



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 184 427**

51 Int. Cl.:
A61K 36/88 (2006.01)
A61K 36/71 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
A61P 15/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

96 Número de solicitud europea: **99913282 .2**
96 Fecha de presentación : **19.03.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1064009**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.01.2001**

54

Título: **Uso de extractos obtenidos de iridáceas y de *Cimicifuga racemosa* y de tectorigenina como medicamento organoselectivo de tipo estrogénico sin poseer efecto uterotrópico.**

30

Prioridad: **19.03.1998 DE 198 12 204**

45

Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **01.04.2003**

45

Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **16.12.2008**

45

Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **16.12.2008**

73

Titular/es: **Bionorica AG.**
Kerschensteiner Strasse 11-15
92318 Neumarkt, DE

72

Inventor/es: **Wuttke, Wolfgang;**
Jarry, Hubertus;
Christoffel, Volker;
Spengler, Barbara y
Popp, Michael

74

Agente: **Zuazo Araluze, Alexander**

ES 2 184 427 T5

DESCRIPCIÓN

Uso de extractos obtenidos de iridáceas y de *cimicifuga racemosa* y de tectorigenina como medicamento organo-selectivo de tipo estrogénico sin poseer efecto uterotrópico.

5 La presente invención se refiere al uso de extractos obtenidos de iridáceas (*Iridaceae*), según la reivindicación 1, así como de *Cimicifuga racemosa*, según la reivindicación 3, y de tectorigenina y/o glicósidos de tectorigenina, según la reivindicación 5, así como de extractos enriquecidos en, o que contienen, tectorigenina y/o glicósidos de tectorigenina, según la reivindicación 4, para la preparación de un medicamento organoselectivo de tipo estrogénico que carece de,
10 o que posee al menos un efecto uterotrópico despreciable.

El 17 β -estradiol producido en los ovarios (cuando en lo sucesivo se hable de estradiol se referirá siempre al 17 β -estradiol fisiológico) [de ahora en adelante también designado como E₂] tiene en el organismo un efecto en general estimulante de la proliferación. Además del control del ciclo de la mujer posee, entre otras, una influencia homeostática
15 sobre el metabolismo del hueso, e impide que se originen placas ateróticas sobre el endotelio de los vasos sanguíneos.

En la menopausia tiene lugar una disminución del nivel de estradiol como consecuencia de la extinción de la función ovárica. Esto conduce a un debilitamiento de los procesos proliferativos y conduce en el hipotálamo a un aumento de la actividad del generador de pulsos GnRH. (El generador de pulsos liberador de la hormona gonadotropina es una especie de sincronizador en el hipotálamo y sincroniza la liberación pulsátil de LH, sobre cuya amplitud y frecuencia los esteroides ejercen influencia). La liberación estimulada de LH resultante conduce a la mujer durante el climaterio a experimentar molestos y crecientes fogajes, los denominados "Hot Flushes".

En ausencia de un nivel de estradiol lo suficientemente alto en sangre, predomina en el tejido óseo la actividad de los osteoclastos y con ello la reducción de la masa ósea, que aparece junto con un mayor peligro de rotura del esqueleto. Al mismo tiempo, existe a largo plazo el peligro de que se formen placas en el sistema vascular y con ello un mayor riesgo de infartos.

Es conocido de la medicina popular, que tanto los extractos obtenidos de *Cimicifuga racemosa* como también de
30 *Belamcanda chinensis*, pueden aliviar los síntomas de la peri- y de la postmenopausia. Esto era, hasta hoy, atribuido a que los extractos de ambas drogas vegetales muestran un efecto de tipo estrogénico con todos sus efectos positivos sobre un gran número de órganos del cuerpo humano, en particular, sobre el cerebro, ovarios, huesos, sistema vascular. Los efectos de tipo estrogénico sobre el útero, la vagina, tejido mamario e hígado serían perjudiciales. Sin embargo, de manera indeseable, en relación con esto, hasta ahora no estaba disponible en el estado de la técnica ningún medicamento obtenido a partir de estas drogas vegetales, que pudiera ser empleado en una profilaxis organoselectiva o en
35 terapia en caso de falta de estrógenos.

A partir de este estado de la técnica, el problema al que se enfrenta la presente invención es, por lo tanto, el de proporcionar medicamentos vegetales con efecto de tipo estrogénico, que muestren un efecto organoselectivo sin
40 efecto sobre el útero, o solamente con un reducido efecto sobre el útero.

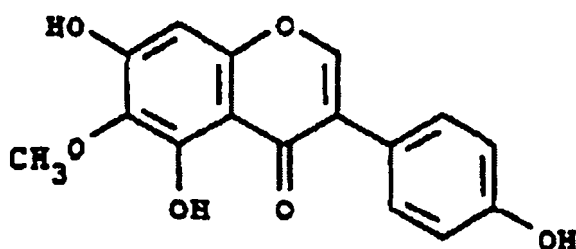
La solución a este problema se consigue, independientemente entre sí, mediante las características de la reivindicación 1 relativas al empleo de extractos obtenidos de iridáceas (*Iridaceae*), mediante el empleo de extractos de *Cimicifuga racemosa* según la reivindicación 3. El problema anterior también se resuelve mediante las características de la reivindicación 2, relativas a un medicamento con base en la tectorigenina y/o en sus glicósidos según la
45 reivindicación 5.

Una solución adicional independiente, la representa un extracto vegetal que contiene tectorigenina y/o glicósidos de tectorigenina o que está enriquecido en tectorigenina y/o glicósidos de tectorigenina según la reivindicación 4.

50 En ensayos *in vitro* e *in vivo* se ha encontrado sorprendentemente, que los extractos obtenidos tanto de iridáceas (*Iridaceae*), en particular de *Belamcanda chinensis*, como también de *Cimicifuga racemosa*, con disolventes orgánicos o con CO₂ supercrítico, tienen un efecto organoselectivo sobre el sistema nervioso central, sobre el sistema óseo y sobre el sistema vascular, mientras que carecen de un efecto sobre el útero, el llamado efecto uterotrópico. Por ello, los extractos empleados según la invención, según la reivindicación 1 + 4, son adecuados para la preparación de una formulación para el tratamiento selectivo y/o la profilaxis de la osteoporosis y para el tratamiento selectivo y/o la
55 profilaxis de enfermedades cardiovasculares, especialmente la aterosclerosis. Los extractos según la invención, según la reivindicación 3, son adecuados para la preparación de una formulación para el tratamiento selectivo y/o la profilaxis de la aterosclerosis.

60 Además se ha encontrado que el componente tectorigenina, que ha sido aislado de *Belamcanda chinensis* ejerce esencialmente los mismos efectos que el extracto completo.

65



Tectorigenina

Este componente se encuentra junto con *Belamcanda chinensis* también en otras iridáceas, como por ejemplo, en *Iris germanica*, *I. tectorum*, *I. illyrica*, *I. dichotoma*.

Desde el punto de vista taxonómico la clasificación de *Belamcanda chinensis* es la siguiente:

Orden:	Liliales
Familia	Iridaceae
Género	Belamcanda
Especie	<i>Belamcanda chinensis</i> (Leman) DC. = <i>Pardanthus chinensis</i> (L.) Ker-Gawler también <i>Ixia chinensis</i> L. (= <i>Gemmingia chinensis</i> (L.) O. Kuntze)

Preferentemente para la preparación de los extractos se emplean rizomas, tallos, hojas y/o pétalos de las plantas.

Una descripción fitoquímica fundamental de *Belamcanda chinensis* y sus componentes se ha realizado en la tesis doctoral de la Sra. A. Nenninger: (LMU, Munich, 1997) bajo el título "Phytochemische und pharmakologische Untersuchungen von *Belamcanda chinensis*, einer Arzneipflanze der TCM und anderer Irisarten" ("Análisis fitoquímicos y farmacológicos de *Belamcanda chinensis*, una planta medicinal de TCM, y otras especies de iridáceas").

Con los medicamentos según la invención se dispone por primera vez de preparados de *Cimicifuga racemosa* y *Belamcanda chinensis* y otras especies de iridáceas, así como de preparados con base en la tectorigenina, los cuales actúan como agonistas totales del receptor de estrógenos en huesos, en el sistema cardiovascular y en el cerebro.

Otras ventajas y características de la presente invención se revelan por medio de la descripción de los datos experimentales así como por medio de las figuras.

Se muestra:

Fig. 1: Una comparación de la fase orgánica y acuosa de *Cimicifuga racemosa*. Curva de desplazamiento de un ensayo representativo de unión receptor de estrógeno-ligando. La concentración de la disolución de partida es 17,66 mg/ml. Le siguen diluciones 1:2, 1:4 etc. hasta 1:64,

Fig. 2: LH del suero antes y 2 horas después de la inyección intravenosa del extracto de *Belamcanda sinensis*, E2 y vehículo. El extracto de *Belamcanda chinensis* tiene una potencia similar al E2 en disminuir el nivel elevado de LH en suero;

Fig. 3: Efectos de *Cimicifuga racemosa* y E2 sobre los pesos del útero (Fig. 3a) y el nivel de LH en sangre (Fig. 3b) en ratas ovariectomizadas después de un tratamiento subcutáneo durante 7 días; (valor medio + SEM, n = 8, * = p < 0,05 vs. cremophor como vehículo);

Fig. 3a) Pesos del útero;

Fig. 3b) Concentraciones de LH en sangre;

Fig. 4a) Efectos de *Cimicifuga racemosa* y E2 en ratas ovariectomizadas después de un tratamiento subcutáneo durante 7 días; (valor medio + SEM, n = 8, * = p < 0,05 vs. cremophor como vehículo) sobre la expresión del mRNA para el receptor α de E2 en el área preóptica del hipotálamo;

Fig. 4b) la expresión del mRNA para IGF1 y C3 en el útero de ratas ovariectomizadas después de la administración subcutánea durante 7 días; y

Fig. 4c) la expresión del mRNA para colágeno 1 (Coll 1) y osteocalcina en hueso de ratas ovariectomizadas después de la administración subcutánea durante 7 días.

Demostración experimental del efecto estrogénico de Cimicifuga racemosa y Belamcanda chinensis

La demostración del efecto estrogénico selectivo se llevó a cabo por etapas en una serie de sistemas de análisis de distinta complejidad.

1. Ensayos in vitro

1.1 Ensayos in vitro de Cimicifuga racemosa

El reconocimiento de la estructura de tipo estrógeno de componentes, mediante un anticuerpo dirigido contra el 17β -estradiol (= E2) se mostró *in vitro*. El extracto de *Cimicifuga racemosa* se llevó a sequedad. Mediante su distribución en fases, entre el diclorometano y el agua, se concentraron sustancias de diferente polaridad. La afinidad de unión de los componentes de ambas fases se determinó *in vitro* sobre receptores de estrógeno de útero de cerdos. Los receptores de estrógenos citosólicos obtenidos de los úteros de cerdos fueron aislados según procedimientos estándar y empleados para los experimentos de desplazamiento de ligandos.

Durante los ensayos se encontró que las estructuras de tipo estrógeno, por ejemplo, de *Cimicifuga racemosa*, no son de naturaleza hidrófila sino lipófila, puesto que se pueden extraer a partir del extracto con un disolvente orgánico. Las sustancias, que se encuentran en la fase orgánica extraída, se unen aproximadamente diez veces más fuerte a los anticuerpos, que las sustancias que permanecen en la fase acuosa.

Aún mayor es la diferencia entre ambas fases en el ensayo de unión del receptor de estradiol. La similitud entre las sustancias que se unen con el estradiol, debe ser tan grande que tiene lugar una interacción selectiva competitiva con el receptor de estradiol en una preparación libre de células. En este sistema de análisis la fase acuosa no posee ninguna actividad, mientras que por el contrario la fase orgánica se une al receptor muy fuertemente.

Los resultados se muestran en la Fig. 1.

1.2 Belamcanda chinensis in vitro

Es conocido de otras investigaciones, que extractos de *Belamcanda chinensis* poseen igualmente componentes que pueden ser reconocidos por un anticuerpo contra 17β -estradiol y que se unen al receptor de 17β -estradiol (compárese Nenninger *ibídem*). Sorprendentemente, los inventores de la presente solicitud han encontrado, sin embargo, que estos extractos tienen un efecto estrogénico distinto sobre los diferentes sistemas de órganos, en particular, que no tienen un efecto uterotrópico.

2. Ensayos in vivo: demostración del efecto estrogénico en ratas ovariectomizadas

La unión al receptor de E2 es muy selectiva; pero no puede predecirse, si los procesos desencadenados a continuación en la célula son estimulados o inhibidos, es decir, si la sustancia es un agonista o un antagonista. Esta propiedad sólo puede ser determinada en sistemas celulares adecuados o en un animal entero.

La rata ovariectomizada es un modelo reconocido para la mujer en la postmenopausia, en la que la producción endógena de estradiol ha concluido. Mediante la administración externa de 17β -estradiol o de sustancias, que tienen un efecto estrogénico, se produce una restauración de parámetros anatómico-morfológicos sensibles a estrógenos, como el aumento del peso de útero y la aparición de células epiteliales queratinizadas, es decir, células epiteliales Schollen, en el epitelio vaginal o cambios hormonales, como el descenso del nivel de LH en sangre de los animales tratados. Todos los ensayos descritos a continuación se llevaron a cabo con ratas Sprague-Dawley ovariectomizadas (= ratas ovx) con un peso entre 240 y 280 g.

2.1 Administración única de Belamcanda chinensis

La aparición de un efecto como el efecto de tipo estradiol del extracto de *Belamcanda chinensis* tiene lugar muy rápidamente. Ya, después de una única administración intravenosa de vehículo, estradiol y extracto de *Belamcanda chinensis* a ratas ovx se suspende la pulsatilidad bajo E2, así como bajo *Belamcanda chinensis*. En transcurso del valor medio se producen inhibiciones significativas del nivel de LH en suero, tanto en comparación con los valores iniciales como en comparación con los animales de control tratados con cremophor. El cremophor es un emulsionante con base en derivados de aceite de ricino polietoxilados.

Los resultados se representan en la Fig. 2.

En el útero de los animales 6 horas después de la inyección del extracto de *Belamcanda chinensis* no ha cambiado la expresión de los genes uterinos VEGF, IGF1 y C3 en comparación con los controles, mientras que la inyección de estradiol tuvo como consecuencia un aumento claro de la expresión genética de estas tres proteínas reguladas por estrógenos. El gen constitutivo expresado CCO no fue significativamente influenciado por ninguno de los tratamientos.

De los resultados se desprende, que componentes de *Belamcanda chinensis* ejercen en las estructuras del hipotálamo receptoras de estrógenos una inhibición del generador de pulsos GnRH, y por lo tanto, tienen efectos estrógeno-agonistas. Por ello, la secreción de LH de la hipófisis se inhibe de forma significativa, tanto mediante componentes de *Belamcanda chinensis* como, mediante estradiol. Al contrario que el estradiol, los componentes de *Belamcanda chinensis* no poseen efecto uterotrópico. El estradiol activa la expresión genética de VEGF, IGF1 y C3 de forma significativa, un efecto, que no se observa bajo la *Belamcanda chinensis*.

Realización de un experimento agudo para el efecto de una inyección intravenosa de extracto de *Belamcanda chinensis*. A 24 ratas (es decir, 8 animales/grupo) se les implantó un catéter en la vena yugular bajo narcosis con éter el día anterior al ensayo. El día del ensayo se tomaron 6 muestras de sangre en intervalos de 10 minutos. Inmediatamente después de la 6ª toma de muestra se inyectaron de forma intravenosa 62,5 mg del extracto de *Belamcanda chinensis* ó 10 µg de 17β-estradiol (E2), respectivamente, el disolvente cremophor (5%) en NaCl isotónico (1 ml), y se tomaron muestras de sangre durante 2 horas más, en intervalos de 10 minutos. 6 horas después de la administración intravenosa los animales fueron decapitados, se obtuvo la sangre y se extrajeron los úteros, se pesaron y se congelaron en nitrógeno líquido.

2.2 Administración única de tectorigenina

Después de la única administración de tectorigenina se determinaron la evolución en el tiempo de la influencia sobre el nivel de LH en sangre y la reactividad inmunológica similar al estradiol. La concentración de tectorigenina en la sangre de los animales, determinada mediante RIA-E2, corresponde después de 20 minutos aproximadamente a 100 pg de equivalente estradiol.

La tectorigenina desencadena un rápido descenso de LH. Durante el descenso, la cinética de dicho descenso de LH alcanzada con la tectorigenina, hasta el momento igual a 60 minutos después de la administración intravenosa, corresponde exactamente a la del estradiol, pero no conduce a más descenso, sino que lentamente aumenta de nuevo.

Realización: A ratas ovx les fue colocado un catéter en la vena yugular externa bajo narcosis de éter 24 horas antes del comienzo del ensayo según el método de Harms y Ojeda (Harms PG; Ojeda SR: A rapid and simple procedure for chronic cannulation of the rat jugular vein. J. Appl. Physiol. (1974) 36: 391-392). El final del tubo se colocó en la nuca en una bolsa cutánea. Para que no fuese necesario tocar a los animales para tomar las muestras de sangre, el catéter se prolongó con un tubo de silicona. El catéter y el tubo de silicona se lavaron con solución de Ringer que contenía 50 UI de heparina/ml. A los animales se les extrajeron en intervalos de 10 minutos muestras de sangre de 100 µl y el volumen extraído se sustituyó por solución de Ringer/heparina. Después de la 6ª muestra se aplicó por vía intravenosa 1,0 ml de la correspondiente disolución de análisis. Como disolución de análisis se emplearon: cremophor al 2% (= al vehículo de la disolución), 7 mg de tectorigenina por ml de vehículo, 10 µg de 17β-estradiol por ml de vehículo. La toma de sangre se llevó a cabo en intervalos de 10 minutos durante 140 minutos adicionales.

Las muestras de sangre así obtenidas se metieron en un tubo Eppendorf de 0,5 ml, que contenía 10 µl de una disolución de heparina (5000 UI/ml, Liquemin), se centrifugaron 10 minutos a 10 000 * g y el plasma se almacenó a -20°C hasta la realización del ensayo radioinmunológico. Los RIAs para LH y prolactina se basan en antiseros, preparados de referencia y de yodación de NIH (Bethesda, Maryland, EE.UU.). Las concentraciones de estradiol y de las isoflavonas que reaccionan de forma cruzada, se midieron con un RIA de la empresa DPC, Bad Nauheim.

2.3 Efecto del extracto de *Belamcanda chinensis* después de suministrarse durante 7 días

Los efectos de la administración repetida de estradiol, extracto de *Belamcanda chinensis* y vehículo sobre el peso total, peso de útero, nivel de hormonas y activación genética del útero y de los huesos se examinaron en ratas ovariectomizadas después de la administración subcutánea diaria durante siete días.

El peso corporal medio de los animales tratados con cremophor y *Belamcanda chinensis* no se diferencian, mientras que el de los animales tratados con E2 eran significativamente inferiores. Igualmente, los pesos del útero, de los animales tratados con cremophor y *Belamcanda chinensis* no se diferencian entre sí de forma significativa, mientras que el tratamiento con E2 aumentaba los pesos de útero en más de tres veces. Los niveles de LH en suero en los animales tratados con *Belamcanda chinensis* fueron insignificantes, pero significativamente reducidos frente a los controles de cremophor; más marcada fue la reducción mediante estradiol.

En el extracto de mRNA uterino el estradiol aumentó después de una semana de tratamiento la expresión genética de VEGF significativamente hasta el 149% del valor de control. Bajo el extracto de *Belamcanda chinensis* la expresión aumentó ligeramente, pero no de forma significativa. La expresión del gen constitutivo no regulado por estrógenos de la citocromo C oxidasa (= CCO) no resultó influenciado. En extractos de cabeza de fémur se determinó la expresión de mRNA de colágeno-1A1, de la osteocalcina, de IGF1 así como de TGFβ. El estradiol, así como *Belamcanda chinensis* inhibieron la expresión de todos los 4 genes sin ejercer ninguna influencia sobre el gen CCO constitutivo.

ES 2 184 427 T5

El efecto diferente de estradiol y *Belamcanda* se pone de manifiesto de forma muy marcada después del tratamiento durante siete días. El extracto de *Belamcanda chinensis* tiene una influencia estradiol-agonista sobre la secreción de LH de la hipófisis, mediante inhibición del generador de pulsos GnRH, así como sobre la expresión genética de cuatro genes regulados por estrógenos en el hueso. En cambio no existe ningún efecto estrogénico sobre el útero: el extracto de *Belamcanda chinensis* no influye ni sobre el peso del útero ni sobre el gen VEGF regulado por estrógenos. Por el contrario, el estradiol conduce a un abombamiento del útero y a una activación del gen VEGF.

Realización del ensayo subagudo para el efecto de la inyección subcutánea diaria durante 7 días:

Respectivamente a 8 animales por cada grupo de ensayo (en total 24) se les inyectaron de forma subcutánea diariamente entre las 8.00 y las 9.00 horas, 62,5 mg de extracto de *Belamcanda chinensis*, respectivamente, 10 µg de estradiol o del disolvente (cremophor al 5%, 1 ml). 6 horas después de la última aplicación se decapitaron los animales y a cada animal se le extrajo la aorta, el útero, y la cabeza izquierda del fémur, se limpiaron y se congelaron en nitrógeno líquido. En las muestras de sangre se determinó LH y la inmunorreactividad del estradiol.

2.4 Administración repetida de *Cimicifuga racemosa*

Los animales reciben de forma inyectada vía intravenosa lo más pronto, 14 días después de la ovariectomía, la correspondiente sustancia a ensayar en una dosis igual a 62,5 mg de *Cimicifuga racemosa* por rata u 8 µg de estradiol por rata una vez al día por las mañanas durante un periodo de tiempo de 7 días. Ambas sustancias se encontraban disueltas en cremophor al 5%, los animales de control recibieron solamente el vehículo.

Después de la decapitación de los animales, el cerebro, el útero y el fémur fueron preparados para la extracción del mRNA. En la sangre de los animales se determinó la concentración de LH mediante RIA. La expresión de los genes regulados por estrógenos en los órganos mencionados arriba se determinó mediante RT-PCR semicuantitativa.

Los úteros de los animales tratados con estradiol son más de tres veces más pesados que los de los animales tratados con *Cimicifuga racemosa* y vehículo, los cuales prácticamente no se diferencian en sus valores medios. Esto significa, que los componentes de *Cimicifuga racemosa* no tienen ninguna influencia sobre el útero de los animales. Esto también es válido para la vagina, respecto a lo cual, en los animales tratados con *Cimicifuga racemosa* y vehículo no aparece ninguna queratinización del tejido epitelial, muy al contrario que en los animales tratados con estradiol.

Los niveles de LH en los animales tratados con vehículo permanecen elevados, mientras que éstos son reducidos de forma significativa tanto mediante estradiol como también mediante *Cimicifuga racemosa*.

Los resultados se muestran en las Fig. 3a) y 3b).

Pesos del útero (húmedo)			
	(Control) Cremophor	<i>Cimicifuga</i> <i>racemosa</i>	E2
Número de animales	8	8	8
Valor medio (mg)	185,6	192,3	702,1
SD	18,81	22,53	194,97
SEM	6,65	7,97	68,92

Concentraciones de LH en sangre			
	(Control) Cremophor	<i>Cimicifuga</i> <i>racemosa</i>	E2
Número de animales	8	8	8
Valor medio (ng/ml)	16,9	12,5	7,83
SD	3,99	3,4	5,57
SEM	1,41	1,2	1,97

ES 2 184 427 T5

Como marcador adicional del efecto estrogénico, se midió la activación del mRNA de proteínas estrógeno-inducibles. Para ello se analizó tejido de útero, tejido óseo (fémur) y del área preóptica del hipotálamo y.

En el hipotálamo tanto la *Cimicifuga racemosa* como también E2 estimulan la expresión del mRNA para el receptor α de estrógeno (Fig. 4a). También en el tejido óseo la *Cimicifuga racemosa* se comporta como un estrógeno y reduce de manera análoga al estradiol, la expresión del mRNA para el gen específico de huesos colágeno 1 y para el gen de osteocalcina (Fig. 4b). Por el contrario, no se observa ningún efecto de la *Cimicifuga racemosa* sobre los genes regulados por estrógenos en el útero. Solamente el estradiol aumenta el mRNA para IGF1 y para el factor de complemento C3 (Fig. 4c).

Estos resultados prueban, que los componentes de *Cimicifuga racemosa* ejercen un efecto selectivo sobre órganos individuales: el extracto tiene un efecto estrogénico en el hipotálamo (expresión del receptor α de E2, liberación de LH) y en el hueso, demostrado a través de la expresión de los genes para colágeno 1 y osteocalcina. Al contrario que el estradiol, la *Cimicifuga racemosa* no posee, sin embargo, ningún efecto sobre el útero, como lo muestra la ausencia de efecto sobre los pesos del útero y sobre la expresión de los genes para IGF1 y C3.

Con los ensayos realizados *in vitro* e *in vivo* se pudo demostrar que los extractos de *Cimicifuga racemosa* y *Belamcanda chinensis* ejercen un efecto estrogénico. Sorprendentemente, se ha encontrado que los extractos de las mencionadas drogas ejercen un efecto organoselectivo sobre el sistema nervioso central, huesos y vasos sanguíneos, pero no sobre el útero, y por ello son extraordinariamente adecuados para la profilaxis y terapia de la falta de estrógenos, sin que ejerzan una influencia negativa sobre el endometrio.

Efectos idénticos se consiguen con la tectorigenina contenida en *Belamcanda*.

De este modo por primera vez se dispone de medicamentos, que ejercen un efecto de tipo estrogénico, pero que, sin embargo, no presentan ningún efecto uterotrópico.

Este tipo de medicamentos según la reivindicación 1 y 4 pueden ser utilizados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares, especialmente la aterosclerosis, osteoporosis. Este tipo de medicamentos según la reivindicación 5 pueden ser utilizados para el tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis y la osteoporosis. Este tipo de medicamentos según la reivindicación 3 pueden ser utilizados para el tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis.

Como vías de administración se encuentran la administración oral, intravenosa y subcutánea en primer lugar.

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de extractos obtenidos de iridáceas (*Iridaceae*) para la preparación de un medicamento organoselectivo de tipo estrogénico que carece de, o que posee, al menos, un efecto uterotrópico despreciable para el tratamiento y/o la profilaxis de estados condicionados por la falta de estrógeno seleccionados de enfermedades cardiovasculares, especialmente aterosclerosis, y osteoporosis.

10 2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado** porque los extractos se obtienen de *Belamcanda chinensis*.

10 3. Uso de extractos obtenidos de *Cimicifuga racemosa* para la preparación de un medicamento organoselectivo de tipo estrogénico que carece de, o que posee, al menos, un efecto uterotrópico despreciable para el tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis condicionada por la falta de estrógeno; con la condición de que el medicamento no se emplee para aliviar los síntomas de la peri- y postmenopausia, ni de la dismenorrea.

15 4. Uso de extractos que contienen tectorigenina y/o glicósidos de tectorigenina o de extractos enriquecidos en tectorigenina y/o glicósidos de tectorigenina para la preparación de un medicamento organoselectivo de tipo estrogénico que carece de, o que posee, al menos, un efecto uterotrópico despreciable para el tratamiento y/o la profilaxis de estados condicionados por la falta de estrógeno seleccionados de enfermedades cardiovasculares, especialmente aterosclerosis, y osteoporosis.

20 5. Uso de tectorigenina y/o de sus glicósidos para la preparación de un medicamento organoselectivo de tipo estrogénico que carece de, o que posee, al menos, un efecto uterotrópico despreciable para el tratamiento y/o la profilaxis de estados con falta de estrógeno seleccionados de aterosclerosis, osteoporosis.

25

30

35

40

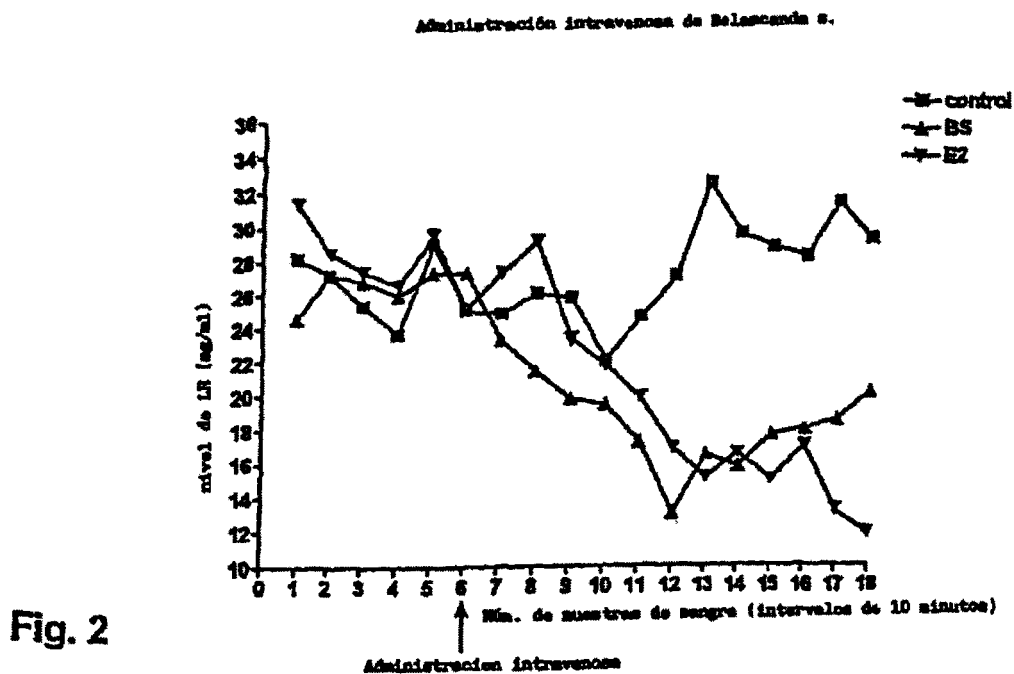
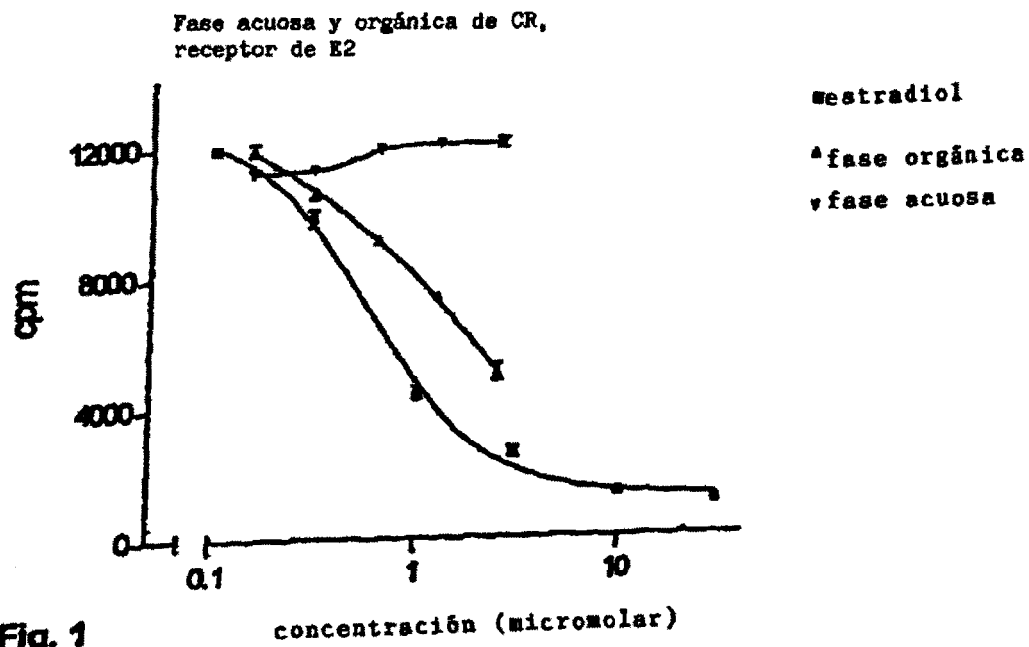
45

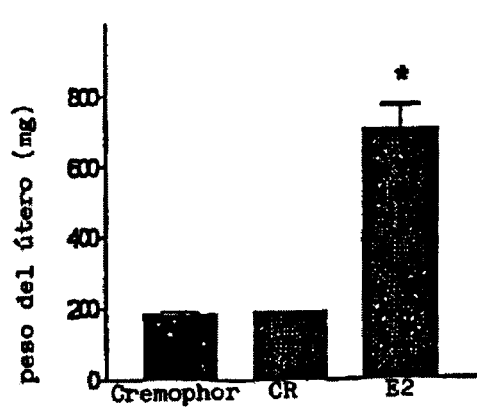
50

55

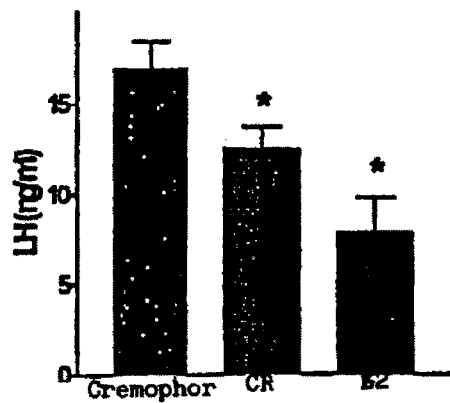
60

65





3a) Pesos del útero



3b) Concentraciones de LH en sangre

Fig. 3a

Fig. 3b

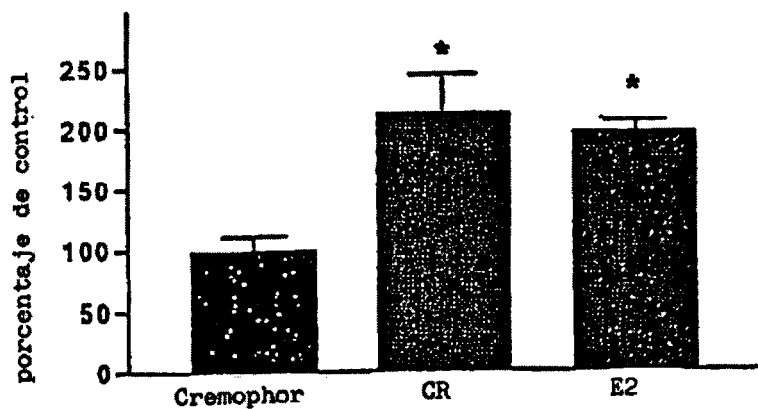


Fig. 4a

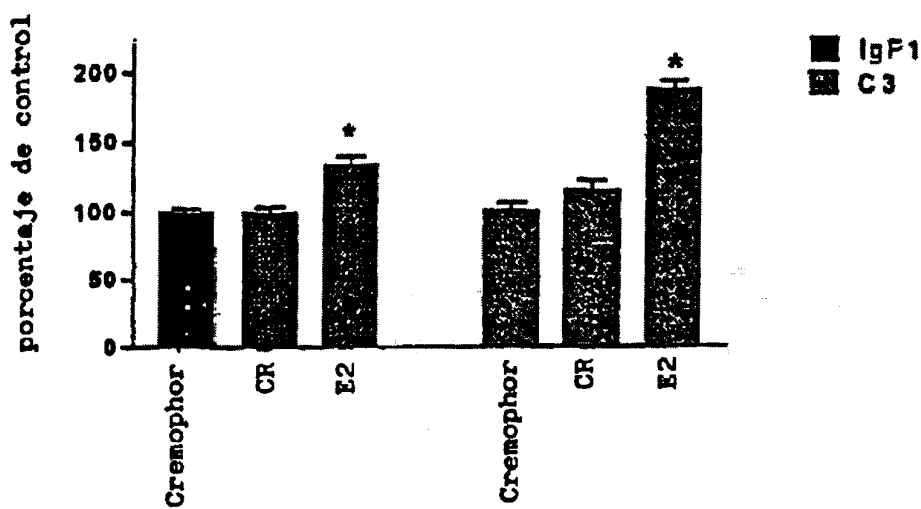


Fig. 4b

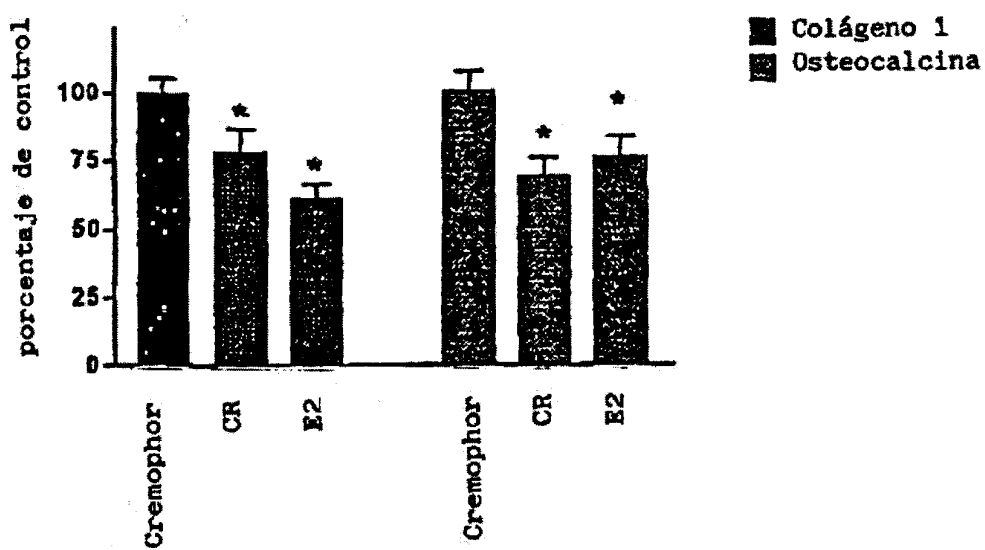


Fig. 4c