

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 461**

51 Int. Cl.:

A61K 31/403 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.03.2010 PCT/IB2010/051133**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.09.2010 WO10106495**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2010 E 10711082 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 2408460**

54 Título: **Extracto de Sceletium y usos del mismo**

30 Prioridad:

20.03.2009 ZA 200902001

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

01.03.2019

73 Titular/es:

**HG&H PHARMACEUTICALS (PTY) LIMITED
(100.0%)**

**Moraine House The Braes, 193 Bryanston Drive
2191 Bryanston, ZA**

72 Inventor/es:

**GERICKE, NIGEL;
HARVEY, ALAN;
VILJOEN, ALVARO y
HOFMEYR, DEON**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 702 461 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

Extracto de *Scelletium* y usos del mismo

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición que incluye como principio activo un extracto de una planta del género *Scelletium* con mesembrenol y mesembrenona como los dos principales alcaloides presentes. La presente invención encuentra utilidad en la utilización de la composición como un inhibidor de la PDE4, preferentemente aplicado en formulaciones, para el tratamiento de afecciones de salud susceptibles de tratamiento por inhibidores de la PDE4, en la utilización de la composición como un inhibidor de la absorción de serotonina, preferentemente aplicado en formulaciones, para el tratamiento de afecciones de salud susceptibles de tratamiento por un inhibidor de la absorción de serotonina, y en la utilización de la composición como doble inhibidor de la absorción de serotonina e inhibidor de la PDE4, preferentemente aplicado en formulaciones, útiles para el tratamiento de afecciones susceptibles de tratamiento de inhibidores dobles de la PDE4/absorción de serotonina. La invención encuentra además utilidad en la inclusión de la composición en suplementos dietéticos destinados a mejorar la calidad de vida de individuos sanos.

Antecedentes de la invención

Se sabe que las plantas del género *Scelletium* contienen un contenido de alcaloides que incluyen alcaloides de indol, tales como mesembrenol, mesembranol, mesembrina y mesembrenona, cuyas fórmulas químicas se describen en la patente de EE.UU. N.º 6.288.104. Se sabe que las plantas del género *Scelletium* varían ampliamente en términos del contenido total de alcaloides, así como la química y las concentraciones relativas de los alcaloides individuales de *Scelletium* (Gericke, N. y A.M. Viljoen. *Scelletium* - a review update. Journal of Ethnopharmacology 119 (2008) 653-663). Se ha informado que la mesembrina es el principal principio activo en *Mesembryanthemum tortuosum*, (van Wyk, B.-E., B. van Oudtshoorn y N. Gericke 2009. Medicinal Plants of South Africa, 2ª Edición, Briza, Pretoria). (*Mesembryanthemum tortuosum* es un sinónimo botánico para *Scelletium tortuosum*). En la Patente de EE.UU. N.º 6.288.104 se informa que la mesembrina es prácticamente el único alcaloide presente en las hojas de la especie *Scelletium tortuosum*. La patente de EE.UU. N.º 6.288.104 describe la mesembrina, el mesembrenol y la mesembrenona por su potente actividad inhibidora de la absorción de 5-HT y por su utilidad en el tratamiento de afecciones de salud mental como la depresión leve a moderada. Se ha informado previamente que el clorhidrato de mesembrina es un inhibidor débil de la PDE4 (Napoletano, M. y col. 2001. Mesembrine is an inhibitor of PDE4 that follows the structure-activity relationship of rolipram. Chemistry Preprint Archive, Volumen 2001, Problema 3, marzo de 2001, páginas 303-308). El documento WO97/46234 desvela la utilización de mesembrina y compuestos relacionados como inhibidores de la absorción de serotonina.

En general, se cree que las plantas del género *Scelletium*, y sus extractos, deben contener preferentemente altas concentraciones de mesembrina para contribuir sustancialmente a la actividad biológica conocida de las mismas. Para extractos bioactivos de plantas destinados al consumo humano o animal, es deseable tener un perfil fitoquímico reproducible y estable para el material vegetal y para cualquier extracto o composición farmacéutica producida a partir de ese material vegetal. Sin embargo, se ha informado que la mesembrina es inestable en una variedad de condiciones que pueden ocurrir durante la recolección, el secado y la extracción de la materia prima, así como durante el almacenamiento y la formulación del extracto. La mesembrina ha demostrado ser inestable en condiciones de fermentación, exposición a la luz, exposición al calor y en un medio acuoso (Patnala, S. y Kanfer, I. Investigations of the phytochemical content of *Scelletium tortuosum* following the preparation of "Kougoed" by fermentation of plant material. J Ethnopharmacol. 2009 Jan 12;121(1):86-91).

El solicitante ha encontrado que es capaz de producir una nueva composición que puede formularse como una composición farmacéutica o un suplemento dietético, que incluye como principio activo un extracto de una planta de la familia *Mesembryanthemaceae* con mesembrenol y mesembrenona como los dos principales alcaloides presentes y con cantidades bajas o traza de mesembrina y una cantidad mínima seleccionada de mesembranol. Los problemas asociados con la estabilidad se alivian y, sorprendentemente, a pesar del bajo contenido de mesembrina, las composiciones de acuerdo con la invención, exhiben potentes propiedades de inhibición de PDE-4 y retienen potentes propiedades de inhibición de la absorción de serotonina.

Divulgación de la invención

Por consiguiente, la invención proporciona una composición que comprende como principio activo un extracto de una planta o plantas del género *Scelletium*, incluyendo el extracto los alcaloides mesembrenol, mesembrenona y mesembrina, y que tiene un contenido total de alcaloides, y en la que el contenido combinado de mesembrenol y mesembrenona es al menos el 50 % (p/p) del contenido total de alcaloides del extracto; el contenido de mesembranol no es inferior al 1 % del contenido total de alcaloides del extracto; y el contenido de mesembrina es inferior al 5 % (p/p) del contenido total de alcaloides del extracto.

Preferentemente, el contenido total de alcaloides del extracto incluye un contenido combinado de mesembrenol y mesembrenona mayor que el 60 % (p/p), preferentemente mayor que el 70 % (p/p), y más preferentemente mayor que el 80 % del mismo.

El contenido total de alcaloides del extracto incluye un contenido de mesembrina de menos del 5 % (p/p) y aún más preferentemente solo cantidades traza de mesembrina.

La planta es una planta del género *Sceletium*, más preferentemente una planta de la especie *Sceletium tortuosum* (L.) N.E.Br.

- 5 La composición de la invención puede comprender además un extracto acuoso o alcohólico de la planta que puede estar en forma líquida o seca o un extracto de dióxido de carbono supercrítico.

La composición incluye el alcaloide mesembranol, el contenido total de alcaloides de la composición incluye no menos del 1 % (p/p) de mesembranol, preferentemente no menos del 5 % (p/p), y lo más preferentemente no menos del 7 % (p/p) de mesembranol.

- 10 Por lo tanto, la invención se extiende a composiciones, tales como composiciones farmacéuticas o composiciones utilizadas como suplementos dietéticos, cuyo contenido total de alcaloides incluye al menos el 80 % (p/p) de contenido combinado de mesembranol y mesembrenona, menos del 5 % (p/p) de mesembrina, y al menos el 7 % (p/p) de mesembranol.

- 15 Cada uno de los 4 alcaloides mencionados anteriormente puede utilizarse en forma libre o en forma de una sal de adición de ácido, por ejemplo, obtenida mediante la adición de un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, sal de ácido clorhídrico, preferentemente una forma de sal de adición farmacéuticamente aceptable.

- 20 El contenido total de alcaloides de la composición de la invención puede variarse por los expertos en la materia. Dependiendo del procedimiento de extracción y las concentraciones finales empleadas por los expertos en la materia, la presente invención se extiende a extractos en los que el contenido total de alcaloides de la composición de la invención puede estar entre el 0,01 % y el 100 % (en peso), preferentemente entre el 0,2 % y el 0,6 % (en peso) de los mismos, y más preferentemente entre el 0,2 % y el 5,0 % (en peso) y lo más preferentemente entre el 0,35 % y el 0,45 % (en peso). Los constituyentes restantes de la composición incluyen normalmente extractos de plantas, excipientes inactivos que incluyen, pero no se limitan a, lactosa monohidrato o maltodextrina, o agua o etanol o mezclas de los mismos.

- 25 La composición de la invención puede formularse en forma de una composición farmacéutica de acuerdo con un procedimiento conocido en la materia, por ejemplo, mediante la mezcla con uno o más vehículos o diluyentes, por ejemplo, un excipiente inactivo tal como lactosa monohidrato.

- 30 Preferentemente, la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. Cada dosis unitaria de la composición farmacéutica puede contener de 1,0 microgramo a 1000 microgramos, preferentemente de 4 microgramos a 200 microgramos de alcaloides totales con la composición de alcaloides como se definió anteriormente en el presente documento. La composición farmacéutica puede administrarse en una dosis unitaria de extracto que comprende, preferentemente, un contenido total de alcaloides de 6 a 100 microgramos por dosis.

- 35 La composición farmacéutica puede administrarse mediante cualquier vía convencional, en particular por vía oral, por ejemplo, en forma de tinturas acuoso-etanólicas, comprimidos, comprimidos con recubrimiento entérico, cápsulas, aerosoles orales, obleas solubles, gomas o preparaciones sublinguales; por vía nasal, por ejemplo, en forma de aerosoles nasales, por vía transdérmica o tópica, por ejemplo, en forma de lociones, cremas, ungüentos o parches cutáneos.

- 40 La composición de la invención puede incluirse o formularse como un suplemento dietético que puede tomar la forma de una bebida, por ejemplo, té, agua saborizada, zumos de fruta, refrescos, bebidas energizantes, obleas solubles o alimentos y barras de energía o naturales.

La invención encuentra utilidad en la fabricación de un medicamento

- 45 - para la prevención o el tratamiento de afecciones que responden a la prevención o el tratamiento con un inhibidor de la absorción de serotonina o un inhibidor de la PDE4, o
 - para la prevención o el tratamiento de afecciones que responden a la prevención o el tratamiento con una combinación de un inhibidor de la absorción de serotonina y un inhibidor de la PDE4.

- 50 Además de utilizar la composición(es) como se describió anteriormente en el presente documento en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades o afecciones susceptibles de ser tratadas con un inhibidor de la absorción de serotonina (que incluye, pero no se limita a, depresión leve a moderada, trastornos psicológicos y psiquiátricos en los que la ansiedad está presente, episodios depresivos mayores, es decir, episodio único y depresión recurrente con ansiedad asociada, dependencia del alcohol y las drogas, bulimia nerviosa y en el tratamiento de trastornos obsesivo-compulsivos), dichas composiciones pueden utilizarse en la fabricación de medicamentos que, a causa de su actividad inhibidora de la PDE4, también pueden utilizarse para tratar enfermedades o afecciones que pueden responder al tratamiento por un inhibidor de la PDE4, que incluyen, pero sin limitaciones, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoartritis, artritis reumatoide, rinitis alérgica,
 55 eccema y psoriasis, esclerosis múltiple, trastornos del aprendizaje y la memoria, colitis ulcerosa, enfermedad de

Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

La composición tiene actividad biológica, en particular como un modulador de la actividad de la enzima PDE 4, y puede utilizarse en el tratamiento o en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las siguientes afecciones:

5 Afecciones del tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo aspirina e inducida por AINE) e inducida por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hipersensibilidad de las vías aéreas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinófila; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del agricultor y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis criptogénica fibrosa, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia antineoplásica y la infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones por hongos; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva que incluye el tratamiento de tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica, incluyendo rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda que incluye el resfriado común y la infección por virus sincitial respiratorio, virus de la gripe, coronavirus (incluyendo SARS) o adenovirus; o esofagitis eosinófila;

20 Afecciones óseas y articulares: artritis asociadas con o que incluyen osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria a, por ejemplo, displasia congénita de cadera; espondilitis cervical y lumbar, y dolor lumbar y cervical; osteoporosis; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas que incluyen espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva y espondiloartropatía indiferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infecciones y trastornos óseos como la tuberculosis, incluida la enfermedad de Potts y el síndrome de Poncet; sinovitis aguda y crónica inducida por cristales, que incluye gota de urato, enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio y tendón relacionado con apatito de calcio, inflamación de la bolsa y sinovial; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo y enfermedad del tejido conectivo no diferenciado; miopatías inflamatorias incluidas dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis juvenil, incluidas artritis inflamatoria idiopática de cualquier distribución articular y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis que incluye arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica y vasculitis asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas y paraproteínas; dolor lumbar; fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells y fiebre de hibernia familiar, enfermedad de Kikuchi; artalgias inducidas por fármacos, tendonitis y miopatías;

35 Dolor y remodelación del tejido conectivo de trastornos musculoesqueléticos debidos a lesiones [por ejemplo, lesiones deportivas] o enfermedad: artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía cristalina), otra enfermedad articular (como la degeneración del disco intervertebral o la degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad de remodelación ósea (como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritis, esclerodermia, trastorno mixto del tejido conectivo, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (como la periodontitis);

45 Afecciones de la piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoide de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, Síndrome de Sweet, Síndrome de Weber Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosas como no infecciosas; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos que incluyen erupciones fijas de fármacos;

50 Afecciones oculares: blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y vernal; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; autoinmune; trastornos degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones que incluyen virus, hongos y bacterias;

55 Afecciones del tracto gastrointestinal: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluido el reflujo; gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis que incluye colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celiaca, síndrome del intestino irritable y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos a distancia del intestino (por ejemplo, migraña, rinitis o eccema);

Afecciones abdominales: hepatitis, incluyendo autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica;

Afecciones genitourinarias: nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis, incluida

la cistitis aguda y crónica (intersticial) y la úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; Enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (masculina y femenina);

Rechazo de aloinjerto: trastorno agudo y crónico, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o tras transfusión de sangre; o enfermedad crónica de injerto contra hospedador;

5 Afecciones del SNC: enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de la demencia, incluida la ECJ y la nvECJ; amilosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis cerebral y vasculitis; arteritis temporal; miastenia gravis; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico) que incluye dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor articular y óseo, dolor derivado de cáncer e invasión tumoral, síndromes de dolor neuropático que incluyen
10 neuropatías diabéticas, post-herpéticas y asociadas a HTV; neurosarcooidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes, trastornos de la cognición, aprendizaje y memoria, ansiedad, depresión, enfermedad de Parkinson.

15 Otros trastornos autoinmunes y alérgicos incluyen tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinófila, síndrome hiper-IgE, síndrome antifosfolípido; 12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; incluyendo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary y síndromes paraneoplásicos;

20 Afecciones cardiovasculares: aterosclerosis, que afecta la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, miocardiopatías inflamatorias y autoinmunes, que incluyen sarcoide miocárdico; lesiones de reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis y aortitis, incluso infecciosas (por ejemplo, sifilíticas); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas que incluyen flebitis y trombosis, incluida la trombosis venosa profunda y complicaciones de las venas varicosas;

25 Oncología: tratamiento de cánceres comunes, incluyendo tumores de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y cerebro y neoplasias que afectan la médula ósea (incluidas las leucemias) y los sistemas linfoproliferativos, como el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y las recidivas tumorales, y los síndromes paraneoplásicos; o,

Afecciones del tracto gastrointestinal: enfermedad celiaca, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis indeterminada, trastorno del intestino irritable, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos alejados del intestino, por ejemplo, migraña, rinitis y eccema.

30 Además, además de utilizar la composición(es) de la invención como se describió anteriormente en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones susceptibles de tratarse con un inhibidor de la absorción de serotonina o tratarse con un inhibidor de la PDE4 respectivamente, la composición(es) se puede utilizar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones susceptibles de tratarse con un inhibidor de doble efecto de la absorción de serotonina y la PDE4,
35 incluidas enfermedades o afecciones relacionadas con la inflamación crónica y en las que la ansiedad y/o la depresión son una característica asociada común, que incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esclerosis múltiple, leucemia, enfermedad de Parkinson, enfermedad del Alzheimer, trastornos en el aprendizaje y la memoria, síndrome del intestino irritable, artritis reumatoide, osteoartritis, eccema y psoriasis.

40 Para los usos anteriores, la dosis requerida variará, por supuesto, dependiendo del modo de administración, la condición particular a tratar y el efecto deseado. Una dosis unitaria indicada de la composición farmacéutica puede comprender, por ejemplo, un contenido total de alcaloides de 20 microgramos a 200 microgramos, preferentemente de 40 microgramos a 120 microgramos.

45 La composición puede, por ejemplo, administrarse de acuerdo con los siguientes regímenes en los que la cantidad de alcaloide total de la composición por dosis unitaria y los regímenes de administración se exponen a continuación:

Ansiedad	100 microgramos en cápsula por vía oral cada 12 horas
depresión leve a moderada	100 microgramos en cápsula por vía oral cada 12 horas
Depresión mayor	200 microgramos en forma de cápsula cada 12 horas
Aprendizaje y memoria en la enfermedad de Alzheimer	100 microgramos a 200 microgramos en forma de cápsula una vez al día

Además, el solicitante ha encontrado sorprendentemente que las dosis orales inesperadamente bajas de la composición mejoran el inicio del sueño y la calidad del sueño, cuando se toman antes de retirarse a la cama por la noche, y también tienen actividad para aliviar el estrés.

Por consiguiente, la composición de la invención encuentra utilidad en la fabricación de un medicamento o suplemento para el tratamiento de trastornos del sueño, para mejorar el inicio y la calidad del sueño en individuos sanos, y para el tratamiento, o manejo de apoyo, del estrés subjetivo en individuos sanos.

5 Para los usos anteriores, la dosis requerida variará, por supuesto, según el modo de administración y la afección particular a tratar y el efecto deseado. Una dosis unitaria indicada de la composición puede comprender, por ejemplo, de 2,0 microgramos a 20 microgramos, preferentemente de 6,0 microgramos a 12 microgramos de la composición.

10 La composición, que puede incluirse o formularse como un suplemento dietético, puede administrarse de la siguiente manera con referencia a la cantidad de alcaloide total por unidad de dosis y los regímenes de administración se exponen a continuación: Ejemplos de dosis totales de alcaloides de la composición incluida en un suplemento dietético son los siguientes:

Apoyos al sueño saludable	6,0 microgramos a 12 microgramos en forma de tintura por vía oral una vez por la noche antes de retirarse
Ayuda a mantener el equilibrio emocional durante el estrés emocional	6,0 a 12,0 microgramos en forma de tintura por vía oral cada 4 horas según sea necesario
Ayuda a mantener un estado de ánimo saludable	20 a 40 microgramos en forma de comprimido o cápsula de una a dos veces al día
Apoyos a la memoria saludable	20 a 40 microgramos en forma de comprimido o cápsula de una a dos veces al día

15 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, también se proporciona una composición, preferentemente una composición farmacéutica, por ejemplo, en forma de dosificación unitaria, como se describe anteriormente en el presente documento, para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en trastornos del sueño, depresión leve a moderada, trastornos psicológicos y psiquiátricos en los que la ansiedad está presente, episodios depresivos mayores, dependencia del alcohol y las drogas, bulimia nerviosa y trastornos obsesivo-compulsivos.

20 La invención también encuentra utilidad en un procedimiento para tratar a un paciente que padece una afección seleccionada del grupo que consiste en trastornos del sueño, depresión leve a moderada, trastornos psicológicos y psiquiátricos en los que la ansiedad está presente, episodios depresivos mayores, dependencia del alcohol y las drogas, bulimia nerviosa y trastornos obsesivo-compulsivos mediante la administración al paciente una composición, preferentemente una composición farmacéutica, por ejemplo, en forma de dosificación unitaria, como se describió anteriormente en el presente documento.

25 Un ejemplo no limitante adicional es la aplicación de la composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a las afecciones del sistema nervioso central y periférico que responden a la neurogénesis estimulante o en aumento, ya que se sabe que la neuroregénesis mejora por un inhibidor de la absorción de 5-HT o por un inhibidor de la PDE4.

30 Las afecciones que pueden tratarse beneficiosamente mediante el aumento o estimulación de la neurogénesis son conocidas en la materia (véase, por ejemplo, las publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. n.º 20020106731, 2005/0009742 y 2005/0009847, 20050032702, 2005/0031538, 2005/0004046, 2004/0254152, 2004/0229291, y 2004/0185429, incorporadas en el presente documento por referencia en su totalidad).

35 Por consiguiente, la composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser útil en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por dolor, adicción y/o depresión mediante la reposición, sustitución y/o complementación directa de neuronas y/o células gliales y/o potenciación del crecimiento y/o supervivencia de las neuronas existentes, y/o disminución o inversión de la pérdida de dichas células en una afección neurodegenerativa.

40 La invención encuentra utilidad en un procedimiento para poner en contacto una neurona con la composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para aumentar la neurodiferenciación. El procedimiento puede utilizarse para estimular la proliferación de una neurona y, por lo tanto, la neurogénesis, a través de uno o más agentes utilizados con la composición de la invención en combinación, o para mantener, estabilizar, estimular o aumentar la neurodiferenciación en una célula o tejido mediante la utilización de la composición de la invención.

45 La invención también encuentra utilidad en un procedimiento que comprende poner en contacto la célula o tejido con la composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas realizaciones, la célula o tejido está en un sujeto animal o un paciente humano como se describe en el presente documento. Los ejemplos no limitantes incluyen un paciente humano tratado con quimioterapia y/o radiación, u otra terapia o afección

que sea perjudicial para la función cognitiva; o un paciente humano diagnosticado con epilepsia, una afección asociada con la epilepsia o convulsiones asociadas con la epilepsia.

La administración de la composición de la invención puede ser anterior, posterior o simultánea a otra afección o terapia.

5 Usos de la composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en neurogénesis

10 La invención encuentra utilidad en un procedimiento para modular la neurogénesis al poner en contacto una o más neuronas con la composición de la invención. La cantidad de la composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede seleccionarse para que sea eficaz para producir una mejora en un sujeto tratado, o para permitir la detección de neurogénesis *in vitro*. En algunas realizaciones, la cantidad es una que también minimiza los efectos secundarios clínicos o las interacciones farmacológicas observadas con la administración a un sujeto.

15 Sin estar ligado a la teoría, y ofrecido para mejorar la comprensión de la divulgación, se cree que la inhibición de la fosfodiesterasa promueve la neurogénesis dirigiéndose a los sistemas de segundos mensajeros cadena abajo de los neurotransmisores y otras moléculas de señalización. El monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, de sus siglas en inglés) y el monofosfato de guanosina cíclico (cGMP, de sus siglas en inglés) son ejemplos de estos segundos mensajeros, y la inhibición de las PDE puede prolongar las señales de cAMP y cGMP y puede aumentar la señalización a través de rutas de transducción de señales neurogénicas.

Función cognitiva

20 Si se compara con un nivel reducido de función cognitiva, la invención encuentra utilidad para mejorar o aumentar la función cognitiva reducida o para mantener o estabilizar la función cognitiva en un sujeto o paciente. La composición de la invención puede administrarse a un sujeto o paciente para mejorar o aumentar un descenso o disminución de la función cognitiva debido a una terapia y/o afección que reduce la función cognitiva. El mantenimiento o la estabilización de la función cognitiva puede estar a un nivel, o aproximadamente, presente en un sujeto o paciente en ausencia de una terapia y/o afección que reduce la función cognitiva o como resultado de una terapia y/o afección que reduce la función cognitiva.

25 Estos procedimientos incluyen opcionalmente evaluar o medir la función cognitiva del sujeto o paciente antes, durante y/o después de la administración del tratamiento para detectar o determinar el efecto del mismo sobre la función cognitiva. Por lo tanto, un procedimiento puede comprender i) tratar a un sujeto o paciente que ha sido evaluado previamente para determinar su función cognitiva y ii) reevaluar la función cognitiva en el sujeto o paciente durante o después del curso del tratamiento. La evaluación puede medir la función cognitiva para la comparación con un control o valor estándar (o intervalo) en sujetos o pacientes en ausencia de la composición de la invención. Esto se puede utilizar para evaluar la eficacia de la composición de la invención para aliviar la reducción de la función cognitiva.

Trastornos del estado de ánimo

35 La invención también encuentra utilidad en un procedimiento para tratar un trastorno del estado de ánimo en un sujeto o paciente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un sujeto o paciente que está en tratamiento con una terapia y/o en una afección que resulta en un trastorno del estado de ánimo. Los ejemplos no limitantes de trastornos del estado de ánimo incluyen depresión, ansiedad, hipomanía, ataques de pánico, euforia excesiva, trastorno del estado de ánimo (o afectivo) estacional, esquizofrenia y otras psicosis, síndrome de lencefalia, síndromes de ansiedad, trastornos de ansiedad, fobias, estrés y síndromes relacionados, agresión, demencia no senil, depresión post-dolor y combinaciones de los mismos.

Identificación de sujetos y pacientes

45 La invención también encuentra utilidad en los procedimientos que comprenden la identificación de un individuo que padece una o más enfermedades, trastornos o afecciones, o un síntoma de la misma, y la administración al sujeto o paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La identificación de un sujeto o paciente con una o más enfermedades, trastornos o afecciones, o un síntoma de la misma, puede realizarla un experto en la materia utilizando cualquier medio apropiado conocido en el campo.

50 La administración posterior de la composición de la invención mediante la identificación o el diagnóstico de un sujeto o paciente que necesite uno o más efectos proporcionados por la composición de la invención

Los ejemplos no limitantes de un efecto incluyen la actividad neurogénica y/o la potenciación de la neurogénesis.

La identificación de un paciente que necesita modulación de neurogénesis puede comprender identificar a un paciente que tiene o estará expuesto a un factor o afección conocida que inhiba la neurogénesis, incluyendo, pero

- 5 sin limitación, estrés, envejecimiento, privación del sueño, cambios hormonales (por ejemplo, aquellos asociados con la pubertad, embarazo, o envejecimiento (por ejemplo, menopausia), falta de ejercicio, falta de estímulos ambientales (por ejemplo, aislamiento social), diabetes y drogas de abuso (por ejemplo, alcohol, especialmente uso crónico; opiáceos y opioides; psicoestimulantes). En algunos casos, el paciente ha sido identificado como no sensible al tratamiento con medicamentos primarios para la afección(es) a la que se dirige el tratamiento (por ejemplo, no sensible a los antidepresivos para el tratamiento de la depresión), y la composición de la invención se administra en un procedimiento para mejorar la capacidad de respuesta del paciente a un régimen de tratamiento coexistente o preexistente.
- 10 Como alternativa, el paciente que necesita modulación de neurogénesis sufre de síndrome premenstrual, depresión posparto o fatiga y/o depresión relacionada con el embarazo, y el tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de la invención. Sin estar limitado por ninguna teoría en particular, y ofrecido para mejorar la comprensión de la invención, se cree que los niveles de hormonas esteroides, como el estrógeno, aumentan durante el ciclo menstrual durante y después del embarazo, y que dichas hormonas pueden ejercer un efecto modulador en la neurogénesis.
- 15 Alternativamente, el paciente es un usuario de una droga recreativa que incluye, pero no se limita a alcohol, anfetaminas, PCP, cocaína y opiáceos. Sin estar limitado por ninguna teoría en particular, y ofrecido para mejorar la comprensión de la invención, se cree que algunas drogas de abuso tienen un efecto modulador en la neurogénesis, que se asocia con la depresión, la ansiedad y otros trastornos del estado de ánimo, así como con los déficits en la cognición, el aprendizaje y la memoria. Además, los trastornos del estado de ánimo son causantes y/o factores de riesgo para el abuso de sustancias y, el abuso de sustancias (como automedicación) es un síntoma común de comportamiento de los trastornos del estado de ánimo. Por lo tanto, el abuso de sustancias y los trastornos del estado de ánimo pueden reforzarse mutuamente, haciendo que los pacientes que padecen ambas afecciones no respondan al tratamiento. Por lo tanto, la composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede utilizarse para tratar pacientes que sufren de abuso de sustancias y/o trastornos del estado de ánimo.
- 20
- 25 Como alternativa, el paciente está en un régimen de tratamiento coexistente y/o preexistente que implica la administración de uno o más medicamentos recetados que tienen un efecto modulador en la neurogénesis. Por ejemplo, el paciente sufre de dolor crónico y se le prescribe uno o más opiáceos/medicamentos opiáceos; y/o sufre de ADD, ADHD, o un trastorno relacionado, y se prescribe un psicoestimulante, como ritalin, dexedrine, adderall, o un medicamento similar que inhibe la neurogénesis. Sin estar limitado por ninguna teoría en particular, y ofrecido para mejorar la comprensión de la invención, se cree que dichos medicamentos pueden ejercer un efecto modulador en la neurogénesis, lo que lleva a la depresión, la ansiedad y otros trastornos del estado de ánimo, así como con los déficits en la cognición, el aprendizaje y la memoria. Por lo tanto, por ejemplo, la composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede administrarse a un paciente al que se le ha recetado actualmente o recientemente un medicamento que ejerce un efecto modulador en la neurogénesis, para tratar la
- 30 depresión, la ansiedad y/u otros trastornos del estado de ánimo, y/o para mejorar la cognición.
- 35 Como alternativa, el paciente sufre de síndrome de fatiga crónica; un trastorno del sueño; falta de ejercicio (por ejemplo, pacientes ancianos, enfermos o discapacitados físicos); y/o falta de estímulos ambientales (por ejemplo, aislamiento social); y el tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 40 Como alternativa, el paciente es un individuo que tiene, o es probable que desarrolle, un trastorno relacionado con la degeneración neural, el daño neural y/o la desmielinización neural.
- Como alternativa, un sujeto o paciente incluye seres humanos y animales en ensayos para el comportamiento vinculado a la neurogénesis. Los ensayos humanos y animales ejemplares son conocidos por los expertos en el campo.
- 45 Además, la identificación de un paciente que necesita una modulación de la neurogénesis comprende seleccionar una población o subpoblación de pacientes, o un paciente individual, que sea más susceptible al tratamiento y/o menos susceptible a los efectos secundarios que otros pacientes que tienen la misma enfermedad o afección. O, la identificación de un paciente susceptible de tratamiento con la composición de la invención comprende identificar un paciente que ha estado expuesto a un factor conocido por aumentar la neurogénesis, incluyendo, pero sin limitación,
- 50 ejercicio, hormonas u otros factores endógenos y fármacos que se toman como parte de un régimen de tratamiento preexistente. O, se identifica una subpoblación de pacientes como más susceptible a la modulación de la neurogénesis con la composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma mediante la toma de una muestra de células o tejidos de posibles pacientes, el aislamiento y el cultivo de neuronas de la muestra, y la determinación del efecto del compuesto sobre el grado o la naturaleza de la neurogénesis de las
- 55 células, lo que permite la selección de pacientes para los cuales el agente terapéutico tiene un efecto sustancial en la neurogénesis. Ventajosamente, la selección de un paciente o población de pacientes que necesitan o son susceptibles de tratamiento con la composición de la invención de acuerdo con la invención permiten un tratamiento más eficaz de la enfermedad o afección diana para el tratamiento.
- Como alternativa, el paciente ha sufrido un traumatismo del SNC, como una lesión del SNC, una convulsión (por

ejemplo, tratamiento de convulsiones electroconvulsivas; convulsiones epilépticas), radiación, quimioterapia y/o apoplejía u otro daño isquémico. Sin estar limitado por ninguna teoría en particular, y ofrecido para mejorar la comprensión de la invención, se cree que algunos traumatismos/daños en el SNC conducen a una mayor proliferación de células madre neurales, pero que las neuronas resultantes forman conexiones aberrantes que pueden conducir a una función y/o enfermedades del SNC alteradas, como la epilepsia del lóbulo temporal. Se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un paciente que ha sufrido, o está en riesgo de sufrir, un traumatismo o daño del SNC para estimular la neurogénesis. Ventajosamente, la estimulación de la diferenciación de las células madre neurales con la composición de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más agentes neurogénicos, activa las rutas de señalización necesarias para que las células progenitoras migren e incorporen de manera eficaz en las redes neuronales existentes o para bloquear la proliferación inapropiada.

Opiáceos o analgésicos basados en opioides

Además, la invención encuentra utilidad en la aplicación de la composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para tratar a un sujeto o paciente para una afección debida a los efectos antineurogénicos de un opiáceo o analgésico basado en opioides. La administración de un opiáceo o analgésico basado en opioides, como un opiáceo como la morfina u otros agonistas de los receptores opioides, a un sujeto o paciente, da como resultado una disminución en, o inhibición de, la neurogénesis. La administración de la composición de la invención con un opiáceo o analgésico basado en opioides reduciría el efecto antineurogénico. Un ejemplo no limitante es la administración de dicha combinación con un agonista de los receptores opioides después de la cirugía (como para tratar el dolor postoperatorio).

Por consiguiente, la invención encuentra utilidad en un procedimiento para tratar el dolor postoperatorio en un sujeto o paciente mediante la combinación de la administración de un opiáceo o analgésico basado en opioides con la composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Como alternativa, la invención encuentra utilidad en un procedimiento para tratar o prevenir disminuciones en, o inhibición de, la neurogénesis en otros casos que implican la utilización de un agonista del receptor de opioides, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como se describe en el presente documento. Los ejemplos no limitantes incluyen casos que involucran a un agonista del receptor de opioides, que disminuye o inhibe la neurogénesis y la adicción a las drogas, la rehabilitación de las drogas y/o la prevención de la recaída en la adicción. El agonista del receptor opioide puede ser morfina, opio u otro opiáceo.

La invención también encuentra utilidad en un procedimiento para tratar una célula, tejido o sujeto que presenta una neurogénesis reducida o un aumento de la neurodegeneración. En algunos casos, la célula, el tejido o el sujeto está, o ha sido, sometido a, o puesto en contacto con, un agente que disminuye o inhibe la neurogénesis. Un ejemplo no limitante es un sujeto humano al que se le ha administrado morfina u otro agente que disminuye o inhibe la neurogénesis. Los ejemplos no limitantes de otros agentes incluyen opiáceos y agonistas de los receptores opioides, como los agonistas del subtipo de receptores mu, que inhiben o disminuyen la neurogénesis.

Por lo tanto, la composición de la invención puede utilizarse para tratar a los sujetos que tienen, o están diagnosticados con, depresión u otros síntomas de abstinencia de la morfina u otros agentes que disminuyen o inhiben la neurogénesis. Esto es distinto del tratamiento de sujetos que tienen, o están diagnosticados con, depresión independiente de un opiáceo, como la de naturaleza psiquiátrica, como se desvela en el presente documento. En realizaciones adicionales, el procedimiento puede utilizarse para tratar a un sujeto con una o más adicciones o dependencias químicas, como con morfina u otros opiáceos, en las que la adicción o dependencia se mejora o se alivia mediante un aumento en la neurogénesis.

La cantidad de la composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser tal que dé como resultado un alivio medible de una enfermedad o afección como las descritas en el presente documento. Como ejemplo no limitante, se puede utilizar una mejora en la puntuación de la escala de depresión de Hamilton (HAM-D) para la depresión para determinar (como cuantitativamente) o detectar (como cualitativamente) un nivel medible de mejora en la depresión de un sujeto.

Los ejemplos no limitantes de síntomas que pueden tratarse de acuerdo con la invención en el presente documento incluyen comportamiento anormal, movimiento anormal, hiperactividad, alucinaciones, delirios agudos, combatividad, hostilidad, negativismo, retirada, reclusión, defectos de memoria, defectos sensoriales, defectos cognitivos y tensión. Los ejemplos no limitantes de comportamiento anormal incluyen irritabilidad, control de impulsos deficiente, distracción y agresividad. Los resultados del tratamiento que implica la invención incluyen mejoras en la función o capacidad cognitiva en comparación con la ausencia de tratamiento.

Los ejemplos adicionales de enfermedades y afecciones tratables mediante la composición de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a, trastornos neurodegenerativos y enfermedad neural, como las demencias (por ejemplo, demencia senil, trastornos de la memoria/pérdida de memoria, demencias causadas por trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, la enfermedad o trastorno de Alzheimer, Parkinson, enfermedad de Huntington

(corea de Huntington), enfermedad de Lou Gehrig, esclerosis múltiple, enfermedad de Pick, síndrome de demencia por parkinsonismo), gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de la degeneración talámica, afasia hereditaria, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Shy-Drager y enfermedad de cuerpos de Lewy; afecciones vasculares (por ejemplo, infartos, hemorragia, trastornos cardíacos); mixtas vasculares y de Alzheimer; meningitis bacterial; enfermedad de Creutzfeld-Jacob; y enfermedad de Cushing.

La composición de la invención también puede utilizarse para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso relacionado con el daño neural, la degeneración celular, una afección psiquiátrica, un traumatismo celular (nerológico) y/o un daño (por ejemplo, hematoma subdural o lesión cerebral traumática), sustancias químicas tóxicas (por ejemplo, metales pesados, alcohol, algunos medicamentos), hipoxia del SNC u otras afecciones relacionadas neurológicamente. En la práctica, los procedimientos desvelados pueden aplicarse a un sujeto o paciente afectado con, o diagnosticado con, uno o más trastornos del sistema nervioso central o periférico en cualquier combinación. El diagnóstico puede ser realizado por una persona experta en los campos aplicables utilizando procedimientos conocidos y rutinarios que identifican y/o distinguen estos trastornos del sistema nervioso de otras afecciones.

Los ejemplos no limitantes de trastornos del sistema nervioso relacionados con la degeneración celular incluyen trastornos neurodegenerativos, trastornos de células madre neurales, trastornos de células progenitoras neurales, enfermedades degenerativas de la retina y trastornos isquémicos. En algunas realizaciones, un trastorno isquémico comprende una insuficiencia, o falta, de oxígeno o angiogénesis, y el ejemplo no limitante incluye isquemia espinal, accidente cerebrovascular isquémico, infarto cerebral, demencia por infarto múltiple. Si bien estas condiciones pueden estar presentes individualmente en un sujeto o paciente, los procedimientos desvelados también proporcionan el tratamiento de un sujeto o paciente afectado con, o diagnosticado con, más de una de estas afecciones en cualquier combinación.

Los ejemplos no limitantes de trastornos del sistema nervioso relacionados con una afección psiquiátrica incluyen trastornos neuropsiquiátricos y trastornos afectivos. Tal como se utiliza en el presente documento, un trastorno afectivo se refiere a un trastorno del estado de ánimo como, pero no se limita a, depresión, trastorno de estrés posttraumático (TEPT), hipomanía, ataques de pánico, euforia excesiva, depresión bipolar, trastorno bipolar (depresión maníaca) y trastorno del estado de ánimo (o afectivo) estacional. Otras realizaciones no limitantes incluyen la esquizofrenia y otras psicosis, síndrome de lisencefalia, síndromes de ansiedad, trastornos de ansiedad, fobias, estrés y síndromes relacionados (por ejemplo, trastorno de pánico, fobias, trastornos de adaptación, migrañas), trastornos de la función cognitiva, agresión, abuso de drogas y alcohol, adicción a drogas, y daño neurológico inducido por drogas, síndromes de comportamiento obsesivo compulsivo, trastorno límite de la personalidad, demencia no senil, depresión post-dolor, depresión posparto y parálisis cerebral.

Los ejemplos de trastornos del sistema nervioso relacionados con traumas y/o daños celulares o tisulares incluyen, pero no se limitan a, traumas y daños neurológicos, cirugía relacionada con traumas y/o daños, daño y traumatismo de la retina, daño relacionado con la epilepsia, daño de la médula, daño de la médula espinal, daño cerebral, cirugía cerebral, daño cerebral relacionado con el trauma, traumatismo relacionado con daño de la médula espinal, daño cerebral relacionado con el tratamiento del cáncer, daño de la médula espinal relacionada con el tratamiento del cáncer, daño cerebral relacionado con una infección, daño cerebral relacionado con una inflamación, daño de la médula espinal relacionado con una infección, daño de la médula espinal relacionado con una inflamación, daño cerebral relacionado con una toxina ambiental y daño de la médula espinal relacionado con una toxina ambiental.

Los ejemplos no limitantes de trastornos del sistema nervioso relacionados con otras afecciones relacionadas neurológicamente incluyen trastornos del aprendizaje, trastornos de la memoria, deterioro de la memoria asociado a la edad (DMAE) o pérdida de memoria relacionada con la edad, autismo, trastornos de déficit de atención o aprendizaje (ADD, de sus siglas en inglés, o trastorno de hiperactividad con déficit de atención, ADHD, de sus siglas en inglés), narcolepsia, trastornos del sueño y falta de sueño (por ejemplo, insomnio, síndrome de fatiga crónica), trastornos de cognitivos, epilepsia, daños relacionados con la epilepsia y epilepsia del lóbulo temporal.

Otros ejemplos no limitantes de enfermedades y afecciones tratables por una composición de la invención incluyen, pero no se limitan a, cambios hormonales (por ejemplo, depresión y otros trastornos del estado de ánimo asociados con la pubertad, embarazo, o envejecimiento (por ejemplo, menopausia)); y falta de ejercicio (por ejemplo, depresión u otros trastornos mentales en pacientes ancianos, paralizados o con discapacidades físicas); infecciones (por ejemplo, VIH); anomalías genéticas (síndrome de Down); anomalías metabólicas (por ejemplo, deficiencia de vitamina B12 o folato); hidrocefalia; pérdida de memoria separada de la demencia, incluyendo deterioro cognitivo leve (DCL), deterioro cognitivo relacionado con la edad y pérdida de memoria resultante de la utilización de anestésicos generales, quimioterapia, tratamiento de radiación, trauma postquirúrgico o intervención terapéutica; y enfermedades del sistema nervioso periférico (SNP), incluyendo, pero sin limitación, neuropatías con SNP (por ejemplo, neuropatías vasculares, neuropatías diabéticas, neuropatías amiloides y similares), neuralgias, neoplasias, enfermedades relacionadas con la mielina, etc.

Las ventajas de un mecanismo de acción doble de la inhibición de la PDE4 y de la absorción de 5-HT incluyen la posibilidad de utilizar una dosis más baja para lograr el mismo objeto terapéutico en condiciones que responden tanto a un inhibidor de la absorción de 5-HT, como a un inhibidor de la PDE4, tales como condiciones que modulan

la neurogénesis. Se puede esperar que la utilización de dosis más bajas de la composición de doble efecto de la invención tenga un perfil de efectos secundarios reducido en comparación con los productos farmacéuticos o medicamentos de acción simple, tal como una reducción en la pérdida de libido que se encuentra comúnmente en inhibidores de la absorción de 5-HT; y una reducción de las náuseas y vómitos encontrados con los inhibidores de la PDE4. La doble acción del producto farmacéutico o del medicamento puede ser una ventaja al reducir el número de medicamentos que deben tomarse cuando existe una comorbilidad relevante. Por ejemplo, artritis junto con depresión, Alzheimer junto con depresión.

Para los usos anteriores, la dosis requerida del alcaloide total de la composición variará, por supuesto, dependiendo del modo de administración, la condición particular a tratar y el efecto deseado. Una dosis diaria indicada del alcaloide total de la composición en el mamífero más grande, por ejemplo, seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 5 microgramos a 5 miligramos, preferentemente de 20 microgramos a 200 microgramos. La composición de la invención puede administrarse convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma de liberación lenta. Las formas de dosificación unitaria adecuadas comprenden de aproximadamente 5 microgramos a 500 microgramos, preferentemente de 20 microgramos a 100 microgramos de la composición de la invención.

La composición de la invención puede administrarse en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, como se indicó anteriormente. Dichas sales pueden prepararse de manera convencional y exhiben el mismo orden de actividad que la composición de la invención en forma libre.

La composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede formularse en forma de una composición farmacéutica de acuerdo con un procedimiento conocido en la materia, por ejemplo, mediante la mezcla con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede administrarse por cualquier vía convencional, en particular enteralmente, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de una tintura acuosa-etanólica, un comprimido, cápsula, cápsula blanda, aerosol oral, goma, obleas o una preparación sublingual, por vía nasal, por ejemplo, en forma de una aerosol o inhalador nasal, o por vía transdermal, por ejemplo, en forma de un parche cutáneo.

La invención también encuentra utilidad en

- un procedimiento para tratar un estado de enfermedad sensible a la PDE4 en un mamífero que padece o está en riesgo de dicho estado de enfermedad, por ejemplo, como se indicó anteriormente, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición, preferentemente una composición farmacéutica, como se describió anteriormente en el presente documento; o
- un procedimiento para prevenir o tratar afecciones que responden a la prevención o tratamiento con un inhibidor de la absorción de serotonina, por ejemplo, como se desveló anteriormente, en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición, preferentemente una composición farmacéutica, como se describió anteriormente en el presente documento; o
- un procedimiento para prevenir o tratar afecciones que responden a la prevención o tratamiento con un inhibidor de la absorción de serotonina y un inhibidor de la PDE4, por ejemplo, como se indicó anteriormente, en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición, preferentemente una composición farmacéutica, como se describió anteriormente en el presente documento.

La invención también se extiende a una composición, por ejemplo, una composición farmacéutica como se describió anteriormente en el presente documento, para su uso en cualquiera de los procedimientos como se definió anteriormente.

Descripción específica de la invención

La invención se describe ahora de acuerdo con los siguientes ejemplos no limitantes y con referencia a los dibujos esquemáticos que se acompañan, en los cuales las figuras representan lo siguiente:

- Figura 1:* Cromatograma de CG/EM de una composición alta combinada de mesembrenol y mesembrenona de acuerdo con la invención que muestra los cuatro picos de alcaloides clave, anotados con los espectros de EM y la ilustración de la estructura química para cada pico.
- Figura 2:* Cromatograma de CG/EM y tiempos de retención para los picos clave de 4 alcaloides principales en la materia prima seleccionada para la composición de la invención.
- Figura 3:* Curvas de concentración-respuesta para la inhibición de la absorción de 5-HT (curva superior) y la inhibición de la PDE4 (curva inferior) del lote 8587 de la composición de la invención.

Producción de materia prima vegetal

Primero se debe seleccionar el material de propagación vegetal que tenga el perfil típico de alcaloide que se muestra en la Figura 2. Esto se logra mediante el análisis de los perfiles de alcaloides individuales de plantas individuales de *Sceletium* utilizando el procedimiento de extracción y análisis CG/EM de alcaloides de material vegetal de especies de *Sceletium* que se describe a continuación. Las plantas identificadas y seleccionadas por tener el perfil alcaloide total típico de mesembrenol mesembrenona de alta combinación y mesembrina muy baja o incluso traza se representan en la Figura 2 y pueden mantenerse como material de propagación, y también como stock de semillas. La Tabla 1 a continuación es un ejemplo de los perfiles de alcaloides de 8 plantas individuales, que ilustran que las plantas representadas por las muestras TH9 y TH16 se seleccionarán para la propagación ya que cumplen con los requisitos preferidos (mesembrenol y mesembrenona combinados altos, mesembranol mínimo y mesembrina baja).

Tabla 1: Ejemplos de integración relativa del área de picos de CG/EM para cuatro alcaloides de mesembrina, expresados como %, para ocho plantas de *Sceletium* individuales en producción comercial que demuestran la amplia gama de perfiles de alcaloides de mesembrina que se pueden encontrar después de una selección dirigida entre selecciones de plantas de *Sceletium* de polinización cruzada bajo propagación hortícola.

Muestra vegetal Número	% de Mesembrenol + Mesembranol % de Mesembrenona		% de Mesembrina
TH2	19,8	76,6	3,6
TH7	95,9	0,8	3,2
TH9	93,9	6,2	Traza
TH16	96,1	3,0	0,8
TH23	76,4	6,4	17,2
TH29	16,1	80,3	3,6
DP01	24,4	20,6	55,0
DP02	37,6	15,0	47,5

Una vez seleccionadas para tener el perfil de alcaloide adecuado, los expertos en la materia pueden cultivar plantas a partir de semillas, o de manera clónica a partir de esquejes enraizados convencionales o utilizando la propagación convencional de cultivo de tejidos. El *Sceletium* crece mejor bajo condiciones hortícolas intensivas y bien administradas. La producción de biomasa más fiable se logra en condiciones de 20-60 % de sombra, con plantas cultivadas en bolsas individuales. El medio del suelo debe esterilizarse para cada estación de crecimiento, y las plantas estar correctamente espaciadas para permitir una aireación suficiente y prevenir enfermedades de las plantas. Las plantas que muestren cualquier signo de infección deben retirarse inmediatamente.

Tabla 2: Perfil alcaloide de ocho plantas individuales que contienen mesembrenol y mesembrenona combinadas altas en cultivo. La integración relativa de las áreas de picos de CG/EM para cuatro alcaloides de mesembrina se expresa como un %.

Muestra vegetal Número	% de Mesembrenol + Mesembrenona	% de Mesembranol	% de Mesembrina
1.	84,8	12,9	2,29
TH16	96,1	3,0	0,8
7.	87,7	8,4	3,9
9.	89,7	6,3	4,0
11.	92,1	5,3	2,6

(continuación)

Muestra vegetal Número	% de Mesembrenol + Mesembrenona	% de Mesembranol	% de Mesembrina
15.	95,5	3,0	1,5
16.	94,6	2,9	2,5
17.	87,5	7,2	5,2
18.	87,0	8,2	4,8

Los regímenes de riego se ajustan caso por caso para lograr la producción máxima de biomasa con la prevención de enfermedades de las plantas. Los nutrientes se aplican mediante fertirrigación convencional y el suministro de agua a las plantas debe filtrarse y tratarse con luz ultravioleta para minimizar la exposición de las plantas a patógenos a través de la fuente de agua. *Sceletium* crece mejor bajo condiciones de sombra en bolsas individuales para que las prácticas culturales puedan controlarse más cuidadosamente.

Cosecha y secado

Las plantas se cosechan normalmente de octubre a diciembre. El riego se reduce para permitir un menor contenido de humedad en la planta para facilitar el secado. La recolección se realiza a mano por trabajadores que usan guantes protectores adecuados. Solo se cosechan las partes aéreas de la planta sin flores o cápsulas de semillas. La biomasa fresca se lava primero en agua limpia y se deja secar al aire. Se aplasta con rodillos y se coloca en bandejas forradas de malla poco profundas que se apilan y se colocan en una instalación de secado por aire comercial convencional diseñada para secar fruta. El material se seca a 55 °C durante 48 horas con una humedad relativa del 30 %, hasta un contenido final de humedad inferior al 10 %.

Extracción

El material vegetal seco sobre el suelo se muele utilizando una fresadora industrial convencional, por ejemplo un molino de martillos, con el tamaño de malla ajustado para lograr un tamaño de partícula preferentemente mayor que 85 micras y menor o igual a 3 mm.

El polvo molido se agrega a una solución acuosa o acuosa etanólica, más preferentemente que consiste en no menos del 70 % de etanol, en un recipiente de acero inoxidable de tamaño adecuado con un agitador eléctrico. La relación de materia prima a líquido de extracción está preferentemente entre 1:5 y 1:7 en peso. La temperatura se mantiene preferentemente entre 25 °C y 50 °C. La mezcla se agita lenta y continuamente durante 24 horas, luego se filtra a través de un filtro comercial adecuado con suficiente finura para excluir el material particulado. El filtrado se seca por pulverización utilizando un secador por pulverización convencional sobre excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, como la lactosa monohidrato. La cantidad de excipiente farmacéuticamente aceptable se ajusta por los expertos en la materia para asegurar un contenido final total de alcaloides del 0,4 %. La figura 1 muestra el cromatograma de CG-EM típico del extracto con tres picos de alcaloides prominentes para mesembrenol, mesembranona y mesembrenona y un pico más pequeño para mesembrina. El cromatograma de CG-EM se ha anotado para mostrar los espectros de EM y las estructuras químicas del mesembrenol, mesembranol, mesembrina y mesembrenona.

Utilizando materia prima del mesembrenol alto específico, la selección de *Sceletium* baja en mesembrina ya descrita en el presente documento, los expertos en la materia podrían producir el perfil del extracto utilizando otras tecnologías y procesos de extracción, incluyendo, pero sin limitación, el secado al vacío del filtrado, la extracción supercrítica con CO₂, tecnologías de extracción por membrana y extracción por microondas.

Procedimiento de análisis por CG/EM de alcaloides a partir de material vegetal de especies de *Sceletium*

El material vegetal seco sobre el suelo de las especies de plantas de la especie *Sceletium tortuosum* (L.)N.E.Br se muele hasta obtener un polvo fino utilizando una batidora Russell & Hobbs™ (modelo n.º 9715) y luego se tamiza con un tamiz de malla de 500 micras (Endcotts Filters LTD, London). Se pesa una masa de 5 g del polvo y se transfiere a un matraz cónico. Luego se añade un volumen de 60 ml de ácido sulfúrico 0,5 N (grado AR, Merck LTD) a la mezcla, que se agita manualmente para garantizar que el material vegetal pulverizado esté en suspensión y luego se deje reposar durante 15 minutos. La mezcla se filtra luego en un embudo de separación de 250 ml utilizando papel de filtro de 125 mm MN 615 (Macherey-Nagel, Alemania). Se añade un volumen de 30 ml de solución de amoníaco al 20 % (v/v) (grado AR, Merck LTD) al contenido del embudo de separación y se agita suavemente. El papel tornasol universal (pH-Fix, 0-14, Macherey-Nagel) se utiliza en este paso para garantizar que el pH del matraz sea superior a 7 (básico).

Los alcaloides se extraen de la mezcla básica (preparada anteriormente) utilizando diclorometano de grado AR (DCM) de Merck LTD. Se agrega un volumen de 35 ml de DCM al matraz que se agita suavemente. La mezcla se deja sedimentar y la capa inferior de DCM se filtra en matraces de fondo redondo utilizando papel de filtro de 125 mm MN 615. La extracción líquido-líquido se realiza dos veces y los dos filtrados de DCM se combinan y se concentran en un evaporador rotatorio (Büchi rotavapor R-200, Suiza) a 40 °C, hasta un volumen de aproximadamente 2 ml. El extracto concentrado se transfiere a viales de vidrio pesados de 8,0 ml y luego se coloca en un horno de vacío (Vismara srl scientific equipment-technical service, modelo Vo 65) a 40 °C y 0,2 bar. La masa del extracto de alcaloide seco se calcula y el porcentaje de rendimiento se determina utilizando la fórmula siguiente.

$$\% \text{ de Rendimiento} = \frac{\text{Masa del extracto de alcaloide}}{\text{Masa del polvo (5 g)}} \times 100$$

Los extractos de alcaloides secos se resuspenden en metanol a una concentración de 10 mg/ml. Se transfieren aproximadamente 20 microlitros de cada muestra a viales de Agilent. Estas muestras se analizan utilizando un sistema de CG/EM (Agilent 6890N GC). La inyección sin división (2 µl) se lleva a cabo con un autoinyector a 12,54 psi y una temperatura de entrada de 255 °C. El sistema de CG/EM está equipado con una columna de fenilmetil siloxano al 5 % HP-5MS (30 m x 250 µm i.d. x 0,25 µm de espesor de película); el programa de temperatura del horno comienza a 60 °C, subiendo a 255 °C a una velocidad de 20 °C/min y se mantiene durante 15 min. El helio se utiliza como gas portador a un caudal de 0,7 ml/min. Los espectros se obtienen en el impacto de electrones a 70 eV, escaneando de 35 a 550 m/z. El área de porcentaje de cada compuesto se calcula a partir del área de pico integrada en el detector FID. Las identificaciones de los compuestos se realizan mediante la comparación de sus espectros de masas y los índices de retención con estándares auténticos. En la Figura 2 se muestran un cromatograma típico de CG-EM y los tiempos de retención de los 4 alcaloides clave en la materia prima seleccionada para la composición de la invención.

Procedimiento para determinar el contenido total de alcaloides del extracto

Se pesa una masa de 5 g del extracto en polvo seco y se transfiere a un matraz cónico. Luego se añade un volumen de 60 ml de ácido sulfúrico 0,5 N (grado AR, Merck LTD) a la mezcla, que se agita manualmente para garantizar que el extracto esté en suspensión y luego se deje reposar durante 15 minutos. La mezcla se filtra luego en un embudo de separación de 250 ml utilizando papel de filtro de 125 mm MN 615 (Macherey-Nagel, Alemania). Se añade un volumen de 30 ml de solución de amoníaco al 20 % (v/v) (grado AR, Merck LTD) al contenido del embudo de separación y se agita suavemente. El papel tornasol universal (pH-Fix, 0-14, Macherey-Nagel) se utiliza en este paso para garantizar que el pH del matraz sea superior a 7 (básico).

Los alcaloides se extraen de la mezcla básica (preparada anteriormente) utilizando diclorometano de grado AR (DCM) de Merck LTD. Se agrega un volumen de 35 ml de DCM al matraz que se agita suavemente. La mezcla se deja sedimentar y la capa inferior de DCM se filtra en matraces de fondo redondo utilizando papel de filtro de 125 mm MN 615. La extracción líquido-líquido se realiza dos veces y los dos filtrados de DCM se combinan y se concentran en un evaporador rotatorio (Büchi rotavapor R-200, Suiza) a 40 °C, hasta un volumen de aproximadamente 2 ml. El extracto concentrado se transfiere a viales de vidrio pesados de 8,0 ml y luego se coloca en un horno de vacío (Vismara srl scientific equipment-technical service, modelo Vo 65) a 40 °C y 0,2 bar. La masa del extracto de alcaloide seco se calcula y el porcentaje de rendimiento se determina utilizando la fórmula siguiente.

$$\% \text{ de Rendimiento} = \frac{\text{Masa del extracto de alcaloide}}{\text{Masa del polvo (5 g)}} \times 100$$

ACTIVIDAD FARMACOLOGICA

Tabla 3: Análisis del lote número 8587, un extracto procedente de la selección preferente de plantas como anteriormente

% del contenido total de alcaloides del extracto (p/p)	% de Mesembrenol + Mesembrenona de alcaloides totales (p/p)	% de Mesembranol de alcaloides totales (p/p)	% de Mesembrina de alcaloides totales (p/p)
0,4	84,8	12,5	Traza

El solicitante ha encontrado que a pesar de que el extracto de la planta tiene una concentración de mesembrina muy baja (en otras palabras, un contenido de mesembrina de menos del 15 % del contenido total de alcaloides del extracto en peso y, de hecho, solo una traza de mesembrina en el lote 8587 del extracto de *Scelletium* probado), los estudios de unión in vitro en el lote número 8587 de la composición revelan una potente inhibición de la absorción de 5-HT dependiente de la concentración (véase la Tabla 4) junto con una inhibición de la PDE4 dependiente de la concentración (véase la Tabla 5). Los resultados de las tablas se presentan como una curva en la Figura 3.

Tabla 4: Estudios de unión [†] en el transportador de 5-HT para el lote número 8587 de la composición. El compuesto de control es imipramina.

Concentración de prueba del extracto 8587 (µg/ml)	% de unión específica de control
1	81,6
3	61,5
10	28,2
30	8,6
100	3,3
300	0,7

† Procedimientos generales

Ensayo	Origen	Compuesto referencia	de Referencia
Transportador de 5-HT (h)	recombinante (células CHO)	humano imipramina	Tatsumi y col. (1999) ^(A)

- 5 ^(A) TATSUMI, M., JANSEN, K., BLAKELY, R.D. y RICHELSON, E. (1999) Pharmacological profile of neuroleptics at human monoamine transporters. *Eur. J. Pharmacol.*, **368**:277-283.

Condiciones experimentales

Ensayo	Ligando	Conc.	No específico	Incubación	Procedimiento de detección
Transportador de 5-HT (h)	5-[³ H]imipramina	2 nM	imipramina (10 µM)	60 min./22 °C	Recuento por centelleo

10 Análisis y expresión de resultados

La unión del ligando específico a los receptores se define como la diferencia entre la unión total y la unión no específica determinada en presencia de un exceso de ligando no marcado.

- 15 Los resultados se expresan como un porcentaje de la unión específica de control ((unión específica medida/unión específica de control) x 100) obtenida en presencia del Extracto lote n.º 8587. Los valores de IC₅₀ (la concentración que causa una inhibición media máxima de la unión específica del control) y los coeficientes de Hill (nH) se determinaron mediante un análisis de regresión no lineal de las curvas de competencia generadas con los valores replicados medios utilizando el ajuste de la curva de la ecuación de Hill ($Y = D + [(A - D)/(1 + (C/C_{50})^{nH})]$), en la que Y = unión específica, D = unión específica mínima, A = unión específica máxima, C = concentración de compuesto, C₅₀ = IC₅₀, y nH = factor de pendiente).

- 20 Tabla 5: Inhibición de la PDE 4 para el lote número 8587 de la composición. El compuesto de control es rolipram.

Concentración de prueba del extracto 8587 (µg/ml)	% de actividad enzimática específica de control
1	100,7
3	77,7
10	43,8

(continuación)

Concentración de prueba del extracto 8587 (µg/ml)	% de actividad enzimática específica de control
30	17,2
100	4,8
300	0,6

‡ **Procedimiento general**

Ensayo	Origen	Compuesto de referencia	Referencia
PDE4B (h)	recombinante humano (células Sf9)	rolipram	Saldou ^(B) y col. (1998)

^(B) SALDOU, N. OBERNOLTE, R., HUBER, A., BADCKER, P.A., WILHELM, R., ALVAREZ, R., LI, B., XIA, L. CALLAN, O., SU, C., JARNAGIN, K. y SHELTON, E.R. (1998), Comparison of recombinant human PDE4 isoforms: interaction with substrate and inhibitors. *Cell Signal.*, 10:427-440.

5

Condiciones experimentales

Ensayo	Sustrato	Incubación	Producto de reacción	Procedimiento de detección
PDE4B (h)	cAMP (40 nM)	30 min./22 °C	AMPc residual	HTRF

Análisis y expresión de resultados

10 Los resultados se expresan como un porcentaje de la actividad específica de control ((actividad específica medida/actividad específica de control) x 100) obtenida en presencia del Extracto lote n.º 8587

Los valores de IC₅₀ (la concentración que causa una inhibición media máxima de la actividad específica del control) y los coeficientes de Hill (nH) se determinaron mediante un análisis de regresión no lineal de las curvas de inhibición generadas con los valores replicados medios utilizando el ajuste de la curva de la ecuación de Hill (Y = D + [(A - D)/(1 + (C/C₅₀)^{nH})]), en la que Y = actividad específica, D = actividad específica mínima, A = actividad específica máxima, C = concentración de compuesto, C₅₀ = IC₅₀, y nH = factor de pendiente).

15

Tabla 6: IC₅₀ y el coeficiente de Hill de las curvas de concentración-respuesta para el lote número 8587 de la composición.

Ensayo	IC ₅₀ (µg/ml)	Coefficiente de Hill
Transportador de 5-HT	4,3	1,1
PDE4 (no selectivo)	8,5	1,3

20 Las IC₅₀ para el transportador de 5-HTy para los ensayos de la PDE4 están muy juntas, lo que indica que a dosis fisiológicas de la composición que logran la inhibición de la absorción de 5-HT, es probable que la composición funcione como un doble inhibidor de la absorción de 5-HT y un inhibidor de la PDE4. El coeficiente de Hill es una medida de la pendiente de la curva de dosis-respuesta; cuando el coeficiente está en la región de 1,0, es probable que la unión en el sitio de unión sea competitiva.

25 Por lo tanto, a partir de los datos anteriores se puede ver que la composición de la invención tiene doble actividad inhibidora de la inhibición de la absorción de 5-HT y la PDE4.

Por consiguiente, los solicitantes han encontrado que una composición que incluye como principio activo un extracto de una planta de la familia *Mesembryanthemaceae* con mesembrenol y mesembrenona como los alcaloides principales presentes y si bien tiene cantidades bajas o traza de mesembrina y cantidades seleccionadas de mesembranol, muestra inhibición notable de la absorción de serotonina y de la PDE4. Esto es particularmente ventajoso porque la composición se presta a un uso más amplio para fines medicinales, incluso en formulaciones para tratar afecciones inflamatorias, y formulaciones para tratar afecciones con déficits en el aprendizaje y la memoria. Una ventaja adicional de la combinación anterior es la doble acción de la composición que la hace adecuada para tratar afecciones en las que las afecciones de un paciente responden a la inhibición de la PDE4, como las enfermedades inflamatorias crónicas en las que la ansiedad y la depresión son una característica común. Otro beneficio adicional es que una composición de mesembrina baja evita los problemas de poca estabilidad asociados con la mesembrina.

La utilización de la composición(es) de la invención para tratar la alteración del sueño y la depresión se demuestra a continuación con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

15 **Calidad del sueño**

N = 4

4 voluntarios adultos sanos con trastornos intermitentes en el inicio del sueño reparador y la mala calidad del sueño.

Cada uno toma una dosis oral única de 1,5 mg de la composición de quince a veinte minutos antes de retirarse por la noche. No toman medicamentos concomitantes, ni suplementos dietéticos.

20 La dosis de la composición se alcanza tomando 300 µl medidos de tintura de etanol en agua al 30 %, que contiene una concentración disuelta de la composición de 5 mg/ml. La composición es extracto de lote n.º 8587, como se ha descrito hasta ahora. (Véase la Tabla 3) Esta dosis de la composición fue tomada por cada voluntario en al menos cuatro ocasiones diferentes para los mismos trastornos del sueño.

25 Los cuatro voluntarios informaron un marcado efecto positivo, con un inicio rápido del sueño, generalmente dentro de los diez a quince minutos de haber tomado la dosis, y también mejoraron la calidad y la profundidad del sueño en cada ocasión en que se tomó el extracto.

Antidepresivo y actividad ansiolítica

N=4

30 4 voluntarios adultos con depresión moderada a severa, con ansiedad asociada, toman una dosis de 100 microgramos de alcaloide total de la composición una a dos veces al día por vía oral con una duración de 36 meses, 24 meses, 16 meses y 6 meses respectivamente. La composición es extracto de lote n.º 8587, como se describió anteriormente (véase Tabla 3) rellenado en cápsula de gelatina de tamaño 0, junto con los excipientes convencionales fosfato dicálcico y estearato de magnesio para obtener un peso total de la cápsula de 300 mg.

35 Los cuatro voluntarios informaron una rápida mejora en el estado de ánimo y una marcada reducción de la ansiedad dentro de las 24-48 horas posteriores al inicio de las cápsulas de extracto, y observaron una sensación de estrés y tensión notablemente reducida. No se observan efectos secundarios significativos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende como principio activo un extracto de una planta o plantas del género *Scelletium*, incluyendo el extracto los alcaloides mesembrenol, mesembrenona, mesembranol y mesembrina, y que tiene un contenido total de alcaloides, y en la que
- 5 el contenido combinado de mesembrenol y mesembrenona es al menos el 50 % (p/p) del contenido total de alcaloides del extracto;
el contenido de mesembranol no es inferior al 1 % del contenido total de alcaloides del extracto; y
el contenido de mesembrina es inferior al 5 % (p/p) del contenido total de alcaloides del extracto.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el contenido combinado de mesembrenol y mesembrenona es superior al 60 % (p/p) del contenido total de alcaloides del extracto, por ejemplo, superior al 70 % (p/p) del contenido total de alcaloides del extracto, por ejemplo, superior al 80 % (p/p) del contenido total de alcaloides del extracto.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que incluye el alcaloide mesembranol y en la que el contenido de mesembranol no es inferior al 5 % del contenido total de alcaloides del extracto, por ejemplo, no inferior al 7 % del contenido total de alcaloides del extracto.
4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la planta de la que procede el extracto es *Scelletium tortuosum* (L.)N.E.Br.
5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el contenido total de alcaloides está entre el 0,20 % y el 0,60 % (en peso) del peso de la composición, por ejemplo, entre el 0,20 % y el 0,50 % (en peso) del peso de la composición, por ejemplo, entre el 0,35 % y el 0,45 % (en peso) del peso de la composición.
6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso como un medicamento.
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones seleccionadas del grupo que consiste en depresión leve a moderada, trastornos psicológicos y psiquiátricos en los que la ansiedad está presente, episodios depresivos mayores que incluyen episodios únicos y depresión recurrente con ansiedad asociada, dependencia del alcohol y las drogas, bulimia nerviosa y trastornos obsesivo-compulsivos.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones seleccionadas del grupo que consiste en asma y que incluye asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo aspirina e inducida por AINE) e inducida por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinófila; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis criptogénica fibrosa, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia antineoplásica y la infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones por hongos; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar e hipertensión pulmonar; actividad antitumoral que incluye el tratamiento de tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica, incluyendo rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda que incluye el resfriado común y la infección por virus sincitial respiratorio, virus de la gripe, coronavirus (incluyendo SARS) o adenovirus; o esofagitis eosinófila; artritis asociadas con o que incluyen osteoartritis/osteoartritis, tanto primaria como secundaria, incluida la displasia congénita de cadera; espondilitis cervical y lumbar, y dolor lumbar y cervical; osteoporosis; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas que incluyen espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva y espondiloartropatía indiferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infecciones y trastornos óseos como la tuberculosis, incluida la enfermedad de Potts y el síndrome de Poncet; sinovitis aguda y crónica inducida por cristales, que incluye gota de urato, enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio y tendón relacionado con apatito de calcio, inflamación de la bolsa y sinovial; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo y enfermedad del tejido conectivo no diferenciado; miopatías inflamatorias incluidas dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis juvenil, incluidas artritis inflamatoria idiopática de cualquier distribución articular y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis que incluye arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica y vasculitis asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas y paraproteínas; dolor lumbar; fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells y fiebre de hibernia familiar, enfermedad de Kikuchi; artalgias inducidas por fármacos, tendonitis y miopatías; artritis que incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía cristalina, degeneración del disco intervertebral, degeneración de la articulación temporomandibular, osteoporosis, enfermedad de Paget, osteonecrosis, policondritis,

esclerodermia, trastorno mixto del tejido conectivo, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (como la periodontitis); psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoide de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, Síndrome de Sweet, Síndrome de Weber Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosas como no infecciosas; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos que incluyen erupciones fijas de fármacos; blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y vernal; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; autoinmune; trastornos degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones que incluyen virus, hongos y bacterias; glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluido el reflujo; gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis que incluye colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celiaca, síndrome del intestino irritable y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos a distancia del intestino (por ejemplo, migraña, rinitis o eccema); hepatitis, incluyendo autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica; nefritis que incluye intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis, incluida la cistitis aguda y crónica (intersticial) y la úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; Enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (masculina y femenina); rechazo de aloinjerto agudo y crónico después del trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o tras transfusión de sangre; o enfermedad crónica de injerto contra hospedador; enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de la demencia, incluida la ECJ y la nvECJ; amilosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis cerebral y vasculitis; arteritis temporal; miastenia gravis; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico) que incluye dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor articular y óseo, dolor derivado de cáncer e invasión tumoral, síndromes de dolor neuropático que incluyen neuropatías diabéticas, post-herpéticas y asociadas a HTV; neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes, trastornos de la cognición, aprendizaje y memoria, ansiedad, depresión, enfermedad de Parkinson, otros trastornos autoinmunes y alérgicos que incluyen tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinófila, síndrome hiper-IgE, síndrome antifosfolípido; otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; incluyendo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary y síndromes paraneoplásicos; aterosclerosis, que afecta la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, miocardiopatías inflamatorias y autoinmunes, que incluyen sarcoide miocárdico; lesiones de reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis y aortitis, incluso infecciosas (por ejemplo, sifilíticas); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas que incluyen flebitis y trombosis, incluida la trombosis venosa profunda y complicaciones de las venas varicosas; tratamiento de cánceres comunes, incluyendo tumores de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y cerebro, y tumores malignos que afectan la médula ósea (incluidas las leucemias) y los sistemas linfoproliferativos, como el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y las recidivas tumorales, y los síndromes paraneoplásicos; enfermedad celiaca, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis indeterminada, trastorno del intestino irritable, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos alejados del intestino como migraña, rinitis y eccema.

9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoartritis, artritis reumatoide, rinitis alérgica, eccema, psoriasis, esclerosis múltiple, trastornos del aprendizaje y la memoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, para su uso en la prevención o tratamiento del asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esclerosis múltiple, leucemia, enfermedad de Parkinson, enfermedad del Alzheimer, trastornos en el aprendizaje y la memoria, síndrome del intestino irritable, artritis reumatoide, osteoartritis, eccema o psoriasis.

11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso como un medicamento o suplemento dietético para el tratamiento de trastornos del sueño, por ejemplo, para mejorar el inicio y/o la calidad del sueño.

12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso como un medicamento o suplemento dietético para el tratamiento de, o tratamiento de apoyo de, estrés subjetivo en individuos sanos, para el tratamiento de depresión moderada a grave con ansiedad asociada, y para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas **caracterizadas por** dolor, adicción y/o depresión.

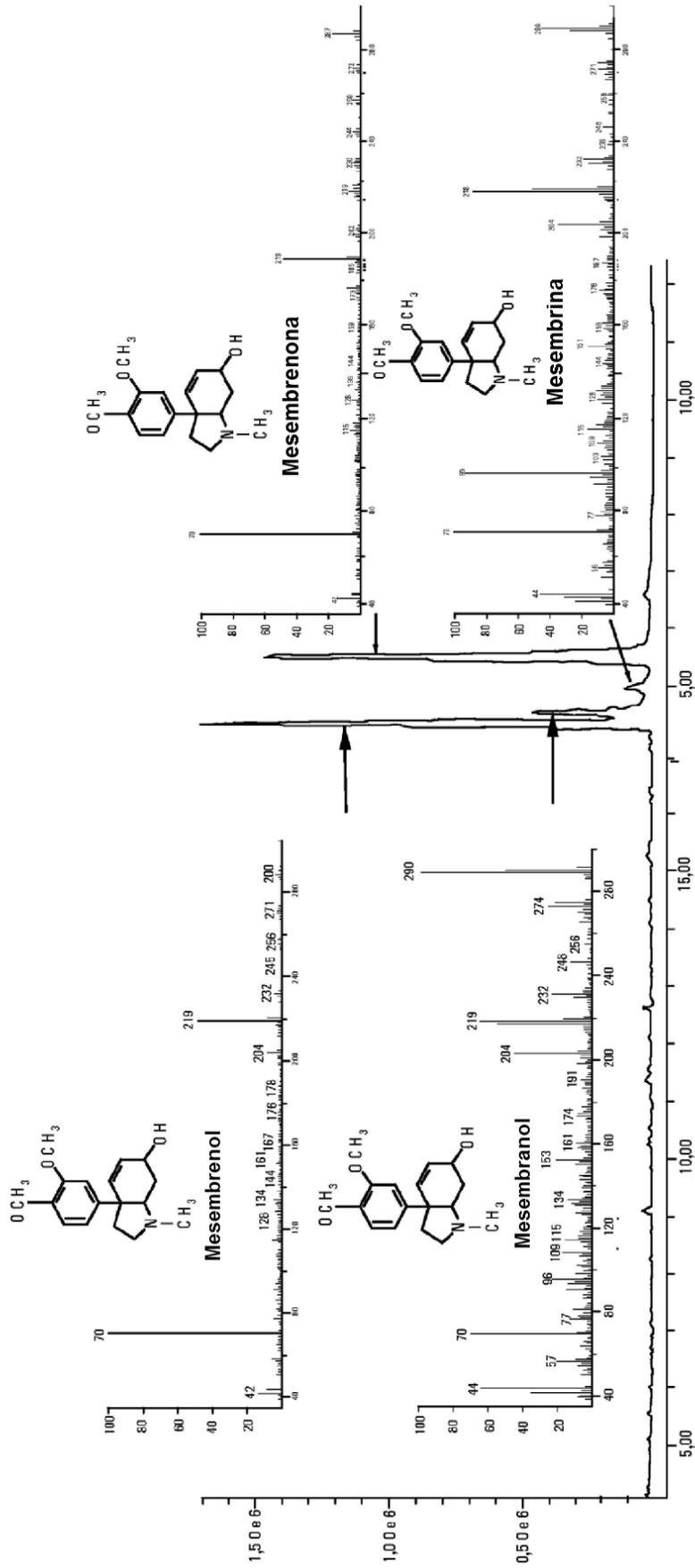


FIG 1

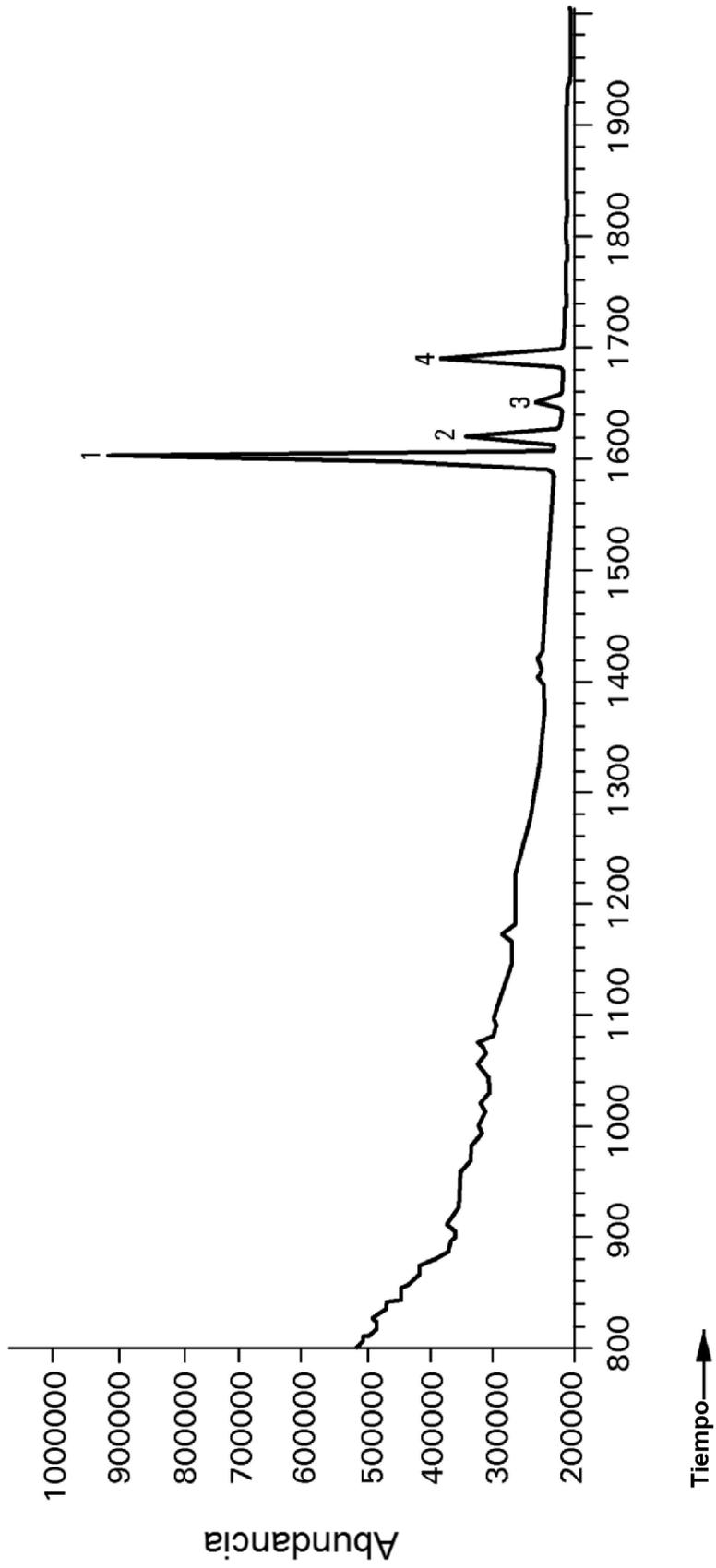


FIG 2

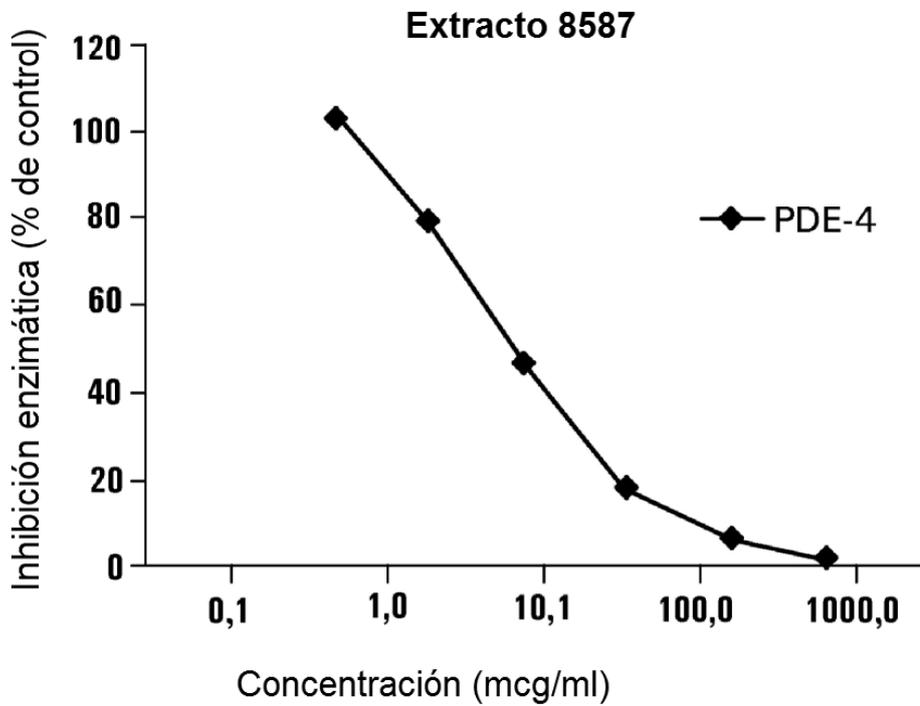
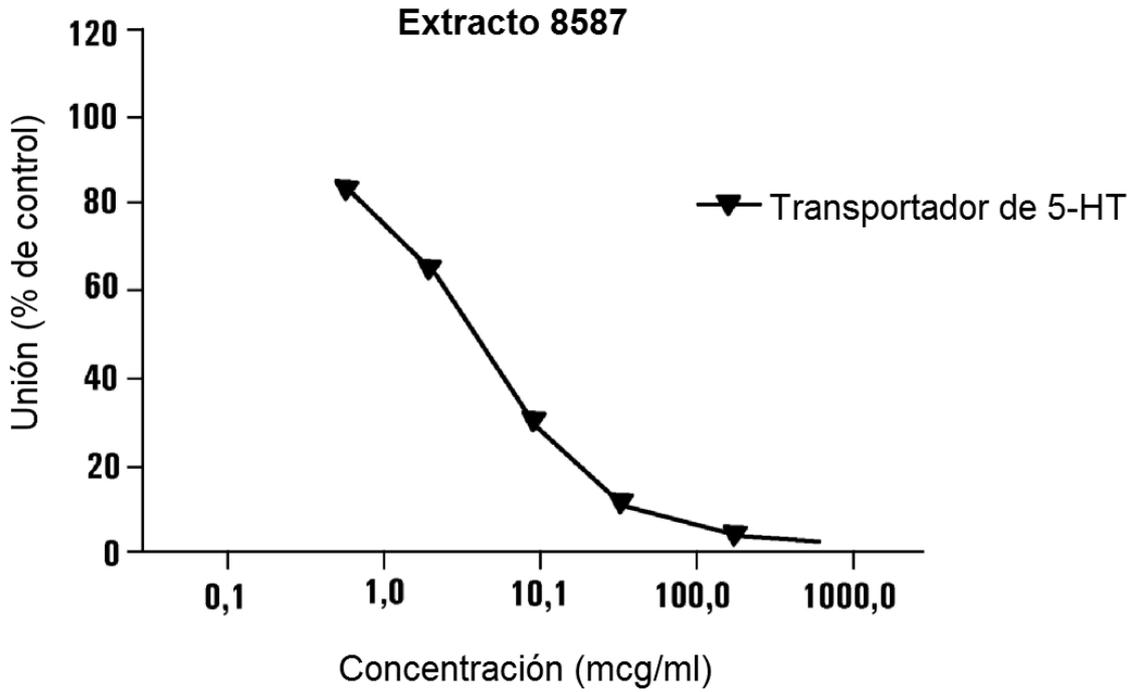


FIG 3