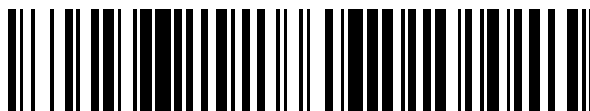


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 649**

51 Int. Cl.:

A61K 36/328 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 15/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2011** **E 11158593 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013** **EP 2500026**

54 Título: **Tratamiento de los síntomas menopáusicos con nueva indicación para la mirra**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.01.2014

73 Titular/es:

SONIA PHARMA GMBH (100.0%)
Grüsener Strasse 5
35285 Gemünden/Wohra, DE

72 Inventor/es:

BRANDT, EVA

ES 2 440 649 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

Resina de mirra

[001] La mirra es la gomooleorresina que se obtiene de las raíces y ramas de la *Commiphora molmol* Engler y de otros tipos de *Commiphora* emparentados, exceptuando la *Commiphora mukul*. A pesar de compartir la misma denominación del género, no puede obtenerse mirra de la *Commiphora mukul*. La *Commiphora molmol* Engler también se conoce como *Commiphora myrrha* o *Commiphora myrrha* (Nees) Engler. Asimismo es posible la extracción de mirra de dos especies emparentadas con la *Commiphora molmol*: la *Commiphora abyssinica* Engler y la *Commiphora schimperi* Engler. La mirra con fines farmacéuticos se obtiene generalmente de la *Commiphora molmol* Engler, pero también son aptas otras especies emparentadas, especialmente las que se han mencionado anteriormente.

[002] La mirra con fines médicos se emplea en forma de resina pulverizada, cápsulas, tintura de mirra y otras preparaciones galénicas para uso tópico.

[003] La mirra puede separarse en tres componentes: aceite volátil (entre 2% y 10% aproximadamente), resina soluble en alcohol (aprox. entre 25% y 40 %) y goma soluble en agua.

[004] Los constituyentes principales del aceite esencial de la mirra son furanosesquiterpenos con distintas estructuras y sesquiterpenos. Los furanosesquiterpenos son la causa del aroma balsámico característico, el olor típico de la mirra se debe a una mezcla de furanoeudesma-1,3-dieno y de lindestreno.

[005] El aceite esencial de mirra se obtiene generalmente por extracción con solventes, por destilación por arrastre de vapor y por extracción a alta presión. La extracción con dióxido de carbono es un proceso de desarrollo más reciente y ofrece muchas ventajas para la obtención de aceites esenciales. El proceso de extracción es especialmente suave gracias a la eliminación del oxígeno y a las altas temperaturas, que impiden la hidrólisis, la oxidación o la isomerización. Otros agentes extractores son el nitrógeno, hexano, metano y etano.

[006] Marongiu et al.: "Chemical Composition of the Essential Oil and Supercritical CO₂ Extract of *Commiphora myrrha* (Nees) Engl. and of *Acorus calamus* L.", J. Agric. Food Chem. 53 (2005), 7939-7943 revelan la composición del extracto de mirra obtenido por distintos métodos. Los autores afirman que la destilación por arrastre de vapor y la extracción a alta presión con dióxido de carbono en estado supercrítico ofrecen resultados comparables en cuanto a los componentes principales y las cantidades obtenidas.

[007] La mirra es conocida por sus efectos curativos. Dolara, P. et al.: "Local Anaesthetic, Antibacterial and Antifungal Properties of Sesquiterpenes from Myrrh", Planta Medica 66 (2000), 356-358 describen las propiedades anestésicas, antibacterianas y fungicidas de ciertos sesquiterpenos de la mirra.

[008] US 4,719,111 A presenta el uso externo de la resina de mirra en el tratamiento de úlceras de decúbito.

[009] US 4,592,912 A expone la aplicación tópica para el tratamiento o prevención de dolores musculares, calambres y espasmos que pueden presentarse en casos de sobrecarga, mal uso muscular, dolores de cabeza y de espalda.

[0010] US 5,350,774 A describe el tratamiento tópico de enfermedades cutáneas con mirra.

[0011] US 5,248,503 A menciona el uso de la mirra como alimento o suplemento alimenticio.

[0012] US 6,077,513 A presenta un preparado farmacéutico con aceite y resina de mirra como ingredientes activos para el tratamiento de la esquistosomiasis.

Fisiología de los síntomas de la menopausia

[0013] La menopausia se define como el cese permanente de la menstruación debido a la pérdida de la actividad folicular de los ovarios. La disminución de la secreción de estrógenos se manifiesta con síntomas agudos y efectos a largo plazo. Los síntomas agudos demostrados son: inestabilidad vasomotora que se presenta con sofocos y sudores, así como atrofia vaginal, que se manifiesta con sequedad vaginal, picor, sensación de quemazón y molestias.

[0014] Los síntomas de la menopausia se pueden tratar por medio de terapia de sustitución hormonal (TSH) con estrógenos, con o sin gestágenos. Los efectos secundarios de una TSH incluyen un aumento de riesgo de cáncer de mama, de ovario y de endometrio, un aumento de riesgo de tromboembolismo venoso, ictus, demencia, formación de cálculos biliares y enfermedades de la vesícula biliar. Actualmente se recomienda de manera generalizada la TSH para tratar los síntomas vasomotores y vaginales en una dosis lo más baja posible y no más tiempo del necesario. Por otro lado, retirar la TSH conlleva la reaparición de los síntomas menopáusicos.

[0015] Se observa la mayor densidad de receptores de estrógenos en el endometrio y la vagina. La caída

de los niveles de estrógenos causa:

- una bajada de la actividad mitótica, de tal manera que el epitelio vaginal se vuelve más delgado y frágil;
- una disminución del contenido de colágeno en el tejido conjuntivo;
- un descenso del riego sanguíneo y de la lubricación vaginal;

5 lo que en conjunto conduce a los siguientes síntomas vaginales: sequedad, palidez y pérdida de elasticidad de la mucosa vaginal.

[0016] US 2003/0170325 A1 menciona preparados en forma de gel o supositorios para tratar la sequedad vaginal. Dichas preparaciones tienen componentes vegetales, con o sin vitaminas. Sin embargo, en esta solicitud de patente no se menciona el empleo de extractos de mirra para tratar la sequedad vaginal.

10 **[0017]** CN 1 679 687 A presenta una medicina china en forma de cápsulas de aplicación externa para el tratamiento de la vaginitis, erosión cervical, endometritis, miomas uterinos y adnexitis. Dicho remedio se fabrica a partir de siete sustancias de la medicina tradicional china y contiene fruto de cnidium, mirra, incienso y sangre de dragón.

15 **[0018]** WO 98/42188 A1 expone un preparado medicinal para el tratamiento de enfermedades como VIH y otras infecciones, en el cual se emplean sesquiterpenos, vitaminas y/o mirra como suplemento, así como extractos de plantas antimicrobianas/antivirales.

[0019] CN 101 057 892 A cita un preparado farmacéutico con phellodendron, ruibarbo, Salvia miltiorrhiza, incienso, mirra, lithospermum, almeja y borneol para tratar la vaginitis.

20 **[0020]** CN 1 559 586 A menciona un preparado con 15 sustancias de la medicina tradicional china que incluye la Mentha piperita, la Angelica sinensis y el Astragalus. Dicha preparación está destinada al tratamiento de las ginopatías inflamatorias, tanto agudas como crónicas, así como de la erosión cervical.

[0021] ZA 2000/0192 A presenta un preparado con mirra, incienso y oro para tratar enfermedades físicas y/o psíquicas.

25 **[0022]** Es necesario un tratamiento efectivo no hormonal de los síntomas menopáusicos como alternativa a la TSH. El objetivo de la presente invención es proporcionar un ingrediente activo a efectos de un preparado farmacéutico o de un producto médico para tal tratamiento.

30 **[0023]** Este objetivo se alcanza con el uso de la mirra en forma de dosis vaginales para el tratamiento de la atrofia vaginal como síntoma menopáusico según la reivindicación 1. En otras palabras, se emplea la mirra para tratar la atrofia vaginal y los síntomas concomitantes que se presentan (aunque no únicamente) durante la menopausia. En los certificados de patente y publicaciones que conoce la inventora no se menciona ni se sugiere tal indicación para la mirra. Esta nueva indicación es sorprendente, ya que la atrofia vaginal como síntoma menopáusico no guarda relación con bacterias u hongos, contra los cuales la mirra se había usado hasta ahora.

35 **[0024]** El concepto de "mirra" ha de entenderse como la gomooleoresina que se obtiene a partir de todas las especies de la Commiphora, a excepción de la Commiphora mukul. La mirra que se usa en el sentido de esta invención deberá ser mirra de farmacopea.

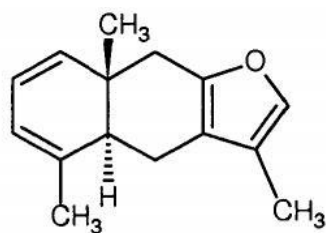
[0025] La atrofia vaginal como síntoma menopáusico se manifiesta con sequedad vaginal, picor, sensación de quemazón y molestias.

[0026] En una preparación, la mirra se utiliza en forma de resina pulverizada, tintura o extracto de mirra.

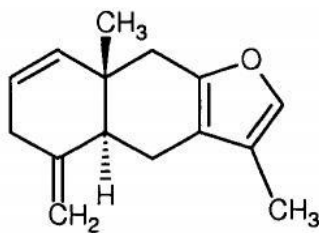
40 **[0027]** En otra preparación, el extracto de mirra se presenta como extracto seco (preferentemente obtenido por la extracción de la mirra con un disolvente orgánico) o como extracto acuoso. En un tipo de preparación más se aplica la mirra en forma de pasta. Para ello se extrae la resina de mirra con un disolvente orgánico, por ejemplo con etanol, éter de petróleo o con acetato de etilo. El extracto así obtenido se filtra y se prensa al vacío. Esta pasta de mirra es una forma filtrada y concentrada de un extracto de mirra. El residuo se vuelve a disolver en alcohol (por ejemplo en etanol) o en una mezcla de alcohol y agua, se filtra y se prensa al vacío.

45 **[0028]** En otra preparación, la mirra se utiliza como extracto lipofílico, conseguido especialmente por extracción con dióxido de carbono en estado supercrítico. También se pueden aplicar otros métodos de extracción estándar, tal como se mencionó anteriormente.

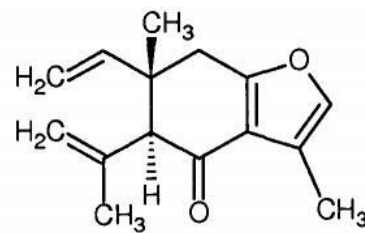
[0029] En otra forma de preparación, el extracto contiene furanoeudesma-1,3-dieno, lindestreno y curcereno como ingredientes principales. Las estructuras químicas de estas sustancias son:



furanoeudesma-1,3-dieno



lindestreno



curcereno

[0030] El furanoeudesma-1,3-dieno se presenta en el extracto particularmente en una cantidad mayor al 20%, en particular en más del 25%, en particular en más del 30% y en particular por encima del 35%. Todos los porcentajes que aparecen en el presente documento han de entenderse como porcentajes en peso, a no ser que se indique algo diferente.

[0031] En otra preparación, el extracto contiene más del 10% de curcereno, en particular más del 15%, en particular más del 20%, en particular más del 25%.

[0032] En otra preparación, el extracto contiene más del 5% de lindestreno, en particular más del 10%, en particular más del 15%.

[0033] En otra preparación, el extracto presenta a 20°C un índice de refracción entre 1,5 y 1,6 (medido con un refractómetro Abbe); en particular entre 1,51 y 1,55, en particular entre 1,515 y 1,54, en particular entre 1,517 y 1,537.

[0034] En otra preparación, el extracto muestra a 20°C una densidad entre 1,0 y 2,0 g/cm³ (medida con un picnómetro), en particular entre 1,02 y 1,08 g/cm³, en particular entre 1,025 y 1,075 g/cm³.

[0035] En otra preparación más, la mirra se encuentra en forma de dosificación semisólida para su aplicación vaginal, específicamente como pomada, crema o gel para uso vaginal. En dichos preparados semisólidos se pueden utilizar bases oleaginosas o solubles en agua. Estos preparados pueden ser emulsiones acuo-oleosas (A/O) u oleo-acuosas (O/A).

[0036] En otra preparación, la mirra se encuentra en forma de dosificación líquida para su aplicación vaginal, específicamente como líquido, emulsión o suspensión de uso vaginal.

[0037] En otra preparación adicional, se aplica la mirra como espuma o tampón vaginal.

[0038] En otra preparación, la mirra se presenta en forma sólida para su aplicación vaginal, específicamente como pastillas, cápsulas o supositorios.

[0039] Todas las formas de dosificación ya mencionadas hacen posible que la usuaria pueda aplicar la mirra de manera adecuada y sencilla para que esta actúe contra el síndrome menopáusico.

[0040] En otra preparación, la forma de dosificación sólida, en particular las pastillas, cápsulas o supositorios vaginales, consisten esencialmente en una base oleaginosa o grasa, y mirra. A este grupo de sustancias pertenecen la manteca de cacao y la grasa sólida. La manteca de cacao es una base grasa que se vuelve blanda a 30°C y se derrite a 34°C, justo por debajo de la temperatura corporal, lo que constituye una base ideal para los supositorios. Entre las bases que pertenecen a este tipo de sustancias se incluyen productos industriales como Fattibase (triglicéridos de palma, de centro de palma, de aceite de coco con monoestearato de glicerilo y estearato de polioxilo), Wecobee bases (triglicéridos de coco), Witepsol bases (triglicéridos de ácidos grasos saturados C₁₂-C₁₈ con cantidades variables de mono y diglicéridos), Suppocire y Ovucire bases.

[0041] La inventora ya ha podido establecer un efecto sinérgico de la combinación de manteca de cacao y mirra. En particular, los experimentos muestran que los constituyentes de la manteca de cacao y las sustancias constituyentes del aceite esencial de mirra revelan efectos sinérgicos en la actividad mitótica, en el metabolismo del colágeno, en la irrigación sanguínea o en la lubricación tras su aplicación en la vagina para el tratamiento de la sequedad vaginal. El uso de la manteca de cacao como base aumenta así la efectividad de la mirra.

[0042] Se descubrió que una posología muy adecuada para la mirra, especialmente en forma de supositorio, es su aplicación una vez al día antes de irse a dormir. Dicha dosificación es suficiente para aliviar los síntomas menopáusicos, en particular la atrofia vaginal.

[0043] En una preparación, la pastilla, la cápsula o el supositorio presentan un peso entre 0,5 y 5 g; en particular entre 1 y 4 g; en particular entre 2 y 3 g; en particular entre 1,5 y 2,5 g; en particular entre 1,7 y 1,9 g. 1,8 g constituye un peso muy adecuado. En este sentido, el contenido en mirra presente en la pastilla, en la cápsula o en

el supositorio se encuentra particularmente entre el 0,1 y 10 %; en particular entre el 0,25 y 9 %; en particular entre el 0,5 y 8 %; en particular entre el 0,75 y 7 %; en particular entre el 1 y 6 %; en particular entre el 1,5 y 5 %; en particular entre el 2 y 4 %; en particular entre el 2,5 y 3 % en relación al peso total de la pastilla, cápsula o supositorio. Un contenido en mirra de aproximadamente 1% respecto al peso total es muy adecuado.

- 5 **[0044]** Además se describe un método para el tratamiento con mirra de personas o animales (de sexo femenino) a fin de aliviar los síntomas del síndrome menopáusico, y en particular de la atrofia vaginal, que ya se han citado aquí. Las preparaciones para la aplicación de la mirra expuestas anteriormente o los preparados farmacéuticos solicitados también se pueden aplicar siguiendo el mencionado método.
- 10 **[0045]** En los siguientes ejemplos se ilustrarán más detalles de la presente invención sin que deban excluirse otros.

 [0046] Se utilizó un extracto lipófilo de la *Commiphora myrrha* obtenido por extracción a alta presión con dióxido de carbono.

 [0047] Se fabricaron supositorios vaginales usando como base grasa sólida o manteca de cacao.
- 15 **[0048]** La manteca de cacao se derritió a 50°C. Sin dejar de removerla, se añadió el extracto de mirra en una proporción del 1% respecto al peso total de la mezcla. Esta se removió varias horas con el fin de obtener una consistencia estable. La mezcla se vertió en moldes para que se enfriase completamente.

 [0049] La grasa sólida se derritió a 50°C. Sin dejar de removerla, se añadió el extracto de mirra en una proporción del 1% respecto al peso total de la mezcla. El producto obtenido se vertió en moldes para que se enfriase completamente.
- 20 **[0050]** Cada supositorio pesaba 2 gramos y contenía 20 mg de extracto de mirra.

 [0051] Ambas preparaciones (con grasa sólida y con manteca de cacao) se probaron en mujeres postmenopáusicas (habiendo pasado más de dos años tras su última menstruación) que mostraban síntomas de sequedad, molestias y picores. Los supositorios vaginales se administraron una vez al día, antes de irse a dormir, durante 14 días seguidos.
- 25 **[0052]** Ambas preparaciones aliviaron los síntomas de la menopausia de manera objetiva y subjetiva, especialmente los vaginales. La colposcopia mostró una mejora en el estado de la mucosa vaginal.

 [0053] Se observaron mejores resultados en el empleo de los supositorios con manteca de cacao. Las semillas de la *Theobroma cacao* contienen polifenoles y flavonoides – sustancias vegetales secundarias con efectos antioxidantes -, así como proantocianidinas que actúan sobre los vasos sanguíneos. Cuando estas se utilizan con el extracto de mirra para el tratamiento de la atrofia vaginal, parecen dar lugar a efectos sinérgicos en la actividad mitótica, en el metabolismo del colágeno, en la irrigación sanguínea y en la lubricación del epitelio vaginal.
- 30

REIVINDICACIONES

- 5
1. La mirra en forma de dosificación vaginal para su uso en el tratamiento de la atrofia vaginal como síntoma menopáusico.
2. La mirra para su utilización según la reivindicación 1, **caracterizada por** presentarse en forma de resina pulverizada, tintura de mirra o extracto de mirra.
- 10
3. La mirra para su empleo según la reivindicación 2, **caracterizada por** ser el extracto de mirra un extracto acuoso, un extracto seco o un extracto lipófilo.
4. La mirra para su uso según las reivindicaciones 2 o 3, **caracterizada por** contener la tintura de mirra o el extracto de mirra furanoeudesma-1,3-dieno, lindestreno y curcereno como ingredientes principales.
- 15
5. La mirra para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por** presentarse en una forma de dosificación vaginal semisólida, específicamente como pomada, crema o gel.
- 20
6. La mirra para su empleo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada por** aparecer en una forma de dosificación vaginal líquida, específicamente en forma de líquido, de emulsión o de suspensión.
7. La mirra para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada por** presentarse en forma de espuma vaginal o tampón vaginal.
- 25
8. La mirra para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada por** presentarse en una forma de dosificación sólida, específicamente como pastilla, cápsula o supositorio.
- 30
9. La mirra para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por** preverse su empleo diario, en particular una vez al día.