

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 970 861**

51 Int. Cl.:

A61K 41/00 (2010.01)

A61K 36/23 (2006.01)

A61K 36/24 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2017** **PCT/IB2017/054667**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.02.2018** **WO18025165**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2017** **E 17761330 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2023** **EP 3490604**

54 Título: **Medicamento para el tratamiento y/o prevención de la endometriosis**

30 Prioridad:

01.08.2016 IT 201600080802

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

31.05.2024

73 Titular/es:

GIONAS S.R.L. (100.0%)
Via M. Formentini, 4
20121 Milano, IT

72 Inventor/es:

MAGGIONI, CRISTINA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 970 861 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

Medicamento para el tratamiento y/o prevención de la endometriosis

5 Campo de aplicación

La presente invención se refiere en general a un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la endometriosis.

10 En particular, la invención se refiere a un medicamento a base de un extracto de perejil (*Petroselinum crispum*) para el tratamiento y/o prevención de la endometriosis.

Técnica anterior

15 La endometriosis es una enfermedad crónica a menudo dolorosa, caracterizada por la presencia de tejido morfológica y biológicamente similar al endometrio normal en áreas fuera del útero.

El síntoma más común es el dolor durante el período menstrual pero también puede ocurrir en otros momentos, especialmente durante las relaciones sexuales, ovulación, etc.

20 Además, la endometriosis tiene un efecto perjudicial sobre la función ovárica y tubular y sobre la receptividad uterina y, por lo tanto, es una de las principales causas de infertilidad en las mujeres.

La patología tiene consecuencias invalidantes, tanto a nivel de salud como laboral, al alterar la calidad de vida de las mujeres afectadas, afectando sus relaciones interpersonales, familiares, laborales y reproductivas.

25 En Europa, la endometriosis afecta a aproximadamente el 10 % de las mujeres en edad reproductiva con prevalencia entre mujeres de 30 a 40 años y se manifiesta con dolor en aproximadamente el 75 % de los casos, siendo el 25 % de los casos de tipo asintomático.

30 El propósito de la terapia de endometriosis incluye el alivio de los síntomas, la resolución de los focos endometriales y la prevención de nuevos focos ectópicos del tejido endometrial y la restauración de la capacidad reproductiva.

Sin embargo, los enfoques terapéuticos actuales están lejos de ser curativos y se centran en combinaciones de terapias médicas, quirúrgicas y psicológicas.

35 Los beneficios de estas terapias conjuntas no han sido demostrados, particularmente en la mejora de la calidad de vida y las expectativas que las mujeres tienen para sus vidas.

40 Además, aunque es al menos teóricamente ventajoso, no hay evidencia de que un tratamiento médico quirúrgico combinado de la endometriosis aumente la tasa de fertilidad, sino que retrasa innecesariamente la edad reproductiva de las pacientes.

45 El tratamiento quirúrgico y hormonal de la endometriosis da como resultado en última instancia efectos secundarios graves y una alta incidencia de recaída. Del 55 % al 100 % de las mujeres desarrollan adherencias después de una cirugía pélvica, lo que a su vez puede causar infertilidad, dolor abdominal y pélvico crónico y dificultar la realización de futuras cirugías.

50 La intensidad del dolor percibido por las mujeres está débilmente correlacionada con la extensión de la endometriosis o su estadio (de 1 a 4, de acuerdo con la clasificación de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva), experimentando algunas mujeres muy poco dolor a pesar de tener lesiones endometriales extensas, mientras que otras experimentan dolor intenso a pesar de estar en presencia de pequeñas manchas endometriales.

Actualmente no existe una terapia definitiva para la endometriosis y los tratamientos más comunes son: terapia analgésica, terapia hormonal y terapia quirúrgica.

55 La terapia analgésica para el dolor puede ser útil en el caso de que el dolor sea moderado. Los fármacos utilizados en esta patología van desde analgésicos de venta libre hasta derivados de la morfina.

60 Habitualmente se utilizan en este contexto antiinflamatorios no esteroides (NSAID) y opioides, que son muy potentes pero que provocan conocidas interacciones indeseables con el sistema nervioso.

Desafortunadamente, se ha demostrado que la eficacia de los analgésicos para aliviar el dolor asociado con la endometriosis es definitivamente limitada.

En cuanto a la terapia hormonal, dado que las hormonas ováricas provocan un ciclo menstrual en las células endometriales y un ciclo similar al ciclo menstrual en las células endometriósicas, se decidió utilizar la terapia de supresión de la producción de hormonas ováricas para tratar los síntomas de la endometriosis.

- 5 En otras palabras, la terapia hormonal utilizada tiene como objetivo bloquear la producción de hormonas ováricas, previene la menstruación y esto ralentiza el crecimiento y la actividad de las células endometriales y en consecuencia de las lesiones endometriales.

- 10 La terapia hormonal podría incluso ayudar a prevenir el crecimiento de nuevas áreas y de nuevas adherencias endometriales pero no puede eliminar las lesiones endometriales existentes.

Generalmente se prescribe una de las siguientes terapias hormonales:

- 15 1. Anticonceptivos orales

Con los anticonceptivos orales, la reducción del dolor es temporal, siendo eficaz sólo mientras se toman los propios anticonceptivos cuando el ciclo menstrual está suprimido. Los síntomas de la endometriosis reaparecen con la interrupción del tratamiento.

- 20 Muchas mujeres continúan el tratamiento indefinidamente y esto retrasa su eventual fertilidad.

Además, muchas mujeres continúan teniendo dolor pélvico incluso mientras toman el anticonceptivo hormonal.

- 25 También cabe mencionar los efectos secundarios de los anticonceptivos tales como aumento de peso, manchado intermenstrual (especialmente cuando las mujeres toman la píldora anticonceptiva de forma ininterrumpida), alteración del perfil lipídico y de coagulación, etc.

2. Progesterona y progestinas

- 30 Tomadas en forma de pastillas, en inyecciones a largo plazo o como dispositivo intrauterino Mirena®, la progesterona y las progestinas mejoran los síntomas al reducir el tamaño de las lesiones endometriales y reducen o bloquean el flujo menstrual por completo (un tercio de las mujeres que usan una progesterona espiral intrauterina ya no tiene menstruación después de un año de terapia).

- 35 Naturalmente, esta terapia tiene el inconveniente de impedir el embarazo. Además, especialmente en el primer año de tratamiento, un tercio de las mujeres continúa sangrando varias veces al año, y durante estos episodios de sangrado reaparece el dolor de la endometriosis (lo que demuestra que estas terapias no son curativas sino sólo sintomáticas).

- 40 A veces, pasan varios meses antes de que se reanude el ciclo menstrual después de que se ha suspendido el tratamiento.

Las mujeres que toman estas hormonas progestinas suelen tener síntomas: pueden ganar peso, sentirse deprimidas o tener sangrado vaginal irregular, etc.

- 45 3. Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)

- Esta hormona es aún más potente a la hora de bloquear la producción de hormonas sexuales ováricas al poner el cuerpo en un estado de "menopausia". Previene la ovulación, la menstruación y el crecimiento del endometrio, y por tanto de la endometriosis, sin proporcionar un reemplazo hormonal (como en las terapias comentadas anteriormente),
50 y no puede tomarse durante más de 6 meses consecutivos.

- Los agonistas de GnRH se comercializan como aerosoles nasales o como inyecciones que se administran una vez al mes o una vez cada tres meses; la mayoría de los médicos recomiendan una terapia con agonistas de GnRH durante no más de 6 meses y con un período intermedio de varios meses antes de repetir el ciclo. De hecho, el riesgo de complicaciones cardíacas y de osteoporosis grave aumenta si estas hormonas se toman durante más de dos años. Además, cabe señalar que después de la suspensión de los agonistas de la GnRH, el cuerpo sale del estado de "menopausia", se reanuda la menstruación, así como a menudo el dolor endometrial y cualquier otro síntoma de la endometriosis.

- 60 Esta terapia con agonistas de GnRH también tiene efectos secundarios graves como sofocos, cansancio, dolores musculares y articulares, problemas de insomnio, dolor de cabeza, depresión, osteoporosis y sequedad vaginal.

4. Danazol

- 65 El danazol bloquea la producción hormonal del ciclo menstrual. Durante el tratamiento con Danazol, las mujeres tienen una menstruación muy irregular y en ocasiones ni siquiera la tienen. Los efectos secundarios muy comunes son

aumento del acné y aumento de peso, calambres musculares, cansancio, tensión mamaria y reducción de mamas, dolor de cabeza, mareos, debilidad, enrojecimiento y un tono de voz masculino.

5 Los efectos secundarios del Danazol son más marcados que los de otras terapias hormonales y los síntomas de la endometriosis se reanudan tan pronto como se interrumpe el tratamiento.

El danazol también puede dañar la salud de un posible feto. Dado que no se pueden tomar anticonceptivos orales durante el tratamiento con Danazol, se recomienda el uso de condones para prevenir el riesgo de embarazo durante el tratamiento.

10 También se están estudiando otras hormonas en la terapia de la endometriosis, como la gestrinona, aprobada en Europa, y los inhibidores de la aromatasa (que reducen el nivel estrogénico) pero que no están aprobados por la "Food and Drug Administration" para la terapia de la endometriosis.

15 Finalmente, con respecto a las terapias quirúrgicas, estas a veces pueden ofrecer un alivio significativo, pero siempre a corto plazo, del dolor de la endometriosis, de modo que a veces los médicos prescriben la cirugía como una posible opción para tratar el dolor severo de la endometriosis.

20 La cirugía debe planificarse cuidadosamente porque es un procedimiento irreversible que puede incluso tener efectos negativos sobre la fertilidad en caso de complicaciones. Actualmente se recomienda no operar quistes endometriales menores de 3 cm e intervenir sólo en presencia de dolor intenso.

También debe recordarse que el proceso que causa la endometriosis no se detiene con la cirugía.

25 Los estudios muestran que la endometriosis tiene una recaída del 20 % - 40 % durante los 5 años posteriores a una cirugía conservadora.

Por lo tanto, en la actualidad, se puede decir que la endometriosis es una condición crónica que no tiene cura.

30 Esto no significa que no se estén haciendo esfuerzos para reducir su impacto en la vida diaria, y que las terapias analgésicas, hormonales o quirúrgicas no ofrezcan alguna mejoría, aunque sea transitoria, respecto del dolor.

35 El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) también informa sobre ensayos clínicos de neurectomía presacra para reducir el dolor, pero este procedimiento no parece tener efecto sobre el dolor de la endometriosis y no está incluido en las recomendaciones para el tratamiento de la endometriosis por ACOG.

40 Se desconoce el origen de la endometriosis. Sin embargo, las observaciones de un mayor riesgo de endometriosis en adolescentes con obstrucción cervical pero con trompas de Falopio abiertas parecen indicar que al menos en niños o adolescentes jóvenes puede ocurrir un flujo menstrual retrógrado inmediatamente después del nacimiento. Las células madre adultas parecen responsables de la capacidad del endometrio para regenerarse y estas mismas células podrían encontrarse en el flujo menstrual retrógrado y provocar lesiones de endometriosis fuera del útero.

45 Sin embargo, dejando a un lado las especulaciones, ahora es seguro que la endometriosis es una de las principales causas de infertilidad. Los mecanismos de la infertilidad siguen siendo controvertidos, incluido un alto estrés oxidativo, una función inmune alterada, un entorno hormonal intrafolicular y peritoneal alterado y una receptividad uterina reducida: se considera que todos estos factores son responsables de la producción de ovocitos de baja calidad, fertilización reducida y una implantación extremadamente reducida.

50 Pero la endometriosis se ha encontrado en mujeres que nunca han sufrido dolor pélvico o infertilidad y se ha encontrado en el 20 %-25 % de las mujeres asintomáticas.

55 De hecho, la endometriosis no siempre es la causa del dolor pélvico. También se ha observado que las adherencias pélvicas no se correlacionan con el dolor pélvico crónico. Asimismo, la lisis quirúrgica de las adherencias no alivió el dolor excepto en muy pocos casos con adherencias graves que afectaban al intestino.

Finalmente, se ha observado que las evaluaciones laparoscópicas en pacientes que experimentan dolor pélvico crónico no pudieron asociarse a hallazgos patológicos en un 30-50 % de los casos. Se ha observado que los hallazgos patológicos también están presentes en el 30 % de los sujetos sanos que se sometieron a esterilización tubárica.

60 Por lo tanto, los hallazgos patológicos laparoscópicos no identifican necesariamente la causa del dolor y, además, como se señaló anteriormente, no existe correlación entre el dolor y las etapas de la endometriosis o entre las etapas de la endometriosis y el dolor o la infertilidad y, viceversa, la enfermedad pélvica, el dolor no tiene una asociación unívoca con la endometriosis.

La presencia de lesiones específicamente endometriales demostradas histológicamente en pacientes que padecen dolor pélvico es del orden del 15 %, mientras que es del 25 % entre aquellas que fueron sometidas a histerectomía abdominal.

5 Incluso en el caso de la laparoscopia para investigar la infertilidad, la presencia de endometriosis se demostró en 210 de los casos.

10 Por otro lado, como se mencionó anteriormente, los hallazgos laparoscópicos patológicos de focos endometriales están documentados en mujeres sanas totalmente asintomáticas que se sometieron a laparoscopia para esterilización tubular en aproximadamente el 30 % de los casos.

15 En conclusión, los estudios prospectivos muestran que independientemente de la presencia de síntomas (esterilidad, dolor, etc.), incluso cuando se consideran lesiones microscópicas, el 30 %-40 % de las mujeres presentan endometriosis.

Esto apoya la idea actual de que la endometriosis es, en una gran mayoría de los pacientes, una condición para fisiológica.

20 Sólo en algunos casos se vuelve sintomático, y en este caso incluso lesiones menores pueden causar dolor y tener implicaciones en el bienestar físico y en la capacidad reproductiva y por lo tanto sólo en estos casos debe considerarse una enfermedad.

25 La presencia de lesiones endometriales peritoneales durante la laparoscopia o cirugía confirma por diversas razones la idea de que la incidencia de lesiones endometriales puede no tener implicaciones clínicas y que la progresión de la enfermedad es en cambio el resultado de una respuesta celular anormal (causada por factores inmunológicos o alteraciones genéticas).

30 De hecho, se ha demostrado que las citocinas, las interleucinas, los marcadores de estrés oxidativo y las moléculas de adhesión celular solubles son marcadores potenciales en el diagnóstico de la endometriosis, lo que sugiere que el desencadenamiento de la endometriosis está relacionado con un cambio de naturaleza tóxica o en términos de una respuesta inmunitaria inflamatoria.

35 Las células endometrióticas 'per se' pueden no ser la causa de la infertilidad y el dolor sino que su reactividad a diferentes estímulos externos desencadena una respuesta patológica y una cascada inflamatoria que se denomina endometriosis.

Se han propuesto varias teorías para explicar el desarrollo y la progresión de la endometriosis, pero por ahora ninguna combina los diversos aspectos de la enfermedad.

40 Uno de los hallazgos más importantes es el aumento de la expresión de varios marcadores (incluyendo proteína de choque térmico, fibronectina y elastasa de neutrófilos) que podrían estar implicados en procesos desencadenantes de inflamación mediante la estimulación de receptores tipo Toll (TLR).

45 Esto crearía así un círculo vicioso entre la vía del estrés oxidativo y la que depende de los receptores tipo Toll cuando el proceso inflamatorio se vuelve crónico ("espiral de señales de peligro").

El estrés oxidativo puede tener un impacto en la producción de hormonas esteroides por las células de la granulosa ovárica, en particular estrógenos E2, que es un predictor importante de la respuesta ovárica.

50 La asociación entre E2 en el líquido folicular y la capacidad antioxidante total sugiere que los estrógenos E2 pueden desempeñar un papel importante en el equilibrio oxidativo ovárico.

55 A este respecto, los datos experimentales sugieren que las citocinas inflamatorias, en particular el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), producido por macrófagos activados, desempeñan un papel importante en la patogénesis de la endometriosis.

Esto también tiende a favorecer la teoría de un origen tóxico e inflamatorio de la endometriosis.

60 La capacidad de desintoxicación puede ser diferente en diferentes personas y depende de características genéticas.

De hecho, la evidencia de una asociación entre la endometriosis y el polimorfismo genético es débil. Sólo los portadores de una delección de la enzima glutatión-S-transferasa GSTT1, que es una enzima clave en la fase II de la desintoxicación, tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad. Estudios sobre perfiles de expresión genética revelan que los grupos de genes que más se expresan en la endometriosis son precisamente los de estrés y desintoxicación, confirmando la explicación de que la endometriosis pasa de un estado asintomático y para fisiológico

a un estado de enfermedad en respuesta al estrés oxidativo e inflamatorio crónico, mientras que incluso se ha observado tejido endometrial incluso en mujeres recién nacidas al nacer.

Se ha observado que la exposición prenatal de ratones al bisfenol A (BPA), ampliamente utilizado en la producción de plástico y resinas epoxi, produce una respuesta de tipo endometrial en las hembras.

También la acumulación y transformación de alimentos genéticamente modificados por pesticidas, y la toxicidad de algunas moléculas como los glifosatos y la proteína CryIAb, y compuestos similares a las dioxinas, parecen desempeñar un papel en el desarrollo de la enfermedad endometriósica.

En un estudio sobre 100 mujeres en edad reproductiva sometidas a laparoscopia, el análisis de cromatografía de gases mostró que la presencia extremadamente alta de seis pesticidas organoclorados persistentes (ACO), se asoció con un aumento de cinco veces la endometriosis con respecto a la de las tercil inferior. Se observaron resultados similares con t-nonacloro y hexaclorobenceno (HCB) y con compuestos de dioxina. Por el contrario, las altas concentraciones urinarias de ftalatos (los ftalatos actúan como disruptores estrogénicos y son un factor de riesgo en enfermedades dependientes de estrógenos) o de cadmio (que también actúa como factor de riesgo en enfermedades dependientes de estrógenos) no están asociadas con un mayor riesgo de endometriosis en mujeres infértiles.

Esto es consistente con el hecho de que la endometriosis no es causada por un trastorno endocrino y esto se confirma por el hecho de que incluso el endometrio eutópico (es decir, intrauterino) de mujeres con endometriosis tiene una capacidad alterada de proliferación y angiogénesis. Parece por tanto que las características del endometrio eutópico determinan el destino del flujo retrógrado del tejido endometrial, modulado por una compleja red de factores ambientales, campos magnéticos, dieta, patrón de sueño, vida social, patrón genético de desintoxicación, sustancias tóxicas de origen químico, sistema de desintoxicación hepática, sistema inmunológico, infecciones y enfermedades inflamatorias crónicas. Los posibles factores que pueden desencadenar la respuesta inflamatoria de las células endometriósicas, conocidos hoy también según la experiencia de la solicitante, son los siguientes:

- Infecciones, como clamidia, micoplasmas y virus;

- Intoxicaciones, como las producidas por productos químicos utilizados en el cabello (a los que están expuestos principalmente los peluqueros), pegamentos y disolventes, todos los cuales hacen que las células endometriósicas reaccionen.

En estos casos, se crean las condiciones para que las células endometriósicas se conviertan en una enfermedad en lugar de permanecer silenciosas (como en los hallazgos causales durante la laparoscopia) con efectos sobre el dolor y la fertilidad.

Eliminar estos factores de estímulo externo puede ser útil (con terapias conocidas como antibióticos, antivirales, desintoxicantes hepáticos), pero no es suficiente para desactivar la señal de respuesta patológica de las células endometriósicas, una vez creada, y devolverlas a su estado de silencio.

A la luz de lo anterior, resulta aún más evidente que las terapias actualmente en uso no son adecuadas para tratar la endometriosis y que, en cambio, en el caso de que la endometriosis sea causada por factores tóxicos, las terapias hormonales convencionales pueden ser incluso contraproducentes ya que empeoran el metabolismo hepático dificultando al hígado la eliminación de las sustancias tóxicas que desencadenan la respuesta inflamatoria de las células endometriósicas.

Por lo tanto, el problema técnico de la presente invención es proporcionar un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la endometriosis que supere los inconvenientes antes mencionados de la técnica anterior.

Otro problema técnico de la presente invención es proporcionar dicho medicamento para el tratamiento y/o prevención de la endometriosis que tenga un efecto a largo plazo, es decir, más allá del período de administración del medicamento.

Otro problema técnico de la presente invención es proporcionar un medicamento para el tratamiento de la endometriosis que sea capaz de prevenir las recaídas de la endometriosis.

Otro problema técnico de la presente invención es proporcionar un medicamento para la prevención de la endometriosis que sea capaz de prevenir o retrasar la aparición de la endometriosis.

Sumario de la invención

Tal problema se ha resuelto de acuerdo con la invención mediante un medicamento que comprende un extracto de perejil para su uso en el tratamiento y/o prevención de la endometriosis como se indica en la reivindicación 1.

El extracto de perejil es un extracto de perejil perteneciente al género *Petroselinum*.

El extracto de perejil es un extracto elegido del grupo formado por el extracto de *Petroselinum crispum*, el extracto de *Petroselinum sativum* y el extracto de *Petroselinum segetum*, más preferentemente el extracto de *Petroselinum crispum*.

En otras nomenclaturas, el perejil también se clasifica como *Carum petroselinum* y *Apium petroselinum*, especies ambas que deben considerarse incluidas en la presente invención.

El extracto de perejil puede ser de toda la planta o de sus partes, es decir, los tallos (o tallos) o las hojas.

Preferiblemente, el extracto de perejil es un extracto de toda la planta de perejil (es decir, tallos y hojas), más preferiblemente de la planta de perejil fresco.

El extracto de perejil se presenta en forma de solución. Las formas seleccionadas entre comprimidos, cápsulas y polvo no son de acuerdo con la invención.

El extracto de perejil se presenta en forma de solución y se obtiene por extracción en disolvente.

El extracto de perejil se obtiene mediante extracción en disolvente, en la que la relación en peso entre el perejil y el disolvente es aproximadamente 1:10. Las relaciones en peso comprendidas entre 1:15 y 1:3, preferentemente entre 1:10 y 1:5, no son de acuerdo con la invención.

Preferiblemente, el disolvente se selecciona entre alcohol etílico, agua y mezclas de los mismos.

Cuando esta relación en peso es aproximadamente 1:10, el extracto obtenido es una tintura madre.

El extracto de perejil se puede preparar de acuerdo con métodos conocidos en el campo.

Preferiblemente, el medicamento comprende excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

El medicamento debe administrarse por vía oral.

Preferiblemente, el medicamento debe administrarse durante un período de administración comprendido entre 20 y 90 días, más preferiblemente comprendido entre 30 y 70 días.

Preferiblemente el medicamento debe administrarse diariamente.

Preferiblemente, al período de administración le sigue un período de administración adicional del medicamento comprendido entre 20 y 90 días, más preferiblemente comprendido entre 30 y 70 días, más preferiblemente diariamente.

De hecho, se ha descubierto que la administración del medicamento durante un período de administración determinado, como se indicó anteriormente, es eficaz en el tratamiento de uno o más síntomas de la endometriosis. En algunos casos, puede ocurrir que, si bien algunos síntomas se tratan con éxito, otros persisten. Se ha observado que en estos casos la repetición de la administración del medicamento durante un período de administración adicional como se indicó anteriormente es útil en el tratamiento de los síntomas restantes. De hecho, para la completa resolución de los síntomas, a veces es necesario repetir la administración.

Preferiblemente, el medicamento comprende el extracto de perejil en forma de tintura madre y se debe administrar en una dosis comprendida entre 10 y 30 gotas por día, más preferiblemente comprendida entre 10 y 20 gotas por día del extracto de perejil para un período de administración comprendido entre 20 y 90 días, más preferiblemente comprendido entre 30 y 70 días.

En una realización, el medicamento comprende extracto de perejil en forma de tintura madre y se debe administrar en una dosis comprendida entre 10 y 30 gotas una vez al día, preferiblemente comprendida entre 10 y 20 gotas una vez al día del extracto de perejil durante un periodo de administración comprendido entre 20 y 90 días, preferentemente comprendido entre 30 y 70 días.

En una realización alternativa, el medicamento comprende extracto de perejil en forma de tintura madre y se debe administrar en una dosis comprendida entre 5 y 15 gotas dos veces al día, más preferiblemente comprendida entre 5 y 10 gotas dos veces al día de el extracto de perejil durante un periodo de administración comprendido entre 20 y 90 días, preferentemente comprendido entre 30 y 70 días.

En una realización, el tratamiento y/o prevención de la endometriosis comprende la administración del medicamento que comprende el extracto de perejil, preferiblemente en forma de tintura madre, en la que el extracto de perejil es el único ingrediente activo.

Preferiblemente, el medicamento comprende además un extracto de adelfa.

Preferiblemente, el extracto de adelfa es un extracto de adelfa que pertenece al género *Nerium*.

Preferiblemente, el extracto de adelfa es un extracto elegido del grupo que consiste en extracto de *Nerium oleander* y extracto de *Nerium indicum* (también conocido como adelfa india), más preferiblemente extracto de *Nerium oleander*.

Preferiblemente, el extracto de adelfa es un extracto de hojas de adelfa, más preferiblemente hojas de adelfa frescas.

Preferiblemente, el medicamento comprende extracto de adelfa en una concentración no tóxica.

Se ha descubierto de hecho que el extracto de adelfa ejerce un efecto potenciador de la acción del extracto de perejil, es decir, aumenta la eficacia global del tratamiento y/o de la prevención, incluso cuando la administración es secuencial. Se ha observado que este efecto es particularmente marcado en pacientes fumadores.

El extracto de *Nerium oleander* es conocido por sus propiedades como antibacteriano, antifúngico, anti-VIH, anti-herpes, anti-malaria, analgésico, antiinflamatorio y por su capacidad como estimulante cardíaco neuroprotector. También se reconocen sus capacidades antioxidantes, antiangiogénicas y antitumorales (también en humanos, donde está en marcha un estudio de fase II de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA)). En cambio, la adelfa nunca se ha propuesto para el tratamiento de la endometriosis.

Las formulaciones a base de adelfa para aplicaciones terapéuticas están disponibles desde hace décadas en forma de soluciones homeopáticas y los estudios muestran que la toxicidad en las dosis utilizadas es nula.

Preferiblemente, el extracto de adelfa está en una forma seleccionada entre solución, tableta y glóbulos, más preferiblemente en forma de solución.

Preferiblemente, el extracto de adelfa se encuentra en forma de una solución y se obtiene mediante extracción en solvente y dilución adicional del extracto intermedio así obtenido, logrando así una dilución decimal comprendida entre 4 y 60 DH, más preferentemente comprendida entre 4 y 6 DH (dilución hahnemanniana).

No se recomienda un valor de dilución decimal del extracto de adelfa inferior a 4 DH (correspondiente a una dilución 1:10000 del extracto en comparación con la solución), ya que sería tóxico. En cambio, valores de dilución superiores a 60 DH podrían dar lugar a un producto demasiado diluido, lo que no sería eficaz.

La expresión "dilución decimal" significa en el presente documento la dilución de una sustancia en un disolvente en una relación volumétrica entre el soluto y la solución de 1:10 seguida de una fase de dinamización de acuerdo con una técnica conocida.

El extracto de adelfa se puede preparar de acuerdo con métodos conocidos en el campo.

Preferiblemente, el medicamento se encuentra en una forma farmacéutica para administración oral que comprende el extracto de perejil, más preferiblemente en forma de tintura madre, y el extracto de adelfa, más preferiblemente en una dilución decimal comprendida entre 4 y 6 DH, para uso simultáneo, separado o secuencial, para el tratamiento y/o prevención de la endometriosis.

Preferiblemente, el medicamento comprende el extracto de perejil, más preferiblemente en forma de tintura madre, y el extracto de adelfa, más preferiblemente en una dilución decimal comprendida entre 4 y 6 DH, en una relación en peso entre el extracto de perejil y el extracto de adelfa comprendido entre 6:1 y 1:1, más preferiblemente comprendido entre 3:1 y 2:1, incluso más preferiblemente de 2:1.

En una realización, el tratamiento y/o prevención de la endometriosis comprende la administración del extracto de perejil, preferentemente en forma de tintura madre, y del extracto de adelfa en una dilución decimal comprendida entre 4 y 6 DH en forma de una combinación de dosis fija.

Preferiblemente, el medicamento está en forma de una composición para administración oral que comprende una mezcla del extracto de perejil, más preferiblemente en forma de tintura madre, y el extracto de adelfa, más preferiblemente en una dilución decimal comprendida entre 4 y 6 bateadores designados.

En una realización alternativa, el tratamiento y/o prevención de la endometriosis comprende la administración del extracto de perejil seguido o precedido en secuencia por el extracto de adelfa.

Preferiblemente, el tratamiento y/o prevención de la endometriosis comprende un período de administración del extracto de perejil seguido o precedido por un período de administración del extracto de adelfa.

Preferiblemente, el medicamento comprende el extracto de perejil en forma de tintura madre y el extracto de adelfa en una dilución decimal comprendida entre 4 y 6 DH y se debe administrar en una dosis comprendida entre 10 y 30 gotas por día, más preferiblemente comprendida entre 10 y 20 gotas por día del extracto de perejil y en una dosis comprendida entre 5 y 10 gotas por día, más preferiblemente 5 o 6 gotas por día del extracto de adelfa durante un período de administración comprendido entre 20 y 90 días, más preferentemente entre 30 y 70 días.

En una realización preferida, el medicamento comprende el extracto de perejil en forma de tintura madre y el extracto de adelfa en una dilución decimal comprendida entre 4 y 6 DH y se administra en una dosis comprendida entre 10 y 30 gotas una vez al día, más preferiblemente comprendida entre 10 y 20 gotas una vez al día del extracto de perejil, y en una dosis comprendida entre 5 y 10 gotas una vez al día, más preferiblemente 5 o 6 gotas una vez al día del extracto de adelfa durante un período de administración comprendido entre 20 y 90 días, más preferiblemente entre 30 y 70 días.

En una realización alternativa, el medicamento comprende el extracto de perejil en forma de tintura madre y el extracto de adelfa en una dilución decimal comprendida entre 4 y 6 DH y se debe administrar en una dosis comprendida entre 5 y 15 gotas dos veces al día, más preferiblemente comprendida entre 5 y 10 gotas dos veces al día del extracto de perejil y en una dosis comprendida entre 3 y 5 gotas dos veces al día, más preferiblemente extracto de adelfa 2 o 3 gotas dos veces al día del extracto de adelfa para un período de administración comprendido entre 20 y 90 días, más preferiblemente comprendido entre 30 y 70 días.

Preferiblemente, el medicamento debe administrarse a pacientes en las que la endometriosis se presenta con uno o más síntomas entre: dolor pélvico crónico, especialmente durante el ciclo menstrual, dolor ovárico intermenstrual, dolor al evacuar, infertilidad, dispareunia, más preferiblemente dolor pélvico crónico, especialmente durante el ciclo menstrual, dolor de ovario intermenstrual, dolor al evacuar e infertilidad.

En una realización preferida, el tratamiento de la endometriosis comprende un pretratamiento con uno o más agentes entre agentes antiinflamatorios, agentes de drenaje hepático y/o renal y/o intestinal, agentes antibióticos, agentes antimicoplasma, agentes anticlamidia, agentes antifúngicos, y agentes antivirales.

Preferiblemente, el medicamento debe administrarse a pacientes que, tras un diagnóstico de endometriosis, se han sometido previamente a uno o más pretratamientos con uno o más agentes elegidos entre antiinflamatorios, hepáticos y/o renales y/o intestinales, agentes de drenaje, antibióticos, antimicoplasma, anticlamidia, antifúngicos y antivirales para eliminar la causa desencadenante de la respuesta inflamatoria de las células endometrióticas.

En el presente documento se describe y no forma parte de la invención un kit de piezas que comprende: a) el extracto de perejil mencionado anteriormente y (b) el extracto de adelfa mencionado anteriormente para el tratamiento y/o la prevención de la endometriosis. La expresión "kit de partes" se refiere a una preparación que comprende como ingredientes activos el mencionado extracto de perejil y el mencionado extracto de adelfa para el uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento y/o prevención de la endometriosis.

En el presente documento se describe y no forma parte de la invención también un método para el tratamiento de la endometriosis que comprende administrar el medicamento o kit de la invención a pacientes que lo necesitan.

Sorprendentemente, de hecho, se ha descubierto que, a diferencia de los pacientes sometidos a las terapias de la técnica anterior, que no previenen la recaída de los síntomas de la endometriosis al final de la terapia en sí, la mayoría de los pacientes con dolor y/o infertilidad asociados a la endometriosis y que han sido tratados con el medicamento de la presente invención reportan una mejora considerable o la desaparición total de uno o más síntomas, a veces de todos los síntomas, y la ausencia de recaída de los síntomas incluso después de períodos de años después de la terapia. En algunas pacientes también se ha observado la aparición de embarazos espontáneos incluso repetidos sin necesidad de volver a someterse a tratamiento.

Sin desear estar ligado a ninguna teoría, se plantea la hipótesis de que el medicamento de la presente invención es eficaz para restaurar y mantener el tejido endometrial en un estado de reposo.

También se ha observado que el medicamento de la presente invención es particularmente eficaz en los casos en los que los pacientes se habían sometido previamente a uno o más pretratamientos con uno o más agentes entre agentes antiinflamatorios, hepáticos y/o renales y/o drenaje intestinal, antibióticos, antimicoplasma, anticlamidia, antifúngicos y antivirales, previo a su administración.

Como se explicó anteriormente, de hecho, los síntomas de la endometriosis pueden ocurrir en sujetos que habrían permanecido asintomáticos si no hubieran entrado en contacto con desencadenantes externos tales como toxinas, bacterias, virus, etc., contra los cuales su capacidad de reacción era ineficaz, provocando una activación (es decir, inflamación) del tejido endometrial, lo que conduce a los conocidos síntomas dolorosos y/o infertilidad.

Una vez que el paciente ha sido tratado, tras el diagnóstico, para la eliminación de la causa desencadenante, la administración del medicamento de la presente invención proporciona al paciente la remisión completa de la

enfermedad, la resolución total de los síntomas, la rápida recuperación de la fertilidad, la restauración de la función endometrial normal (tanto eutópica como ectópica) y menor probabilidad de recaídas.

En particular, se ha observado que el medicamento de la presente invención permite lograr una mejora considerable en uno o más o todos los síntomas de la endometriosis, más particularmente dolor pélvico crónico, especialmente durante el ciclo menstrual, dolor de ovario intermenstrual, infertilidad y dispareunia. De hecho, se ha observado que los fenómenos dolorosos causados por la endometriosis pueden desaparecer completamente después del tratamiento con el medicamento de la presente invención (incluyendo dismenorrea y dispareunia) y que se pueden obtener mejoras considerables en la fertilidad.

De acuerdo con el mismo principio, el medicamento de la presente invención también permite prevenir la aparición de síntomas de endometriosis en sujetos con endometriosis asintomática.

También se ha observado que el medicamento de la presente invención no provoca ningún efecto secundario y, en cambio, es bien tolerado por los pacientes.

Descripción detallada de la invención

La invención se describirá ahora con más detalle con referencia a realizaciones proporcionadas con fines ilustrativos y no limitantes.

Ejemplo 1

Caso 1

Se examinó una paciente de 25 años que había tenido previamente un embarazo extrauterino con extirpación de la trompa de Falopio izquierda. También se había sometido a una laparoscopia por dismenorrea y deseo de embarazo y se le había diagnosticado grandes adherencias y focos endometriales. La paciente se quejó de un gran dolor menstrual que no había cambiado después de la laparoscopia y buscó asesoramiento sobre infertilidad porque quería tener hijos pero no podía.

El paciente se sometió primero a un pretratamiento a base de azitromicina contra las infecciones por clamidia y a un pretratamiento a base de Bufo-(FMS Bufo Complex, distribuido por Omeopiacenza S.r.l.) y Crotalus (FMS Crotalus Complex, distribuido por Omeopiacenza S.r.l.), el Los dos últimos agentes actúan como agentes antivirales para contrarrestar estas infecciones sospechosas.

Posteriormente, el paciente fue tratado con una tintura madre de perejil (disolvente de alcohol etílico) con una dosis de 10 gotas por la mañana y 10 gotas por la noche, todos los días durante dos meses.

Al final de la terapia, el paciente ya no se quejaba de dolor. Sin embargo, ella no había podido quedar embarazada.

Así, se repitió la terapia con tintura madre de perejil anterior durante dos meses más.

Al final del segundo ciclo, la paciente estaba embarazada pero tuvo un aborto espontáneo en la quinta semana. Aproximadamente un mes y medio después, la paciente volvió a quedar embarazada espontáneamente y dio a luz a un niño sano.

La paciente informa que ya no ha tenido ningún dolor endometrial y no ha notado ningún efecto secundario asociado al tratamiento.

Ejemplo 2

Caso 2

Se examinó a una paciente de 31 años que había tenido un embarazo extrauterino once años antes; También se había sometido a una cirugía laparoscópica dos años antes por endometriosis, lo que confirmó la condición de endometriosis y la obstrucción de la trompa de Falopio derecha. Había muchas adherencias. La paciente se quejaba de fuertes dolores durante la menstruación.

El paciente se sometió a un tratamiento previo contra micoplasmas con azitromicina y fármacos antiinflamatorios no esteroides en función del diagnóstico en el momento del examen.

Posteriormente, el paciente se sometió a terapia con una tintura madre de perejil (disolvente de alcohol etílico) con una dosis de 10 gotas por la mañana y 10 gotas por la noche, todos los días durante dos meses.

La paciente informa que no había notado ningún efecto secundario asociado al tratamiento.

Al final del tratamiento, la paciente quedó embarazada y tuvo un parto espontáneo al octavo mes.

5 Después del embarazo, se observó que el quiste endometrial medía 48 mm x 41 mm y la paciente volvió a quejarse de dolor, aunque menos intenso que antes del tratamiento.

El paciente se sometió nuevamente a la terapia con tintura madre de perejil y al final de los dos meses el dolor había desaparecido.

10 Ejemplo 3

Caso 3

15 Se examinó a una paciente de 33 años que tenía quistes endometriales de 3 cm y que durante aproximadamente dos años había estado bajo terapia anticonceptiva oral continua para el dolor relacionado con la endometriosis. Recientemente había interrumpido la terapia porque quería tener hijos.

20 El paciente fue sometido a un tratamiento previo con agentes de drenaje hepático y antivirales (FMS Bufo Complex, distribuido por Omeopiacenza S.r.l. y FMS Crotalus Complex, distribuido por Omeopiacenza S.r.l.), en base al diagnóstico en el momento del examen, y fue tratado posteriormente con tintura madre de perejil (disolvente de alcohol etílico) con 10 gotas por la mañana y 10 gotas por la noche, todos los días durante dos meses y con extracto de adelfa en dilución 6 DH, en dosis de 5 gotas por la mañana todos los días durante dos meses.

25 Después de dos meses, la paciente quedó embarazada espontáneamente y tuvo un trabajo de parto a término. Después del parto se observó un quiste endometrial de 45 mm pero sin síntomas.

La paciente informa que no había notado ningún efecto secundario asociado al tratamiento.

30 Ejemplo 4

Caso 4

35 Se visitó una paciente de 41 años, quien tenía diagnóstico de endometriosis, quejándose de dolor pélvico, menstrual y rectal muy intenso, dispareunia e infertilidad.

El diagnóstico indicó un quiste ovárico endometrial de 3 cm y un nódulo endometrial en la bolsa de Douglas: previamente tratado con anticonceptivos orales, luego con Livial, Enantone e incluso análogos de GnRh para reducir el dolor de la endometriosis sin mucho éxito. La paciente quería tener hijos.

40 El paciente se sometió a un tratamiento previo a base de agentes antivirales (FMS Bufo Complex producido por Omeopiacenza S.r.l. y FMS Crotalus Complex producido por Omeopiacenza S.r.l.) y también un agente de drenaje hepático (tintura madre de Carduus marianus) basado en el diagnóstico en el momento de el examen.

45 El paciente fue tratado con una tintura madre de perejil (disolvente de alcohol etílico) con una dosis de 10 gotas por la mañana y 10 gotas por la noche, todos los días, durante dos meses. Quedó embarazada en el tercer mes de terapia, su embarazo aún continúa y ya llegó al séptimo mes sin complicaciones.

La paciente informa que ya no tiene síntomas dolorosos y no ha notado ningún efecto secundario asociado al tratamiento.

50

REIVINDICACIONES

- 5 1. Medicamento que comprende un extracto de perejil para uso en el tratamiento y/o prevención de la endometriosis, preferiblemente en el que dicho extracto de perejil es un extracto elegido del grupo que consiste en extracto de *Petroselinum crispum*, extracto de *Petroselinum sativum* y extracto de *Petroselinum segetum*, más preferiblemente extracto de *Petroselinum crispum*; en el que dicho extracto de perejil es un extracto de los tallos, las hojas o una mezcla de los mismos, de la planta de perejil; en el que dicho extracto de perejil está en forma de tintura madre en la que el disolvente se selecciona entre alcohol etílico y una mezcla de alcohol etílico y agua; y en el que el medicamento es para administración oral.
- 10 2. Medicamento para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho extracto de perejil es un extracto de la planta de perejil entera, preferiblemente de la planta de perejil fresco.
- 15 3. Medicamento para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para administrar durante un periodo de administración comprendido entre 20 y 90 días, preferentemente comprendido entre 30 y 70 días.
- 20 4. Medicamento para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en el que el medicamento se va a administrar en una dosis comprendida entre 10 y 30 gotas por día, preferiblemente comprendida entre 10 y 20 gotas por día de dicho extracto de perejil durante un periodo de administración comprendido entre 20 y 90 días, preferentemente comprendido entre 30 y 70 días.
- 25 5. Medicamento para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un extracto de adelfa, preferiblemente en el que dicho extracto de adelfa es un extracto elegido del grupo que consiste en extracto de *Nerium oleander* y extracto de *Nerium indicum*, más preferiblemente extracto de *Nerium oleander*, en el que dicho extracto de adelfa es un extracto de hojas de adelfa.
- 30 6. Medicamento para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho extracto de adelfa se encuentra en una forma elegida entre solución, comprimido y glóbulos, preferiblemente en forma de solución.
- 35 7. Medicamento para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho extracto de adelfa está en forma de solución y se obtiene mediante extracción en disolvente y dilución adicional en disolvente del extracto intermedio así obtenido obteniendo así una dilución decimal comprendida entre 4 y 60 DH, preferentemente comprendido entre 4 y 6 DH (dilución hahnemanniana).
- 40 8. Medicamento para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que el medicamento se encuentra en una forma farmacéutica que comprende dicho extracto de perejil y dicho extracto de adelfa, preferentemente en una dilución decimal comprendida entre 4 y 6 DH, para uso simultáneo, para el tratamiento y/o prevención de la endometriosis.
- 45 9. Medicamento para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que el medicamento comprende dicho extracto de perejil y dicho extracto de adelfa preferentemente en una dilución decimal comprendida entre 4 y 6 DH en una relación en peso entre dicho extracto de perejil y dicho extracto de adelfa compuesta entre 6:1 y 1:1, preferiblemente comprendido entre 3:1 y 2:1, más preferiblemente de 2:1.
- 50 10. Medicamento para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que el medicamento comprende dicho extracto de perejil en forma de tintura madre y dicho extracto de adelfa en una dilución decimal comprendida entre 4 y 6 DH y se administra en una dosis comprendida entre 10 y 30 gotas por día, preferiblemente comprendida entre 10 y 20 gotas por día de dicho extracto de perejil y en una dosis comprendida entre 5 y 10 gotas por día, preferiblemente 5 o 6 gotas por día de dicho extracto de adelfa para una administración periodo comprendido entre 20 y 90 días, preferentemente comprendido entre 30 y 70 días.
- 55 11. Medicamento para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para ser administrado a pacientes que se han sometido previamente, tras un diagnóstico de endometriosis, a uno o más pretratamientos con uno o más agentes entre los antiinflamatorios, hepáticos y/o agente de drenaje renal y/o intestinal, agente antibiótico, agente antimicoplasma, agente anticlamidia, agente antifúngico y agente antiviral para eliminar la causa desencadenante de la reacción inflamatoria de las células endometriósicas.