SOBRE LA HIPERALGESIA INDUCIDA POR OXALIPLATINO EN EL ENSAYO DE PRESIÓN DE LA PATA EN RATAS							
Presión en las patas de las ratas (g)							
TRATAMIENTO i.p.	TRATAMIENTO p.o.	Periodo de tratamiento (semanas de oxaliplatino)					
		Ensayo previo antes de todos los tratamientos	3ª semana Ensayo previo	3ª semana + 15 min	3ª semana + 30 min	3ª semana + 45 min	3ª semana + 60 min
SOLUCIÓN SALINA	SOLUCIÓN SALINA	60,1 ± 2,2	66,2 ± 4,5	65,0 ± 4,3	63,9 ± 3,8	66,5 ± 4,4	68,1 ± 4,1
OXALIPLATINO	SOLUCIÓN SALINA	58,4 ± 4,6	30,5 ± 4,7	28,4 ± 4,1	25,8 ± 3,6	27,1 ± 4,1	29,1 ± 2,8
OXALIPLATINO	HIPERICINA 0,11 mg/kg + CMC	63,2 ± 3,5	32,4 ± 2,0	44,1 ± 2,8*	55,0 ± 2,2*	53,3 ± 2,6*	31,3 ± 3,0
OXALIPLATINO	HIPERICINA 0,11 mg/kg + HIPEROSIDO 3,118 mg/kg	60,6 ± 3,8	31,7 ± 2,5	56,3 ± 2,6*	58,5 ± 2,7*	52,5 ± 1,2*	33,0 ± 2,8

Tratamiento: Oxaliplatino 2,4 mg kg<sup>-1</sup> durante 5 días consecutivos por semana (15 inyecciones i.p. - dosis acumulada 36 mg/kg)  
8 ratas por grupo (dos experimentos). \*P < 0,01

Ejemplo 6 - Hipericina en la neuropatía inducida por ligadura del nervio ciático

5 Usando el mismo método del Ejemplo 2, se obtuvieron los siguientes resultados mediante la administración de hipericina a las dosis indicadas en la Tabla 6.

Tabla 6

EFECTO DE LA HIPERICINA EN UN MODELO DE MONONEUROPATÍA DEL LADO DERECHO EN RATAS, EVALUADO CON EL ENSAYO DE PRESIÓN DE LA PATA EN RATAS						
TRATAMIENTO mg/kg. p.o.	PATA	Antes del tratamiento	Pata			
			Después del tratamiento			
			15 min	30 min	4 min	60 min
CMC	I	60,8 ± 2,9	57,8 ± 3,3	57,4 ± 3,8	59,2 ± 4,9	55,9 ± 3,8
CMC	D	23,2 ± 2,2	24,7 ± 3,5	22,9 ± 2,8	23,6 ± 3,7	20,7 ± 3,5
HIPERICINA 0,11 mg/kg	I	21,6 ± 2,7	23,8 ± 3,3	22,7 ± 2,1	24,8 ± 3,9	21,5 ± 3,0
HIPERICINA 0,11 mg/kg	D	24,3 ± 4,6	28,1 ± 1,2	43,7 ± 2,0*	41,6 ± 2,7*	25,9 ± 2,2

Las dosis de hipericina, hiperósido y amentoflavona se corresponde con 30 mg/kg p.o. de la fracción hidrófila del extracto de hipérico - lote 070305/I)  
^P < 0,05; \*P < 0,01. Cada valor representa la media de 8 ratas.

10 Ejemplo 7. Efecto de un extracto de hipérico liofilizado y de la hipericina en el dolor causado por la osteoartritis inducida por yodoacetato monosódico.

Se indujo la reducción del umbral del dolor mediante una administración única de yodoacetato monosódico (MIA) en la articulación de la pata en ratas (Ref. 27).

15

Tabla 7

EFECTO DE LA HIPERICINA Y UN EXTRACTO DE HIPÉRICO SOBRE EL DOLOR INDUCIDO POR OSTEOARTRITIS DE LA RODILLA, EVALUADO EN EL ENSAYO DE PRESIÓN DE LA PATA EN RATAS						
TRATAMIENTO	TRATAMIENTO mg kg <sup>-1</sup> p. o.	Después del tratamiento				
		Ensayo previo	15 min	30 min	45 min	60 min



EFECTO DE LA HIPERICINA Y UN EXTRACTO DE HIPÉRICO SOBRE EL DOLOR INDUCIDO POR OSTEOARTRITIS DE LA RODILLA, EVALUADO EN EL ENSAYO DE PRESIÓN DE LA PATA EN RATAS						
TRATAMIENTO	TRATAMIENTO mg kg <sup>-1</sup> p. o.	Después del tratamiento				
		Ensayo previo	15 min	30 min	45 min	60 min
SOLUCIÓN SALINA	CMC	63,9 ± 3,3	64,6 ± 2,5	60,5 ± 3,8	62,6 ± 3,7	64,6 ± 4,0
MIA	CMC	22,6 ± 2,9	20,3 ± 4,1	24,9 ± 2,7	23,2 ± 3,5	24,0 ± 2,7
MIA	HIPERICINA 0,11 mg/kg	23,4 ± 3,3	45,9 ± 2,7*	49,7 ± 3,8*	42,8 ± 3,9*	31,7 ± 3,5
MIA	EXTRACTO DE HIPÉRICO 60 mg/kg LOTE 710525	21,1 ± 2,1	39,7 ± 3,1*	42,7 ± 2,1*	38,4 ± 3,3*	22,1 ± 3,0

Tratamiento: Se inyectaron 2 mg de yodoacetato monosódico (MIA) en un volumen de 25 µl en la cámara anterior de la rodilla izquierda de ratas no anestesiadas.  
Cada valor representa la media de 2 experimentos (11 ratas).  
^P < 0,05; \*P < 0,01 en comparación con ratas tratadas con MIA/CMC.  
Fernihough J. et al. *Pain* 112: 83-93 (2004).

## REFERENCIAS

1. Nanna B et al. "An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain" *Medscape General Medicine* 2007;9(2):36.
2. Bridges D, Thompson SW, Rice AS. "Mechanisms of neuropathic pain". *Br J Anaesth.* 2001;87(1):12-26. Revisión.
3. Andrés J.D.; Garcia-Ribas G. "Neuropathic Pain Treatment: The Challenge" *Pain Practice*; 2003, 3, (1): 1-7.
4. Fernihough J, Gentry C, Malcangio M, Fox A, Rediske J, Pellas T, Kidd B, Bevan S, Winter J. "Pain related behaviour in two models of osteoarthritis in the rat knee". *Pain.* Nov 2004;112(1-2):83-93.
5. Jackson KC 2nd. "Pharmacotherapy for neuropathic pain". *Pain Pract.* Mar 2006;6(1):27-33.
6. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, Bushnell MC, Farrar JT, Galer BS, Haythornthwaite JA, Hewitt DJ, Loeser JD, Max MB, Saltarelli M, Schmader KE, Stein C, Thompson D, Turk DC, Wallace MS, Watkins LR, Weinstein SM. "Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations". *Arch Neurol.* 2003;60(11):1524-34.
7. Taylor RS. "Epidemiology of refractory neuropathic pain". *Pain Pract.* Mar 2006;6(1):22-6.
8. Butterweck V. "Mechanism of action of St. John's wort in depression: what is known?" *CNS Drugs.* 2003;17(8):539-62.
9. Rodríguez-Landa JF, Contreras CM. "A review of clinical and experimental observations about antidepressant actions and side effects produced by *Hypericum perforatum* extracts". *Phytomedicine.* Nov 2003;10(8):688-99.
10. Mennini T, Gobbi M. "The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*". *Life Sci.* 16 Jul 2004;75(9):1021-7.
11. [Autores no listados] "Monograph. *Hypericum perforatum*". *Altern Med Rev.* Sep 2004;9(3):318-25.
12. Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E, Izzo AA. "St John's wort: Prozac from the plant kingdom". *Trends Pharmacol Sci.* Jun 2001;22(6):292-7.
13. Müller WE. "Current St John's wort research from mode of action to clinical efficacy". *Pharmacol Res.* Feb 2003;47(2):101-9.
14. Nöldner M, Schötz K. "Rutin is essential for the antidepressant activity of *Hypericum perforatum* extracts in the forced swimming test". *Planta Med.* Jul 2002;68(7):577-80.
15. Butterweck V, Christoffel V, Nahrstedt A, Petereit F, Spengler B, Winterhoff H. "Step by step removal of hyperforin and hypericin: activity profile of different *Hypericum* preparations in behavioral models". *Life Sci.* 20 Jun 2003;73(5):627-39.
16. Sindrup SH, Madsen C, Bach FW, Gram LF, Jensen TS. "St. John's wort has no effect on pain in polyneuropathy". *Pain.* Abr 2001;91(3):361-5.
17. Sánchez-Mateo CC, Bonkanka CX, Hernández-Pérez M, Rabanal RM. Evaluation of the analgesic and topical anti-inflammatory effects of *Hypericum reflexum* L. fil. *J Ethnopharmacol.* 2006; 11;107(1):1-6.
18. Trovato A, Raneri E, Kouladis M, Tzakou O, Taviano MF, Galati EM. "Anti-inflammatory and analgesic activity of *Hypericum empetrifolium* Willd. (Guttiferae)". *Farmaco.* 2001;56(5-7):455-7.
19. Viana AF, Heckler AP, Fenner R, Rates SM. "Antinociceptive activity of *Hypericum caprifoliatum* and *Hypericum polyanthemum* (Guttiferae)". *Braz J Med Biol Res.* 2003;36(5):631-4.
20. Rabanal RM, Bonkanka CX, Hernández-Pérez M, Sánchez-Mateo CC. "Analgesic and topical anti-inflammatory activity of *Hypericum canariense* L. and *Hypericum glandulosum* Ait". *J Ethnopharmacol.* 15 Ene 2005;96(3):591-6.
21. Bukhari IA, Dar A, Khan RA. "Antinociceptive activity of methanolic extracts of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) preparation". *Pak J Pharm Sci.* 2004;17(2):13-9.

22. Abdel-Salam OM "Anti-inflammatory, antinociceptive, and gastric effects of *Hypericum perforatum* in rats". *Scientific World Journal*. 8 Ago 2005;5: 586-95.
23. Cavaletti G, Tredici G, Petruccioli MG, Dondè E, Tredici P, Marmiroli P, Minoia C, Ronchi A, Bayssas M, Etienne GG. "Effects of different schedules of oxaliplatin treatment on the peripheral nervous system of the rat". *Eur J Cancer*. 2001;37(18):2457-63.
- 5 24. Bennett GJ, Xie YK. "A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man". *Pain*. 1988;33(1):87-107.
25. Polomano RC, Mannes AJ, Clark US, Bennett GJ. "A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel". *Pain*. Dic 2001;94(3):293-304.
- 10 26. Aley KO, Reichling DB, Levine JD. "Vincristine hyperalgesia in the rat: a model of painful vincristine neuropathy in humans". *Neuroscience*. Jul 1996;73(1):259-65.
27. Fernihough J, Gentry C, Malcangio M, Fox A, Rediske J, Pellas T, Kidd B, Bevan S, Winter J. "Pain related behaviour in two models of osteoarthritis in the rat knee". *Pain*. Nov 2004;112(1-2):83-93.
- 15 28. Irwin S. "Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse". *Psychopharmacologia*. 20 Sep 1968;13(3):222-57.
29. Vaught JL, Pelley K, Costa LG, Setler P, Enna SJ. "A comparison of the antinociceptive responses to the GABA-receptor agonists THIP and baclofen". *Neuropharmacology*. Mar 1985;24(3):211-6.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una fracción hidrófila de extractos de tallos en flor de hipérico (*Hypericum perforatum L.*) que contienen hipericina o hipericina para su uso en el tratamiento del dolor neuropático mediante administración oral, en el que el dolor neuropático se define como un dolor iniciado o causado por una disfunción o lesión primaria del sistema nervioso causado por fármacos de quimioterapia, mononeuropatía u osteoartritis.
- 10 2. La fracción hidrófila de hipérico o hipericina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dolor neuropático es causado por el tratamiento con fármacos de quimioterapia.
3. La fracción hidrófila de hipérico o hipericina para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que los fármacos de quimioterapia son complejos de platino, vincristina y paclitaxel.
- 15 4. La fracción hidrófila de hipérico o hipericina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dolor neuropático deriva del dolor ciático.
5. La fracción hidrófila de hipérico o hipericina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dolor neuropático deriva de la osteoartritis.
- 20 6. La fracción hidrófila de hipérico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 con un contenido de derivados de naftodiantrona (hipericina y pseudohipericina) no inferior a un 0,25 %.
- 25 7. La fracción hidrófila de hipérico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 liofilizada.
8. La fracción hidrófila de hipérico para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el extracto es un extracto de agua-alcohol o agua-acetona.
- 30 9. Un medicamento o un complemento alimenticio que comprende una fracción hidrófila de extractos de tallos en flor de hipérico (*Hypericum perforatum L.*) que contiene hipericina o hipericina para su uso en el tratamiento del dolor neuropático mediante administración oral, en el que el dolor neuropático se define como un dolor iniciado o causado por una disfunción o lesión primaria del sistema nervioso causado por fármacos de quimioterapia, mononeuropatía u osteoartritis.

Figura 1

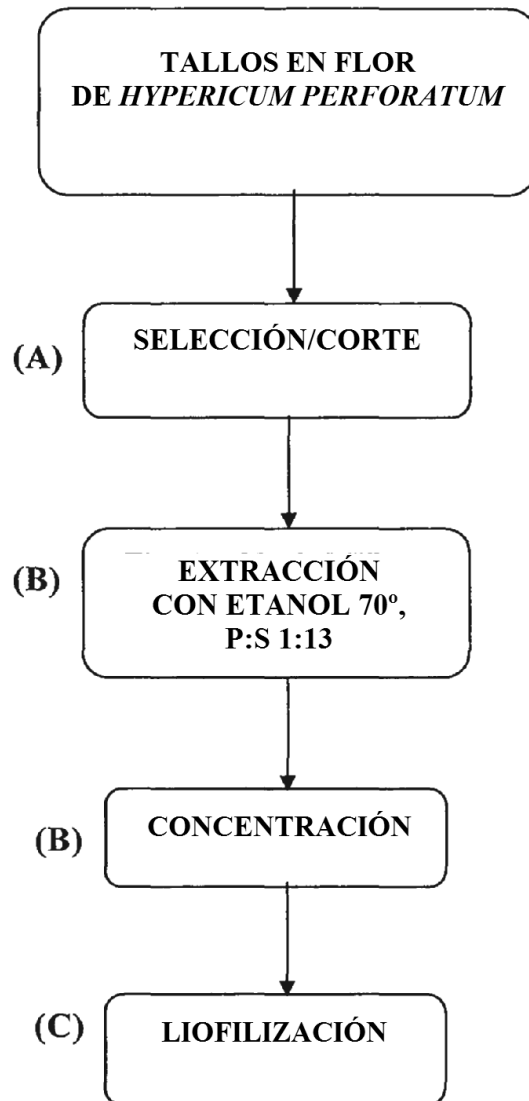


Figura 2

