



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 319 968**

51 Int. Cl.:
A61K 36/35 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61K 36/23 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02733198 .2**
96 Fecha de presentación : **22.05.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1395271**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.03.2004**

54 Título: **Composiciones de hierbas para el tratamiento de lesiones de la mucosa.**

30 Prioridad: **23.05.2001 IL 143318**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.05.2009

73 Titular/es: **Herbal Synthesis Corporation**
P.O. Box 4095
Jerusalem 91042, IL

72 Inventor/es: **Levine, William, Z.;**
Saffer, Aron, J. y
Faran, Mina

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 319 968 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

Composiciones de hierbas para el tratamiento de lesiones de la mucosa.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones de hierbas útiles para el tratamiento de lesiones de la mucosa. Aunque en principio tiene por objeto el uso oral, la composición también se puede usar en las superficies de mucosa labial, genital y otras mucosas, así como en la piel.

10 **Antecedentes de la invención**

Históricamente, el mundo vegetal ha sido la fuente más importante de agentes medicinales para el tratamiento de enfermedades humanas y animales y para el uso como agentes preventivos para mantener una buena salud. Sin embargo, durante al menos los últimos 150 años, la medicina occidental ha estado dominada por agentes químicos sintéticos y/o altamente purificados.

Sin embargo, ahora se está reconociendo cada vez más que los extractos vegetales pueden ser agentes altamente eficaces para la prevención y tratamiento de enfermedad. Esto es particularmente cierto cuando se considera la baja toxicidad e incidencia en gran medida reducida de efectos adversos asociados con medicinas basadas en plantas en comparación con muchos fármacos sintéticos o altamente purificados. Además, ya que las plantas poseen un gran número de agentes farmacéuticamente activos, los extractos obtenidos de las mismas ejercen sus actividades en una diversidad de procesos fisiológicos, aumentando el intervalo del efecto terapéutico deseado.

Aunque las fuentes de referencia tradicionales de fitoterapias son guías valiosas para el uso seguro y eficaz de extractos vegetales, la selección y combinación apropiada de material extraído todavía es un desafío principal para el desarrollo de nuevas medicinas de hierbas altamente eficaces. La escala de este desafío se entenderá más claramente cuando se comprende que existen aproximadamente 750.000 especies de plantas florecientes sobre la tierra, de las cuales solamente muy pocas se han estudiado científicamente para su potencial valor terapéutico.

Las enfermedades orales constituyen un grupo diverso de afecciones que son responsables de mucho padecimiento humano. Además de enfermedades de los tejidos duros de la cavidad oral (por ejemplo, caries dental) existen muchas afecciones patológicas diferentes que afectan a la mucosa oral y a los tejidos periodontales. Este grupo incluye las afecciones encontradas comúnmente tales como gingivitis, enfermedad periodontal, ulceración aftosa y lesiones por *Herpes simplex* así como las manifestaciones orales de afecciones menos comunes vesiculares-ampollares tales como penfigoide ampollar, pénfigo, eritema multiforme y liquen plano, así como otras afecciones autoinmunes.

El significado de factores relacionados con el hospedador en la patogénesis de afecciones tales como enfermedad periodontal se está reconociendo cada vez más. Muy lejos de ser un destinatario pasivo de los agentes patógenos liberados por la placa bacteriana, se sabe ahora que los propios tejidos del hospedador (que incluyen los factores bioquímicos e inmunológicos contenidos en los mismos) realizan una contribución activa al inicio y la progresión de la enfermedad. Un grupo de factores de hospedador que han recibido recientemente atención en relación a la patogénesis de enfermedad periodontal es el grupo que consiste en diversas enzimas destructoras de tejido y de remodelación de tejidos. Es de interés particular el gran grupo de metaloproteinasas de matriz (Page, R.C. (1999) J. Periodont. Res. 34: 331-339). Ahora se piensa que ciertas metaloproteinasas, definidas, tales como las metaloproteinasas de matriz 1-9 son de importancia particular para el desarrollo y la progresión de enfermedad periodontal.

Aunque se han usado muchos agentes farmacéuticos en el tratamiento de lesiones de mucosa, muchos de los mismos han sido relativamente ineficaces, mientras que algunos (en particular, los programas sistémicos) están asociados a efectos adversos inaceptables. Por lo tanto, existe una necesidad de nuevos modos eficaces y seguros del tratamiento para muchas de las enfermedades de la mucosa que se han mencionado anteriormente. Existe una necesidad particular de un tratamiento tópico seguro, eficaz.

Es un propósito de la presente invención responder a la necesidad que se ha mencionado anteriormente proporcionando composiciones basadas en plantas para el tratamiento de enfermedades de la mucosa.

Es otro propósito de la invención proporcionar composiciones antivíricas basadas en plantas para el uso en el tratamiento de lesiones orales y genitales.

Es un propósito adicional de la invención proporcionar composiciones para el tratamiento de enfermedades de la mucosa que tengan una mayor eficacia y una aparición más rápida que las composiciones conocidas previamente en la técnica.

Es un propósito adicional más de la invención proporcionar composiciones que tengan menor toxicidad e incidencia de efectos adversos que las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades de la mucosa que se han descrito previamente en la técnica.

Serán evidentes otros objetos y ventajas de la presente invención a medida que avance de la descripción.

Sumario de la invención

Ahora se ha observado de forma inesperada que ciertas composiciones que comprenden combinaciones particulares de extractos vegetales son altamente eficaces para el tratamiento de ciertas lesiones de la mucosa, particularmente las de la mucosa oral, anal y genital, así como para el tratamiento de ciertas lesiones cutáneas. Debe observarse que las composiciones, los medicamentos y los métodos de tratamiento de la presente invención que se explicarán, describirán e ilustrarán en este documento, se ha observado de forma inesperada que provocan una mejora espectacular en dos parámetros químicos significativos asociados con lesiones de la mucosa y cutáneas que se tratan de este modo. En primer lugar, se ha observado de forma sorprendente que dichas composiciones, medicamentos y métodos de tratamiento conducen a una resolución inesperadamente rápida de las lesiones de la mucosa y cutáneas que se están tratando. En segundo lugar, también se ha observado sorprendentemente que las composiciones, los medicamentos y los métodos de tratamiento de la presente invención causan una reducción espectacular del dolor asociado con las lesiones de la mucosa y cutáneas que se están tratando de este modo.

La presente invención proporciona una composición terapéutica que comprende extractos de las especies vegetales *Echinacea purpurea* y *Sambucus nigra* junto con un extracto de la especie vegetal *Centella asiatica*.

En una realización preferida de la invención, la composición terapéutica inmediatamente anterior tiene por objeto el uso en el tratamiento de enfermedades de la mucosa oral. En una realización más preferida de la invención, dicha composición terapéutica tiene por objeto el uso en el tratamiento de una enfermedad de la mucosa oral seleccionada del grupo que consiste en enfermedad periodontal, gingivitis, ulceración aftosa, traumatismo mecánico, traumatismo térmico, liquen plano, penfigoide ampollar, pénfigo vulgar, dermatitis herpetiforme, queilitis angular y herpes recurrente.

En una realización preferida adicional, la anterior composición terapéutica tiene por objeto el uso en el tratamiento de lesiones cutáneas. En una realización preferida de la invención, dicha composición terapéutica tiene por objeto el uso en el tratamiento del traumatismo dérmico. En otra realización preferida, la composición terapéutica tiene por objeto el uso en el tratamiento de picaduras de insectos y otras irritaciones locales, superficiales.

En una realización preferida adicional más de la invención, la anterior composición terapéutica tiene por objeto el uso en el tratamiento de lesiones anales. En una realización más preferida de la invención, dicha composición terapéutica tiene por objeto el uso en el tratamiento de una lesión anal asociada con una afección seleccionada del grupo que consiste en fisuras anales, hemorroides e irritación no específica.

Aunque no se pretende que el mecanismo de acción de la composición terapéutica para tratar enfermedades de la mucosa que se ha descrito inmediatamente de forma anterior esté unido a ningún mecanismo o mecanismos farmacológicos o fisiopatológicos particulares, se cree que dicha composición ejerce al menos algunos de sus efectos deseados inhibiendo una o más enzimas de metaloproteinasas de matriz (MMP) que están presentes en la mucosa oral y en los tejidos periodontales y/o aumentando la producción de colágeno en o cerca del sitio de la mucosa en la que se aplica dicha composición. En particular, se piensa que dichas composiciones terapéuticas pueden ejercer al menos algunos de sus efectos deseados por la inhibición específica de ciertas enzimas específicas del grupo de MMP. Más específicamente, se piensa que las composiciones terapéuticas de la presente invención son inhibidores específicos de las subclases en 1-9 de MMP, aún más específicamente, de la subclase 1, 2, 8 y 9.

Por lo tanto, la invención también se refiere a una composición terapéutica que comprende extractos de las especies vegetales *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* y *Centella asiatica* que se han descrito anteriormente en este documento para la inhibición de una o más metaloproteinasas de matriz.

Debe observarse que la expresión “inhibición de una o más metaloproteinasas de matriz” como se usa en este documento inmediatamente anteriormente y anteriormente este documento tiene por objeto referirse al significado de la inhibición de la actividad de estas enzimas o sus sustratos.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, la una o más metaloproteinasas de matriz a inhibir se seleccionan del grupo que consiste en las metaloproteinasas de matriz 1-9. En una realización más preferida, dichas una o más metaloproteinasas de matriz se seleccionan del grupo que consiste en las metaloproteinasas de matriz 1, 2, 8 y 9. Aún más preferiblemente, la metaloproteinasa de matriz a inhibir es la metaloproteinasa de matriz 2. En una realización preferida adicional de este aspecto de la presente invención, las composiciones terapéuticas que inhiben metaloproteinasa de matriz que se han descrito en este documento inmediatamente de forma anterior tienen por objeto el uso en el tratamiento de una enfermedad de la mucosa oral seleccionada del grupo que consiste en enfermedad periodontal y ulceración aftosa.

En una realización preferida adicional de la invención, las composiciones terapéuticas que se han mencionado anteriormente para tratar afecciones de tejidos de mucosa oral o anal, así como las composiciones terapéuticas que se han mencionado anteriormente para inhibir metaloproteinasas de matriz comprenden además extractos de plantas seleccionadas del grupo que consiste en *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porteri-oshai*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis* y *Krameria triandra*.

En otra realización preferida, la invención también proporciona el uso de la anterior combinación de extractos vegetales en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una lesión cutánea. En una realización preferida, la lesión cutánea a tratar es una lesión que surge de traumatismo dérmico. En una realización preferida adicional, la lesión cutánea a tratar es una picadura de insecto.

En otra realización preferida de la invención, la combinación que se ha mencionado anteriormente de extractos vegetales se usa en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de la mucosa anal. En una realización de la invención, dicha enfermedad de la mucosa anal se seleccionan del grupo que consiste en fisuras anales, hemorroides e irritación no específica.

En otro aspecto de la invención se proporciona el uso de una combinación de extractos de las especies vegetales *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* y *Centella asiatica* en la preparación de un medicamento para inhibir una o más metaloproteinasas de matriz. Preferiblemente, dichas metaloproteinasas de matriz se seleccionan del grupo que consiste en las metaloproteinasas de matriz 1 a 9. Mucho más preferiblemente, la una o más metaloproteinasas de matriz a inhibir se seleccionan del grupo que consiste en las metaloproteinasas de matriz 1, 2, 8 y 9. En una realización preferida, el medicamento que inhibe metaloproteína que se ha mencionado anteriormente se usa para tratar una enfermedad de la mucosa oral seleccionada del grupo que consiste en enfermedad periodontal y ulceración aftosa.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere al uso de la anterior combinación de extractos vegetales en combinación con extractos adicionales de plantas seleccionadas del grupo que consiste en *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis* y *Krameria triandra* en la preparación de medicamentos para el tratamiento de una enfermedad de los tejidos de la mucosa oral y/o anal y en la preparación de medicamentos para inhibir la una o más metaloproteinasas de matriz que se han mencionado anteriormente.

La combinación de extractos se proporciona para el uso como un medicamento para el tratamiento de enfermedades de la mucosa oral. Aunque dicha combinación de extractos vegetales se puede usar como un medicamento para el tratamiento de muchas afecciones diferentes de la mucosa oral, en una realización preferida, la enfermedad a tratar se seleccionan del grupo que consiste en enfermedad periodontal, gingivitis, ulceración aftosa, traumatismo mecánico, traumatismo térmico, liquen plano, penfigoide ampollar, pénfigo vulgar, dermatitis herpetiforme, queilitis angular y herpes recurrente. En otra realización preferida, la combinación de extractos vegetales se proporciona para el uso como un medicamento para el tratamiento de lesiones cutáneas. En una realización preferida, las lesiones cutáneas son lesiones que surgen del traumatismo dérmico. En otra realización preferida, las lesiones cutáneas son picaduras de insecto. En otra realización preferida más, la combinación que se ha mencionado anteriormente de extractos se proporciona para el uso como un medicamento para el tratamiento de enfermedades de la mucosa anal. Aunque dicha combinación de extractos vegetales se puede usar como un medicamento para el tratamiento de muchas afecciones diferentes de la mucosa anal, en una realización preferida, la enfermedad a tratar se seleccionan del grupo que consiste en fisuras anales, hemorroides e irritación no específica.

En otro aspecto, la combinación que se ha descrito anteriormente de extractos se usa como un medicamento para inhibir una o más metaloproteinasas de matriz. Preferiblemente, la una o más metaloproteinasas de matriz se seleccionan del grupo que consiste en las metaloproteinasas de matriz 1 a 9. Más preferiblemente, dichas metaloproteinasas se seleccionan del grupo que consiste en las metaloproteinasas de matriz 1, 2, 8 y 9. En una realización preferida, la combinación que se ha mencionado anteriormente de extractos para inhibir metaloproteína que se usa en el tratamiento de una enfermedad de la mucosa oral se selecciona del grupo que consiste en enfermedad periodontal y ulceración aftosa.

En otra realización más de la invención, los extractos vegetales usados en la combinación que se ha mencionado anteriormente de extractos se suplementa además con extractos de plantas seleccionadas del grupo que consiste en *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis* y *Krameria triandra*.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para inhibir una o más metaloproteinasas de matriz en lesiones de mucosa y/o cutáneas de un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende la aplicación de una cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla de extractos de las especies vegetales *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* y *Centella asiatica* a dichas lesiones de la mucosa y/o cutáneas y el tejidos circundante. Preferiblemente, la una o más metaloproteinasas de matriz se seleccionan del grupo que consiste en las metaloproteinasas de matriz 1 a 9. Más preferiblemente, la una o más metaloproteinasas de matriz se seleccionan del grupo que consiste en las metaloproteinasas de matriz 1, 2, 8 y 9. En una realización preferida de este aspecto de la invención, la inhibición que se ha mencionado anteriormente de la una o más metaloproteinasas de matriz se usa en el tratamiento de enfermedad periodontal. En otra realización preferida, la inhibición de la una o más metaloproteinasas de matriz se usan en el tratamiento de ulceración aftosa.

En cada uno de los métodos que se han descrito anteriormente, la mezcla de extractos vegetales usada puede comprender además extractos de plantas seleccionadas del grupo que consiste en *Gotu kola*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-osha*,

Gaultheria procumbens, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis* y *Krameria triandra*.

En otro aspecto, la presente invención también incluye un método para inhibir una o más metaloproteinasas de matriz *in vitro*, que comprende poner en contacto una cantidad eficaz de una mezcla de extractos de las especies vegetales *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* y *Centella asiatica* con dichas una o más metaloproteinasas de matriz. En una realización de este aspecto de la invención, la una o más metaloproteinasas de matriz a inhibir se seleccionan del grupo que consiste en las metaloproteinasas de matriz 1 a 9. En otra realización, la una o más metaloproteinasas de matriz a inhibir se seleccionan del grupo que consiste en la metaloproteinasas de matriz 1, 2, 8 y 9.

Todas las anteriores características y ventajas y otras de la presente invención se comprenderán adicionalmente a partir de los siguientes ejemplos ilustrativos y no limitantes de realización preferidas de los mismos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra gráficamente la reducción del dolor asociado con úlcera después del tratamiento con una composición de hierbas de la invención.

La Figura 2 muestra zimograma de gelatina típico que indica los efectos inhibidores de la composición de la invención en la actividad de una mezcla de metaloproteinasas de matriz.

La Figura 3 ilustra gráficamente la reducción del dolor asociado con picadura de insecto e irritación después del tratamiento con una composición de hierbas de la invención.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Las composiciones y los medicamentos de la presente invención están basados en mezclas de extractos vegetales. Debe observarse que el término “extracto” se usa en este documento para incluir todos de los muchos tipos de preparaciones que contienen algunos o todos de los ingredientes activos encontrados en las plantas pertinentes. Por tanto, los extractos se pueden producir por técnicas de extracción en frío mediante el uso de una diversidad de disolventes de extracción diferentes que incluyen, pero sin limitación, agua, disolventes grasos (tales como aceite de oliva) y disolventes alcohólicos (por ejemplo etanol al 70%). Las técnicas de extracción en frío se aplican de forma útil a partes más blandas de la planta tales como hojas y flores o en casos en los que los componentes activos deseados de la planta son termolábiles. Alternativamente, los disolventes que se han mencionado anteriormente se pueden usar para producir extractos de las plantas deseadas por una técnica de extracción en caliente, en la que dichos disolventes se calientan hasta una temperatura alta, siendo el valor preciso de dicha temperatura dependiente de las propiedades del disolvente elegido y mantenido a esta temperatura a lo largo del proceso de extracción. Las técnicas de extracción en caliente se aplican más comúnmente a las partes más duras y resistentes de la planta, tales como corteza, ramas leñosas o raíces más largas. En algunos casos, es necesario realizar extracciones secuenciales en más de un disolvente y a diferentes temperaturas.

Los procedimientos convencionales para producir extractos vegetales (que incluyen técnicas de extracción en caliente, extracción en frío y otras) se describen en muchas publicaciones incluyendo “Medicinal plants: a field guide to the medicinal plants of the Land of Israel (In Hebrew) autor: N. Krispil, Har Gilo, Israel, 1986”, y “Making plant medicine, autor: R. Cech, pub. por Horizon Herbs, 2000”.

De forma similar, las composiciones de la invención usadas para tratar enfermedades de la mucosa comprenden preferiblemente extractos de: *Centella asiatica*, *Echinacea purpurea* y *Sambucus nigra* en el siguiente intervalo de proporciones en peso: 0,5-3: 0,5-3: 2: 15.

Más preferiblemente, estos extractos están presentes en la proporción en peso de 1,5: 1,5: 7.

Para tratar un paciente con una composición o medicamento terapéutico que contenga una mezcla de extractos de hierbas, como se han descrito anteriormente, es necesario administrar dicha composición o dicho medicamento en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, en una cantidad que proporcionará una concentración de los extractos de hierbas en el sitio de tratamiento que sea capaz de ejercer el efecto terapéutico deseado. En términos generales se ha observado que las composiciones y los medicamentos de la presente invención se tienen que administrar en cantidades tales que, típicamente, cada dosis tópica contenga entre 0,1 mg y 10 mg (peso en seco) de cada extracto de hierba, dependiendo los valores precisos de la combinación particular de extractos usada y del modo de suministro tópico. Por tanto, en el caso de la composición terapéutica de la presente invención que se usa en el tratamiento de lesiones de la mucosa, los pesos del material vegetal original usado para preparar un dispositivo de suministro de liberación controlada (como se describen en el Ejemplo, 2 más adelante en este documento) son:

Centella asiatica 1,6 mg

Echinacea purpurea 1,6 mg

Sambucus nigra 7,56 mg

en el caso de composiciones y medicamentos que tienen por objeto principalmente el uso tópico (tales como las de la presente invención), es necesario administrar dichas composiciones y medicamentos durante periodos de tiempo que sean suficientes para permitir el contacto óptimo de las cantidades terapéuticamente eficaces de los extractos de hierbas con las lesiones a tratar. Cuando las composiciones y medicamentos se tienen que dar por incorporación en un dispositivo intraoral de liberación controlada (como se describe en el Ejemplo 2 más adelante en este documento), dicho dispositivo tiene que permanecer en contacto con la lesión a tratar durante un periodo entre 1 y 5 horas. Este tratamiento se puede repetir hasta 5 veces cada día, si se requiere y se determina por un médico competente.

Los elixires bucales que contienen las composiciones y los medicamentos de la presente invención se deben tomar en cantidades entre 5 ml y 15 ml y dejar que permanezcan en contacto con las lesiones a tratar durante periodos entre 30 segundos y un minuto. Este programa de tratamiento se puede repetir hasta 5 veces por día.

Las grajeas, pastillas, caramelos y otras formulaciones sólidas, solubles se tienen que poner en la boca, si es posible en proximidad cercana a las lesiones a tratar y dejar que se disuelvan a la velocidad natural determinada por los aditivos presentes en dichas formulaciones.

Las composiciones y los medicamentos de la presente invención, como se han descrito anteriormente en este documento e ilustrado anteriormente en este documento se pueden preparar y suministrar de varias formas diferentes.

En una realización preferida de la invención, los medicamentos y las composiciones tienen por objeto la aplicación tópica en el sitio de la lesión de la mucosa. Las formas de dosificación adecuadas para aplicación tópica a superficies de mucosa incluyen pomadas, pastas, lociones, cremas, elixires bucales, grajeas, caramelos, chicles, soluciones, geles y pulverizadores. Por tanto, además, de los ingredientes activos, las composiciones de la presente invención también pueden contener excipientes tales como cinc, óxido de cinc, siliconas, silicato de calcio, hidróxido de aluminio, polietilenglicoles, grasas de origen animal o vegetal, aceites, ceras, gomas, almidón y celulosa o derivados de celulosa.

En otras realizaciones de la invención, las composiciones para administración vaginal o para administración anal se pueden preparar mezclando los componentes de origen vegetal activos con vehículos adecuados no tóxicos, no irritantes, tales como cera para supositorio, polietilenglicol o manteca de cacao.

En una realización preferida de la invención, las composiciones y los medicamentos se administran mediante un sistema de suministro localizado que permite la liberación tópica de los constituyentes activos de dichas composiciones y medicamentos. Se puede usar cualquier dispositivo de suministro local adecuado para administrar las composiciones y los medicamentos a la superficie de mucosa. Sin embargo, en una realización particularmente preferida de la invención, el dispositivo de suministro local es un dispositivo de liberación lenta tal como se ilustra más adelante en este documento en el Ejemplo 2.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con propósitos ilustrativos y para explicar y describir más particularmente la presente invención. Sin embargo, la presente invención no se limita a las realizaciones particulares descritas en los ejemplos.

Ejemplo 1

(Solamente con propósitos de referencia)

Efecto de la composición antivírica sobre la formación de placas víricas in vitro

Método

La composición antivírica se preparó del siguiente modo: se mezclaron 2 ml de un extracto hidroalcohólico 1:1 de *Echinacea purpurea* con 7,5 ml de un extracto hidroalcohólico 1:5 de *Sambucus nigra*, 8 ml de un extracto hidroalcohólico 1:4 de *Commiphora molmol*, 10 ml de una preparación 1:4 de un extracto hidroalcohólico de *Uncaria tomentosa* y 20 ml de un extracto hidroalcohólico 1:10 de *Hypericum perforatum*. La expresión “un extracto hidroalcohólico 1:x” como se usa en este documento indica que 1 g de material vegetal se extrajo con x volúmenes del medio de extracción alcohólico. En el caso de todos los extractos vegetales usados en el presente ejemplo, el medio de extracción fue un “hidroalcohol”. Para los presentes propósitos, el término “hidroalcohol” se define como una solución acuosa de un alcohol inferior. Preferiblemente, el alcohol inferior usado fue etanol, que se preparó generalmente como una solución al 50%. En algunas preparaciones, el etanol se preparó a una dilución acuosa diferente dentro del intervalo del 25 - 90% (v/v) con respecto al etanol. La proporción en peso de *E. purpurea*:*S. nigra*:*C. molmol*:*U. tomentosa*:*H. perforatum* en esta mezcla es 4:3:4:5:4. Los extractos alcohólicos que se han mencionado anteriormente se adquirieron en Herbal Apothecary, Syston, Leicester, U.K. o de Analit Extracts Ltd., M.P. Heder 38100, Israel.

Discos de papel de filtro de 3MM (Whatman Inc.) (5 mm de diámetro) se empaparon en una solución de las composiciones a ensayar y se pusieron sobre un medio de cultivo que contenía agar semisólido que cubría una monocapa de células BSC-1 (riñón de mono verde) infectadas por una dosis parcialmente confluyente de virus *Herpes simplex* de tipo 1 (HSV-1) o virus *Herpes simplex* de tipo 2 (HSV-2). Después de 3-4 días de incubación a 37°C, las células se fijaron con formaldehído (solución acuosa al 20%) y se tiñeron con violeta de cristal (solución al 0,1% en ácido cítrico

ES 2 319 968 T3

0,1 M). La presencia de un color blanco en el área central del cultivo indicó daño tóxico de las células cultivadas debido a las composiciones antivíricas. La inhibición de la formación de placa vírica indicó que la composición ensayada posee actividad antivírica.

- 5 En el ensayo se incluyó aciclovir (ACG), un fármaco conocido y usado comúnmente contra virus herpes como un control positivo.

Resultados

10

Los resultados de un ensayo de placa típico se proporcionan a continuación.

15

Extracto	Toxicidad	anti-HSV1	anti-HSV2
Virosyn	0-10	2-11	3-11
Hypericum	5	4-7	3-12
Uncaria	0	0-8	7-8

20

25

Nota 1: Virosyn es la composición de hierbas descrita anteriormente en este documento que comprende extractos de las siguientes cinco especies vegetales: *Echinacea purpurea*, *Hypericum perforatum*, *Commiphora molmol*, *Uncaria tomentosa* y *Sambucus nigra*.

30

Nota 2: Los resultados numéricos en la anterior tabla son los diámetros de las placas (en mm) después del tratamiento de los cultivos celulares con los discos empapados con extractos. Cada experimento de inhibición de virus o de toxicidad celular se realizó por triplicado.

35

Nota 3: la toxicidad de cada extracto se evaluó midiendo el diámetro de la placa teñida con azul en el centro de los cultivos celulares que no recibió virus.

40

Los anteriores resultados indican que la mezcla de extracto de hierbas ensayada posee actividad antivírica tanto para HSV1 como para HSV2 con toxicidad mínima para las células de mamífero cultivadas.

45

Ejemplo 2

Dispositivo de liberación lenta tópica para suministro de las composiciones a la mucosa oral

50

Este ejemplo demuestra la preparación de un dispositivo de liberación lenta y la incorporación en el mismo de una mezcla de extracto vegetal que contiene *Centella*, *Echinacea* y *Sambucus*.

55

El dispositivo de liberación lenta consiste en una mezcla de carbómero (carbopol), hidroxipropil celulosa y estearato de magnesio combinado como se describe más adelante en este documento. El estearato de magnesio se usa como un recubrimiento protector para reducir la solubilidad y adhesividad del dispositivo.

El dispositivo se prepara del siguiente modo:

60

1. La mezcla de extracto vegetal se prepara mezclando 6 ml de un extracto hidroalcohólico 1:4 de *Centella asiatica* con 1,5 ml de un extracto hidroalcohólico 1:1 de *Echinacea purpurea* y 35 ml de un extracto hidroalcohólico 1:5 de *Sambucus nigra*. La proporción en peso de *C. asiatica*:*E. purpurea*:*S. nigra* en esta mezcla es 15:15:70. Los extractos hidroalcohólicos de *Centella asiatica* y *Echinacea purpurea* se adquirieron en Herbal Apothecary, Syston, Leicester, R.U, mientras que el extracto hidroalcohólico de *Sambucus nigra* se adquirió en Analit Extracts Ltd., M.P. Hefer 38100, Israel. Debe observarse que los valores de extracto que se han mencionado anteriormente de forma 1:x indican que 1 g del material vegetal se disolvió en x litros de disolvente. La expresión "extracto hidroalcohólico" indica que el material vegetal se extrajo usando etanol a concentraciones entre el 25% y el 50% en agua.

65

ES 2 319 968 T3

2. La mezcla de extracto vegetal se mezcla con 2 g de sacarosa y se evapora a sequedad a 40°C. El residuo se disuelve en 2 ml de agua, se añade un pequeño volumen adicional de agua y la solución se liofiliza durante una noche.

3. Una mezcla del compuesto de carbómero Carbopol® 934 P (B. F. Goodrich, Cleveland, OH, Estados Unidos) (2 g) e hidroxipropil celulosa (Klucel Type HF, Hercules BV, Rijswijk, Holanda) (1 g) se prepara triturando los dos componentes entre sí.

4. Una alícuota de 1 g de la mezcla de carbómero-hidroxipropil celulosa (preparada en la etapa 3) se mezcla con 100 mg del polvo de extracto vegetal liofilizado (preparado en la etapa 2).

5. Estearato de magnesio (calidad farmacéutica, obtenido en Riedel-De Haen, Alemania) (1 g) se mezcla mecánicamente con 2 g de la mezcla de carbómero-hidroxipropil celulosa.

6. 14 mg de la mezcla de estearato de magnesio-polímero (etapa 5) se pone en el fondo del émbolo (troquel de 13 mm de diámetro fabricado por Perkin-Elmer, R.U.) de una prensa mecánica (Spex Industries, Mutuchen, NJ, Estados Unidos) y se cubre con 70 mg de la mezcla de extracto vegetal-polímero (etapa 4). Se aplica presión (10 toneladas de fuerza) durante 30 segundos.

Además de los ingredientes de hierbas activos se pueden añadir diversos aromatizantes, excipientes y colorantes para modificar el sabor, la consistencia y el color de la preparación.

El lado del dispositivo que contiene los ingredientes de hierbas (es decir, el lado que *no* contiene el estearato de magnesio) se aplica directamente a la superficie de mucosa que contiene la lesión a tratar. Alternativamente, la superficie de mucosa se puede pre-humectar con agua o solución salina antes de la aplicación del dispositivo. Después de la aplicación, el dispositivo se mantiene en su sitio con presión suave durante aproximadamente 10 segundos. Después de liberar la presión suave, el dispositivo se adhiere al tejido de la mucosa durante un periodo de hasta 5 horas.

Dependiendo de la lesión de la mucosa a tratar, el dispositivo que contiene la mezcla de hierbas que se ha descrito anteriormente en este documento se puede usar varias veces por día (por ejemplo, 3 veces por día) durante periodos entre dos días y un mes.

Ejemplo 3

Uso de una composición de hierbas de la invención para reducir el dolor asociado con lesiones en la mucosa oral

Una muestra conveniente, no aleatoria de 57 pacientes dentales que van a consulta a una clínica dental privada con úlceras orales dolorosas de origen traumático o aftoso se trataron aplicando al sitio afectado un dispositivo de liberación lenta que contenía una composición de hierbas de la invención (como se ha descrito anteriormente en este documento en el Ejemplo 2). El dispositivo se dejó en su sitio durante un periodo de 24 horas. El dolor asociado con úlcera experimentado por los pacientes se registró y expresó en una escala análoga visual (S. Chrubasik *et al.* (2000) Am. J. Med. 109: 9-14) como se ilustra en la Figura 1. El médico correlaciona los valores de índice del dolor usados en esta escala del siguiente modo: 0 = sin dolor; 50 = requiere analgésico; 100 = requiere anestésico. El índice de dolor más alto registrado descrito por un paciente individual en este estudio fue 90.

Se puede observar a partir de estos resultados que los pacientes experimentaron una disminución prácticamente inmediata en el dolor (con una disminución media de más del 50%). Esta disminución de los niveles de dolor continuó a lo largo de las siguientes 6 horas, consiguiendo una disminución de dolor media de más del 70%. Los síntomas dolorosos no se repitieron después de la finalización del tratamiento.

Ejemplo 4

Efecto de una composición de hierbas de la invención sobre el tamaño de lesiones de mucosa

Actuando como en el estudio presentado en el Ejemplo 3, se determinó el efecto de la composición de hierbas usada en ese caso sobre la curación de la ulceración oral experimentada por los pacientes mediante la cuantificación del tamaño de lesión usando un sistema de análisis Scion. En resumen, las lesiones se fotografiaron y digitalizaron usando una cámara digital y una tarjeta de memoria asociada. Los archivos de imágenes obtenidos de este modo se procesaron usando el programa de software de Photoshop (Adobe Systems Inc.) ejecutado en Microsoft Windows ME o en un ordenador personal compatible con IBM. La periferia de cada lesión se esbozó y copió a una nueva ventana de programa de software de NIH (Instituto Nacional de Salud, Bethesda, MD), donde, después del umbral, el área del lesión se calculó automáticamente.

Los resultados de un estudio secuencial de 45 pacientes con ulceración oral demuestran que el tratamiento con la composición de hierbas causó una disminución media del 60% en el tamaño de la lesión a lo largo de un periodo de 24-36 horas.

Ejemplo 5

*Actividad anticolagenasa de una composición de hierbas de la invención*5 *Ensayo de anticolagenasa**Procedimiento*

Se evaluó la actividad de proteasa en zimogramas de gelatina. Se moldearon geles de poliacrilamida del doce por ciento (0,75 mm de espesor) que contenían gelatina al 10% como un sustrato para las enzimas colagenasa, que se aplicaron a los geles en condiciones no reductoras sin calentamiento. Los geles se procesaron, se empaparon en 200 ml de Triton X-100 al 2% en agua destilada en un agitador giratorio (0,5 horas, 20°C) y se incubaron en tapón de revelado (Tris 50 mM [pH 8,0], CaCl₂ 1 mM), a menos que se indique de otro modo, durante 15 horas a 37°C. Los geles se examinaron después de la tinción con azul de Coomassie. La actividad de proteasa se muestra como bandas 15 claras (indicativas de escisión del sustrato de gelatina), sobre un fondo azul. Para estudios de inhibición se añadieron inhibidores de proteasa específicos (DFP (1 mM), EDTA (5 mM), BBI (1,0 mg/ml), fluoruro de fenilmetil sulfonilo (PMFS) (50 mM) o tetraciclinas (0,1 y 0,25 mM)) o una composición que comprende una mezcla de *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* y *Centella asiatica* (preparada como se ha descrito anteriormente en este documento en el Ejemplo 2), al tampón de revelado después del procesamiento pero antes de que se incubara el gel en dicho tampón 20 de revelado. En el último caso, la composición de hierbas se añadió al tampón a una concentración de un volumen de composición a 50 volúmenes de tampón. Para determinar la actividad de proteasa como una función del pH, las muestras se procesaron en zimogramas y se incubaron posteriormente en el tampón apropiado (tampón citrato-fosfato 50 mM [pH 5], tampón ADA 50 mM [pH 6 y 7], Tris 50 mM [pH 8 y 9] o CAPS 50 mM [pH 10]), que contenía CaCl₂ 1 mM.

25 *Resultados*

Las observaciones preliminares han demostrado efectos inhibidores fuertes de bajas concentraciones de los extractos de hierbas sobre una combinación de proteasas (que contiene altas concentraciones de las metaloproteinasas de matriz 2, 3, 8 y 9). Estos resultados demuestran un efecto inhibidor directo de dosis bajas de extractos de hierbas sobre 30 metaloproteinasas comunes.

Los resultados representativos se muestran en el zimograma de gelatina ilustrado en la Figura 2, en el que las proteasas activas se indican como bandas blancas sobre un fondo oscuro. *Línea 1*: 50 ng de metaloproteasas activas se 35 pueden detectar claramente. *Línea 2*: demuestra inhibición definitiva de algunas metaloproteasas de la combinación presente en la línea 1 por una dilución 1/50 de la composición de hierbas que se han mencionado anteriormente.

Ejemplo 6

40 *Tratamiento in vivo de inflamación gingival mediante el uso de una composición de hierbas de la invención: efecto sobre actividad de MMP*

Este estudio forma parte de un experimento clínico controlado de doble ciego con muestras emparejadas (dieciséis 45 pacientes), de tres partes, del uso de una composición de hierbas de la invención para controlar la inflamación gingival 1, 4 y 7 días después de la colocación de un parche adhesivo transmucosa que contiene una composición que contiene *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* y *Centella asiatica* (preparada como se ha descrito anteriormente en este documento en el Ejemplo 2). En los sujetos de control se usó un tratamiento de placebo que comprendía un parche adhesivo transmucosa que contenía colorante alimentario.

50 El tejido gingival retirado durante cirugía periodontal se puso inmediatamente en hielo y se congeló posteriormente y almacenó a -80° grados C, antes de realizar el análisis de actividad de metaloproteinasa de matriz (MMP) en el mismo, como se ha descrito anteriormente en este documento en el Ejemplo 5. Las muestras gingivales se preparan para este análisis homogeneizando el tejido descongelado PBS y centrifugando [10000 g x 10 min].

55 Los resultados preliminares obtenidos (datos no mostrados) demuestran que se encontraron bandas en las áreas consistentes con MMP 2,9 que se habían identificado como proteasas asociadas con enfermedad periodontal. Las muestras tisulares tomadas de los sitios de experimentación no mostraron actividad de proteasa, indicando la inhibición completa por la composición de hierbas de la invención.

60 *Ejemplo 7*

65 *Efecto in vivo de una composición de hierbas de la invención sobre una irritación localizada después de una picadura de insecto*

Un sujeto que tenía una picadura de insecto dolorosa en la piel que cubre el brazo superior se trató durante un periodo de 24 horas con un parche adhesivo que comprendía una composición que contenía *Echinacea purpurea*,

Sambucus nigra y *Centella asiatica* (preparada como se ha descrito anteriormente en este documento en el Ejemplo 2). El dolor asociado con una picadura de insecto experimentado por el paciente se registró y expresó en una escala análoga visual, como se ilustra en la Figura 3. El médico correlaciona los valores de índice del dolor usados en esta escala del siguiente modo 0 = asintomático; 50 = requiere medicación; 100 = incomodidad localizada extrema. El índice de dolor máximo registrado descrito en este estudio fue 38.

Se puede observar a partir de estos resultados que se obtuvo un alivio prácticamente instantáneo de la irritación localizada.

Formulaciones

Las siguientes formulaciones que comprenden composiciones de hierbas de la invención se proporcionan solamente con propósitos de ilustración y ejemplificación y no tienen por objeto limitar el alcance de la invención de ningún modo. Por tanto, la concentración de ingrediente activo dentro de cada formulación se puede cambiar sin eliminar dicha formulación del alcance de la invención. De forma similar, otras formulaciones que comprenden las composiciones de hierbas reivindicadas en este documento que contienen diferentes vehículos, diluyentes, excipientes, colorantes, aromatizantes y otros aditivos todavía se tienen que considerar dentro del alcance de la presente invención.

La expresión “ingrediente activo” usada en las siguientes tablas de formulación se refiere a cualquier combinación de extractos de hierbas que esté dentro del alcance de la invención. El porcentaje en peso del ingrediente activo se calcula en términos de peso en seco de la composición de hierbas. Son ejemplos representativos de tales combinaciones:

A) una composición que comprende: *Echinacea purpurea*, *Hypericum perforatum*, *Commiphora molmol*, *Uncaria tomentosa* y *Sambucus nigra* en una proporción de peso de 4:4:4:5:3 (para referencia).

B) una composición que comprende: *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* y *Centella asiatica* en una proporción en peso de 15:70:15.

Formulación 1

Elixir bucal	
Ingrediente	% en peso
Ingrediente activo	0,15
Glicerina, U.S.P	10,000
Etanol, al 95%, U.S.P	7,500
Sabor	0,040
Monoisostearato de polioxitileno (20) sorbitán	0,200
Sacarina sódica, N.P.	0,50
Ácido bórico, U.S.P.	0,075
FD&C Verde (solución al 1%)	0,045
Agua destilada	equilibrio

ES 2 319 968 T3

Formulación 2

<u>Grajea</u>	
Ingrediente	% en peso
Ingrediente activo	0,25
Sorbitol	17,5
Manitol	17,5
Almidón	13,6
Sustituto de azúcar	1,2
Sabor	11,7
Color	0,1
Jarabe de maíz	equilibrio

Formulación 3

<u>Chicle</u>	
Ingrediente	% en peso
Ingrediente activo	0,25
Base de goma (30 partes de Eastergum, 45 partes de resina de cumarona, 15 partes de látex seco, 10 partes de cera parafina)	30,00
Azúcar	50,00
Jarabe de maíz	18,0
Ácido cítrico	1,00
Sabor	equilibrio

Formulación 4

<u>Pasta de dientes</u>	
Ingrediente	% en peso
Ingrediente activo	0,5
Sorbitol	33,00
Sacarina	0,46
Sílice	22,00
NaF	0,243
Glicerina	9,00
NaOH (50%)	0,20
Carbopol	0,20

ES 2 319 968 T3

Keltrol	0,60
TiO ₂	0,50
Alquil sulfato sódico (solución al 28%)	4,00
PEG 6	3,00
FD&C azul N° 1 (solución al 1%)	0,05
Aroma	1,1
Agua	Equilibrio

Aunque se han descrito realizaciones específicas de la invención con propósito de ilustración, se entenderá que la invención se puede realizar en la práctica por especialistas con muchas modificaciones, variaciones y adaptaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición terapéutica que comprende extractos de las especies vegetales *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* y *Centella asiatica*.

2. Una composición terapéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de enfermedades de la mucosa oral o enfermedades de la mucosa anal.

3. Una composición terapéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además extractos de plantas seleccionadas del grupo que consiste en *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis* y *Krameria triandra*.

4. Una composición terapéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la enfermedad de la mucosa oral a tratar se selecciona del grupo que consiste en enfermedad periodontal, gingivitis, ulceración aftosa, traumatismo mecánico, traumatismo térmico, líquen plano, penfigoide ampollar, pénfigo vulgar, dermatitis herpetiforme, queilitis angular y herpes recurrente o en la que la enfermedad de la mucosa anal a tratar se selecciona del grupo que consiste en fisuras anales, hemorroides e irritación no específica.

5. Una composición terapéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para la inhibición de una o más metaloproteinasas de matriz.

6. Una composición terapéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la una o más metaloproteinasas de matriz a inhibir se seleccionan del grupo que consiste en las metaloproteinasas de matriz 1-9.

7. Una composición terapéutica de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6 para el uso en el tratamiento de una enfermedad de la mucosa oral seleccionada del grupo que consiste en enfermedad periodontal y ulceración aftosa.

8. Uso de una combinación de extractos de las especies vegetales *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* y *Centella asiatica* en la preparación de un medicamento.

9. Uso de una combinación de extractos vegetales de acuerdo con la reivindicación 8 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de la mucosa oral o para el tratamiento de enfermedades de la mucosa anal.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad de la mucosa oral a tratar se selecciona del grupo que consiste en enfermedad periodontal, gingivitis, ulceración aftosa, traumatismo mecánico, traumatismo térmico, líquen plano, penfigoide ampollar, pénfigo vulgar, dermatitis herpetiforme, queilitis angular y herpes recurrente o en la que la enfermedad de la mucosa anal a tratar se selecciona del grupo que consiste en fisuras anales, hemorroides e irritación no específica.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la preparación de un medicamento para la inhibición de una o más metaloproteinasas de matriz.

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la una o más metaloproteinasas de matriz a inhibir se seleccionan del grupo que consiste en las metaloproteinasas de matriz 1 a 9.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12 en la preparación de un medicamento, en el que la inhibición de una o más metaloproteinasas se usa para tratar una enfermedad de la mucosa oral seleccionada del grupo que consiste en enfermedad periodontal y ulceración aftosa.

14. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que la combinación de extractos vegetales se suplementa además con extractos de plantas seleccionadas del grupo que consiste en *Gotu kola*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis* y *Krameria triandra*.

15. Uso de una mezcla de extractos de las especies vegetales *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* y *Centella asiatica* para la preparación de un medicamento para el tratamiento de lesiones de la mucosa que tiene que aplicarse a las lesiones de la mucosa y al tejido circundante de un sujeto que necesite tal tratamiento.

16. Un método para inhibir una o más metaloproteinasas de matriz *in vitro*, que comprende poner en contacto una cantidad eficaz de una mezcla de extractos de las especies vegetales *Echinacea purpurea*, *Sambucus nigra* y *Centella asiatica* con dicha una o más metaloproteinasas de matriz.

17. Un método de acuerdo con la reivindicación 16, en el que la una o más metaloproteinasas de matriz a inhibir se seleccionan del grupo que consiste en las metaloproteinasas de matriz 1 a 9.

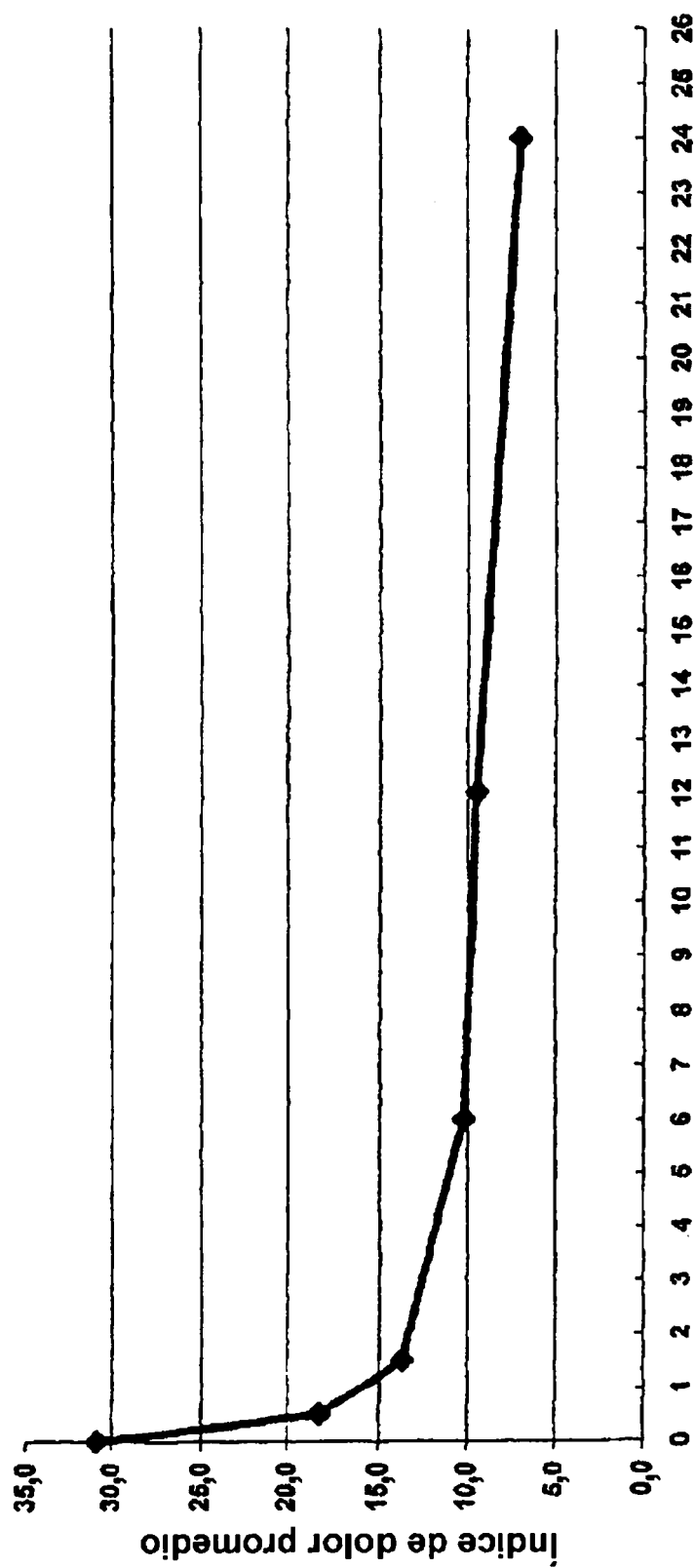


Fig. 1

1

2

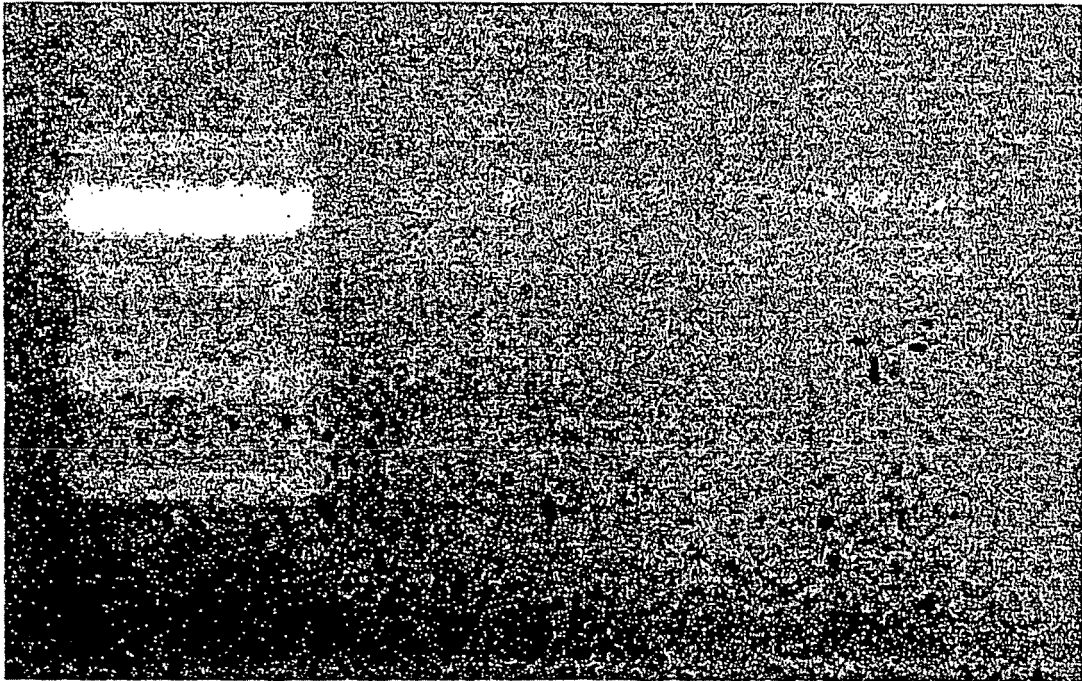


Fig. 2

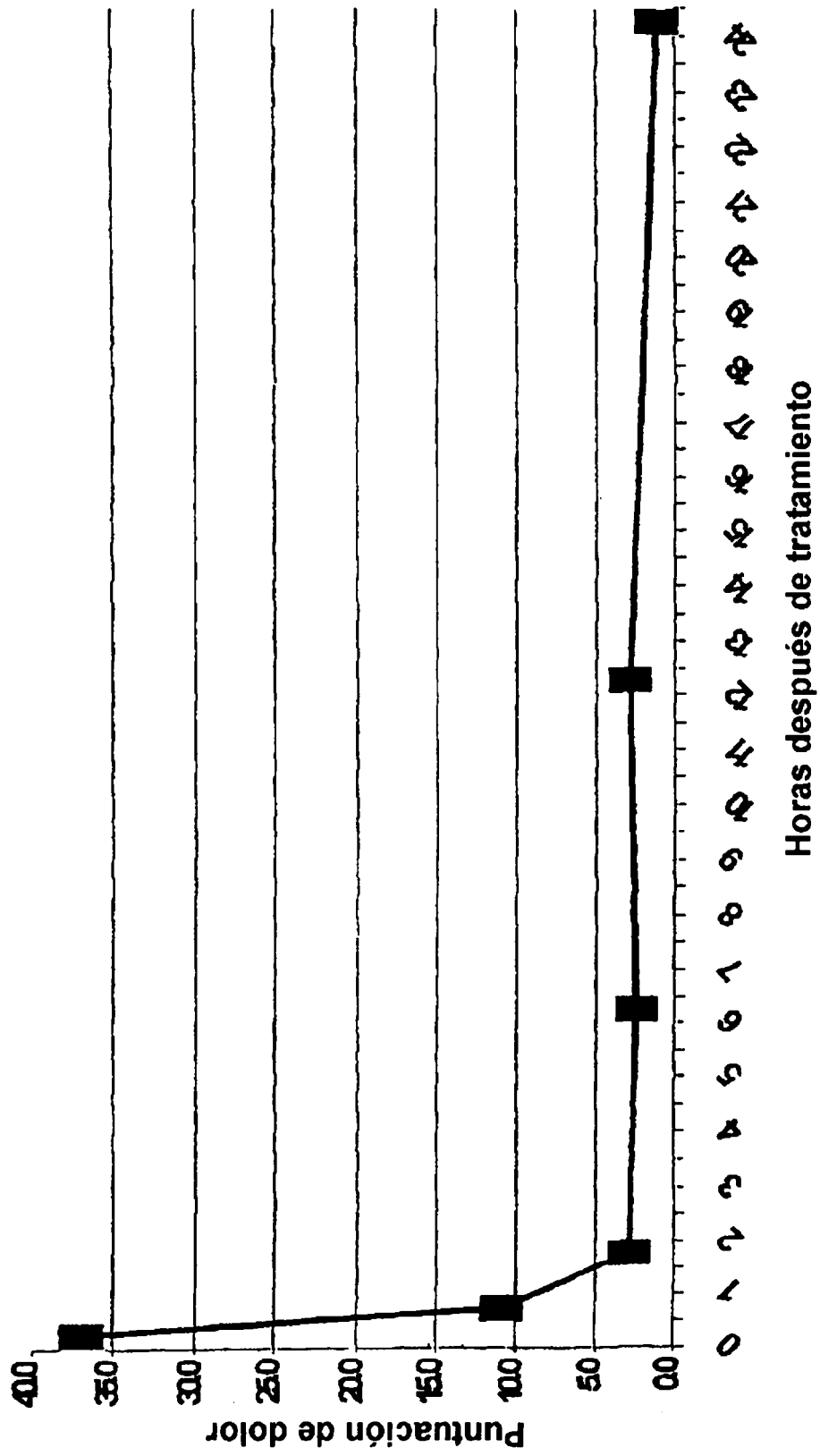


Fig. 3