

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 964**

51 Int. Cl.:

A61K 36/28 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2014** **PCT/EP2014/052617**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.08.2014** **WO2014124928**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2014** **E 14706504 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017** **EP 2956151**

54 Título: **Utilización de extractos de Calendula para el tratamiento y la prevención de trastornos y perjuicios de funciones cognitivas y mentales**

30 Prioridad:

14.02.2013 DE 102013202368

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

22.06.2017

73 Titular/es:

DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. KG
(100.0%)

Willmar-Schwabe-Strasse 4
76227 Karlsruhe, DE

72 Inventor/es:

ERDELMEIER, CLEMENS;
HAUER, HERMANN;
KOCH, EGON y
NÖLDNER, MICHAEL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 618 964 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

Utilización de extractos de *Calendula* para el tratamiento y la prevención de trastornos y perjuicios de funciones cognitivas y mentales

5 El presente invento se refiere a la utilización de extractos de *Calendula* para el tratamiento y la prevención o respectivamente la terapia y la profilaxis de trastornos y perjuicios de funciones cognitivas y mentales y para el mejoramiento de funciones cognitivas y mentales, particularmente para el tratamiento y la prevención del síndrome demencial así como de sus formas precoces y etapas precursoras.

10 Además, el presente invento concierne a extractos de *Calendula* para la utilización en el tratamiento y la prevención de trastornos y perjuicios de funciones cognitivas y mentales, particularmente para el tratamiento y la prevención del síndrome demencial así como de sus formas precoces y etapas precursoras.

15 Por el concepto de funciones cognitivas y mentales se entienden fundamentalmente todas/os las capacidades y los rendimientos intelectuales. Entrás éstas/os se cuentan, entre otras/os, las funciones de memoria y atención, los rendimientos verbales (lenguaje) y las cogniciones visuales (por ejemplo, el pensamiento espacial). Estos rendimientos son bien cuantificables y comparables entre individuos en la moderna neuropsicología. Unos trastornos de la capacidad de rendimiento mental conducen a una tara creciente según sea el grado de modificación de la persona afectada, pero también de las personas de referencia. Los primeros perjuicios son frecuentemente una intensificada falta de memoria, que luego puede aumentar en el transcurso del tiempo hasta llegar a la demencia completa y a una necesidad de cuidados que acompaña a ésta.

20 El tratamiento de enfermedades de demencia, sobre todo de las del tipo de Alzheimer, se efectúa en el momento actual preferentemente con extractos de hojas de *Ginkgo biloba* o con unos medicamentos que aumentan la neurotransmisión de neuronas colinérgicas, p.ej. Donepezil, o que inhiben la neurotransmisión de neuronas excitatorias, p.ej. Memantine, siendo limitadas las posibilidades terapéuticas del Donepezil y del Memantine por su espectro de efectos colaterales.

25 También la utilización de isorramnetina-triglicósidos y de extractos vegetales que los contienen, por ejemplo de especies de *Opuntia*, para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades neurológicas que están vinculadas con un trastorno de las funciones mentales, es conocida a partir del documento WO2011/098448.

Es misión del presente invento, por fin, poner a disposición un agente que, en el caso de su aplicación interna, trate trastornos y perjuicios de funciones cognitivas y mentales o los prevenga, y que al mismo tiempo sea bien compatible.

30 El problema planteado por esta misión se resuelve conforme al invento mediante la utilización de extractos de caléndula para el tratamiento y la prevención de trastornos y perjuicios de funciones cognitivas y mentales, particularmente de síndromes demenciales, particularmente de formas desde leves hasta graves de la demencia de Alzheimer, de la demencia vascular y de sus formas mixtas, así como de sus formas precoces y etapas precursoras de síndromes demenciales, particularmente de perjuicios cognitivos leves (MCI, acrónimo de "mild cognitive impairment"), perjuicios cognitivos, que todavía no constituyen ninguna demencia (CIND, acrónimo de "cognitive impairment no dementia") así como perjuicios de la memoria percibidos objetiva o subjetivamente y perjuicios de otros componentes de los rendimientos cognitivos, apatía, propulsión deficiente y otros síntomas demenciales. En el caso de los otros componentes de rendimientos cognitivos perjudicados subjetivamente y/o objetivamente se trata preferentemente de atención, concentración, capacidad de expresión verbal, capacidad y velocidad de solución de los problemas, capacidad de comprensión espacial, planificación y pensamiento conceptual y ejecución de actividades complejas. Las especies de *Calendula* que se emplean preferentemente conforme al invento para la preparación de los extractos utilizados conformes al invento son *Calendula officinalis* y *Calendula arvensis*, de manera especialmente preferida *Calendula officinalis*, utilizándose las flores como parte preferida de las plantas.

45 La caléndula se clasifica en la familia de las Asteraceae, y abarca en el género aproximadamente 12 especies que están propagadas predominantemente en la región mediterránea, procediendo la caléndula frecuentemente del cultivo. Medicinalmente se utilizan las especies *Calendula officinalis* y *Calendula arvensis*. Como partes de plantas se utilizan las flores ("flos", en el caso de *Calendula officinalis* se establece diferencia entre "flos", las flores individuales liberadas de inflorescencias, o respectivamente "flos cum calice", cáliz de la flor) y la hierba ("herba", las partes situadas por encima de la tierra, cosechadas en la época de floración y secadas (HagerROM 2011, editorial Springer Heidelberg).

50 Las sustancias constituyentes principales de flos y flos cum calice de *Calendula officinalis* son triterpenoglicósidos basados en ácido oleanólico (saponinas), flavonoideglicósidos, ácidos fenolcarboxílicos, triterpenoalcoholes, así como esteroides y cumarinas simples. Como sustancias constituyentes secundarias se han de mencionar carotenoides, sesquiterpenos y polisacáridos. La herba de *Calendula officinalis* contiene aceites esenciales,

esteroles, carotenoides, lycopina, rubixantina, violaxantina, saponina, fitosterina y la sustancia amarga loliolide. Unas sustancias constituyentes importantes de flos de *Calendula arvensis* son flavonoides, carotenoides y lípidos, asemejándose el espectro de flavonoides al de *Calendula officinalis*. Las sustancias constituyentes principales de herba de *Calendula arvensis* son ácido oleanólico-glicósidos (triterpenosaponinas), sesquiterpenoglicósidos, ácidos fenolcarboxílicos y aminoácidos (HagerROM 2011, editorial Springer Heidelberg).

Unos preparados a base de *Calendula officinalis* han sido monografiados hasta ahora predominantemente para la aplicación tópica. La Deutsche Kommission (Comisión Alemana) E y la Monografía ESCOP europea mencionan p.ej. la aplicación externa en el caso de lesiones cutáneas y de mucosas, también las que tienen una mala tendencia de curación, p.ej. la úlcera Ulcus cruris. Sin embargo también se han descrito aplicaciones locales internas en el caso de alteraciones inflamatorias de la mucosa de boca y garganta.

Es conocida la aplicación popular de la caléndula, entre otros países, en Túnez, Italia, España, Cachemira, Rusia y China. En la medicina popular, la caléndula se utiliza en tales casos, tanto externamente como también internamente, como agente antiinflamatorio, antipirético, cardiotónico, diurético y sudorífico, por ejemplo como agente antirreumático, colerético e hipotensivo y como agente contra anginas, tos, convulsiones, inflamaciones cutáneas y trastornos de la menstruación (compárese HagerROM 2011, Editorial Springer Heidelberg).

Hemos encontrado ahora con sorpresa que unos extractos de caléndula mejoran manifiestamente, en el caso de su aplicación interna, las funciones cognitivas y mentales de ratones y ratas, que se habían perjudicado mediante un deterioro experimental o mediante el proceso de envejecimiento natural.

Así, se pudo mostrar en ratones que un empeoramiento de las funciones cognitivas y mentales, provocado por una aplicación de escopolamina, se puede neutralizar mediante aplicación de un extracto de caléndula. Las mermas de rendimientos mentales en el caso de ratones viejos se pudieron impedir asimismo por completo mediante administración por vía oral del extracto. En ratas se pudo mostrar en diferentes modelos de ensayos, en los que se deterioraban las funciones de memoria de los animales experimentales, se pueden mostrar asimismo un efecto protector del extracto de caléndula. En este caso se utilizó por un lado un modelo de deterioro neuronal, en el que, por administración de escopolamina, se disminuye específicamente la neurotransmisión colinérgica, y en otro modelo de deterioro, más global, se reducía el abastecimiento con energía del cerebro mediante aplicación de un veneno para mitocondrias. Ambos modelos conducen a una influencia manifiesta sobre funciones cognitivas y mentales, que se midió en unos modelos de comportamiento.

Conforme al invento, se utilizan extractos líquidos, extractos espesos y extractos secos, siendo preferida la utilización de extractos secos. De acuerdo con la Farmacopea Europea, los extractos secos tienen en general un residuo seco de por lo menos 95 % en peso y los extractos líquidos son unos preparados de extractos líquidos en un disolvente o respectivamente agente extractor. Los extractos espesos son unos preparados semisólidos, que se producen mediante una concentración por evaporación (parcial) del disolvente o respectivamente del agente extractor que se utiliza al realizar la extracción.

Los extractos secos utilizados preferentemente conforme al invento, están caracterizados en su composición química por la presencia de altos contenidos de triterpenoglicósidos basados en el ácido oleanólico, así como de flavonoideglicósidos. Por lo demás, los extractos contienen cualitativamente casi todas las sustancias constituyentes ya mencionadas precedentemente para flos de *Calendula officinalis*, es decir ácidos fenolcarboxílicos, triterpenoalcoholes, esteroides y cumarinas simples como otras sustancias sustitutivas principales junto a los triterpenoglicósidos y flavonoideglicósidos basados en ácido oleanólico, así como carotenoides, sesquiterpenos y polisacáridos como sustancias constitutivas secundarias.

De acuerdo con el presente invento, la ingestión oral del extracto de caléndula se puede utilizar tanto para la profilaxis o respectivamente la prevención como también para la terapia o respectivamente el tratamiento de trastornos cognitivos y mentales.

Para la producción de los extractos de caléndula utilizados en el marco del presente invento, el material vegetal secado y molido se extrae con un disolvente orgánico, con agua, con una mezcla de varios disolventes orgánicos o con una mezcla de uno o varios disolventes orgánicos y agua, a una temperatura comprendida entre 10 °C y 100 °C mediando obtención de una solución de extracto. El material vegetal extraído se separa de la solución de extracto, p.ej. por filtración, y eventualmente se extrae de nuevo con un disolvente o con una mezcla de disolventes de una manera correspondiente a la primera etapa, y asimismo se separa de la solución de extracto. Las soluciones de extracto, así obtenidas, se reúnen, concentran por evaporación y secan.

Unos disolventes orgánicos preferidos para la extracción son unos alcoholes o unas cetonas, preferiblemente etanol o acetona, y sus mezclas con agua. Unos disolventes especialmente preferidos para la extracción son mezclas de etanol y agua en la relación ponderal de desde 20/80 hasta 80/20 (desde 20 % en peso hasta 80 % en peso de etanol), preferiblemente de desde 50/50 hasta 70/30 (desde 50 % en peso hasta 70 % en peso de etanol), de manera especialmente preferida de 60/40 (60 % en peso de etanol), así como agua. En el caso de la utilización de una mezcla de agua y etanol como el disolvente para la extracción se obtiene una solución acuosa-etanólica de extracto. Este extracto, al igual que el extracto obtenido a partir de él por desecación, se designa como extracto

acuoso-etanólico. En el caso de la utilización de agua como el disolvente para la extracción se obtiene una solución acuosa de extracto. Este extracto así como también el extracto obtenido a partir de aquel por desecación se denomina como extracto acuoso. Como procedimientos de extracción entran en cuestión p.ej. una maceración o percolación (compárese la Farmacopea Europea, edición 6.0). La desecación puede efectuarse mediante unos procedimientos de por sí conocidos tales como una liofilización o desecación en vacío a la temperatura ambiente o a temperatura elevada. Para el enriquecimiento de las sustancias constituyentes seleccionadas se pueden llevar a cabo otras etapas de concentración, tales como una distribución líquido-líquido p.ej. con una mezcla de 1-butanol y agua o con una mezcla de acetato de etilo y agua, una adsorción-desorción en presencia de intercambiadores de iones u otras resinas tales como p.ej. Sephadex LH20 o Diaion HP20, o unas separaciones por cromatografía a través de RP18, gel de sílice, etc.

En una forma preferida de realización se agita una parte en peso de flores molidas de la especie deseada de caléndula con cinco hasta diez partes en peso de una mezcla de etanol y agua (desde 50 % en peso hasta 70 % en peso etanol) durante ½ hora hasta 3 horas a 50°C hasta 60 °C mediando obtención de una solución de extracto. El material vegetal extraído se separa por filtración de la solución de extracto y se agita de nuevo con cinco hasta diez partes en peso de una mezcla de etanol y agua (desde 50 % en peso hasta 70 % en peso de etanol) durante ½ hora hasta 3 horas a 50°C hasta 60 °C y se separa por filtración. Los materiales filtrados reunidos procedentes de las dos etapas de extracción se liberan del etanol en vacío a 40 °C hasta 60 °C y se liofilizan y/o secan en un armario de desecación a 40 °C hasta 60 °C en vacío. En tal caso los extractos secos utilizados precedentemente conforme al invento se obtienen con un contenido de agua de menos que 5 % en peso.

Preferiblemente, el extracto se utiliza en forma de un agente, particularmente de un medicamento o alimento, que comprende un extracto de caléndula. Los extractos se pueden administrar en forma de gotas, polvos, granulados, tabletas, grageas o cápsulas preferiblemente por vía oral. Es posible, sin embargo, también una administración por vía parenteral en forma de una solución inyectable o una administración tópica en forma de cremas, pomadas, supositorios, emplastos o preparados similares.

Para la producción de tabletas, el extracto se mezcla con apropiadas sustancias auxiliares aceptables según la legislación farmacéutica o respectivamente alimentaria, p.ej. lactosa, celulosa, dióxido de silicio, croscarmelosa y estearato de magnesio y se prensa para formar unas tabletas, que eventualmente son provistas de un apropiado revestimiento, p.ej. a base de hidroximetil-propil-celulosa, un poli(etilenglicol), colorantes (p.ej. dióxido de titanio, óxido de hierro) y talco.

Los extractos también pueden ser envasados en cápsulas, eventualmente mediando adición de sustancias auxiliares aceptables según la legislación farmacéutica o respectivamente alimentaria, tales como estabilizadores, agentes de relleno, etc.

La dosificación se efectúa en tal caso de una manera tal que por cada día se aportan desde 5 hasta 2.000 mg, preferiblemente desde 10 hasta 1.000 mg, de manera especialmente preferida desde 60 hasta 600 mg de un extracto.

Los extractos así como los agentes producidos a partir de ellos, que comprenden un extracto de caléndula, se pueden utilizar tanto como un medicamento así como también como un alimento. Por el concepto de alimentos han de entenderse en este contexto particularmente alimentos dietéticos, complementos nutritivos así como "medical food" (alimentos medicinales) y "dietary supplements" (suplementos dietéticos).

Los efectos farmacológicos sobre funciones cognitivas y mentales se investigaron en diferentes modelos con animales.

1. Investigaciones en el T-Maze:

Los ratones y las ratas muestran en el denominado modelo T-Maze una tendencia natural al cambio alternante de los dos ramales laberínticos. Este comportamiento innato es regulado por la memoria a corto plazo. Dependiendo de lo que se había hecho precisamente con anterioridad se influye también sobre funciones espaciales de la memoria. El cambio constante entre las dos posibles alternativas es determinado presumiblemente por la impulsión de los animales para la información del entorno y a la búsqueda de diferentes recursos, tales como nutrición, agua y congéneres. Unas típicas tasas de cambio mencionadas en la bibliografía están situadas en aproximadamente 75 % (R. M. J. Deacon, J. N. P. Rawlins, "T-Maze alternation in the rodent", Nat. Prot. 1, 7 - 12; 2006)..

Con el fin de poder medir una mejoría de las tinciones cognitivas y mentales se aplicó el anticolinérgico escopolamina a ratones, lo cual conduce a trastornos de la memoria.

La neurotransmisión colinérgica central desempeña un cometido fundamental en la fisiología y patofisiología de funciones cognitivas y mentales. Así, por ejemplo, la activación de sistemas colinérgicos en el cerebro en

experimentos farmacológicos con animales conduce sin embargo también en la aplicación clínica a una mejoría de los rendimientos de memoria (N. Narimatsu, N. Harada, H. Kurihara, N. Nakagata, K. Sobue, K. Okajima, "Donepezil improves cognitive function in mice by increasing the production of insulin-like growth factor-I in the hippocampus", J. Pharmacol. Exp. Ther. 330, 2 - 12; 2009). Un deterioro de las actividades colinérgicas mediante aplicación de un agente anticolinérgico tal como escopolamina es por el contrario un modelo farmacológico consagrado para la inducción de funciones cognitivas y mentales defectuosas en animales y por consiguiente es apropiado para detectar los efectos de las sustancias para el mejoramiento de las funciones cognitivas y mentales (N. M. W. J. De Bruin, J. Prickaerts, J. H. M. Lange, S. Akkerman, E. Andriambeloson, M. de Haan, J. Wijnen, M. van Drimmelen, E. Hissink, L. Heijink, C. G. Kruse, "SLV330, a cannabinoid CB1 receptor antagonist, ameliorates deficits in the T-maze, object recognition and social recognition tasks in rodents", Neurobiol. Learn. Mem. 93, 522 - 531, Epub 2010 Feb 2; 2010)..

El extracto de caléndula utilizado conforme al invento de acuerdo con el Ejemplo 1 se administró antes del ensayo por vía oral por sonda esofágica en las dosificaciones de 150 y 300 mg/kg 60 minutos antes del ensayo. La escopolamina se administró por vía intraperitoneal (1 mg/kg) 20 minutos antes del ensayo. El Donepezil se administró como sustancia de referencia positiva para la antagonización del efecto de la escopolamina en una dosificación de 0,3 mg/kg asimismo por vía intraperitoneal 20 minutos antes de la realización del ensayo.

La escopolamina provoca una manifiesta reducción del comportamiento de cambio. El Donepezil neutraliza ampliamente el efecto de la escopolamina y muestra de esta manera la validez de los resultados de la investigación. El extracto de caléndula según el Ejemplo 1 muestra en ambas dosificaciones (150 mg/kg y 300 mg/kg) una inhibición de los efectos de la escopolamina que es comparable con el del Donepezil y asimismo es significativa estadísticamente (probabilidad de error $p < 0,01$).

El comportamiento de cambio espontáneo en el modelo T-Maze (en un ratón) se muestra en la Figura 1.

2. Investigaciones en el Morris Water Maze en una rata;

El modelo Morris Water Maze fue desarrollado por Richard Morris para la medición del aprendizaje espacial de animales experimentales y fue publicado en 1984 (R. Morris, "Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat", J. Neurosci. Methods 11, 47 - 60; 1984). En este caso, las ratas deben encontrar, en una piscina de natación (con un diámetro de 180 cm), que está llena con agua a temperatura de 22 °C, cuatro veces por día desde diferentes posiciones de partida en el transcurso de como máximo 60 segundos, una plataforma que se encuentra a 1,5 cm por debajo del nivel del agua. Por consiguiente, ella no es visible para los animales, pero unas marcas de señalización fijas en la habitación ayudan a la orientación espacial. Si la rata, en el transcurso de los 60 segundos, no encontrase la plataforma, ella es conducida por el experimentador hasta la plataforma y es dejada sobre ésta durante 30 segundos antes de que comience la siguiente pasada. Después de un entrenamiento durante tres días con cuatro ciclos de ejercicio por día, desde aproximadamente un 80 % hasta un 100 % de los animales encuentran la plataforma.

Con el fin de aprender una restricción del rendimiento de aprendizaje que sea comparable con la demencia humana, se utilizó un modelo de deterioro global. Para ello se implantó subcutáneamente en las ratas, al comienzo del ensayo en narcosis completa, una bomba osmótica, que durante un período de tiempo de 28 días entrega una cantidad constante de aziduro de sodio, lo cual conduce a una restricción progresiva de las funciones mitocondriales, y acompañando a ésta, a una reducción del abastecimiento con energía del cerebro, y por consiguiente es apropiado como modelo de demencia (T. Szabados, C. Dul, K. Majtenyi, M. Hargitai, Z. Penzes, R. Urbanics, "A chronic Alzheimer's model evoked by mitochondrial poison sodium azide for pharmacological investigations", Behav. Brain Res. 154, 31 - 40; 2004). La capacidad de aprendizaje de estos animales se comprobó luego en el modelo de Morris Water Maze en los días 13, 14 y 15 del experimento y se comprobó la capacidad de memoria en el día 20 del experimento.

1° Grupo testigo	(tratamiento diario con un gel de agarosa como vehículo y una bomba osmótica llena con una solución fisiológica de sal común).
2° Grupo con aziduro de sodio	(tratamiento diario con un gel de agarosa como vehículo y una bomba osmótica llena con aziduro de sodio)
3°-5° Grupos con caléndula	(tratamiento diario con 50 (grupo 3), 100 (grupo 4) y respectivamente 200 (grupo 5) mg/kg/día de un extracto de caléndula según el Ejemplo 1 y una bomba osmótica llena con aziduro de sodio).

El extracto de caléndula utilizado conforme al invento se administró en las dosificaciones de 50, 100 y 200 mg/kg una vez por día por vía oral por sonda esofágica. En el día 13 después del comienzo del tratamiento con aziduro de sodio y con el extracto, las ratas fueron entrenadas por primera vez en el Morris Water Maze, para encontrar la plataforma escondida (valor de partida). En los días 14 y 15 del ensayo los animales fueron asimismo entrenados (lo que no se representa en el gráfico por motivos de mejor visibilidad), y en el 20° día del ensayo se controló el éxito de aprendizaje. Como se puede deducir del gráfico, los animales testigos ya encuentran la plataforma en el primer día

de entrenamiento de un modo manifiestamente más frecuente que los conjuntos que han sido tratados con aziduro de sodio. Cinco días después de la terminación de la fase de entrenamiento durante tres días un 95 % de los animales testigos (grupo 1), un 8 % de los animales tratados con aziduro de sodio (grupo 2), y un 68 % (con 50 mg/kg/día de un extracto de caléndula, grupo 3), un 85 % (con 100 mg/kg/día de un extracto de caléndula, grupo 4) y un 88 % (200 mg/kg/día de un extracto de caléndula, grupo 5) de los animales tratados con aziduro de sodio y un extracto de caléndula según el Ejemplo 1 encontraron la plataforma en el transcurso de 60 segundos. El efecto era estadísticamente significativo en las tres dosificaciones investigadas (distribución t de Student, probabilidad de error $p < 0,01$).

Los resultados de las investigaciones en el Morris Water Maze (deterioro inducido por aziduro de sodio) en una rata se muestran en la Figura 2.

Ejemplo 1: Extracto de *Calendula officinalis*

500 g de flores (flos cum calice) finamente molidas de *Calendula officinalis* se agitan dos veces, cada vez con 3.500 g de etanol al 60 % en peso, en cada caso durante 1 hora a 60 °C, a continuación la suspensión se filtra con succión a través de un filtro Seitz Supra 1500 y los materiales filtrados reunidos se liberan del disolvente en vacío a 60 °C. El residuo remanente se seca posteriormente durante una noche en un armario de desecación en vacío a 50°C: 205,8 g (41,2 %) del extracto seco.

Ejemplo 2: Tabletas

Un extracto seco de *Calendula officinalis* (extracto según el Ejemplo 1) se mezcla con sustancias auxiliares y se prensa para formar tabletas (núcleo de las tabletas = componentes 1-6). Las tabletas son provistas de un revestimiento a base de hidroxipropilmetilcelulosa (componentes 7 – 10)

	<i>Componente</i>	<i>mg/tableta</i>
1	Extracto seco de <i>Calendula officinalis</i> según el Ejemplo 1	100,0
2	Celulosa microcristalina	117,0
3	Lactosa monohidrato	58,0
4	Croscarmellosa	15,0
5	Dióxido de silicio altamente disperso	3,0
6	Estearato de magnesio	6,0
7	Hidroxipropilmetilcelulosa	15,0
8	Poli(etilenglicol)	3,0
9	Talco	1,0
10	Dióxido de titanio	2,0

REIVINDICACIONES

1. Un extracto de caléndula para la utilización en el tratamiento y la prevención de trastornos y perjuicios de funciones cognitivas y mentales.
- 5 2. Un extracto para la utilización de acuerdo con la reivindicación 1, tratándose, en el caso de los trastornos y los perjuicios de funciones cognitivas y mentales, de síndromes demenciales así como de sus formas precoces y etapas precursoras.
3. Un extracto para la utilización de acuerdo con la reivindicación 2, estando escogidos los síndromes demenciales entre formas desde leves hasta graves de la demencia de Alzheimer, de la demencia vascular y de sus formas mixtas.
- 10 4. Un extracto para la utilización de acuerdo con la reivindicación 2, tratándose, en el caso de las formas precoces y etapas precursoras de los síndromes demenciales, de perjuicios cognitivos ligeros (MCI), de perjuicios cognitivos que todavía no constituyen ninguna demencia (CIND) así como de perjuicios de la memoria percibidos objetivamente o subjetivamente y perjuicios de otros componentes de rendimientos cognitivos, apatía, propulsión deficiente y otros síntomas demenciales.
- 15 5. Un extracto para la utilización de acuerdo con la reivindicación 4, estando escogidos los otros componentes de rendimientos cognitivos perjudicados subjetivamente y/o objetivamente, seleccionados entre atención, concentración, capacidad de expresión verbal, capacidad y velocidad de la solución de problemas, capacidad de comprensión espacial, planificación y pensamiento conceptual y realización de actividades complejas.
- 20 6. Un extracto para la utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 5, empleándose *Calendula officinalis* o *Calendula arvensis* como especie de caléndula para la producción del extracto.
7. Un extracto para la utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 6, empleándose las flores de caléndula para la producción del extracto.
8. Un extracto para la utilización de acuerdo con la reivindicación 7, empleándose las flores de *Calendula officinalis* para la producción del extracto.
- 25 9. Un extracto para la utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 8, empleándose como disolvente para la extracción una mezcla de etanol y agua en la relación ponderal de desde 20/80 hasta 80/20 para la producción del extracto.
- 30 10. Un extracto para la utilización de acuerdo con la reivindicación 9, empleándose como disolvente para la extracción una mezcla de etanol y agua en la relación ponderal de desde 50/50 hasta 70/30 para la producción del extracto.
11. Un extracto para la utilización de acuerdo con la reivindicación 10, empleándose como disolvente para la extracción una mezcla de etanol y agua en la relación ponderal de 60/40 para la producción del extracto.
12. Un extracto para la utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 8, empleándose como disolvente para la extracción agua para la producción del extracto.
- 35 13. Un extracto para la utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 12, siendo el extracto un extracto seco.
14. Un extracto para la utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 13, efectuándose la administración en forma de gotas, polvos, granulados, tabletas, grageas o cápsulas.
- 40 15. Un extracto para la utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 14, efectuándose la administración del extracto por vía oral.
16. Un extracto para la utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 15, efectuándose la administración del extracto en forma de un agente, que comprende un extracto de caléndula.
17. Un extracto para la utilización de acuerdo con la reivindicación 16, siendo el agente un medicamento o un alimento.

18. Un extracto para la utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 17, efectuándose la administración del extracto en una dosificación de desde 5 hasta 2.000 mg del extracto por día.

Figura 1

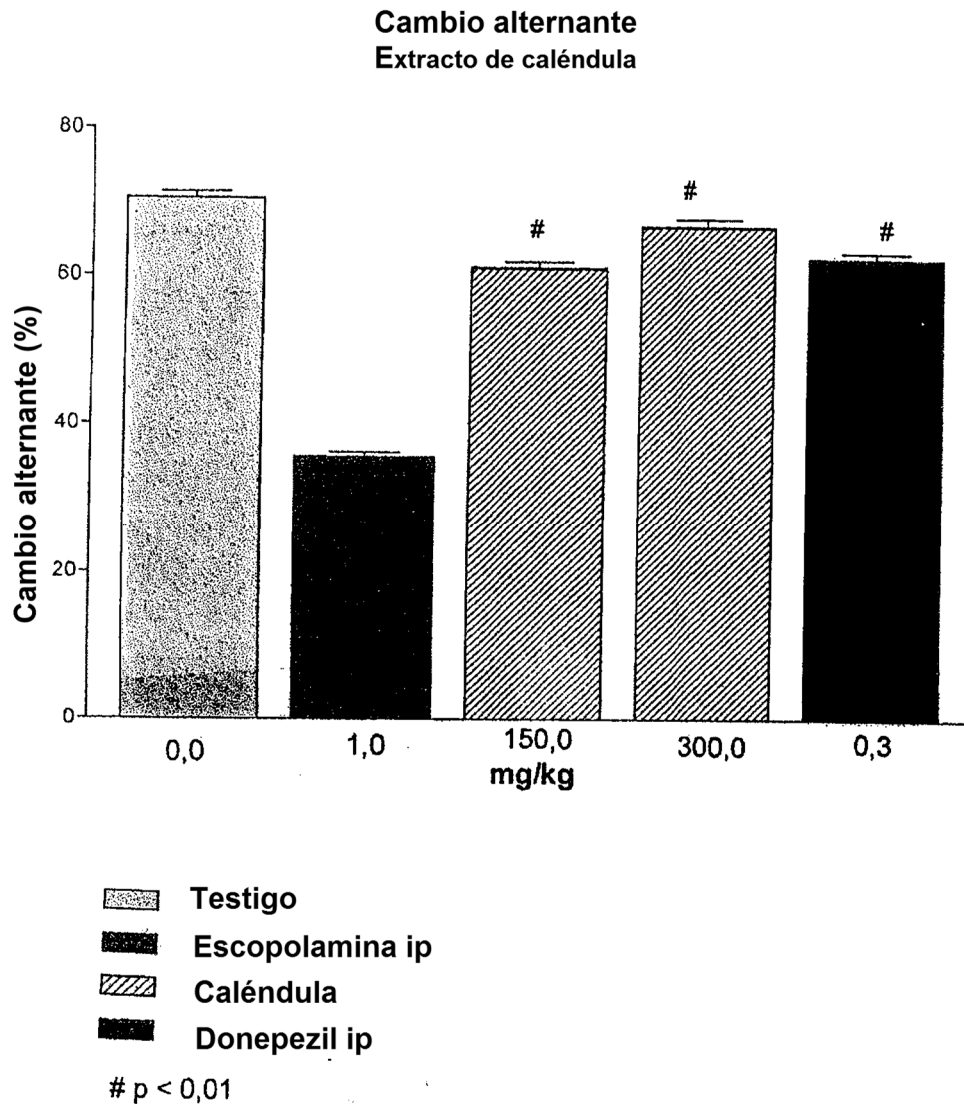


Figura 2

