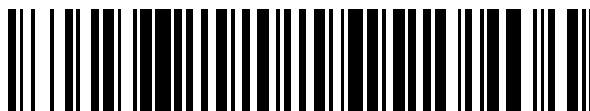


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 220**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/42** (2006.01)

**A61K 36/28** (2006.01)

**A61K 36/68** (2006.01)

**A61K 36/35** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2004 E 04726781 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 1642587**

54 Título: **Composición de hierbas que reduce la liberación de la hormona foliculoestimulante**

30 Prioridad:

**11.04.2003 JP 2003107813**

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

**14.10.2013**

73 Titular/es:

**ORIGINAL IMAGE CO., LTD. (100.0%)  
3-21-2 MOTOHAMA-CHO NAKA-KU  
YOKOHAMA-SHI KANAGAWA 231-0004, JP**

72 Inventor/es:

**YOSHIDA, SATOSHI y  
USHIROYAMA, TAKAHISA**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**ES 2 425 220 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición de hierbas que reduce la liberación de la hormona foliculoestimulante.

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un agente reductor de la hormona estimulante del foliculo que se caracteriza porque comprende cuatro tipos de fármacos en bruto: Cucurbita moschata, Carthamus tinctorius, Plantago asiatica y Lonicera japonica, para usar en el tratamiento o prevención de enfermedades como se define en las reivindicaciones adjuntas.

**Técnica anterior**

10 La hormona estimulante del foliculo (FSH) es una hormona gonadotrópica (GTH) y está implicada en el crecimiento de los túbulos seminíferos y en la estimulación de la formación del semen en los testículos; en los ovarios, en el crecimiento y maduración de los folículos.

15 Las enfermedades asociadas con una cantidad elevada de FHS en sangre incluyen alteraciones del climaterio (p. ej., Hyojunsanfujinkagaku, ISBN: 4260130536, Igakushoin Co., Ltd., Change of Sexual Function and Sexual Organ Form with Aging, pág. 23 a 25, 1997). Además, existen el hipogonadismo primario, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, tumor productor de gonadotropina, orquitis (p. ej., Naikashindangaku: ISBN: 4890132341, Hormone Test, Nishimurashoten, Niigata, pág. 843 a 887, 1997), amenorrea ovárica primaria, tumor productor de hormonas (p. ej., Hyojunsanfujinkagaku: ISBN: 4260130536, Igakushoin Co., Ltd., Eumeniopathy B Amenorrhea pág. 34 a 44, 1997), etc.

Se describen las alteraciones del climaterio, que es una de las enfermedades mencionadas.

20 El climaterio se define de varias formas, pero hace referencia al periodo de varios años que preceden y siguen a la menopausia. Las enfermedades, que aparecen en este periodo, que son insoportables física y mentalmente y necesitan tratamiento, se denominan alteraciones o trastorno del climaterio (p. ej., Mizuno, Psychosomatic Disorder, Climacteric Disturbance and Health Care of MiddleAged and Elderly Women, Hyojunsanfujinkagaku: ISBN: 4260130536, Igakushoin Co., Ltd., Tokio, pág. 170 a 175, 1997).

25 Las alteraciones del climaterio se manifiestan a través varios síntomas y se dividen principalmente en (1) dishormonismo, tal como metrorragia y vaginitis atrofica, (2) alteraciones del sistema nervioso vasomotor tales como sensación de ardor y palpación, (3) alteraciones del sistema nervioso psicomotor, tales como pesadez de cabeza, dolor de cabeza y mareos (4), alteraciones del sistema motor tales como hombro rígido y lumbago, (5) alteraciones del sistema digestivo tales como estreñimiento, inapetencia y náuseas, (6) trastornos del sistema urinario tales como tamuria y sensación de orina residual, (7) trastornos del sistema dermatológico, medicina interna y sistema urológico, tales como transpiración y sensación de sequedad bucal, (8) alteraciones del metabolismo, tales como emaciación y obesidad, (9) sistema de percepción, tal como entumecimiento, y (10) otras alteraciones (p. ej., Hyojunsanfujinkagaku: ISBN: 4260130536, Igakushoin Co., Ltd., Tokyo, 1997). Como síntomas representativos de las alteraciones del climaterio, se conocen mareos, signos indefinidos, dolor de cabeza, palpaciones, etc. Como síntomas psicogénicos a menudo observados en las alteraciones del climaterio se pueden mencionar depresión, depresión enmascarada, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de pánico, trastorno somatoforme, trastorno de la secreción de estrógenos, síntomas de los castrados etc.

30

35

Como terapia para las alteraciones del climaterio se pueden mencionar varias terapias farmacológicas.

40 Representativas de estas terapias farmacológicas son la terapia de sustitución hormonal (THS), los fármacos ansiolíticos y los antidepresivos. Entretanto, a veces se usan hierbas medicinales tradicionales chinas para los casos previos a la menopausia, en los que el ciclo menstrual sigue a un cierto nivel, o para los casos de posmenopausia en los que la TSH está contraindicada o no se desea. Como principales hierbas medicinales chinas se pueden mencionar Toki-syakuyaku-san, Kami-syoyo-san y Keishi-bukuryo-gan (Current Diagnosis and Treatment, 12ª edición). La Tsudo-san, que solo se usa para eliminar el Oketsu (estasis sanguínea) en las alteraciones del climaterio, contiene una cantidad pequeña de Carthamus tinctorius, pero el principal componente de la misma es la raíz de Japanese angelica (p. ej., Tani, Efficacy and Pharmacography of Traditional Chinese medicines, capítulo 17 Crude Drugs for Amelioration of Emmenopathy, Nanzando Co., Ltd., Tokyo, pág. 159 a 168, 1992; S. Koyama, Medical Herbal Extracts of East Asia: A Materia Medica Based on the Classics: ISBN: 4-901767-04-6 C3047, Tsudo-san, Medical Yukon Co., Ltd., Kyoto, p. 453 a 457). Se sabe que cabe esperar eficacia en la función endocrina mediante el uso de Tokisyakuyaku-san (un agente para aumentar la FSH, LH y progesterona), Keishi-bukuryo-gan (un agente para aumentar la FSH y LH), Syakuyaku-kanzo-to (un agente para aumentar la progesterona y testosterona), Unkei-to (un agente para aumentar la LH-RH y un agente para reducir la progesterona), y similares. (p. ej., Guideline for Treatment by Traditional Chinese medicines, Obstetric and Gynecological Diseases, Outline of Obstetric and Gynecological Diseases, Midori Shobo Co., Ltd., Tokyo, pág. 375 a 426).

45

50

55 Entretanto, en lo que se refiere a Cucurbita moschata, Carthamus tinctorius, Plantago asiatica y Lonicera

japonica, las respectivas eficacias se indican como sigue. Por ejemplo, se ha descrito que la adición a un alimento de al menos un tipo de Cucurbita moschata, Plantago asiatica y Lonicera japonica (particularmente un fármaco bruto que comprende estos tres fármacos brutos) puede prevenir, en particular, la infección natural por parásitos, bacterias y virus, y puede alcanzar una capacidad de biofilaxia más alta y mejores calidades de la carne y los huevos. Además, se ha descrito que un alimento que comprende cuatro tipos de fármacos brutos, es decir Cucurbita moschata, Plantago asiatica, Lonicera japonica y Carthamus tinctorius, mejora las condiciones de salud, las tasas de supervivencia, la calidad de los huevos, y tiene efecto contra la leucocitozoonosis en capas, y efecto contra la enfermedad de Newcastle y efectos de descenso de los recuentos de Coccidium y Staphylococcus entéricos en el intestino de codornices (p. ej., patente de EE. UU. n° 5.882.672).

Se ha descrito un procedimiento para producir un inductor del interferón de las plantas del género Cucurbitaceae, tal como la calabaza (p. ej., patente de EE. UU. n° 4.421.746). Se ha descrito la actividad antiviral y la actividad antitumoral de los inductores de interferón extraídos de las flores de Carthamus tinctorius (p. ej., patente de EE. UU. n° 4.456.597). También se ha descrito que los inductores de interferón pueden extraerse de las flores de Lonicera japonica, las semillas de Plantago asiatica, y similares, y que los inductores de interferón extraídos son útiles para la prevención y los tratamientos curativos de infecciones virales en seres humanos y animales (p. ej., patente de EE.UU. n° 4.469.685). También se ha descrito un activador de macrófagos que comprende dos fármacos brutos de Cucurbita moschata y Carthamus tinctorius (p. ej., patente japonesa abierta a consulta por el público n° 116496/1999). También se ha descrito un activador de neutrófilos que comprende cuatro fármacos brutos de Cucurbita moschata, Carthamus tinctorius, Plantago asiatica y Lonicera japonica (p. ej., patente japonesa abierta a consulta por el público n° 261584/2000).

No obstante, aunque estos documentos describen los efectos inductores de interferón, los efectos activadores de macrófagos, efectos activadores de neutrófilos, efectos inhibidores de la producción de anticuerpos IgE y similares de los fármacos brutos usados como componentes activos en la presente invención, ninguna de las referencias describe o sugiere el efecto de reducción del nivel de FHS en la concentración elevada de FSH en sangre.

### **Descripción de la invención**

La presente invención está dirigida a proporcionar un agente reductor de la hormona estimulante del folículo que comprende, como componentes activos, fármacos brutos, en particular Cucurbita moschata, Carthamus tinctorius, Plantago asiatica y Lonicera japonica, para usar en el tratamiento o prevención de enfermedades como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Como resultado de estudios extensos sobre los fármacos brutos obtenidos de plantas, los autores de la presente invención han descubierto que administrando una composición que comprende Cucurbita moschata, Carthamus tinctorius, Plantago asiatica y Lonicera japonica a mujeres posmenopáusicas con una concentración elevada de FSH en sangre al inicio, la cantidad de concentración de FSH en sangre suprimida significativamente a los 6 meses de la administración de la composición, tiene un sorprendente efecto de mejora de los síntomas subjetivos diagnosticados por un médico, como alteraciones del climaterio y signos indefinidos diagnosticados como tales por un médico. La presente invención se realizó basándose en estos hallazgos.

Por tanto, la presente invención se refiere a un agente reductor de FSH que comprende, como componentes activos, Cucurbita moschata, Carthamus tinctorius, Plantago asiatica y Lonicera japonica, para usar como prevención o remedio para las alteraciones del climaterio, prevención o remedio para los signos indefinidos, caracterizados por síntomas de fatiga, sensación de fatiga, apatía, insomnio, nerviosismo, rigidez de hombro, dolor de cabeza, lumbago y/o malestar en mujeres posmenopáusicas, como prevención o remedio para la hipofunción ovárica (alteraciones del climaterio juvenil) y como prevención o remedio para la amenorrea; así como al uso como alimento sano o alimento funcional para la prevención, mejora o alivio de las alteraciones del climaterio, como alimento sano o alimento funcional para la prevención, mejora o alivio de la hipofunción ovárica (alteraciones del climaterio juvenil) y como alimento sano o alimento funcional para la prevención, mejora o alivio de la amenorrea.

### **Mejor modo para llevar a cabo la invención**

La presente invención ahora se describirá con más detalle a continuación.

En la presente invención, el agente reductor de la hormona estimulante del folículo significa una composición médica o alimento, particularmente alimento sano o alimento funcional (suplemento), todos ellos con efectos para reducir los niveles de FSH, para usar de acuerdo con la presente invención.

Se realiza una descripción de los fármacos brutos usados en el agente reductor de la hormona estimulante del folículo para usar en la presente invención.

Cucurbita moschata son semillas procedentes de una planta perteneciente al género Cucurbitaceae (nombre japonés: Nihon-kabocha; Cucurbita moschata Duch). Además de estas semillas se pueden usar semillas de plantas relacionadas capaces de alcanzar el objeto de la presente invención. Aunque se pueden usar semillas en

bruto, se prefieren las semillas secas por su superior capacidad de almacenaje cuando se usan como medicamento o alimento sano. Se puede usar una parte de la cáscara de la semilla. Cucurbita moschata contiene componentes tales como cucurbitina, proteínas, vitaminas A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> y C, y también contiene caroteno y similares.

5 Carthamus tinctorius es la flor tubular desecada de una planta perteneciente al género Compositae (conocido como flor de cártamo; Carthamus tinctorius L.). Contiene componentes tales como cartamina, azafrancillo, lignano y esterol.

Plantago asiatica pertenece al género Plantaginacea (conocido como plantaína; Plantago asiatica L.) y se pueden usar sus semillas maduras o toda la planta. Contiene componentes tales como polisacáridos, ácido plantenólico, ácido succínico, adenina, aucubina, plantaginina y vitaminas A y B<sub>1</sub>.

10 Lonicera japonica Thunb. pertenece al género Gramineae (conocido como madreSelva; Lonicera japonica Thunb.) y se puede usar sus flores, yemas, hojas, tallos o toda la planta. Contiene componentes tales como material de tipo cera, inositol, taninos, saponina y lonicerina.

15 En la presente invención se puede usar un polvo bruto de estos fármacos brutos o un extracto de estos fármacos brutos obtenido usando agua o un disolvente orgánico. Específicamente, los fármacos brutos se usan en forma de un polvo bruto, preparación de disolvente, preparación en polvo, compresión, infusión o similares.

20 El polvo en bruto de estos fármacos brutos se puede obtener picando o reduciendo a polvo la planta en bruto, el material obtenido desecado en la sombra o el material desecado. Como disolvente orgánico se puede usar etanol, acetona y similares. Se puede usar una mezcla de estos disolventes orgánicos con agua o una mezcla de dos o más disolventes orgánicos. El extracto se puede obtener añadiendo el disolvente en una cantidad de varias veces los fármacos brutos y extrayendo o mediante infusión de la mezcla a una temperatura normal o con calentamiento. Cada uno de los fármacos brutos se puede extraer por separado y mezclar después, o se puede extraer una mezcla de los polvos en bruto de varios fármacos brutos preparada de antemano.

25 El polvo en bruto o extracto mencionados en lo que antecede obtenidos mediante extracción con agua o un disolvente orgánico del fármaco bruto se puede usar como tal o se puede preparar en varias formas de acuerdo a procedimientos conocidos per se, para usar como composición médica o alimento, en particular alimento sano o alimento funcional (suplemento).

30 La composición médica o alimento funcional (suplemento) se puede proporcionar en forma de comprimidos, polvo, gránulos, cápsulas, píldoras o jarabe para administración oral, mediante un procedimiento de preparación convencional. Durante la preparación, según sea necesario se pueden usar excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, agentes tampón, edulcorantes, estabilizantes y similares. Además, se puede usar al menos un diluyente inerte tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa finamente cristalizada, almidón, polivinilpirrolidona y aluminato metasilicato de magnesio. Además de los diluyentes inertes, la composición puede contener aditivos, por ejemplo lubricantes tales como estearato de magnesio, almidón y talco, disgregantes tales como glicolato de celulosa cálcica, estabilizantes tales como lactosa y adyuvantes solubilizantes tales como ácido glutámico y ácido aspártico de acuerdo con un procedimiento convencional. Los comprimidos o píldoras pueden estar recubiertos con un azúcar o una película de una sustancia soluble en el estómago o en el intestino, tales como sacarosa, gelatina, agar, pectina, hidroxipropilcelulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, según sea necesario.

40 Se pueden añadir otros aditivos a la composición para usar en la presente invención en la medida en que el efecto del componente activo del fármaco bruto no se vea afectado de forma adversa. Dichos aditivos incluyen vitaminas hidrosolubles tales como cafeína, vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina C, biotina, carnitina, ácido pantoténico, ácido nicotínico y derivados de los mismos, vitaminas liposolubles tales como vitamina A, vitamina E, y derivados de las mismas, aminoácidos tales como taurina y arginina, hierbas orientales tales como perilla, raíz de regaliz, ginkgo, diente de león, crisantemo, ginseng y canela, hierbas occidentales tales como palma enana, hierba de san Juan, Echinacea, anís, camomila anual, romero, menta, eucalipto, lavanda, rosa, hibiscos, aloe, y similares.

Además, de acuerdo con el procedimiento de uso, también se pueden usar otros componentes activos como oligosacáridos, tales como lactulosa, o bacterias de ácido láctico comerciales, tales como bidifus.

50 Las composiciones líquidas para administración oral incluyen, emulsionantes, disolventes, agentes de suspensión, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables y contienen diluyentes inertes de uso habitual, tales como agua purificada y etanol. Además del diluyente inerte, la composición puede contener también hidratantes, adyuvantes, tales como agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, fragancias y antisépticos.

En el caso de un alimento sano, la composición se puede proporcionar en forma de una bebida o un producto de confitería, tal como gelatina, bizcocho, galleta o caramelo.

55 La composición para usar en la presente invención contiene fármacos brutos de Cucurbita moschata, Carthamus tinctorius, Plantago asiatica y Lonicera japonica como componentes activos.

Preferiblemente, la composición para usar contiene, en particular, Cucurbita moschata en el intervalo de 20 a 60% en peso, Carthamus tinctorius en el intervalo de 10 a 40% en peso, y cada uno de los otros fármacos brutos en el intervalo de 5 a 70% en peso.

- 5 La cantidad de los componentes activos a administrar se puede determinar de forma adecuada basándose en la edad, el sexo y similares del paciente. Normalmente, en el caso de un adulto de 60 kg de peso, los fármacos brutos se administran por vía oral en una cantidad combinada de 0,5-5 g, preferentemente, de 1-3 g al día.

**Ejemplos**

En lo sucesivo, la presente invención se describirá con más detalle a modo de ejemplos de referencia y ejemplos, que no deberán interpretarse como limitantes de la presente invención.

10 **Ejemplo de referencia 1**

- 15 5,0 g de Cucurbita moschata, 3,0 g de Carthamus tinctorius, 1,0 g de Plantago asiatica y 3,0 g de Lonicera japonica, 67 g of lactosa y 16 g de almidón se mezclaron de forma uniforme en un mezclador. La mezcla resultante se amasa usando una solución obtenida disolviendo 2 g de hidroxipropilcelulosa y 5 g de triglicérido de ácido cáprico. El material amasado se granuló usando un granulador de tipo cestillo (diámetro del tamiz: 1 mm); los gránulos se pasaron a través de un tamiz de malla 14 y se desecaron para obtener gránulos en columnas. Los gránulos se mezclaron de forma uniforme con manitol, hidroxipropilcelulosa, metasilicato aluminato de magnesio, aspartamo y una fragancia para obtener 12 chartulas de gránulos (patente japonesa abierta a consulta por el público nº 231584/2000).

- 20 A continuación, se pueden preparar composiciones con diferentes proporciones (% en peso) de componentes del mismo modo que la del ejemplo de referencia 1.

Tabla 1

Ejemplo de formulación	Semillas de Cucurbita moschata	Flores de Carthamus tinctorius	Semillas de Plantago asiatica	Flores de Lonicera japonica
1	60	20	10	10
2	50	20	15	15
3	50	10	25	15
4	45	20	30	5
5	42	25	8	25
6	40	30	20	10
7	25	10	40	25
8	25	15	38	22
9	25	25	25	25
10	25	25	5	45
11	20	40	20	20
12	20	10	60	10
13	25	25	25	25

**Ejemplo de referencia 2**

- 25 InterPunch (marca registrada; fabricada por Sanwell Co., Ltd.) que se incluye en la composición de la presente invención.

Se mezclaron los polvos en bruto de los fármacos brutos de Cucurbita moschata, Carthamus tinctorius, Plantago asiatica y Lonicera japonica, y la mezcla resultante se extrajo con 10 veces la cantidad de agua en ebullición a una temperatura de 95 ± 5°C durante 30 minutos. El extracto se filtró y se concentró, seguido de la

adición de un excipiente tal como maltosa reductora, lactosa, almidón y similares, y fragancia. El material resultante se granuló para producir gránulos finos.

Tabla 2

Ejemplo de análisis de nutrición por dos sobres (1,5 g x 2) de InterPunch

Calorías	11,5 Kcal
Proteínas	0,042 g
Grasas	0,003 g
Azúcares	2,823 g
Fibras de la dieta	0,03 g
Sodio	0,444 mg
Lactulosa	400 mg
Semillas de Cucurbita moschata	Extracto mixto equivalente a 1.000 mg de materia prima
Semillas de Plantago asiatica	
Flores de Carthamus tinctorius	
Flores de Lonicera japonica	
Bifidus	40 mg

## 5 Ejemplo 1

### Ensayo clínico para pacientes con signos indefinidos de mujeres posmenopáusicas

10 Se realizó una investigación sobre el efecto clínico y la acción sobre el sistema inmunitario en casos de signos indefinidos de climaterio. La composición obtenida en el ejemplo de referencia 2 se administró a 32 de las pacientes que presentaban signos indefinidos tras la menopausia (con una media de edad de  $53,0 \pm 5,1$ , edades de 48 a 66 años) durante un periodo de seis meses con una cantidad de 6 g diarios. Se midieron las concentraciones de LH y FSH en sangre y los síntomas durante el periodo de administración se examinaron mediante la escala del climaterio de Green y una EVA (escala visual analógica).

15 De este modo, las escalas del climaterio de Greene, Kupperman, et al. examinan el efecto sobre la CdV de los casos de alteraciones del climaterio y la gravedad de varias enfermedades, y evalúan la gravedad. La escala del climaterio de Green se desarrolló para examinar los síntomas de una mujer en la menopausia y se usa clínicamente para examinar la reacción dirigida hacia la relajación de la gravedad de los síntomas desagradables (p. ej., Green JG. Constructing a standard climacteric scale. Maturitas. 29, p. 25 a 31, 1998).

Resultados del ensayo:

20 La comparación de las concentraciones en sangre de FSH antes de la administración y después de seis meses de administración indica que la concentración de FSH se reducía significativamente de  $64,05 \pm 20,1$  mUI/ml antes de la administración a  $52,51 \pm 18,0$  mUI/ml después de seis meses de administración ( $P < 0,05$ ). Dado que la concentración de FSH suele aumentar en el climaterio, la reducción de la concentración de FSH es importante. Es decir, se sabe que la concentración de FSH pasa a un nivel fisiológicamente alto tras la menopausia, y este cambio empeora los síntomas de signos indefinidos; por tanto, la reducción significativa de la concentración de FSH mediante la administración del producto para usar en la presente invención indica una contribución a la mejora de los síntomas.

25 En el resultado de la evaluación mediante la escala del climaterio de Green, la puntuación (total) cambió de  $20,1 \pm 9,44$  antes de la administración a  $12,1 \pm 8,46$  después de seis meses de administración, y se produjo una disminución significativa a 60,2 % ( $P = 0,0007$ )

30 En la evaluación de los síntomas subjetivos mediante EVA, la evaluación libre de 0 a 100 (0: sanos, 100: dolor máximo) la realizó y registró el propio paciente antes de la administración y después de seis meses de administración, para comparar. La EVA fue una media de  $79,2 \pm 12,8$  antes de la administración y una media de  $32,7 \pm 14,1$  después de seis meses de administración y se produjo una disminución significativa a 41,3% ( $P = 0,0001$ ).

Administrando la composición (ejemplo de referencia 2) de la presente invención durante un periodo de seis

meses se observó una disminución significativa en la escala del climaterio y la EVA a 60,2% y 41,2%, respectivamente, respecto a los valores antes de la administración. Es decir, la recuperación de las escalas que es una disminución estadísticamente significativa (0,07% and 0,01%) indica un alivio obvio de la CdV de los pacientes.

5 Por tanto, se demostró que la composición para usar (ejemplo de referencia 3) de la presente invención es un agente reductor de la FSH y se confirmó que la composición era eficaz para el tratamiento de las alteraciones del climaterio o de los signos indefinidos.

## Ejemplo 2

### Seguridad del alimento sano para seres humanos

La formulación A de la composición de la presente invención:

10 Componentes (proporción en mezcla): Cucurbita moschata (50%), Carthamus tinctorius (20%), Plantago asiatica (15%) y Lonicera japonica (15%)

15 Esta formulación A de la composición para usar de la presente invención se administró a siete adultos varones dos veces al día durante un periodo de dos semanas (cada dosis comprendía 1,0 g del fármaco bruto). Se extrajo sangre antes de la administración y después de una y dos semanas de administración. Cada extracción de sangre se sometió a análisis clínicos generales, es decir hematología (número de leucocitos, número de eritrocitos, cantidad de hemoglobina, valor del hematocrito, MCV, MCH, MCHC, número de plaquetas en sangre y fraccionamiento de los leucocitos), análisis de bioquímica de la sangre (proteínas totales, albúmina, A/G, bilirrubina total, MCV, MCH, MCHC, AST, ALT, fosfatasa alcalina,  $\gamma$ -GTP, colesterol total, grasa neutra, nitrógeno ureico, ácido úrico y creatinina) y análisis inmunobioquímicos (IgE inespecífica, IgG inespecífica y transferrina), y también se hizo  
20 una exploración médica mediante entrevista con el médico, auscultación y percusión por el médico, y pruebas físicas (temperatura corporal, pulso y presión arterial), de modo que se investigó la seguridad de la administración de la formulación A de la composición de la presente invención. Además, se midieron las funciones celulares [monocitos (macrófagos en sangre), actividad fagocítica y fagocítica de los neutrófilos y la actividad de las células NK) y citoquinas (IL-2, -4, -6, -8, -10, -12, INF- $\beta$  y TNF- $\alpha$ )], de modo que se investigó la eficacia del presente alimento sano.  
25

30 Los resultados muestran que durante el periodo de dos semanas de la administración de la prueba no parecían producirse efectos adversos en los valores clínicos, tales como fenómenos dañinos que se consideren que han sido causados por la ingestión del alimento sano, con respecto a síntomas subjetivos, síntomas objetivos o pruebas inmunobioquímicas como resultado de la administración del alimento sano para uso de la presente invención, de modo que se confirma la seguridad del alimento sano para uso de la presente invención. No se observaron cambios significativos en la función celular ni en las citoquinas. Se consideró que no se podía medir nada en un varón adulto con esta cantidad y periodo de administración.

## Ejemplo 3

### Seguridad como alimento sano

35 El alimento sano se administró a un varón adulto sano durante un periodo de ocho años (31 años de edad al inicio). Durante los dos primeros años, se administró al sujeto una dosis media diaria equivalente a 1 g del polvo de la formulación A de la composición para usar en la presente invención. Después se administró al sujeto un alimento sano que comprendía la formulación de la composición para usar en la presente invención con una dosis media diaria equivalente a 1 g del polvo bruto. El resultado muestra que no había efectos negativos en las propiedades generales de la sangre ni en el estado de salud durante el periodo de administración.  
40

### Aplicabilidad industrial

45 La composición para usar en la presente invención tiene un efecto de disminución de la cantidad de hormona estimulante del folículo (FSH) y, por tanto, es útil para el tratamiento de varias enfermedades asociadas con el nivel elevado de FSH, tales como las siguientes: alteraciones del climaterio (p. ej., Hyojunsanfujinkagaku: ISBN: 4260130536, Igakushoin Co., Ltd., Change of Sexual Ability and Form of Sexual Organ with Aging, pág. 23 a 25, 1997), hipogonadismo primario (incluida la hipofunción ovárica y la deficiencia testicular), síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, tumor productor de gonadotropina, orquitis (p.ej., Naikashindangaku: ISBN: 4890132341, Hormone Test, Nishimurashoten, Niigata, pág. 843 a 887, 1997), y amenorrea ovárica primaria y/o tumor productor de hormonas (p.ej., Hyojunsanfujinkagaku: ISBN: 4260130536, K.K. Igakushoin, Emmeniopathy B Amenorrhea, pág. 34 a 44, 1997).  
50

Además, el agente reductor de FSH para usar en la presente invención es útil para el tratamiento, en particular, de enfermedades de las mujeres posmenopáusicas que se dice que tienen un nivel alto de FSH, como las alteraciones del climaterio o los signos indefinidos.

Además, el agente reductor de FSH para usar en la presente invención ha mejorado los síntomas subjetivos

de las pacientes que presentan las enfermedades citadas y los signos indefinidos diagnosticados como tales por un médico. Es decir, el presente agente reductor de FSH ha mejorado los síntomas de las alteraciones del climaterio o de los signos indefinidos, es decir fatiga, sensación de fatiga, apatía, insomnio, nerviosismo, rigidez del hombro, dolor de cabeza, lumbago y/o malestar etc.

- 5            Se ha publicado que las alteraciones del climaterio reducen significativamente la CdV de las mujeres y tienen una gran influencia sobre la vida de las mujeres en la posmenopausia (p. ej., Atoyama, Characteristics of Physical Abilities of Climacteric and Elderly Females and Their Disturbances, Nakayamashoten, Tokyo, pág. 37 a 76, 2001). No es exagerado decir que una clave para que una mujer posmenopáusica pase treinta años tras la menopausia en condiciones sanas reside en si la mujer puede superar o no los síntomas del climaterio (signos indefinidos) observados en el periodo (p. ej., N. Atoyama, Special Número: Health Care of Middle-Aged and Elderly Females A. Climacteric Disturbance 15. The Actual state of Outpatients in Climacterium in Our Laboratory, The Gynecology, Treatment, as Outpatients in Climacterium and Postmenopause, Sanfujinkachiryō, Vol. 76, pág. 206 a 213, 1998); por tanto, el agente reductor de FSH para usar en la presente invención se puede usar como prevención o remedio excelente.
- 10
- 15



**REIVINDICACIONES**

1. Un agente reductor de la hormona estimulante del folículo que comprende, como componentes activos, Cucurbita moschata, Carthamus tinctorius, Plantago asiatica y Lonicera japonica, para usar en el tratamiento o prevención de las alteraciones del climaterio asociadas con niveles altos de la hormona estimulante del folículo.
- 5 2. Un agente reductor de la hormona estimulante del folículo que comprende, como componentes activos Cucurbita moschata, Carthamus tinctorius, Plantago asiatica y Lonicera japonica, para usar en el tratamiento o prevención de la hipofunción ovárica (alteraciones del climaterio juvenil) asociada con niveles altos de la hormona estimulante del folículo.
- 10 3. Un agente reductor de la hormona estimulante del folículo que comprende, como componentes activos Cucurbita moschata, Carthamus tinctorius, Plantago asiatica y Lonicera japonica, para usar en el tratamiento o prevención de la amenorrea asociada con niveles altos de la hormona estimulante del folículo.
- 15 4. Un agente reductor de la hormona estimulante del folículo que comprende, como componentes activos Cucurbita moschata, Carthamus tinctorius, Plantago asiatica y Lonicera japonica, para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con niveles altos de la hormona estimulante del folículo, en el que el agente reductor de la hormona estimulante del folículo es un alimento sano y la enfermedad es las alteraciones del climaterio.
- 20 5. Un agente reductor de la hormona estimulante del folículo que comprende, como componentes activos Cucurbita moschata, Carthamus tinctorius, Plantago asiatica y Lonicera japonica, para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con niveles altos de la hormona estimulante del folículo, en el que el agente reductor de la hormona estimulante del folículo es un alimento sano y la enfermedad es la hipofunción ovárica (alteraciones del climaterio juvenil).
- 25 6. Un agente reductor de la hormona estimulante del folículo que comprende, como componentes activos Cucurbita moschata, Carthamus tinctorius, Plantago asiatica y Lonicera japonica, para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con niveles altos de la hormona estimulante del folículo en el que el agente reductor de la hormona estimulante del folículo es un alimento sano y la enfermedad es la amenorrea.
7. Un agente reductor de la hormona estimulante del folículo que comprende, como componentes activos Cucurbita moschata, Carthamus tinctorius, Plantago asiatica y Lonicera japonica, para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con niveles altos de la hormona estimulante del folículo en mujeres posmenopáusicas.
- 30 8. Un agente reductor de la hormona estimulante del folículo para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dichas mujeres posmenopáusicas sufren signos indefinidos caracterizados por los síntomas de fatiga, sensación de fatiga, apatía, insomnio, nerviosismo, rigidez del hombro, dolor de cabeza, lumbago y/o malestar.