

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 331**

51 Int. Cl.:

A61K 31/704	(2006.01)
A61K 31/70	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)
A61K 36/28	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2014 PCT/KR2014/005884**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.01.2015 WO15002450**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2014 E 14819540 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 3017819**

54 Título: **Composición farmacéutica para prevenir o tratar trastornos de deterioro cognitivo o de deterioro de la concentración, que comprende eclalbasaponina o un derivado de la misma**

30 Prioridad:

03.07.2013 KR 20130077882

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

23.01.2019

73 Titular/es:

**UNIVERSITY-INDUSTRY COOPERATION GROUP
OF KYUNG HEE UNIVERSITY (100.0%)
Global Campus 1732 Deogyong-daero Giheung-
gu, Yongin-si
Gyeonggi-do 446-701, KR**

72 Inventor/es:

**RYU, JONG HOON;
CHEONG, JAE HOON;
SHIN, CHAN YOUNG;
JANG, DAE SIK;
AHN, YOUNG JAE y
KIM, HA YOUNG**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 697 331 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

Composición farmacéutica para prevenir o tratar trastornos de deterioro cognitivo o de deterioro de la concentración, que comprende eclalbasaponina o un derivado de la misma

5

Campo técnico

La presente descripción se refiere a una composición farmacéutica para la utilización en la prevención o tratamiento del deterioro cognitivo o el deterioro de la concentración, que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma.

10

Además, la presente descripción se refiere a una composición alimentaria para la utilización en la prevención o mejora del deterioro cognitivo o deterioro de la concentración, que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma.

Antecedentes

15

La duración media de la vida humana se ha prolongado hasta prácticamente el doble durante el último medio siglo gracias al desarrollo de la tecnología médica y la mejora de los niveles de vida, y de esta manera, se ha incrementado rápidamente la proporción de población de edad avanzada en la población general. Debido a que la sociedad está envejeciendo gradualmente, la demencia senil se ha convertido en el mayor problema de salud a resolver para el ser humano en el siglo XXI. Por consiguiente, existe una creciente demanda de desarrollo de materiales y alimentos funcionales para prevenir y tratar los trastornos cognitivos, incluyendo la demencia.

20

La demencia, una enfermedad representativa de los trastornos cognitivos, es un proceso patológico que debe distinguirse del envejecimiento normal. La demencia se clasifica en demencia de Alzheimer, demencia vascular, demencia causada por alcoholismo, demencia causada por lesión externa y la demencia secundaria a la enfermedad de Parkinson como secuela, dependiendo de sus causas. Es conocido que la enfermedad de Alzheimer constituye 50% a 70% de las enfermedades que causan demencia y es conocido que la demencia vascular es la segunda causa más frecuente de demencia.

25

Un artículo de investigación ha informado de que la demencia de Alzheimer es un tipo de enfermedad neurodegenerativa crónica que muestra una disfunción cerebral más elevada, tal como pérdida de memoria, conciencia obnubilada, confusión espaciotemporal y trastornos del pensamiento, cálculo, juicio y sentido común. La demencia de Alzheimer es conocida como la forma más común de demencia en la población de edad avanzada. Se ha dado un caso de demencia de Alzheimer a edad relativamente joven y la proporción de incidencia se duplica cada 5 años en el intervalo de edad de 65 a 85. No está claro cuál es el mecanismo disparador de la demencia de Alzheimer aunque el fenómeno más común es la reducción de la función de la acetilcolina en el sistema nervioso central. Por lo tanto, la administración de precursores de la acetilcolina o fármacos que inhiben la descomposición de la misma para incrementar su concentración en el cerebro se han utilizado para tratar la demencia de Alzheimer. De esta manera, la utilización individual de inhibidores de acetilcolina esterasa (en lo sucesivo, 'AChE') o la utilización combinada con inhibidores de colinesterasa anteriores se utiliza como medicamento para la demencia de Alzheimer. Son fármacos representativos, tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina y similares. Todos ellos meramente retrasan el avance de la enfermedad y no resultan tan eficaces en el tratamiento directo. Además, su rango terapéutico se limita al estadio inicial; por lo tanto, se han realizado esfuerzos por desarrollar un fármaco que trate la causa profunda de la demencia de Alzheimer (Terry y Buccafusco, 2003; Kar et al., 2004; Akhondzadeh et al., 2008; Cummings et al., 2008; Voss et al., 2008).

30

35

40

45

Por otro lado, la demencia vascular está causada principalmente por daños en las células cerebrales debido a un suministro sanguíneo insuficiente a muchas zonas del cerebro por aterosclerosis cerebrovascular. Los motivos para la aparición de la demencia vascular y la demencia de Alzheimer son diferentes, aunque tienen en común que eventualmente se deteriora la memoria.

50

Tal como se ha explicado, el declive de la función cerebral y la reducción de la concentración están causadas por la edad y por factores externos, tales como el estrés y similares.

55

Shoji Yahara et al., Chem. Pharm. Bull. 42(6):1336-1338, 1994) describe el aislamiento y caracterización de las eclalbasaponinas I-VI a partir de partes completas de *Eclipta alba* Hassk; Yuko Nakahara et al., Chem. Pharm. Bul. 59(11), 1329 - 1339, 2011) describe el aislamiento y caracterización de derivados de eclalbasaponina a partir de las partes aéreas de *Bapleurum falcatum* y *Bapleurum rotundifolium*.

60

El documento nº WO 2004/069182 describe métodos útiles para llevar a cabo la profilaxis o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

El documento nº US 2012/0321694 describe composiciones y métodos que resultan útiles para prevenir y tratar la enfermedad de Alzheimer.

65

Eric K. Shea et al., J. Am. Chem. Soc. 134:13448-13457, 2012), describen el diseño, síntesis y evaluación preclínica de inmunoadyuvantes de una saponina modificada.

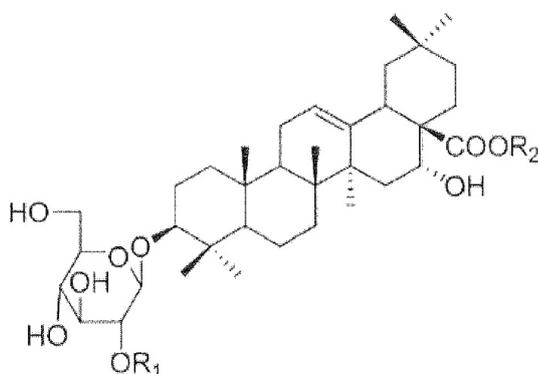
5 Los presentes inventores han encontrado un extracto en bruto y su ingrediente activo que potencia eficazmente la memoria y capacidad de aprendizaje, y mejora la capacidad de concentración, durante la investigación y desarrollo de un medicamento eficaz para la prevención o tratamiento de trastornos cognitivos, tales como la demencia, y que mejora la capacidad de concentración, y de acuerdo con ello han completado la presente exposición.

10 Resumen

Problema técnico

15 Es un objetivo de la presente exposición proporcionar una composición farmacéutica para la utilización en la prevención o tratamiento del deterioro cognitivo o el deterioro de la concentración, que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma, representado por la fórmula 1, a continuación, como ingrediente activo:

[Fórmula 1]



20 en la fórmula 1,

R₁ es H, SO₃H o glucosa (Glc), y
R₂ es H o glucosa (Glc).

25 Otro objetivo de la presente exposición es proporcionar una composición farmacéutica para la utilización en la prevención o tratamiento del deterioro cognitivo o del deterioro de la concentración, que comprende extracto de *Eclipta prostrata* que contiene eclalbasaponina o derivado de la misma, representada por la fórmula 1, anteriormente.

30 Todavía otro objetivo de la presente exposición es proporcionar una composición alimentaria para la prevención o mejora del deterioro cognitivo o del deterioro de la concentración, que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma, representado por la fórmula 1, anteriormente.

35 Todavía otro objetivo de la presente exposición es proporcionar una composición alimentaria para la utilización en la prevención o mejora del deterioro cognitivo o del deterioro de la concentración, que comprende extracto de *Eclipta prostrata* que contiene eclalbasaponina o derivado de la misma, representada por la fórmula 1, anteriormente.

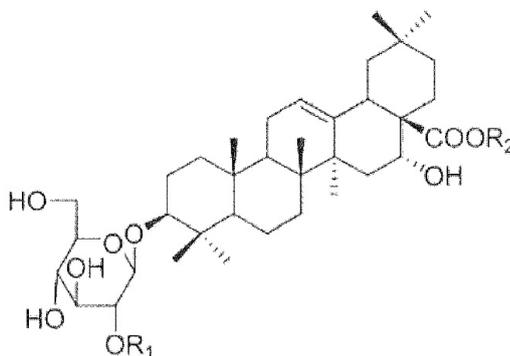
Solución al problema

Composición farmacéutica

40 Composición que comprende eclalbasaponina

La presente exposición proporciona la composición farmacéutica para la utilización en la prevención o tratamiento del deterioro cognitivo o del deterioro de la concentración, que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma, representada por la fórmula 1, a continuación, como ingrediente activo:

[Fórmula 1]



En la fórmula 1,

- 5 R₁ es H, SO₃H o glucosa (Glc), y
 R₂ es H o glucosa (Glc).

10 En alguna realización de la presente exposición, la eclalbasaponina o derivado de la misma puede seleccionarse de entre eclalbasaponina I a VI indicados en la Tabla 1, posteriormente. Preferentemente, puede ser eclalbasaponina I o II, y lo más preferentemente, puede ser eclalbasaponina II.

[Tabla 1]

Compuesto	R ₁	R ₂
Eclalbasaponina I	H	Glc
Eclalbasaponina II	H	H
Eclalbasaponina III	Glc	Glc
Eclalbasaponina IV	Glc	H
Eclalbasaponina V	SO ₃ H	H
Eclalbasaponina VI	SO ₃ H	Glc

15 La eclalbasaponina o derivado de la misma puede obtenerse a partir de *Eclipta prostrata*, preferentemente puede obtenerse a partir de una planta completa de *Eclipta prostrata*.

20 En detalle, la eclalbasaponina o derivado de la misma puede obtenerse a partir de un extracto de *Eclipta prostrata*. Un solvente de extracción para el extracto de *Eclipta prostrata* puede ser agua, alcohol, hexano o mezclas de los mismos. Resulta preferente utilizar un alcohol inferior C₁.C₄ como el alcohol, y lo más preferentemente, utilizar metanol o etanol. La extracción bajo agitación, la extracción de Soxhlet o la extracción bajo reflujo pueden utilizarse como método de extracción, aunque sin limitarse a ellos. Resulta preferente que la temperatura de extracción sea de 40°C a 100°C y, lo más preferente es que la temperatura sea de 60°C a 80°C. Además, resulta preferente que la duración de la extracción sea de 2 a 24 horas y que los tiempos de extracción sean de 1 a 5 veces dicha duración.

25 Además, la eclalbasaponina o derivado de la misma puede obtenerse a partir de una fracción de extracto de agua o alcohol de *Eclipta prostrata*. Por ejemplo, la fracción puede ser una fracción en hexano, acetato de etilo, butano y agua del extracto de agua o alcohol de *Eclipta prostrata*, y preferentemente, puede ser una fracción en acetato de etilo del extracto de etanol de *Eclipta prostrata*.

30 Además, la eclalbasaponina o derivado de la misma puede utilizarse obteniéndolo comercialmente o puede obtenerse mediante síntesis orgánica.

35 La composición farmacéutica de la presente exposición que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma puede utilizarse para la prevención o tratamiento del deterioro cognitivo o del deterioro de la concentración.

40 El deterioro cognitivo de la presente exposición puede ser todos los tipos de enfermedad causados por deterioros de la memoria, cognición espaciotemporal, capacidad de juicio, función ejecutiva, capacidad lingüística y similares, tales como el delirio, la demencia o la amnesia. Además, la demencia puede producirse por diversas causas, tales como la demencia de Alzheimer, la demencia vascular, la demencia causada por alcoholismo, la demencia causada por lesión externa o la demencia secundaria a enfermedad de Parkinson como secuela. Preferentemente, la demencia puede ser demencia de Alzheimer o demencia vascular.

En detalle, la composición farmacéutica que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma muestra un efecto notable de mejora de la capacidad de aprendizaje, cognición espaciotemporal y memoria a un nivel elevado en un

La composición farmacéutica de la presente exposición puede incluir 0,1% a 50,0% en peso del extracto de *Eclipta prostrata* de la presente exposición basándose en el peso total de la composición. Sin embargo, el contenido no se encuentra limitado a lo anterior, y puede variar dependiendo del estado del paciente, y del tipo y avance de la enfermedad.

5 Respecto a la composición farmacéutica de la presente exposición que comprende el extracto de *Eclipta prostrata* para la utilización en la prevención o tratamiento del deterioro cognitivo o de la concentración, el extracto de *Eclipta prostrata* puede administrarse una o varias veces a una dosis de aproximadamente 10 mg a 2 g al día en adultos, y preferentemente, la administración puede ser una o varias veces a una dosis de aproximadamente 300 a 1.200 mg.
10 Sin embargo, la dosis de extracto de *Eclipta prostrata* puede ajustarse apropiadamente según el estado del paciente, tal como la gravedad, edad, sexo, peso y similares, tipo de formulación de fármaco, vía de administración y duración de la misma.

15 La composición farmacéutica que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma, o el extracto de *Eclipta prostrata* que la contiene como ingrediente activo es seguro para una administración a largo plazo en la prevención o tratamiento de trastornos cognitivos debido a que no presenta toxicidad ni efectos secundarios.

20 La composición farmacéutica para la utilización en la prevención o tratamiento del deterioro cognitivo o del deterioro de la concentración que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma, o el extracto de *Eclipta prostrata* que la contiene puede comprender aditivos, tales como diluyentes, ligantes, desintegrantes, lubricantes, modificadores del pH, antioxidantes, agentes solubilizadores y similares farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la presente exposición.

25 Los diluyentes pueden ser azúcar, almidón, celulosa microcristalina, lactosa (hidrato de lactosa), glucosa, D-manitol, alginato, sal de metal alcalino-térreo, arcilla, polietilenglicol, hidrogenofosfato de calcio anhidro o mezclas de los mismos, y similares.

30 Los ligantes pueden ser almidón, celulosa microcristalina, sílice altamente dispersable, manitol, D-manitol, sacarosa, hidrato de lactosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona (povidona), copolímeros de polivinilpirrolidona (copovidona), hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, goma natural, goma sintética, copovidona, gelatina o mezclas de los mismos y similares.

35 Los desintegrantes pueden ser almidón o almidón modificado, tal como glicolato sódico de almidón, almidón de maíz, almidón de patata o almidón pregelatinizado y similares; arcilla, tal como bentonita, montmorillonita o veegum y similares; celulosas, tales como celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa o carboximetilcelulosa y similares; alginas, tales como alginato sódico o ácido algínico y similares; celulosa entrecruzada, tal como croscarmelosa sódica; gomas, tales como goma guar y goma xantano y similares; polímeros entrecruzados, tales como polivinilpirrolidona entrecruzada (crospovidona) y similares; agentes efervescentes, tales como bicarbonato sódico, ácido cítrico y similares, o mezclas de los mismos.

40 Los lubricantes pueden ser talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, laurilsulfato sódico, aceite vegetal hidrogenado, benzoato sódico, estearil-fumarato sódico, behenato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, dióxido de silicio coloidal o mezclas de los mismos, y similares.

45 Los modificadores del pH pueden ser agentes acidificantes y similares, tales como ácido acético, ácido adípico, ácido ascórbico, ascorbato sódico, eterato sódico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico y ácido cítrico, y agentes alcalinizantes, tales como carbonato de calcio precipitado, agua amoniacal, meglumina, carbonato sódico, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, citrato sódico y fosfato de calcio tribásico.

50 Los antioxidantes pueden ser dibutilhidroxitolueno, hidroxianisol butilado, acetato de tocoferol, tocoferol, galato de propilo, hidrogenosulfito sódico y piro-sulfito sódico y similares.

55 El agente solubilizador pueden ser ésteres de ácido graso de polioxietilén sorbitano, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato y similares, docusato sódico, poloxámero y similares.

60 La composición farmacéutica para la utilización en la prevención o tratamiento del deterioro cognitivo o deterioro de la concentración que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma, o el extracto de *Eclipta prostrata* que la contiene puede formularse como preparación sólida, tal como tableta, píldora, polvos, gránulo, cápsula y similares para la administración oral. Estas preparaciones sólidas pueden prepararse mediante la mezcla del extracto herbario que contiene eclalbasaponina con por lo menos un excipiente, tal como almidón, carbonato de calcio, sacarosa o lactosa, gelatina y similares. Además, lubricantes tales como el estearato de magnesio, talco y similares pueden utilizarse juntos, aparte de excipientes simples. Además, la composición farmacéutica puede formularse como una preparación líquida, tal como una suspensión, líquido para uso interno, emulsión, jarabe y similar para la administración oral. Pueden utilizarse diversos excipientes, tales como humectante, agente edulcorante, agente saborizante, conservante y similar, diferente de agua y parafina líquida, para la formulación de la preparación líquida.
65

Además, la composición farmacéutica para la utilización en la prevención o tratamiento del deterioro cognitivo o deterioro de la concentración que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma, o el extracto de *Eclipta prostrata* que la contiene puede comprender solución acuosa estéril, solvente no acuoso, suspensión, emulsión, formulación liofilizada y supositorio en la formulación para la administración parenteral.

5 El solvente y suspensión no acuosa puede ser propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, o ésteres inyectables, tales como oleato de etilo. Un material base del supositorio puede ser witepsol, macrogol, Tween-61, manteca de cacao, laurinum, glicerogelatina y similares.

10 El término «administración» utilizado en la presente exposición se refiere a la introducción de la composición farmacéutica de la presente exposición para la prevención o tratamiento de trastornos cognitivos en pacientes mediante métodos apropiados, y la vía de administración de la composición farmacéutica de la presente exposición para la prevención o tratamiento del deterioro cognitivo o el deterioro de la concentración pueden ser cualquier vía general, con la condición de que alcance el tejido diana. La vía de administración puede ser oral, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, intrapulmonar, intrarrectal, intracavitaria, intraperitoneal e intratecal, aunque no se encuentra limitada a ellas. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede administrarse por vía oral, rectal o venosa, muscular, subcutánea, endometrial o inyección intracerebroventricular.

20 La composición farmacéutica de la presente exposición para la utilización en la prevención o tratamiento del deterioro cognitivo o del deterioro de la concentración que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma, o el extracto de *Eclipta prostrata* que la contiene puede administrarse una vez al día o dividida en varias veces a intervalos regulares.

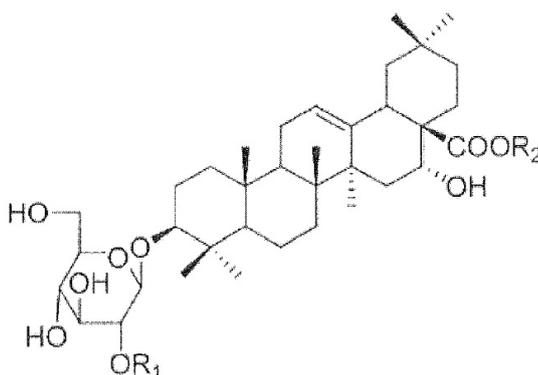
25 Además, la composición farmacéutica de la presente exposición para la utilización en la prevención o tratamiento del deterioro cognitivo o deterioro de la concentración que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma, o el extracto de *Eclipta prostrata* que la contiene puede comprender además otros ingredientes activos con efecto sobre el tratamiento del deterioro cognitivo o el deterioro de la concentración.

30 La composición farmacéutica de la presente exposición que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma, o el extracto de *Eclipta prostrata* que la contiene pueden utilizarse individualmente o conjuntamente con diversos métodos de tratamiento, tales como la terapia hormonal, la terapia farmacológica y similares, para prevenir o tratar el deterioro cognitivo o el deterioro de la concentración.

Composición alimentaria

35 La presente exposición proporciona la composición alimentaria representada por la fórmula 1 para la utilización en la prevención o mejora del deterioro cognitivo o del deterioro de la concentración que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma, representado por la fórmula 1, a continuación:

[Fórmula 1]



40 En la fórmula 1,

R₁ es H, SO₃H o glucosa (Glc), y
R₂ es H o glucosa (Glc).

45 Además, la presente exposición proporciona la composición alimentaria para la utilización en la prevención o mejora del deterioro cognitivo o deterioro de la concentración que comprende el extracto de *Eclipta prostrata* que contiene eclalbasaponina o derivado de la misma, representado por la fórmula 1, posteriormente.

50 Las composiciones alimentarias de la presente exposición pueden prepararse mediante la adición intacta de eclalbasaponina o derivado de la misma, o del extracto de *Eclipta prostrata* que contiene la misma a las mismas, o

pueden utilizarse con aditivos y similares en otras composiciones alimentarias, un alimento sanitario funcional o una bebida.

5 Por ejemplo, la composición alimentaria de la presente exposición puede comprender agentes edulcorantes, tales como sacarosa, fructosa granulada, glucosa, D-sorbitol, manitol, oligosacárido isomalto, esteviósido, aspartamo, acesulfamo potásico, sucralosa y similares; acidificantes, tales como ácido cítrico anhidro, ácido DL-málico, ácido succínico y sus sales, y similares, conservantes, tales como ácido benzoico y su derivado, y similares; diversos complementos nutricionales, vitaminas, minerales (electrolito), agentes saborizantes, tales como agentes saborizantes sintéticas y naturales; agentes colorantes; intensificador (queso, chocolate y similares), ácido péctico y sus sales, ácido algínico y sus sales, ácido orgánico, espesante coloidal protector, modificador del pH, estabilizador, conservante, glicerina, alcohol, carbonatador utilizado para bebida carbonatada y similares. Además, la composición alimentaria de la presente exposición puede comprender pulpa para la preparación de zumo natural de frutas y verduras. La proporción de estos aditivos pueden decidirse dentro del intervalo de aproximadamente 20 partes en peso o inferior por cada 100 partes en peso de la composición alimentaria de la presente exposición.

15 Al preparar la composición alimentaria de la presente exposición en forma de bebida, puede comprender además agentes saborizantes o carbohidrato natural, que se añade comúnmente a las bebidas. El carbohidrato natural puede ser un monosacárido, tal como glucosa y fructosa; disacárido maltosa, tal como maltosa y sacarosa; polisacárido, tal como dextrina y ciclodextrina, o alcohol de azúcar, tal como xilitol, sorbitol y eritritol. Además, los agentes saborizantes pueden ser agentes saborizantes naturales, tales como taumatina, extracto de Stevia (rebaudiósido A, glicirrizina y similares) o agente saborizante sintético, tal como sacarina, aspartamo y similares. En el caso de que la composición alimentaria se prepare en forma de bebida, el carbohidrato natural puede incluirse en forma de 1 a 20 g por cada 100 ml de la composición en general, y preferentemente de 5 a 12 g por cada 100 ml de composición.

25 La composición alimentaria de la presente exposición puede prepararse en una forma de polvos, gránulo, tableta, cápsula o bebida, y utilizarse como alimento, bebida, goma, té, complejo de vitaminas y alimentos de complemento dietético.

30 Además, la composición alimentaria de la presente exposición puede añadirse a medicamentos, alimentos y bebidas para mejorar la capacidad de concentración o para evitar o mejorar el deterioro cognitivo. Por ejemplo, la composición alimentaria de la presente exposición puede añadirse a alimentos, bebidas, gomas, tes, complejos de vitaminas, alimentos de complemento dietético y similares.

35 La composición alimentaria de la presente exposición puede añadirse a alimento o bebida para mejorar la capacidad de concentración o para evitar o mejorar el deterioro cognitivo. La composición alimentaria de la presente exposición puede incluirse en una proporción de 1% a 5% en peso respecto al peso total del alimento. La misma puede incluirse en la proporción de 0,02 a 10 g por cada 100 ml de la bebida, y preferentemente de 0,3 a 1 g.

40 Efecto ventajoso

La composición farmacéutica de la presente exposición que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma o el extracto de *Eclipta prostrata* que la contiene como ingrediente activo puede prevenir o tratar eficazmente el deterioro cognitivo o el deterioro de la concentración.

45 Además, la composición alimentaria de la presente exposición que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma, o el extracto de *Eclipta prostrata* que la contiene como ingrediente activo puede prevenir o mejorar eficazmente el deterioro cognitivo o el deterioro de la concentración.

50 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra el efecto de mejora de la eclalbasaponina II de la presente exposición sobre la memoria y capacidad de aprendizaje.

La figura 2 es un gráfico que muestra el efecto de mejora de la eclalbasaponina I de la presente exposición sobre la memoria y capacidad de aprendizaje.

55 La figura 3 es un gráfico que muestra el efecto de mejora del extracto de etanol al 70% de *Eclipta prostrata* de la presente exposición sobre la memoria y la capacidad de aprendizaje.

La figura 4 es un gráfico que muestra el efecto de mejora del extracto de etanol al 30% de *Eclipta prostrata* de la presente exposición sobre la memoria y la capacidad de aprendizaje.

60 La figura 5 es un gráfico que muestra el efecto de mejora de la eclalbasaponina II de la presente exposición sobre la capacidad de concentración.

Descripción de realizaciones

65 La presente exposición se describe más completamente a continuación en la presente memoria haciendo referencia a los ejemplos adjuntos. Sin embargo, la presente exposición puede ejemplificarse en muchas formas diferentes y no debe interpretarse como limitada a las realizaciones proporcionadas en la presente memoria.

Además, los reactivos y solventes utilizados en la presente memoria se obtuvieron de Sigma, a menos que se indique lo contrario, y se midió el poder rotatorio óptico mediante la utilización del polarímetro JASCO P-1020. Se midió la UV mediante la utilización del aparato Hitachi JP/U3010. Se midieron los IR mediante la utilización del aparato JASCO FT/IR-5300. La RMN se midió mediante la utilización del aparato Avance 400 (400 MHz) de Bruker y se midió el espectro de masas de FAB mediante la utilización del espectrómetro de masas JEOL JMS-700.

Ejemplo de preparación 1: preparación del extracto de etanol al 70% de *Eclipta prostrata* que contiene eclalbasaponina

Se obtuvo planta completa de *Eclipta prostrata* seca (5 kg) (Gyeongdong Herbal Market, Seoul, República de Corea) y se molió utilizando un mezclador doméstico. Se añadió una cantidad de 10 veces (v/v) de etanol al 70% (v/v) a los polvos y estos se extrajeron dos veces con un extracto ultrasónico (POWERSONIC 420, Hwashin Tech) durante 2 horas a 60°C en un baño de agua, rindiendo el extracto. Se filtró el extracto con algodón absorbente y se concentró bajo presión reducida con un evaporador de vacío (N-1000, EYELA), rindiendo un extracto blando al 70% (v/v). El extracto blando se liofilizó con un liofilizador (FDU-2000, EYELA), rindiendo los polvos (rendimiento: 17,8%).

Ejemplo de preparación 2: preparación del extracto de etanol al 30% de *Eclipta prostrata* que contiene eclalbasaponina

El extracto de *Eclipta prostrata* se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 1, excepto en que se utilizó etanol al 30% (v/v) como solvente de extracción (rendimiento: 6,48%).

Ejemplo de preparación 3: separación y purificación de eclalbasaponina

El extracto de etanol al 70% de *Eclipta prostrata* (44,0 g) preparado en el Ejemplo de preparación 1 se suspendió en agua destilada (500 ml) y se fraccionó secuencialmente con hexano (500 mlx3), acetato de etilo (500 mlx3) y butanol (500 mlx3), obteniendo fracción de hexano (2,86 g), fracción de acetato de etilo (4,14 g), fracción de butano (6,07 g) y fracción acuosa (30,9 g), respectivamente. La fracción de acetato de etilo se dividió en 13 fracciones pequeñas (fracción pequeña 1 a fracción pequeña 13) llevando a cabo una cromatografía de columna (gel de sílice, 4,6x40 cm, malla de 70-230) mediante la utilización de solventes mixtos CH₂Cl₂-MeOH [1:0, 19:1, 9:1, 4:1, 1:1, 0:1; 2.000 ml, respectivamente] como fases móviles. La eclalbasaponina I (150 mg) y la eclalbasaponina II (121,0 mg) se separaron llevando a cabo una cromatografía de columna en Sephadex LH-20 (Ø3,3x41 cm) de la fracción pequeña 12 (570 mg) de entre 13 fracciones pequeñas, mediante la utilización de MeOH como fase móvil. Se obtuvieron las eclalbasaponinas III, IV, V y VI mediante el método anterior. Las estructuras de los compuestos separados se definieron mediante la comparación entre el análisis de los datos de RMN y las referencias.

Eclalbasaponina I: RMN ¹H (400 MHz, piridina-*d*₅) δ: 0,74, 0,85, 0,85, 0,89, 0,98, 1,14, 1,70 (cada uno 3H, s, H₃-23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30), 3,28 (1H, dd, *J* = 4,4, 12 Hz, H-3), 3,91 (1H, m, Glc H-2), 4,80 (1H, d, *J* = 7,6 Hz, Glc H-1), 5,16 (1H, br s, H-16), 5,47 (1H, s, H-12), 6,19 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, 28-O-Glc H-1).

eclalbasaponina II: RMN ¹H (400 MHz, piridina-*d*₅) δ: 0,85, 0,98, 1,01, 1,05, 1,17, 1,29, 1,85 (H₃-23, 24, 25, 26, 27, 29, 30), 3,42 (1H, br d, *J* = 11,6 Hz, H-3), 4,04 (1H, m, Glc H-2), 4,94 (1H, d, *J* = 7,6 Hz, Glc H-1), 5,24 (1H, br s, H-16), 5,63 (1H, br s, H-12).

Eclalbasaponina III: RMN ¹H (piridina-*d*₅) δ: 0,88, 1,00, 1,04, 1,09, 1,12, 1,25, 1,82 (H₃-23, 24, 25, 26, 27, 29, 30), 3,29 (1H, dd, *J* = 4,0, 11,7 Hz, H-3), 4,89 (1H, d, *J* = 7,7 Hz, Glc H-1), 5,30 (1H, br s, H-16), 5,36 (1H, d, *J* = 7,4 Hz, Glc H-1), 5,61 (1H, br s, H-12), 6,30 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, 28-O-Glc H-1) (Shoji *et al*, 1994).

Eclalbasaponina IV: RMN ¹H (piridina-*d*₅) δ: 0,86, 1,03, 1,07, 1,10, 1,19, 1,27, 1,85 (H₃-23, 24, 25, 26, 27, 29, 30), 3,31 (1H, dd, *J* = 4,4, 11,7 Hz, H-3), 4,92 (1H, d, *J* = 7,3 Hz, Glc H-1), 5,25 (1H, br s, H-16), 5,37 (1H, d, *J* = 7,7 Hz, Glc H-1), 5,65 (1H, br s, H-12) (Shoji *et al*, 1994).

Eclalbasaponina V: RMN ¹H (piridina-*d*₅) δ: 0,80, 0,99, 1,06, 1,17, 1,18, 1,43, 1,84 (H₃-23, 24, 25, 26, 27, 29, 30), 3,34 (1H, dd, *J* = 4,0, 11,3 Hz, H-3), 4,99 (1H, d, *J* = 7,7 Hz, Glc H-1), 5,24 (1H, br s, H-16), 5,63 (1H, br s, H-12) (Shoji *et al*, 1994).

Eclalbasaponina VI: RMN ¹H (piridina-*d*₅) δ: 0,83, 1,01, 1,04, 1,10, 1,17, 1,43, 1,83 (H₃-23, 24, 25, 26, 27, 29, 30), 3,35 (1H, br d, *J* = 11,0 Hz, H-3), 4,99 (1H, d, *J* = 7,7 Hz, Glc H-1), 5,31 (1H, br s, H-16), 5,60 (1H, br s, H-12), 6,32 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, 28-O-Glc H-1) (Shoji *et al*, 1994).

Datos espectrales de RMN ¹³C (100 MHz piridina-*d*₅)

C	eclalbasaponina I	eclalbasaponina II
1	38,9	39,3
2	26,7	27,1
3	88,9	89,3
4	39,6	40,0
5	56,0	56,4
6	18,6	19,0
7	33,5	34,0
8	40,2	40,4
9	47,2	47,6

10	37,1	37,5
11	23,9	24,3
12	122,8	122,8
13	144,5	145,6
14	42,1	41,9
15	36,2	36,7
16	74,5	75,2
17	49,2	49,4
18	41,4	42,6
19	47,2	47,8
20	30,9	31,5
21	36,0	36,6
22	32,3	33,3
23	28,3	28,7
24	17,1	17,5
25	15,7	16,1
26	17,6	18,0
27	27,3	27,7
28	176,0	180,5
29	33,3	33,8
30	24,6	25,2
3-O-Glc		
1	106,9	107,3
2	75,8	76,3
3	79,4	79,2
4	71,9	72,3
5	78,8	78,8
6	63,1	63,5
28-O-Glc		
1	95,9	
2	74,2	
3	78,9	
4	71,1	
5	78,3	
6	62,2	

Ejemplos

5 Observación del efecto del tratamiento sobre el deterioro cognitivo (demencia)

Con el fin de observar el efecto de tratamiento de la composición farmacéutica de la presente exposición que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma, o el extracto de *Eclipta prostrata* que la contiene sobre el deterioro cognitivo, especialmente la demencia, se llevó a cabo un experimento utilizando un modelo animal de deterioro de la memoria inducido por escopolamina. A continuación, se proporciona el método detallado del experimento.

1) Preparación de animales de laboratorio

Se proporcionó agua a ratones ICR de 6 semanas de edad de aproximadamente 26 a 28 g (Orientbio Inc., República de Corea) y se alimentaron sin restricciones y se aclimataron durante 5 días a un medio de aproximadamente 23±2°C de temperatura, 60±10% de humedad y un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (laboratorio animal en el College of Pharmacy, Kyung Hee University) y después se utilizaron para el experimento.

2) Procedimiento estadístico

Se procesó cada resultado del experimento mediante la utilización de un ANOVA (análisis de la varianza unidireccional) y se llevó a cabo una prueba de significancia a un nivel de $p < 0,05$ o inferior mediante la utilización de la prueba de Student-Newman-Keuls en el caso de que se encontrara significancia.

25 3) Ejemplo 1: prueba de evitación pasiva 1

Se preparó un aparato de evitación pasiva para el experimento. El aparato presentaba 2 cámaras separadas (primera y segunda cámaras) y un pasillo en forma de guillotina que conectaba la primera cámara con la segunda cámara. La primera cámara se mantuvo iluminada con una luz mientras que la segunda cámara se mantuvo en la oscuridad. Se

instaló una rejilla sobre el suelo de la segunda cámara. La rejilla generaba 0,5 mA de choque eléctrico durante 3 segundos al entrar el animal de laboratorio en la cámara oscura.

Los ratones preparados en 1) anteriormente se separaron en 7 grupos (10 ratones en cada grupo) que comprendía los grupos de administración de fármaco 1 a 4 y los controles 1 a 3. La eclalbasaponina II preparada en el Ejemplo de preparación 3 se disolvió en Tween-80 al 10% (monooleato de polioxitilén-sorbitano; Sigma, EE.UU.) y se administró en los grupos de administración de fármaco 1-4 en una cantidad de 2,5, 5, 10 y 20 mg/kg, respectivamente. En paralelo, se administraron 5 mg/kg de donepezilo en el control 3 y se administraron 0,15 ml de Tween-80 al 10% en los controles 1 y 2, respectivamente.

Aproximadamente una hora después, se administró por vía intraperitoneal 1 mg/kg de escopolamina disuelta en agua destilada, en los grupos de administración de fármaco 1-4 y en los controles 2-3 (Ebert U. et al., Eur. J. Clin. Invest. 28:944-949, 1998) y se administró por vía intraperitoneal solución salina al 0,9% en el control 1. Tras 30 minutos, se llevó a cabo un aprendizaje de evitación pasiva en los grupos de administración de fármaco 1-4 y en los controles 1-3. En detalle, los ratones se introdujeron en la primera cámara (es decir, el espacio iluminado) y se abrió el pasillo en forma de guillotina tras aproximadamente 10 segundos de tiempo de observación y después se midió el tiempo de latencia de los ratones que se desplazaban a la segunda cámara (es decir, el espacio oscuro). Los ratones que no se desplazaron a la segunda cámara (es decir, el espacio oscuro) tras 60 segundos de abrir el pasillo en forma de guillotina fueron excluidos.

24 horas después del aprendizaje de evitación pasiva, se llevó a cabo un experimento principal en los grupos de administración de fármaco 1-4 y en los controles 1-3, respectivamente. Se midió durante hasta 300 segundos el tiempo de latencia de los ratones de cada grupo que introducían las 4 patas en el espacio oscuro tras 10 segundos de observación por la abertura del pasillo en forma de guillotina. Es decir, el aprendizaje de evitación pasiva y la memoria son mejores si el tiempo de latencia es más prolongado.

El tiempo de latencia medio de los ratones en cada grupo en el experimento de aprendizaje de evitación pasiva y en el experimento principal se muestran en la Tabla 2 y en la figura 1.

[Tabla 2]

Grupo	Aprendizaje de evitación pasiva (s)	Experimento principal (s)
Grupo de admin. de fármaco 1 (2,5 mg/Kg)	26,44±4,217	146,00±34,950
Grupo de admin. de fármaco 2 (5 mg/Kg)	29,11±2,831	196,90±24,750
Grupo de admin. de fármaco 3 (10 mg/Kg)	30,67±4,460	159,90±30,410
Grupo de admin. de fármaco 4 (20 mg/Kg)	30,56±4,154	91,00±11,970
Control 1 (Control)	30,83±4,806	276,70±17,300
Control 2 (Escopolamina)	30,44±4,580	33,00±7,464
Control 3 (Donepezilo)	37,67±4,726	185,80±21,420

Tal como se muestra en la Tabla 2 y en la figura 1, el tiempo de latencia de desplazarse a la segunda cámara de los grupos de administración de fármaco 1-3, en los que se administró eclalbasaponina II preparada en el Ejemplo de preparación 3, se ampliaron notablemente en comparación con el control 2, en el que se había administrado escopolamina. En detalle, el tiempo de latencia del grupo de administración de fármaco 1, en el que se administraron 2,5 mg/kg de eclalbasaponina II, se había ampliado aproximadamente 4,4 veces en comparación con el del control 2; el tiempo de latencia del grupo de administración de fármaco 2, en el que se administraron 5 mg/kg de eclalbasaponina II, se había ampliado aproximadamente 5,9 veces en comparación con el del control 2, y el tiempo de latencia del grupo de administración de fármaco 3, en el que se administraron 10 mg/kg de eclalbasaponina II, se había ampliado aproximadamente 4,8 veces en comparación con el del control 2. Específicamente, se observó que en los grupos de administración de fármaco 2 y 3, la memoria y capacidad de aprendizaje del ratón con alteración de la memoria debido a la administración de escopolamina habían mejorado y esta mejora era prácticamente similar a la del control 3, en el que se había administrado donepezilo. De acuerdo con lo anterior, se confirmó que la eclalbasaponina II resultaba eficaz para prevenir o tratar el deterioro cognitivo, tal como la demencia.

4) Ejemplo 2: prueba de evitación pasiva 2

La eclalbasaponina I preparada mediante el método explicado en el Ejemplo de preparación 3 se disolvió en Tween-80 al 10% y se administró en los grupos de administración de fármaco 1-4 en cantidades de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg y 20 mg/kg, respectivamente. Se llevó a cabo la prueba de evitación pasiva en los grupos de administración de fármaco 1-4 y en los controles 1-3 de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Los resultados de ensayo se muestran en la Tabla 3 y en la figura 2.

[Tabla 3]

Grupo	Aprendizaje de evitación pasiva (s)	Experimento principal (s)
Grupo de admin. de fármaco 1 (2,5 mg/Kg)	30,11±6,775	74,88±14,950
Grupo de admin. de fármaco 2 (5 mg/Kg)	35,44±7,211	99,00±13,910
Grupo de admin. de fármaco 3 (10 mg/Kg)	31,22±5,351	144,30±25,680
Grupo de admin. de fármaco 4 (20 mg/Kg)	21,22±2,808	127,40±26,200
Control 1 (Control)	23,00±6,608	286,00±8,324
Control 2 (Escopolamina)	28,11±4,979	56,67±11,360
Control 3 (Donepezilo)	32,67±7,022	197,40±28,500

Tal como se muestra en la Tabla 3 y en la figura 2, el tiempo de latencia de desplazamiento a la segunda cámara de los grupos de administración de fármaco 1-4, en los que se administró eclalbasaponina I preparada en el Ejemplo de preparación 3, se ampliaron notablemente en comparación con el control 2, en el que se había administrado escopolamina. En detalle, el tiempo de latencia del grupo de administración de fármaco 3, en el que se administraron 10 mg/kg de eclalbasaponina I, se había ampliado aproximadamente 2,54 veces en comparación con el del control 2.

De acuerdo con lo anterior, se confirmó que la eclalbasaponina I resultaba eficaz para prevenir o tratar el deterioro cognitivo, tal como la demencia.

5) Ejemplo 3: prueba de evitación pasiva 3

El extracto de *Eclipta prostrata* extraído con etanol al 70% preparado en el Ejemplo de preparación 1 se disolvió en Tween-80 al 10% y se administró en los grupos de administración de fármaco 1-4, en cantidades de 25 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg y 200 mg/kg, respectivamente. Se llevó a cabo la prueba de evitación pasiva en los grupos de administración de fármaco 1-4 y en los controles 1-3 de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Los resultados de ensayo se muestran en la Tabla 4 y en la figura 3.

[Tabla 4]

Grupo	Aprendizaje de evitación pasiva (s)	Experimento principal (s)
Grupo de admin. de fármaco 1 (25 mg/Kg)	30,89±4,550	91,67±17,320
Grupo de admin. de fármaco 2 (50 mg/Kg)	32,33±4,983	118,70±23,240
Grupo de admin. de fármaco 3 (100 mg/Kg)	40,33±6,791	151,10±32,460
Grupo de admin. de fármaco 4 (200 mg/Kg)	23,22±4,858	101,30±24,750
Control 1 (Control)	27,83±5,974	277,30±19,290
Control 2 (Escopolamina)	29,67±4,265	30,63±6,803
Control 3 (Donepezilo)	32,67±5,593	187,80±23,850

Tal como se muestra en la Tabla 4 y en la figura 3, el tiempo de latencia del desplazamiento a la segunda cámara de los grupos de administración de fármaco 1-4, en el que se había administrado extracto de etanol al 70% de *Eclipta prostrata* que contenía eclalbasaponina preparado en el Ejemplo de preparación 1, se había ampliado notablemente en comparación con el del control 2, en el que se había administrado escopolamina. En detalle, el tiempo de latencia del grupo de administración de fármaco 2, en el que se administraron 50 mg/kg de extracto de etanol al 70% de *Eclipta prostrata*, se había extendido aproximadamente 3,8 veces en comparación con el del control 2, y el tiempo de latencia del grupo de administración de fármaco 3, en el que se administraron 100 mg/kg de extracto de etanol al 70% de *Eclipta prostrata*, se había ampliado aproximadamente 4,9 veces en comparación con el del control 2.

De acuerdo con lo anterior, se confirmó que el extracto de etanol al 70% de *Eclipta prostrata* que contenía eclalbasaponina preparado en el Ejemplo de preparación 1 resultaba eficaz para prevenir o tratar el deterioro cognitivo, tal como la demencia.

6) Ejemplo 4: prueba de evitación pasiva 4

El extracto de *Eclipta prostrata* extraído con etanol al 30% preparado en el Ejemplo de preparación 2 se disolvió en Tween-80 al 10% y se administró en los grupos de administración de fármaco 1-4, en cantidades de 25 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg y 200 mg/kg, respectivamente. Se llevó a cabo la prueba de evitación pasiva en los grupos de administración de fármaco 1-4 y en los controles 1-3 de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Los resultados de ensayo se muestran en la Tabla 5 y en la figura 4.

[Tabla 5]

Grupo	Aprendizaje de evitación pasiva (s)	Experimento principal (s)
Grupo de admin. de fármaco 1 (25 mg/Kg)	36,00±5,382	82,25±20,00
Grupo de admin. de fármaco 2 (50 mg/Kg)	36,67±6,249	140,60±20,10
Grupo de admin. de fármaco 3 (100 mg/Kg)	35,89±4,823	112,10±17,14
Grupo de admin. de fármaco 4 (200 mg/Kg)	34,00±5,323	97,50±12,96
Control 1 (Control)	21,33±2,333	265,80±21,08
Control 2 (Escopolamina)	38,78±6,300	55,14±13,94
Control 3 (Donepezilo)	36,00±6,640	194,80±30,01

5 Tal como se muestra en la Tabla 5 y en la figura 4, el tiempo de latencia del desplazamiento a la segunda cámara del grupo de administración de fármaco 2, en el que se había administrado extracto de etanol al 30% de *Eclipta prostrata* que contenía eclalbasaponina preparado en el Ejemplo de preparación 2, se había ampliado notablemente en comparación con el del control 2, en el que se había administrado escopolamina. En detalle, el tiempo de latencia del grupo de administración de fármaco 2, en el que se administraron 50 mg/kg de extracto de etanol al 30% de *Eclipta prostrata*, se había ampliado aproximadamente 2,5 veces en comparación con el del control 2.

10 De acuerdo con lo anterior, se confirmó que el extracto de etanol al 30% de *Eclipta prostrata* que contenía eclalbasaponina preparado en el Ejemplo de preparación 2 resultaba eficaz para prevenir o tratar el deterioro cognitivo, tal como la demencia.

7) Ejemplo 5: prueba de laberinto en Y

15 Se preparó un laberinto en Y para el experimento. El laberinto en Y presentaba 3 ramas y cada rama era de 42 cm de longitud, 3 cm de anchura y 12 cm de altura. El ángulo entre cada dos brazos era de 120 grados y los brazos estaban realizados en resina de polivinilo negro.

20 Los ratones preparados en 1) anteriormente se separaron en 7 grupos (8 a 10 ratones en cada grupo) que comprendía los grupos de administración de fármaco 1 a 4 y los controles 1 a 3.

25 La eclalbasaponina II preparada en el Ejemplo de preparación 3 (20 mg) se disolvió en 5 ml de Tween-80 al 10% (monooleato de polioxietilén-sorbitano; Sigma, EE.UU.) y se administró en los grupos de administración de fármaco 1-4 en una cantidad de 2,5, 5, 10 y 20 mg/kg, respectivamente. En paralelo, se administraron 5 mg/kg de donepezilo en el control 3 y se administraron 0,15 ml de Tween-80 al 10% en los controles 2 y 3, respectivamente.

30 Aproximadamente 30 minutos después, se administró por vía intraperitoneal 1 mg/kg de escopolamina disuelta en agua destilada, en los grupos de administración de fármaco 1-4 y en los controles 2-3 (Ebert U. et al., Eur. J. Clin. Invest. 28:944-949, 1998) y se administró por vía intraperitoneal solución salina al 0,9% en el control 1.

35 Tras 30 minutos, los ratones de los grupos de administración de fármaco 1-4 y los controles 1-3 se introdujeron cuidadosamente en cada rama del laberinto en Y, que se dividió en A, B y C, respectivamente, y se dejó que los ratones se moviesen libremente durante 8 minutos y después se registraron las ramas en las que habían entrado los ratones. Se registró una entrada en el caso de que hubiese entrado por completo el cuerpo entero (es decir, incluyendo la cola). También se registraron los casos en que el ratón entrase nuevamente en una rama en la que había entrado previamente.

40 Se anotó 1 punto al entrar el ratón secuencialmente en 3 ramas diferentes (alternancia real). El comportamiento de alternancia se define como entrar secuencialmente en cada una de las 3 ramas, y se convirtió en % mediante la Ecuación 1 (Sarter M. et al., Psychopharmacology 94:491-495, 1998).

[Ecuación 1]

Comportamiento de alternancia (%) (Alternancia real / Alternancia máxima) * 100

(Alternancia máxima: Entradas totales - 2)

45 El comportamiento de alternancia convertido mediante la Ecuación 1 se muestra en la Tabla 5 y en la figura 6.

[Tabla 6]

Grupo	Comportamiento de alternancia (%)
Grupo de admin. de fármaco 1 (2,5 mg/Kg)	53,89±2,690
Grupo de admin. de fármaco 2 (5 mg/Kg)	57,38±2,104
Grupo de admin. de fármaco 3 (10 mg/Kg)	62,50±2,283
Grupo de admin. de fármaco 4 (20mg/Kg)	58,00±3,586
Control 1 (Control)	75,89±2,653
Control 2 (Escopolamina)	50,20±1,988
Control 3 (Donepezilo)	64,33±1,667

5 Tal como se muestra en la Tabla 6 y en la figura 5, el comportamiento de alternancia del grupo de administración de fármaco 3, en el que se había administrado eclalbasaponina II preparada en el Ejemplo de preparación 3, se había incrementado en comparación con el del control 2, en el que sólo se había administrado escopolamina, y era similar al del control 3, en el que se había administrado donepezilo.

10 De acuerdo con lo anterior, se confirmó que la eclalbasaponina II preparada en el Ejemplo de preparación 3 resultaba eficaz para prevenir o tratar el deterioro cognitivo, tal como la demencia, y para mejorar la capacidad de concentración.

Además, no se observó ninguna muerte dentro de las 2 semanas posteriores a una única administración de 2 g/kg de eclalbasaponina, o extracto de *Eclipta prostrata* que la contiene.

15 Aplicabilidad industrial

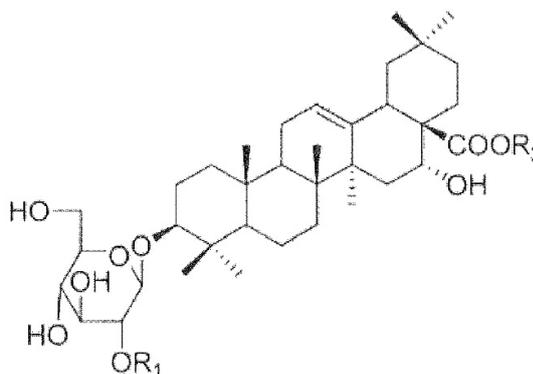
La composición farmacéutica de la presente exposición que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma o el extracto de *Eclipta prostrata* que la contiene como ingrediente activo puede prevenir, mejorar o tratar eficazmente el deterioro cognitivo o el deterioro de la concentración.

20

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para la utilización en la prevención o tratamiento del deterioro cognitivo o deterioro de la concentración, que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma, representada por la fórmula 1, a continuación, como un ingrediente activo:

[Fórmula 1]



en la fórmula 1,

R₁ es H, SO₃H o glucosa (Glc), y
R₂ es H o glucosa (Glc).

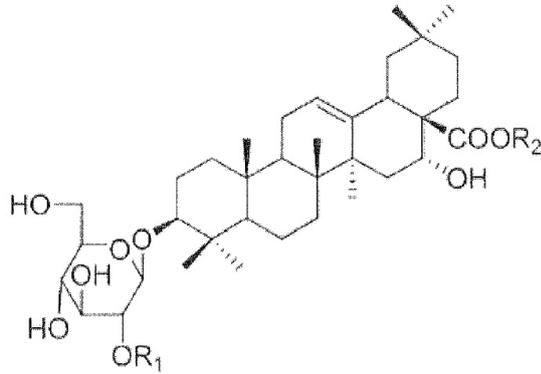
2. Composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 1, en la que la eclalbasaponina o derivado de la misma es un compuesto indicado en la Tabla 1, a continuación.

[Tabla 1]

Compuesto	R ₁	R ₂
Eclalbasaponina I	H	Glc
Eclalbasaponina II	H	H
Eclalbasaponina III	Glc	Glc
Eclalbasaponina IV	Glc	H
Eclalbasaponina V	SO ₃ H	H
Eclalbasaponina VI	SO ₃ H	Glc

3. Composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 2, en la que la eclalbasaponina o derivado de la misma es la eclalbasaponina II.
4. Composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 1, en la que la eclalbasaponina o derivado de la misma se obtiene a partir de extracto de *Eclipta prostrata*.
5. Composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 1, en la que el deterioro cognitivo es delirio, demencia o amnesia.
6. Composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 5, en la que la demencia es demencia de Alzheimer o demencia vascular.
7. Composición farmacéutica para la utilización en la prevención o tratamiento del deterioro cognitivo o deterioro de la concentración, que comprende extracto de *Eclipta prostrata* que contiene eclalbasaponina o derivado de la misma, representado por la fórmula 1, a continuación:

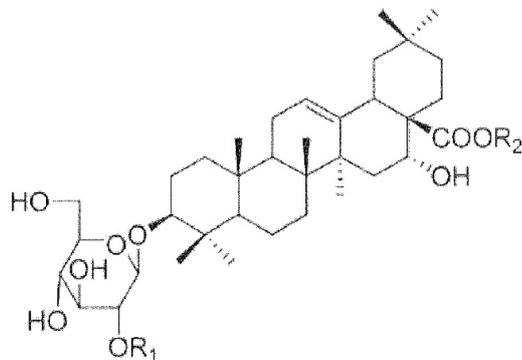
[Fórmula 1]



en la fórmula 1,

- 5 R₁ es H, SO₃H o glucosa (Glc), y
 R₂ es H o glucosa (Glc).
8. Composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 7, en la que el deterioro cognitivo es delirio, demencia o amnesia.
- 10 9. Composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 8, en la que la demencia es demencia de Alzheimer o demencia vascular.
- 15 10. Composición alimentaria para la utilización en la prevención o tratamiento del deterioro cognitivo o deterioro de la concentración, que comprende eclalbasaponina o derivado de la misma, representada por la fórmula 1, a continuación:

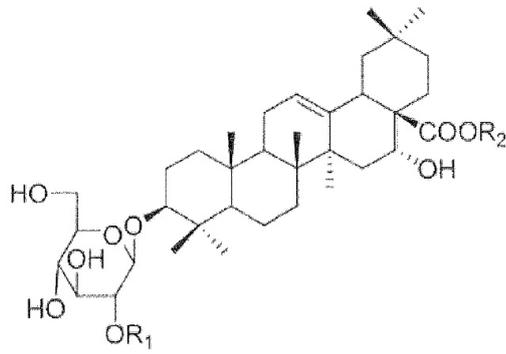
[Fórmula 1]



20 en la fórmula 1,

- R₁ es H, SO₃H o glucosa (Glc), y
 R₂ es H o glucosa (Glc).
- 25 11. Composición alimentaria para la utilización en la prevención o mejora del deterioro cognitivo o deterioro de la concentración, que comprende extracto de *Eclipta prostrata* que contiene eclalbasaponina o derivado de la misma, representado por la fórmula 1, a continuación:

[Fórmula 1]



en la fórmula 1,

5 R₁ es H, SO₃H o glucosa (Glc), y
 R₂ es H o glucosa (Glc).

10

15

20

25

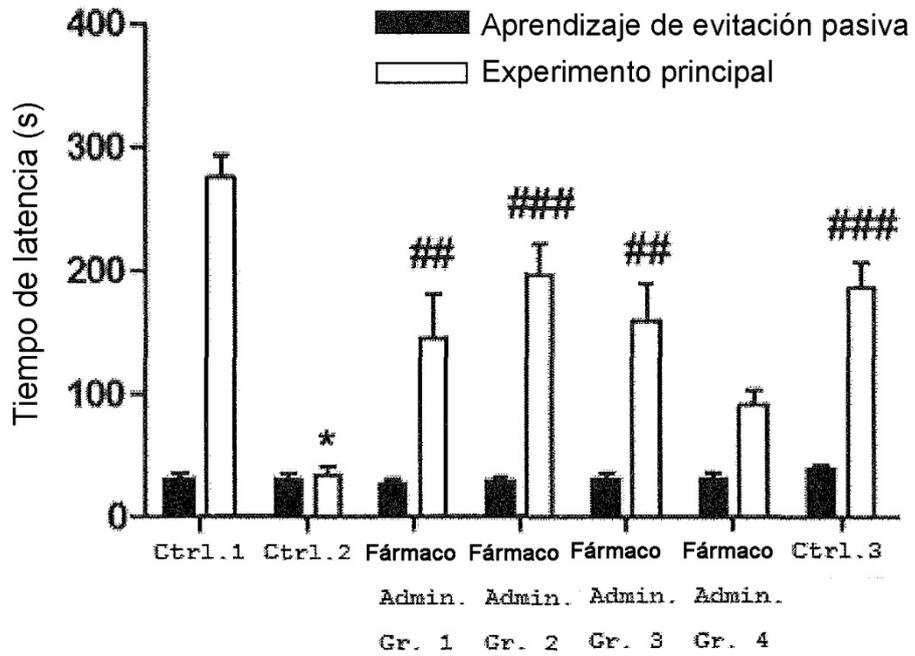
30

35

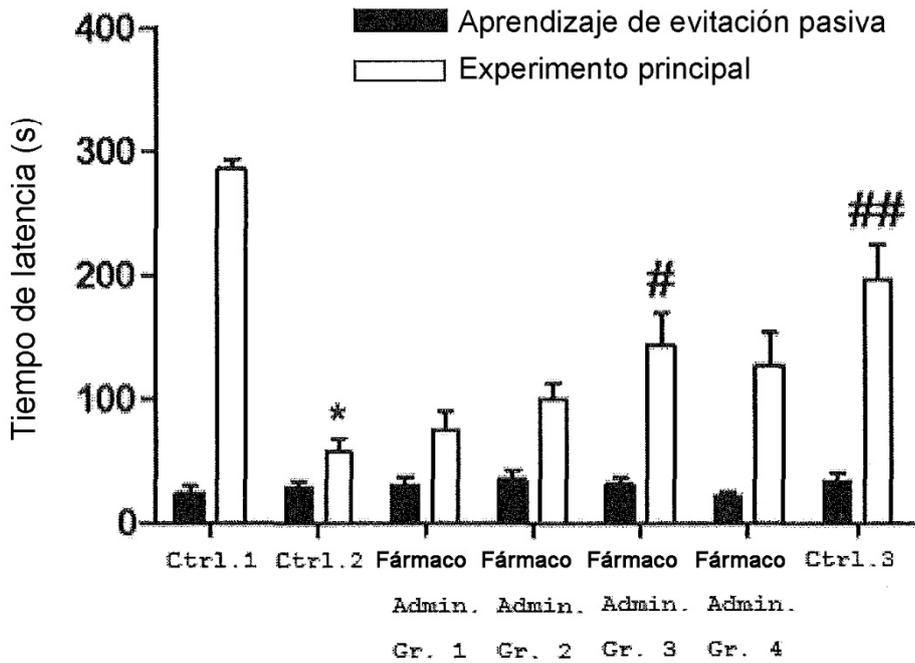
40

45

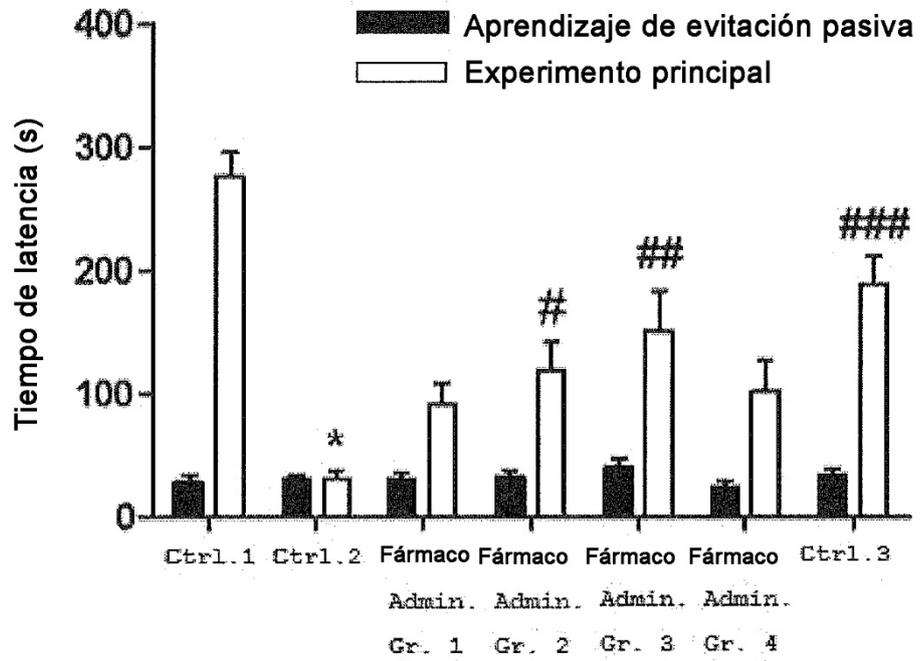
【FIG.1】



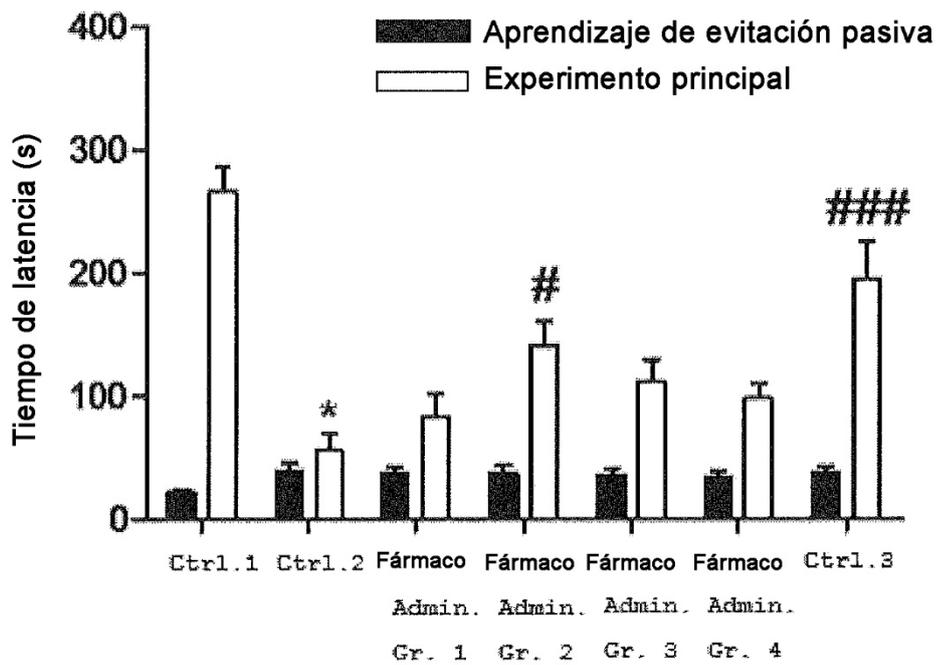
【FIG.2】



【FIG. 3】



【FIG. 4】



【FIG.5】

