

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 328**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/886** (2006.01)

**A61K 36/22** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.03.2013 PCT/IB2013/052243**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2013 WO13140361**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2013 E 13721088 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2827881**

54 Título: **Extracto de Rhus coriaria L. para su uso en el tratamiento de hiperhidrosis**

30 Prioridad:

**23.03.2012 IT MI20120462**

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

**07.12.2016**

73 Titular/es:

**BIOMEDICAL RESEARCH S.R.L. (100.0%)  
Via Canfora 12  
95128 Catania, IT**

72 Inventor/es:

**ZARBO, GIUSEPPA**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

ES 2 593 328 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 *Rhus coriaria* L. para su uso en el tratamiento de hiperhidrosis

- 5 La presente invención se refiere a extractos de *Rhus coriaria* L. para su uso en el tratamiento de hiperhidrosis en seres humanos.

### Técnica anterior

- 10 El cuerpo humano tiene más de cuatro millones de glándulas sudoríparas, divididas en dos tipos: las glándulas eccrinas, que son responsables de la función fisiológica de regular la temperatura corporal y eliminar toxinas, pero también se ven estimuladas por muchas otras circunstancias, por ejemplo en situaciones de miedo, enfado, tristeza, dolor físico, vergüenza, estrés, esfuerzo físico y problemas emocionales, y las glándulas apocrinas, que sólo reaccionan a estímulos que se originan a partir del sistema nervioso involuntario y las hormonas.

- 15 El sudor producido por estas glándulas es inodoro en sí mismo. El problema surge cuando entra en contacto con las bacterias presentes en la piel, se descompone y forma nuevas sustancias, que a menudo tienen un olor desagradable.

- 20 A diferencia de otros organismos vivos de sangre caliente, los seres humanos tienen glándulas por todo el cuerpo, pero no están distribuidas por igual. Están ubicadas principalmente en las manos, los pies, la frente y las axilas; por ejemplo, existen más de 25.000 glándulas apocrinas y eccrinas en las axilas.

- 25 La sudoración se vuelve excesiva cuando (muy rara vez) las glándulas apocrinas están hiperestimuladas (en el caso de disfunciones hormonales o disfunciones del sistema nervioso) o (con mucha frecuencia) cuando las glándulas eccrinas están hiperestimuladas por miedo, calor, tristeza, enfado, estrés, esfuerzo físico o problemas emocionales. Esta disfunción se denomina "hiperhidrosis", y la padece hasta el 20% de la población adulta.

- 30 Por tanto, la hiperhidrosis se define como sudoración superior a la cantidad necesaria para la regulación normal de la temperatura corporal. La hiperhidrosis se clasifica como localizada (o focal) cuando la sudoración excesiva se limita a una o unas pocas partes del cuerpo, y como generalizada cuando afecta a todo el cuerpo. La hiperhidrosis puede convertirse en un trastorno incapacitante, especialmente cuando afecta a las manos o las axilas, pero la hiperhidrosis de la cara, la cabeza, el torso, las ingles y los pies también puede provocar una gran incomodidad.

- 35 El estado se clasifica como hiperhidrosis primaria o idiopática cuando no puede identificarse ninguna causa para la sudoración excesiva: se cree que este trastorno se debe a la actividad excesiva ("hipertónica") del sistema nervioso simpático. Aunque algunos pacientes informan de que lo han padecido desde la infancia, la sudoración excesiva comienza habitualmente en la adolescencia y continúa en la vida adulta, mientras que los síntomas suelen atenuarse en la vejez. La hiperhidrosis es ligeramente más frecuente en el sexo femenino que en el masculino. Es probable una predisposición genética, ya que el 40-50% de los pacientes tienen una historia familiar de hiperhidrosis.

- 40 La hiperhidrosis secundaria es una consecuencia de otros trastornos, tales como obesidad o menopausia, o surge como resultado de trastornos endocrinos, metabólicos, neurológicos, neoplásicos o cardiorrespiratorios, y a veces se debe a infecciones graves o es un efecto secundario de algunos fármacos. Afecta principalmente a los ancianos. En estos casos, la sudoración afecta habitualmente a todo el cuerpo, y también están presentes los signos y síntomas del trastorno subyacente.

- 45 El principal criterio de diagnóstico que permite que se identifique la hiperhidrosis primaria es la sudoración excesiva, limitada y visible que dura al menos 6 meses, sin causa aparente, que tiene al menos 2 de las siguientes características:

- sudoración bilateral, relativamente simétrica,
- 55 - al menos un episodio a la semana,
- impedimento para las actividades cotidianas del paciente,
- historia familiar positiva,
- 60 - cese de la sudoración cuando duerme.

- 65 Durante largo tiempo, se creyó erróneamente que la hiperhidrosis estaba provocada por ansiedad, aunque la causa es lo contrario: la hiperhidrosis crea ansiedad (que empeora adicionalmente los síntomas). La hiperhidrosis primaria localizada (o focal) se convierte en un problema desde la adolescencia, cuando la sudoración provoca vergüenza por primera vez en la vida social. Los sitios de hiperhidrosis que tienen las mayores consecuencias emocionales son

las palmas de las manos (a menudo en asociación con las plantas de los pies), las axilas y la cara.

Un signo clínico característico de la hiperhidrosis palmar es la presencia simultánea de sudoración y vasoconstricción, lo que conduce a la típica mano fría y con transpiración que es tan desagradable durante un apretón de manos. En algunos pacientes, la sudoración disminuye durante el invierno, pero reaparece en situaciones de estrés, y empeora en verano. La cantidad de sudor puede variar considerablemente: la palma de la mano puede estar ligeramente húmeda en algunos pacientes pero estar cubierta con gotas de sudor en otros, de modo que un apretón de manos puede convertirse en un obstáculo insuperable, e incluso puede ser desagradable hablar en un teléfono móvil o escribir en un ordenador.

La sudoración axilar puede ser tan abundante que obliga a los pacientes a cambiarse de ropa varias veces al día, y sólo ponerse ropa negra o blanca para ocultar el problema; los pacientes que presentan hiperhidrosis en la cabeza o la cara saben que pueden empezar a sudar, e incluso que se les caigan gotas de sudor, sin ningún motivo específico, quizás mientras conducen, ven la televisión o comen.

La hiperhidrosis conduce a menudo a trastornos físicos, tales como infecciones bacterianas o fúngicas provocadas por la maceración de la piel, o trastornos mentales, tales como dificultad con las relaciones sociales y personales, frustración en las actividades cotidianas, cambios en el tipo habituales de actividades de ocio, falta de confianza con otras personas, baja autoestima y depresión.

El tratamiento para la hiperhidrosis secundaria es médico, y está diseñado para tratar el trastorno subyacente que provoca la sudoración excesiva; por ejemplo, pérdida de peso en el caso de obesidad, y tratamiento hormonal adecuado en el caso de hipertiroidismo.

El tratamiento de hiperhidrosis primaria localizada puede ser médico o quirúrgico, pero incluso hoy en día los resultados no son totalmente satisfactorios. Las cremas antitranspirantes que contienen cloruro de aluminio, o la iontoforesis, pueden reducir ligeramente la sudoración, pero sólo en el caso de hiperhidrosis leve. En algunos pacientes, se han obtenido resultados con la toxina de *Clostridium botulinum*. La toxina botulínica actúa bloqueando la liberación de acetilcolina en las sinapsis nerviosas de las uniones neuromusculares de las glándulas sudoríparas, lo que conduce a una reducción de la sudoración. Este procedimiento, que es doloroso y no exento de riesgos, implica múltiples inyecciones de toxina en los sitios afectados (manos, axilas, etc.) con una aguja fina. Las inyecciones deben realizarse con precisión en la dermis para evitar efectos secundarios, especialmente pérdida de fuerza si los músculos de la mano se perforan accidentalmente. Además, la eficacia de las inyecciones no supera los 5-6 meses, de modo que ha de repetirse el tratamiento al menos 2-3 veces al año.

Se usa cirugía para tratar hiperhidrosis primaria de las manos, las axilas, la cabeza y la cara. Se realiza con una técnica de endoscopia torácica mínimamente invasiva conocida como simpatectomía videotoracoscópica (SVT), que actúa selectivamente sobre los ganglios del sistema nervioso simpático torácico, que son responsables de controlar las glándulas sudoríparas de las manos, las axilas, la cabeza y la cara.

Se realizan dos pequeñas incisiones (de aproximadamente 5-6 milímetros) en la cavidad axilar con anestesia general; se introduce el videotoracoscopio a través del primer orificio, y se identifica la cadena de ganglios nerviosos que discurren lateralmente y en paralelo a la columna vertebral, por debajo de la pleura parietal, en la sección costal posterior. El instrumento quirúrgico usado para realizar la operación en los ganglios de la cadena simpática se introduce a través del segundo orificio.

Esto es una operación quirúrgica, a todos los efectos, realizada con anestesia general; se requiere un examen especializado por parte del cirujano torácico antes de que se ingrese el paciente en el hospital, y siempre debe tener en cuenta la posible aparición de un efecto secundario grave que puede estar provocado por la cirugía (hiperhidrosis compensatoria).

**Descripción de la invención**

Se ha encontrado ahora que extractos de *Rhus coriaria* L. pueden tratar la hiperhidrosis de manera completamente natural, regulando la secreción de ambos tipos de glándula sudorípara, reduciendo la sudoración excesiva y restaurando la transpiración normal requerida para garantizar una regulación correcta de la temperatura corporal.

Se sabe que la actividad antioxidante de *Rhus coriaria* se reduce a lo largo del tiempo debido a una disminución de polifenoles. Véase, por ejemplo, Ozcan M. (2003) Effect of sumach (*Rhus coriaria* L.) extracts on the oxidative stability of peanut oil. J Med Food 6(1):63-6.

Por tanto, no puede atribuirse la actividad observada para las composiciones según la invención frente a la hiperhidrosis a efectos antioxidantes. Además, otras numerosas sustancias naturales con notable actividad antioxidante no tienen ningún efecto terapéutico sobre el trastorno en cuestión.

Por tanto la invención proporciona composiciones que contienen un extracto de *Rhus coriaria* L. como principio

activo para su uso en el tratamiento de hiperhidrosis.

El método de preparación ventajoso, preferido del extracto es destilación con vapor (hidrolizados, aceites esenciales, aguas aromáticas), pero también puede obtenerse un principio activo útil mediante procedimientos de extracción sin destilación (infusión, decocción, digestión, maceración, etc.).

Los extractos pueden formularse usando técnicas y excipientes convencionales, en forma de pulverizaciones, cremas, pomadas, ungüentos u otras formas adecuadas para la administración tópica, o pueden usarse para preparar dispositivos médicos, hidrogeles, tiritas, parches transdérmicos, almohadillas para las axilas y almohadillas para los pies. Dichas composiciones según la invención contendrán normalmente del 0,5 al 20% en peso de extracto de *Rhus coriaria* L.

La dosis y el régimen de administración puede determinarlos el médico basándose en el estado del paciente y la intensidad de la hiperhidrosis. En términos generales, tal como se notifica en los ensayos clínicos especificados a continuación a modo de ejemplo, puede ser suficiente una aplicación de una pulverización o crema que contiene extracto de *Rhus coriaria* L. por la mañana, precedido por un simple lavado con agua y jabón, y una aplicación de un producto limpiador que contiene el mismo extracto por la noche.

Según los resultados de un estudio realizado con 30 voluntarios que padecen formas graves de hiperhidrosis primaria, es suficiente aplicar dicho extracto a las partes afectadas (hiperhidrosis localizada), o usarlo por todo el cuerpo como composición líquida (hiperhidrosis generalizada), para obtener mejores resultados que el tratamiento médico o quirúrgico convencional.

Se compararon los resultados de los diversos tratamientos médicos usados actualmente para la hiperhidrosis (cremas antitranspirantes que contienen cloruro de aluminio, iontoforesis y toxina botulínica), con la aplicación diaria de productos que contienen un extracto de *Rhus coriaria* L.

Se obtuvieron resultados mediocres con los métodos convencionales, y sólo frente a formas leves de hiperhidrosis, mientras que el uso de productos que contienen extracto de *Rhus coriaria* L. neutralizó la sudoración excesiva, incluso en las formas más graves y extensas de hiperhidrosis, manteniendo al mismo tiempo la transpiración normal necesaria para garantizar una regulación correcta de la temperatura corporal, e impedir la formación de olores desagradables.

El uso de productos que contienen extracto de *Rhus coriaria* L. para tratar la hiperhidrosis incluso demostró ser superior al tratamiento quirúrgico, y no tiene ninguno de sus efectos secundarios (hiperhidrosis compensatoria).

Como la hiperhidrosis puede considerarse un trastorno multifactorial, caracterizado no sólo por sudoración excesiva sino también por maceración de la piel, infecciones bacterianas o fúngicas y formación de olores desagradables, se ha encontrado que la combinación de extractos de *Rhus coriaria* L. y *Aloe barbadensis* Miller, más conocido como *Aloe vera*, tiene un efecto sinérgico frente a la hiperhidrosis, acentuando los efectos terapéuticos de los extractos de *Rhus coriaria* L. Esta sinergia puede atribuirse definitivamente a las propiedades hidratantes, antiinflamatorias, calmantes, refrescantes, bactericidas y antifúngicas bien conocidas de los extractos de *Aloe barbadensis* Miller (gel, jugo, crema), que potencian las actividades de los extractos de *Rhus coriaria* L. frente a la hiperhidrosis. Es suficiente añadir de aproximadamente el 20% al 40% en peso de un extracto de *Aloe barbadensis* Miller en una de las formas notificadas anteriormente (gel, jugo o crema), dependiendo del tipo de producto preparado con el extracto de *Rhus coriaria* L. (pulverización, crema, pomada, ungüento, etc.), para potenciar el efecto curativo de este último sobre la hiperhidrosis.

Estos resultados demuestran que el tratamiento de la hiperhidrosis con extracto de *Rhus coriaria* L., usado solo o en combinación con extractos de *Aloe barbadensis* Miller, es más eficaz que los tratamientos médicos y quirúrgicos usados actualmente, y representa una técnica novedosa, económica, no invasiva e indolora para el tratamiento de este trastorno, sin efectos secundarios.

**REIVINDICACIONES**

1. Composiciones que comprenden como principio activo un extracto de *Rhus coriaria* L., opcionalmente en combinación con extractos de *Aloe barbadensis* Miller, para su uso en el tratamiento de hiperhidrosis.
2. Composiciones para su uso según la reivindicación 1, en forma líquida o como pulverizaciones, cremas, ungüentos o pomadas.
3. Composiciones para su uso según la reivindicación 1, en forma de dispositivos médicos, hidrogeles, parches, parches transdérmicos, almohadillas para las axilas y almohadillas para los pies.