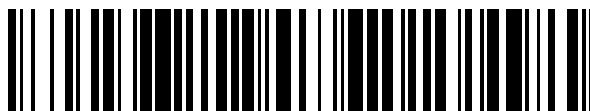


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 419**

51 Int. Cl.:

A61K 36/16 (2006.01)

A61K 36/24 (2006.01)

A61K 36/80 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01976501 .5**

96 Fecha de presentación: **19.10.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1381377**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2004**

54 Título: **Una composición que incluye un ginkgólido y apocinina, que interfiere con la cascada de ácido araquidónico**

30 Prioridad:
19.10.2000 GB 0025670

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.05.2012

73 Titular/es:
**AKL TECHNOLOGIES LIMITED
29 WARDOUR STREET
LONDON SW1V 3HB, GB**

72 Inventor/es:
LARKINS, Nicholas, John

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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).

ES 2 380 419 T3

DESCRIPCIÓN

Una composición que incluye un ginkgólido y apocinina, que interfiere con la cascada de ácido araquidónico

La presente invención se refiere a preparaciones para el tratamiento o alivio de enfermedades, especialmente enfermedades inflamatorias, en seres humanos y animales. En particular se refiere a preparaciones para el tratamiento de enfermedades respiratorias inflamatorias tales como el asma en los seres humanos, especialmente en los niños.

El asma es una enfermedad crónica de las vías respiratorias caracterizada por la obstrucción recurrente de las vías respiratorias. Los tratamientos conocidos del asma incluyen dosis diarias de compuestos farmacéuticos tales como corticosteroides inhalados, antihistamínicos y broncodilatadores agonistas beta inhalados tales como el Ventolin (RTM). El objetivo de tales tratamientos es controlar o mejorar la enfermedad, esto es proporcionar un alivio sintomático de las sibilancias y/o de la disnea y/o de la tos. Desafortunadamente, aun con tales tratamientos, los pacientes asmáticos son propensos a ataques o crisis graves de asma que pueden ser provocados o exacerbados por otras enfermedades tales como los catarros o la gripe, por alérgenos (por ejemplo polen, polvo de casa etc.) o por el ejercicio. Tales puntos de crisis pueden incluir tos imparable y otro malestar respiratorio, y pueden necesitar hospitalización y/o la atención urgente del paciente para administrarle una terapia repetida de broncodilatación, oxigenoterapia, y altas dosis de glucocorticosteroides por vía oral.

Un objetivo principal de la terapia del asma es la prevención de las crisis que requieran terapia de urgencia y/o tratamiento con corticosteroides por vía oral. Esto es por dos razones principales. En primer lugar, estas son las crisis que son la principal causa de la morbilidad y mortalidad asociadas con el asma. En segundo lugar, el uso recurrente de esteroides, especialmente en altas dosis de esteroides por vía oral, se asocia con múltiples efectos adversos, que están bien documentados.

La terapia del asma por inhalación utilizando un inhalador, es el tratamiento estándar para los ataques aparte de los ataques agudos graves, pero tiene varias desventajas. Requiere la coordinación de la descarga del inhalador con la inhalación, que muchas personas, especialmente los niños, encuentran difícil. También requiere un considerable esfuerzo respiratorio que los que padecen asma encuentran difícil.

Los broncodilatadores Beta 2, por ejemplo salbutamol (Ventolin) y terbutalina (Bricanyl) se administran usualmente por inhalación, pero se pueden tomar por vía oral. Cuando se toman oralmente, estos compuestos tienen considerables efectos adversos, tales como la inducción de temblores y/o efectos secundarios cardiovasculares (tales efectos adversos pueden aparecer también con la administración por inhalación pero son menos probables). Los efectos secundarios son particularmente graves a dosis altas. Los esteroides por vía oral por ejemplo prednisolona y prednisona, que se usan en los ataques agudos de asma, tienen también efectos secundarios conocidos (y considerables); estos compuestos se toman generalmente durante un corto período de tiempo con el fin de aliviar el ataque a la vez que se evitan estos efectos secundarios.

Por lo tanto, los tratamientos orales conocidos para el asma o adolecen de los efectos secundarios graves y bien conocidos asociados con los glucocorticosteroides, o no han demostrado ser muy efectivos. Existe por tanto una necesidad considerable de un tratamiento oral efectivo para el asma y otras enfermedades respiratorias.

Según la presente invención se proporciona una composición que comprende (a) un ginkgólido y (b) apocinina en forma aislada y (c) apocinina en forma natural.

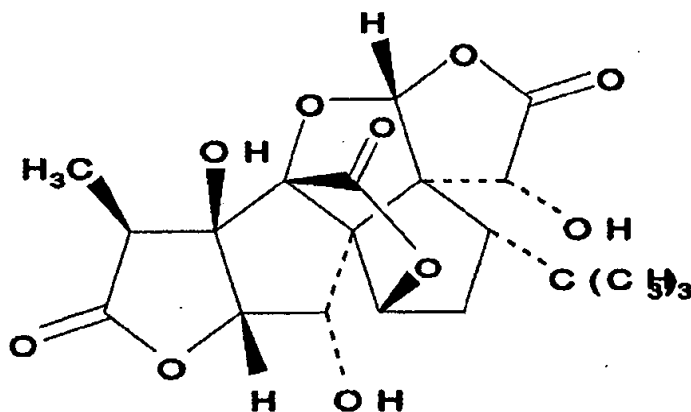
El factor activador de las plaquetas (PAF) es un fosfolípido ligado a un éter (éter de acetil glicerol y fosfocolina) producido por muchas clases diferentes de células estimuladas (por ejemplo, basófilos, neutrófilos, monocitos, macrófagos, células endoteliales) a partir de fosfolípidos que son movilizados de las membranas celulares por la fosfolipasa A2. Es de 100 a 10.000 veces más potente que la histamina con respecto a sus propiedades vasoactivas. Como uno de sus efectos sobre el músculo liso, está el ser un fuerte broncoconstrictor. Estimula también otras células para aumentar sus actividades funcionales y metabólicas, esto es, las prepara o activa para una función más efectiva. Es un potente agente de agregación de las plaquetas y es inductor de síntomas anafilácticos sistémicos.

Un inhibidor del PAF se debe considerar un agente que inhibe el PAF mediante cualquier mecanismo.

Un ginkgólido es un inhibidor del factor activador de plaquetas (PAF). Preferiblemente la fuente de ginkgólidos es el ginkgo biloba, o un extracto o componente del mismo.

Los ginkgólidos, por ejemplo, el ginkgólido B presentan una potente actividad inhibidora del PAF. Esta puede llevar a la reducción de la broncoconstricción, a la inducción de hiperactividad de las vías respiratorias y a una respuesta de eosinófilos.

La estructura del ginkgólido B (fórmula molecular: $C_{20}H_{24}O_{10}$) se muestra a continuación.



Ginkgólido B

Los ginkgólidos son terpenos bioactivos aislados de las raíces, corteza y/o hojas del *Ginkgo biloba* L., Ginkgoaceae. Otros ginkgólidos adecuados son aquellos compuestos que se pueden extraer, por ejemplo, de las raíces, corteza y/o hojas del *Ginkgo biloba* L., Ginkgoaceae mediante un disolvente polar orgánico.

El ácido araquidónico (AA) es el sustrato a partir del cual se producen los eicosanoides, por ejemplo, prostaglandinas, leucotrienos, y otros numerosos mediadores. Los eicosanoides pueden mediar colectivamente casi en todos los aspectos de la respuesta inflamatoria. El AA se produce a partir de los fosfolípidos y ácidos grasos de la membrana por medio de los efectos de diferentes fosfolipasas. El AA no se almacena en las células, sin embargo, se produce y se metaboliza en los mediadores muy rápidamente. El proceso por el cual se forman los eicosanoides (a partir del AA) se denomina la cascada de ácido araquidónico AA, y es bien conocido. Las principales enzimas mediadoras en la cascada de AA son de la clase de las ciclooxigenasas, enzimas inhibidas principalmente por la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), así como por los inhibidores de la COX-2.

Por la expresión "un antioxidante que interfiere con la cascada de ácido araquidónico" se indica cualquier antioxidante que afecta a cualquier etapa de la cascada de AA (por ejemplo por la inhibición de una enzima mediadora). Se puede decir que el antioxidante tiene dos modos de acción: (i) una acción antioxidante; y (ii) una acción que afecta a la cascada de AA.

El antioxidante (b) es apocinina. Esta puede estar en forma aislada (por ejemplo apocinina), como un precursor, por ejemplo el dímero, como el glucósido (por ejemplo androsina), como glicona o en la forma de acetovanillona, y también como apocinina en forma natural (por ejemplo en la forma de picrohiza kurroa). Estas formas se describen en más detalle más adelante.

Las composiciones, preparaciones y usos según la invención son útiles como preparaciones farmacéuticas (o en la fabricación de las mismas) para el tratamiento de pacientes humanos, y/o como preparaciones veterinarias (o en la fabricación de las mismas) para el tratamiento de los animales, porque demuestran la actividad que se describe más adelante y que se muestra en los datos de ensayo (véase, por ejemplo, el Ejemplo 13). Los ensayos indican que las composiciones y/o preparaciones son adecuadas para uso en el tratamiento o mejora o alivio de una enfermedad inflamatoria. Preferiblemente, se usan para el tratamiento o mejora o alivio de una enfermedad respiratoria inflamatoria. La expresión "enfermedad respiratoria inflamatoria" incluye enfermedades respiratorias tales como el asma, enfermedades alérgicas de las vías respiratorias y el enfisema (por ejemplo enfisema hereditario), los síntomas de alergia manifestados en el sistema respiratorio, el asma inducida por el ejercicio y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (bronquitis). La preparación se puede usar también para tratar enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad inflamatoria de las articulaciones, artritis y osteoartritis reumatoide, dermatitis (atópica), leishmaniasis y/o enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, tales como úlceras (incluyendo las úlceras estomacales), síndrome de úlcera gástrica, colitis ulcerosa, enfermedad celiaca, síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino irritable y enfermedad de Crohn. Las preparaciones se pueden usar también para prevenir la coagulación de la sangre inducida por las plaquetas, y por lo tanto son adecuadas para uso en el tratamiento, control y/o prevención de afecciones causadas por la coagulación de la sangre inducida por las plaquetas (por ejemplo enfermedad de las arterias coronarias, coagulación arterial, PAD (enfermedad arterial periférica) y el ictus. Las preparaciones y composiciones se pueden usar también en el tratamiento, control y/o prevención de la trombosis y problemas cardíacos relacionados (por ejemplo isquemia y problemas del flujo sanguíneo, arritmias inducidas por isquemia miocárdica experimental, prevención o reducción de espasmo arteriolar y problemas causados por la formación de trombos).

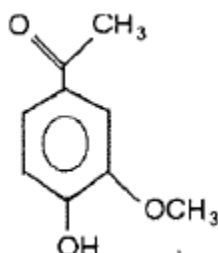
Las composiciones y preparaciones se pueden usar para tratar, controlar, o prevenir la fiebre del heno (rinitis alérgica). Las composiciones preferidas para este uso comprenden además dimetilsulfona.

Las composiciones se pueden usar como preparaciones veterinarias (o en la fabricación de las mismas) para el tratamiento de los animales, por ejemplo perros, cerdos, especies equinas, aves de corral y aves de caza criadas en granja tales como los faisanes. Se pueden usar para tratar enfermedades inflamatorias tales como la dermatitis prurítica estacional, laminitis, dermatitis eczematosa, EPOC, cojera, azoturia, dermatitis, dermatitis por la lluvia, osteoartritis, displasia de cadera y leishmaniasis, síndrome de úlcera gástrica equina, o las secuelas de las mismas.

La combinación de cantidades farmacéuticamente significativas de los ingredientes activos, apocinina y ginkgólido (por ejemplo ginkgo biloba), puede tener un efecto sinérgico que lleva a un tratamiento extremadamente eficaz de las enfermedades, por ejemplo el asma. El tratamiento que utiliza las preparaciones de la invención puede aportar beneficios considerables a la salud general, tales como hasta un 95 % de reducción de los síntomas del asma y otras manifestaciones más generales, tales como un aumento del bienestar y felicidad, mejora del color (indicativo de mejor oxigenación), y, en los niños, aumento claro del crecimiento y desarrollo. También puede haber una reducción significativa en el número de crisis y por tanto una disminución de la necesidad de tratamiento de los pacientes en el hospital o fuera de él.

La expresión "tratamiento que utiliza las preparaciones de la invención" significa tanto la administración de la preparación en una dosis preventiva o en una dosis de mantenimiento con el fin de profilaxis (esto es para prevenir o al menos reducir la frecuencia de los ataques y por tanto mantener un nivel de salud, y/o para prevenir el desarrollo de una enfermedad), como el tratamiento a un "nivel terapéutico" (generalmente más alto) para aliviar los ataques crónicos o los síntomas de crisis que si no se tratan pueden llevar a la hospitalización. Por lo tanto, la preparación puede eliminar o reducir la necesidad de tratamientos considerados perjudiciales tales como los tratamientos con corticosteroides, especialmente con corticosteroides por vía oral. Sin embargo, las preparaciones/composiciones se pueden administrar en combinación con los tratamientos convencionales del asma (Ventolin, oxigenoterapia, corticosteroides, técnicas de respiración etc.) sin efectos perjudiciales, y pueden hacer que se reduzca la dosis del tratamiento convencional (reducción de dosis).

La apocinina es el fenol de origen vegetal 4-hidroxi-3-metoxiacetofenona, y tiene la siguiente fórmula:



La apocinina interfiere con la cascada de ácido araquidónico, aumenta la síntesis del glutatión, y es un antagonista de la explosión oxidativa de los neutrófilos. Estos efectos pueden contribuir al aumento de los efectos terapéuticos mostrados por las preparaciones que incluyen apocinina.

La apocinina puede ser también un derivado de apocinina.

La apocinina se puede encontrar en sustancias vegetales y extractos vegetales. Por ejemplo, la apocinina se encuentra en extractos de las plantas picrorhiza kurroa, apocynum cannabinum, apocynum venetum o apocynum androsaemifolium. Las preparaciones de la invención incluyen apocinina "aislada". La apocinina en forma aislada es apocinina que ha sido sintetizada, o apocinina que ha sido extraída de plantas y purificada. La apocinina se presenta en composiciones farmacéuticas según la invención como extractos directos de las plantas (esto es como parte de una mezcla no resuelta de compuestos en la forma de un extracto sin purificar de una planta o de una raíz). Estos se denominarán apocinina "en forma natural". Por ejemplo, la apocinina presente en las preparaciones según la invención en la forma de picrorhiza kurroa se denominará "apocinina natural". La apocinina natural puede incluir androsina y otros glucósidos iridoide, por ejemplo.

La composición incluye también apocinina en una forma purificada o sintética: apocinina "aislada".

La apocinina se presenta tanto en forma aislada como en forma natural.

La preparación comprende también una forma natural de apocinina, por ejemplo a partir de una planta que contiene apocinina tal como picrorhiza kurroa, apocynum cannabinum, apocynum venetum o apocynum androsaemifolium, lo más preferiblemente un extracto de picrorhiza kurroa. El uso del ingrediente activo en la forma natural en combinación con el ingrediente activo "aislado" puede llevar a un efecto sinérgico adicional entre la forma aislada (por ejemplo apocinina purificada o sintética) y la forma natural (por ejemplo la apocinina contenida en la picrorhiza kurroa). La picrorhiza kurroa preferida es una forma normalizada basada en fracciones de glucósido iridoide normalizadas que son bien conocidas. Una picrorhiza kurroa preferida en forma normalizada comprende fracciones de glucósido iridoide normalizadas conocidas colectivamente como "un mínimo de 4 % de Kutkin". Se prefieren también las fracciones de glucósido iridoide normalizadas entre un mínimo de 2 % de Kutkin y un mínimo de 8 % de

Kutkin. En los Ejemplos que siguen, la picrorhiza kurroa en forma normalizada comprende fracciones de glucósido iridoide normalizadas conocidas colectivamente como "un mínimo de 2 % de Kutkin".

Una composición preferida comprende:

- 5 a) ginkgo biloba; y
b) apocinina;

en la que la relación en peso de ginkgo biloba:antioxidante está comprendida entre aproximadamente 3:10 y aproximadamente 3,4:1, preferiblemente entre aproximadamente 0,5:1 y aproximadamente 3:1, y más preferiblemente entre aproximadamente 2,1:1 y 2,7:1.

En la relación anterior el peso de apocinina se refiere al peso de la forma aislada (apocinina en la forma aislada).

- 10 Por lo tanto, según la invención en otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o alivio de una enfermedad inflamatoria, trombosis, problemas cardíacos y/o afecciones causadas por la coagulación de la sangre inducida por las plaquetas, que comprende (a) ginkgólido y (b) apocinina.

Preferiblemente el ginkgólido es ginkgo biloba.

- 15 Preferiblemente la composición es para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en los seres humanos. Preferiblemente, la composición es para el tratamiento de una enfermedad respiratoria inflamatoria.

Una composición farmacéutica preferida comprende:

- a) ginkgo biloba; y
b) apocinina;

- 20 en la que la relación en peso de ginkgo biloba:apocinina está comprendida entre aproximadamente 3:10 y aproximadamente 60:1, preferiblemente entre aproximadamente 6:1 y aproximadamente 0,4:1, más preferiblemente entre aproximadamente 2,4:1 y aproximadamente 0,45:1, aún más preferiblemente entre aproximadamente 2,1:1 y aproximadamente 1,4:1.

En la relación anterior el peso de apocinina se refiere al peso de la forma aislada (por ejemplo apocinina en la forma aislada).

- 25 Las preparaciones y composiciones de los párrafos precedentes asumen que el ginkgo biloba está en la forma natural. Preferiblemente el ginkgo biloba está en forma concentrada estándar, por ejemplo como un extracto concentrado que es equivalente a cuatro veces la concentración de ginkgo biloba en la forma natural, tal como los comprimidos de Ginkgo biloba comercializados por MediHerb de Australia (comprimidos de 500 mg que contienen extracto concentrado de ginkgo biloba equivalente a 2,0 g de hojas secas de ginkgo biloba normalizado en cuanto a glucósidos de flavona de ginkgo). Por lo tanto, una preparación preferida que incluye ginkgo biloba en dicha forma concentrada estándar comprende:

- a) ginkgo biloba (en forma concentrada estándar);
b) apocinina;

- 35 en la que la relación en peso de ginkgo biloba:apocinina está comprendida entre aproximadamente 30:1 y aproximadamente 75:1000, preferiblemente entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 1:1, más preferiblemente aproximadamente 3:2.

Se debe observar que en las composiciones, preparaciones y medicamentos según la invención un nivel de apocinina más alto que el valor mínimo especificado antes hace a la preparación más adecuada para un tratamiento terapéutico, mientras que una cantidad de apocinina de alrededor del valor mínimo indicado antes hace a la preparación más adecuada para un tratamiento estándar de medidas preventivas.

- 40 Preferiblemente, la composición (o preparación o medicamento) comprende además un agente que mejora la solubilidad en lípidos de la preparación. Esto da lugar a una mejor absorción y por tanto una mejor biodisponibilidad, especialmente por la vía oral. Los agentes preferidos que aumentan la solubilidad en lípidos son las fuentes de tensioactivos y/o ácidos grasos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo la fosfatidilcolina (lecitina).

- 45 Preferiblemente, las composiciones o preparaciones comprenden además dimetilsulfona. Tales preparaciones son especialmente adecuadas para tratar la fiebre del heno (rinitis alérgica).

La composición o preparación o medicamento puede comprender además componentes adicionales tales como excipientes, diluyentes, aromatizantes, emulsionantes y estabilizantes farmacéuticamente convencionales. Preferiblemente la preparación comprende además uno o más de los siguientes componentes:

- i) un agente para mejorar el sistema inmunitario, por ejemplo lactoferrina que tiene efectos anti-virales, antibacterianos y anti-oxidantes;
- ii) una fuente natural de vitaminas o minerales tales como polen de abejas;
- iii) una fuente, por ejemplo una fuente natural, de vitaminas, minerales y aminoácidos, por ejemplo chlorella;
- iv) una fuente de elementos trazas, por ejemplo fucus vesiculosus; y/o
- v) agentes enmascaradores del sabor, por ejemplo yogur, zumo de frutas, miel y jarabe.

Las composiciones y preparaciones son adecuadas para administración oral. Por lo tanto, en otro aspecto la presente invención proporciona una preparación biodisponible por vía oral para el tratamiento o alivio de una enfermedad inflamatoria, trombosis, problemas cardíacos y/o afecciones causadas por la coagulación de la sangre inducida por las plaquetas que comprende (a) ginkgólido y (b) apocinina.

Preferiblemente el ginkgólido es ginkgo biloba.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona una preparación biodisponible por vía oral para el tratamiento de una enfermedad respiratoria inflamatoria que comprende ginkgo biloba y apocinina. La apocinina puede estar en forma aislada (por ejemplo apocinina como el dímero, glicona o en la forma de acetovanillona) o en forma natural (por ejemplo en la forma de picrorhiza kurroa). Preferiblemente la apocinina está presente en las formas natural y aislada.

Por lo tanto, la invención puede proporcionar una preparación antiasmática activa por vía oral. Se podrá apreciar que las preparaciones son adecuadas para otros medios de administración, por ejemplo para las vías de administración mucosal (por ejemplo rectal, nasal, vaginal) y también para la administración tópica.

Las composiciones y preparaciones farmacéuticas se pueden usar para el tratamiento o alivio de una enfermedad inflamatoria, trombosis, problemas cardíacos y/o afecciones causadas por la coagulación de la sangre inducida por las plaquetas (o se pueden usar en la fabricación de medicamentos para dicho tratamiento o alivio).

La presente invención proporciona también el uso de (a) ginkgólido y (b) apocinina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en el ser humano.

Preferiblemente, el medicamento es para el tratamiento (y/o mejora o alivio) de enfermedades respiratorias inflamatorias, por ejemplo las descritas en los párrafos anteriores, por ejemplo, asma, enfermedad alérgica de las vías respiratorias y enfisema (por ejemplo enfisema hereditario), fiebre del heno, rinitis alérgica, síntomas de alergia manifestados en el sistema respiratorio, asma inducida por el ejercicio y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (bronquitis). El medicamento se puede usar también para tratar una enfermedad inflamatoria tal como una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, artritis y osteoartritis reumatoide, y/o enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, tales como colitis ulcerosa, enfermedad celiaca, síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino irritable y enfermedad de Crohn. El medicamento se puede usar para prevenir la coagulación de la sangre inducida por las plaquetas, la trombosis, problemas cardíacos y otras afecciones indicadas antes.

Preferiblemente, el ginkgólido es ginkgo biloba. Preferiblemente, el medicamento se administra a un ser humano a una concentración, por dosis diaria, de ginkgo biloba (normalizado a 24 % de glucósidos de flavona de ginkgo) de 1 mg/kg de peso corporal - 25 mg/kg de peso corporal.

Preferiblemente, el medicamento se administra a un ser humano a una concentración, por dosis diaria, de apocinina de 60 µg/kg de peso corporal - 20 mg/kg de peso corporal.

El medicamento incluye además una forma natural de antioxidante (b), como se ha descrito antes, por ejemplo picrorhiza kurroa. Preferiblemente, el medicamento se administra a una concentración, por dosis diaria, de picrorhiza kurroa de 1 mg/kg de peso corporal - 35 mg/kg de peso corporal. Esta dosis diaria preferida de picrorhiza kurroa se basa en fracciones de glucósido iridoide normalizadas conocidas colectivamente como "un mínimo de 4 % de Kutkin".

Los intervalos anteriores son una dosis de mantenimiento (para tratamiento profiláctico) para un paciente humano. Para una dosis de carga (por ejemplo para empezar el tratamiento o para tratar un ataque agudo) la dosis diaria se debería doblar durante un período de 1-5 días, preferiblemente 3 días.

Puede haber un efecto acumulativo que proporciona beneficios clínicos durante un período de tiempo más largo, de 10 a 30 días.

La dosis diaria se puede proporcionar como una única cápsula, un único comprimido u otra forma sólida o líquida conocida por los expertos en la técnica, o se puede proporcionar en dosis divididas (por ejemplo 1 a 3 dosis) para completar la dosis diaria total. Las dosis de ginkgo biloba y apocinina, se pueden proporcionar juntas en la cápsula, comprimido etc., o se pueden proporcionar como dos cápsulas o comprimidos separados (una cápsula que contiene la dosis o dosis parcial de ginkgo biloba y una cápsula separada que contiene la apocinina) para administración secuencial.

Para los perros, las dosis preferidas son una concentración, por dosis diaria, de ginkgo biloba (normalizado al 24 % de glucósidos de flavona de ginkgo) de 1 mg/kg de peso corporal - 7 mg/kg de peso corporal; una concentración, por dosis diaria, de apocinina de 0,6 mg/kg de peso corporal - 35 mg/kg de peso corporal. La dosis puede comprender también una dosis diaria de picrorhiza kurroa de 3 mg/kg de peso corporal - 6,6 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria preferida de picrorhiza kurroa se basa en fracciones de glucósidos iridoides conocidas colectivamente como "un mínimo de 4 % de Kutkin".

Para los caballos, las dosis preferidas son una concentración, por dosis diaria, de ginkgo biloba (normalizado al 24 % de glucósidos de flavona de ginkgo) de 4 mg/kg de peso corporal - 23 mg/kg de peso corporal; una concentración, por dosis diaria, de apocinina de 0,2 mg/kg de peso corporal - 1,1 mg/kg de peso corporal. La dosis puede comprender también una dosis diaria de picrorhiza kurroa de 1 mg/kg de peso corporal - 5,6 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria preferida de picrorhiza kurroa se basa en fracciones de glucósidos iridoides conocidas colectivamente como "un mínimo de 4 % de Kutkin".

Según la presente invención en un aspecto adicional, se proporciona un kit de partes para una preparación para tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria, trombosis, problemas cardíacos y/o afecciones causadas por la coagulación de la sangre inducida por las plaquetas en un sujeto humano o en un animal que comprende al menos una dosis de (a) ginkgólido y (b) apocinina. Preferiblemente el ginkgólido es ginkgo biloba.

Se prevé que el kit de partes se pueda proporcionar, por ejemplo, como un envase en blister que contiene cápsulas que contienen dosis o dosis parciales, por ejemplo, de ginkgo biloba, y cápsulas separadas que contienen dosis o dosis parciales de apocinina. El envase puede ir acompañado de instrucciones para la administración secuencial de las dosis.

Cuando se administran juntos o por separado los compuestos (a) y (b) se debe hacer de tal modo que se mantenga un nivel sanguíneo adecuado de cada uno de (a) y (b). Cuando se administran por separado los compuestos (a) y (b) se deben dar en el intervalo de separación de cuatro horas uno de otro, preferiblemente en un intervalo de dos horas, y más preferiblemente de modo simultáneo.

Preferiblemente la enfermedad inflamatoria es una enfermedad respiratoria inflamatoria, por ejemplo asma. La enfermedad puede ser de naturaleza alérgica.

Se prefiere que la preparación se administre oralmente, por ejemplo en forma de píldoras o cápsulas, aunque es posible usar otras técnicas de administración convencionales conocidas.

Las composiciones (y los medicamentos y las preparaciones) de la invención se pueden usar como un único tratamiento. Se pueden usar también junto a medicinas convencionales (por ejemplo anti-alérgicos tales como esteroides y antihistamínicos que tienen efectos secundarios indeseados); esto puede llevar a una reducción en la dosis de la medicina convencional requerida y por tanto a una reducción en la posibilidad/aparición de los efectos secundarios. Una reducción de los efectos secundarios de un agente terapéutico (por ejemplo los efectos secundarios de los agentes anti-alérgicos) durante el tratamiento de pacientes humanos o animales a ser tratados se conoce como "reducción de dosis".

Los ejemplos y la descripción se refieren (en algunos puntos) al asma pero se debe entender que las preparaciones (y los medicamentos y las composiciones farmacéuticas) de la invención son adecuadas para el tratamiento o mejora o prevención de otras enfermedades, especialmente otras enfermedades inflamatorias, como se ha indicado antes. Estas pueden ser, por ejemplo, otras enfermedades respiratorias inflamatorias tales como el enfisema. Se debe entender también que, entre otras cosas, las preparaciones de la invención son adecuadas para el tratamiento o disminución de los síntomas de ataques alérgicos o reacciones alérgicas tales como picaduras o aguijones de insectos. Las preparaciones de la invención son adecuadas para el tratamiento, mejora o prevención de trastornos inflamatorios del tracto gastrointestinal.

Las preparaciones de la invención son adecuadas para el tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria, por ejemplo una enfermedad respiratoria inflamatoria en los animales, por ejemplo perros y caballos.

Descripción detallada de la invención

Se darán ahora ejemplos de las realizaciones de la presente invención y se ilustrarán con referencia a las figuras adjuntas, en las cuales:

la FIG 1 presenta el efecto de los Extractos 2, 5 y 8 solos o en combinación sobre la agregación máxima de las plaquetas en respuesta a ADP 4×10^{-6} M (Ejemplo 13);

la FIG 2 presenta la respuesta de agregación de las plaquetas a ADP 4×10^{-6} M en muestras tratadas con 1) control; 2) 6 µl de extracto 2; 3) 6 µl de extracto 5; y 4) 6 µl de extracto 8 (Ejemplo 13); y

la FIG 3 presenta la respuesta de agregación de las plaquetas a ADP 4×10^{-6} M en muestras tratadas con 1) 3 µl de extracto 2 y 3 µl de extracto 5; 2) 3 µl de extracto 2 y 3 µl de extracto 8; 3) 3 µl de extracto 5 y 3 µl de extracto 8; y 4) 2 µl de extracto 2 y 2 µl de extracto 5 y 2 µl de extracto 8 (Ejemplo 13).

Preparaciones Ejemplos**Ejemplo 1**

Se mezclaron los siguientes reactivos:

apocinina	100 mg
picrorhiza kurroa	200 mg
lactoferrina	60 mg
ginkgo biloba **	150 mg
polen de abejas	120 mg
chlorella pyrenoidosa	250 mg
fosfatidilcolina (lecitina)	100 mg
fucus vesiculosus	20 mg

- 5 La lactoferrina, polen de abejas, chlorella pyrenoidosa, fosfatidilcolina (lecitina) y fucus vesiculosus sirven como el vehículo.

** El ginkgo biloba usado era un extracto concentrado equivalente a hojas secas (que está concentrado en una proporción 1:4) y normalizado a un 18 % de glucósidos de flavona de ginkgo. Por lo tanto, para la misma concentración, se deberían utilizar 600 mg de ginkgo biloba "natural".

- 10 Se dividió la mezcla y se preparó en la forma adecuada para dosificación, por ejemplo en forma de cápsulas para dosis oral.

Ejemplo 1 A

Se mezclaron los siguientes compuestos y se usaron para adultos y niños mayores:

apocinina	180 g
picrorhiza kurroa	360 g
ginkgo biloba **	260 g
chlorella pyrenoidosa	100 g
fosfatidilcolina (lecitina)	100 g
** ginkgo biloba: extracto concentrado equivalente a hojas secas 1:4 normalizado a un 24 % de glucósidos de flavona de ginkgo.	

- 15 Dosis de 425 mg (cápsulas tamaño 0) por 16 kg de peso corporal: dividida en aproximadamente dos veces al día, 2/5 de la dosis por la mañana y 3/5 de la dosis por la tarde.

Ejemplo 1 B

Se mezclaron los siguientes compuestos y se usaron para niños más pequeños:

apocinina	100 g
picrorhiza kurroa	200 g
ginkgo biloba **	150 g
polen de abejas	100 g
chlorella pyrenoidosa	280 g
fosfatidilcolina (lecitina)	150 g
fucus vesiculosus	20 g
** ginkgo biloba: extracto concentrado equivalente a hojas secas 1:4 normalizado a un 24 % de glucósidos de flavona de ginkgo.	

- 20 Dosis de 425 mg (cápsulas tamaño 0) por 8 kg de peso corporal: dividida en dos veces al día, 2/5 de la dosis por la mañana y 3/5 de la dosis por la tarde. Para los niños pequeños se puede abrir la cápsula y mezclar los contenidos con yogur de fruta.

Ejemplo 2 - Tratamiento preventivo del asma en la infancia

El sujeto, ahora una niña de 10 años, tuvo un ataque inicial de asma bronquial a los 4 años. Desde entonces, su enfermedad ha sido lo suficientemente grave como para requerir en numerosas ocasiones hospitalización inmediata y/o cuidados de urgencia de la paciente. Después de una crisis de asma manifestada como una tos prolongada imparable y malestar respiratorio durante unos tres días, que necesitó oxigenoterapia, terapia de broncodilatación repetida y corticosteroides, se administró al sujeto un régimen diario de una preparación según el Ejemplo 1.

La dosis usada fue de 425 mg de la composición mixta del Ejemplo 1 por 8 kg de peso corporal (dosis diaria: 2.125 mg en total) dividida en dos veces al día, 2/5 de la dosis por la mañana y 3/5 por la tarde. Al final de 15 días de tratamiento, el sujeto estaba libre del 80-90 % de los síntomas, con una mejora global de la salud general, actividad y bienestar general. El sujeto no necesitó por más tiempo una dosis diaria (dosis única o en combinación) de corticosteroides, antihistamínicos y/o broncodilatadores; dosis que había sido necesaria durante cinco años antes del tratamiento. No se observaron ni se comunicaron efectos secundarios ni problemas.

Todavía se presentó asma inducida por el ejercicio. Sin embargo, esta apareció menos frecuentemente y fue mucho más controlable, generalmente con una mínima terapia broncodilatadora. La necesidad de dicha terapia se redujo además por ejercicios de respiración.

Se ha observado una respuesta significativa similar en niños de edades entre 18 meses y 15 años, aunque se indica que con los niños pequeños se puede administrar la dosis abriendo la cápsula y mezclando la dosis con un medio más agradable, tal como yogur de fruta o miel.

No siempre puede haber un beneficio clínico inmediato pero a lo largo de un periodo entre 10 a 20 días tiene lugar una mejoría general de la salud debido a los beneficios acumulados de estabilización y un regreso a la homeostasis. Como con todos los "métodos terapéuticos preventivos" sigue existiendo el problema del cumplimiento del tratamiento. Si el sujeto cesa de tomar la preparación puede tener lugar una reaparición de los problemas clínicos.

Durante el desarrollo de la terapia del Ejemplo 2 se observó el efecto sinérgico del ginkgo biloba y la apocinina.

Ejemplo de comparación 1

Antes de la mezcla del ejemplo 1 el sujeto había sido tratado con ginkgo biloba solo. Hubo alguna mejoría en el estado del sujeto, aunque continuaba necesitando otra medicación; la frecuencia de uso de la medicación (inhalador de Ventolin) se redujo durante la terapia de ginkgo biloba desde diariamente hasta 2/3 veces por semana.

Ejemplo de comparación 2

Como se ha expuesto antes, la mezcla del Ejemplo 1 produjo una mejoría del 90 % de los síntomas con el primer sujeto, y los ensayos en general produjeron una mejoría del 85-95 %, esto es, el sujeto estuvo libre de síntomas el 85-95 % del tiempo. Sin embargo, la administración de una segunda mezcla omitiendo el ginkgo biloba mostró una mejoría de los síntomas reducida a solo el 60 %. El tratamiento posterior con la mezcla del Ejemplo 1 durante 15 días aumentó la mejoría al nivel excepcional del 90 % libre de síntomas.

Ejemplo 3 - Tratamiento del asma en la infancia: dosis terapéutica

El Ejemplo 2 proporciona una dosis preventiva o de mantenimiento con el objetivo de prevenir o reducir la frecuencia de los ataques y por tanto mantener un nivel de salud. La preparación es adecuada también para el tratamiento del sujeto a un "nivel terapéutico" para aliviar los síntomas de la crisis (por ejemplo tos prolongada imparable) que si no se tratan pueden llevar a la hospitalización. Para el tratamiento a un nivel terapéutico la dosis diaria se aumenta 3-5 veces, esto es la dosis diaria sube hasta 1275-2125 mg/kg de peso corporal. En general, después de 3 días al nivel terapéutico, se habrán aliviado los síntomas de la crisis y la dosis del sujeto se puede reducir entonces a la dosis de mantenimiento del Ejemplo 2.

Ejemplo 4 - Tratamiento del asma en adultos

Un sujeto varón adulto comunicó problemas de asma que había sufrido durante unos 6 a 7 años, causada por la alergia a un gato. La habían prescrito al sujeto, antes del tratamiento según la invención, preventil y vanceril. Estos inhaladores habían sido usados diariamente por el sujeto durante los 6 años anteriores (dos ráfagas de cada inhalador dos o tres veces al día). Los intentos para reducir la medicación fueron problemáticos e incómodos llevando a síntomas tales como insomnio y disnea.

Después de la administración de la dosis y preparación del Ejemplo 1 durante una semana, el sujeto comunicó que se sentía "fenomenalmente". El sujeto comunicó también que había podido reducir la frecuencia de uso de preventil y vanceril (reducido a una frecuencia de una ráfaga al día) sin brotes asmáticos ni otros efectos secundarios.

Ejemplo 5

El sujeto era un niño de 4 años que había tenido asma desde los 2 años, con una historia de asma crónica por el lado paterno de la familia. Su asma era provocada fácilmente por infecciones del tracto respiratorio, pero no tanto por los alérgenos ambientales. En ocasiones los episodios agudos habían requerido hospitalización de urgencia y tratamiento de urgencia. Los tratamientos previos utilizaron salbutamol (Ventolin) y corticosteroides inhalados (por ejemplo: Pulmicort/budesonida) según necesidades. Fue tratado con el Ejemplo 1B durante cuatro meses. Las exploraciones clínicas durante las subsiguientes infecciones del tracto respiratorio no han presentado signos/manifestaciones clínicas de asma. Desde el comienzo del tratamiento no han sido necesarios el salbutamol ni los corticosteroides inhalados para controlar el asma. Se le ha administrado salbutamol, en ocasiones, durante los episodios de tos que aparecían durante las infecciones, pero esto no fue para controlar el asma; parece que el efecto irritante de la "inhalación por vaporización" del Salbutamol provoca una tos productiva de esputos que resuelve la tos.

Ejemplo 6

El sujeto era un hombre de 70 años que tenía desde hacía mucho tiempo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) exacerbada por asma ocasional. Tenía el aspecto típico de tórax en tonel pronunciado y una dificultad crónica de respiración asociada con tos productiva crónica. El tratamiento previo fue con salbutamol (Ventolin) y corticosteroides inhalados (por ejemplo: Pulmicort/budesonida) según necesidades. Fue tratado con la composición del Ejemplo 1A y las exploraciones clínicas a las tres semanas después del tratamiento inicial, y después a lo largo de un período de 3 meses, mostraron un cambio significativo en el color facial (de azul a rojo/rosado), y una tos productiva de esputos mínima. El paciente indica que se siente algo mejor e insiste en continuar el tratamiento con la composición del Ejemplo 1A. La mejoría clínica continuó con un mínimo malestar respiratorio.

En adición a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica el paciente sufre artritis reumatoide y después de tomar la composición del Ejemplo 1A ha observado una mejoría significativa de esta enfermedad; ahora es capaz de realizar tareas y viajes a pie que no habían sido posibles durante años.

Ejemplo 7

El sujeto era un muchacho de 13 años que había sufrido asma desde los 5 años con una historia de asma crónica por el lado paterno de la familia. Los ataques eran provocados fácilmente por infecciones del tracto respiratorio y por alérgenos ambientales. En una ocasión la aparición de un episodio agudo necesitó hospitalización de urgencia durante 5 días. Fue tratado con salbutamol (Ventolin) y corticosteroides inhalados (por ejemplo: Pulmicort/budesonida) según necesidades. Fue tratado con la composición del Ejemplo 1B durante 6 meses empezando después de su hospitalización. Después de 14 días de tratamiento no presentó más signos clínicos de asma y su estado asintomático continuó durante el período de 6 meses durante el cual tomó la composición. Después de dejar de tomar la composición hubo un período de unas cuatro semanas antes de que se reanudaran las sibilancias y el asma.

Ejemplo 8

El sujeto era un muchacho de 8 años que tenía asma que era provocada por una actividad intensa de deporte/ejercicio. Fue tratado con salbutamol (Ventolin) y corticosteroides inhalados (por ejemplo: Pulmicort/budesonida) según necesidades. Después de un período de hospitalización se le administró la composición del Ejemplo 1B. Después de 10 días de tratamiento no presentó ningún signo clínico de asma durante las actividades deportivas.

Ejemplo 9

El sujeto era una mujer de 40 años que había sufrido de asma desde la infancia y que era alérgica al polen y a los animales. Los tratamientos previos incluyeron salbutamol (Ventolin) y corticosteroides inhalados (por ejemplo: Pulmicort/budesonida). Después de 28 días tomando la composición del Ejemplo 1 se eliminaron todos los corticosteroides inhalados (tal medicación había sido tomada diariamente durante muchos años) y la paciente comunicó una completa resolución de su asma.

Ejemplo 10

El sujeto era un hombre de 40 años que había tenido síntomas de asma desde la infancia y que era alérgico a los animales (gatos y caballos). Sus alergias se exacerbaban durante los meses de verano lo que indica una posible alergia adicional a la mezcla de polen. Había sido tratado con Proventil y Vanceril durante 6 años (dos ráfagas de cada uno de ellos 2 o 3 veces al día). Después de 7 días de tratamiento con la composición del Ejemplo 1 sus síntomas de asma se habían resuelto con un mínimo uso "para mayor seguridad" de Proventil y Vanceril (1 al día de cada uno). Después de dos semanas más de tratamiento con la composición, dejó de tomar Proventil y Vanceril sin que volvieran los síntomas de asma.

Ejemplo 11

El paciente era un paciente asmático crónico de larga duración que estaba tomando múltiples medicaciones (corticosteroides y broncodilatadores). Después de tomar la composición del Ejemplo 1 A durante aproximadamente 10 días comunicó que su congestión de pecho se estaba despejando y que respiraba con más confianza. Indicó que ya "se atrevía a subir escaleras".

Ejemplo 12

Dos niños de la misma familia que tenían ambos historias de larga duración de una enfermedad respiratoria crónica con síntomas tipo asma y que no habían obtenido mucho beneficio del uso rutinario de corticosteroides/broncodilatadores, después de tomar la composición del Ejemplo 1 B habían quedado libres de complicaciones bronquiales. La niña de 8 años había tomado 1 cápsula por la mañana y 2 cápsulas por la noche, y el niño de 6 años había tomado una cápsula por la mañana y por la noche. Cada niño había tomado también una cápsula de dimetilsulfona al día.

Ejemplo 13, Estudios *in vitro***Preparación del extracto**

Se prepararon extractos de componentes agitando las muestras maceradas durante la noche en metanol. Se centrifugaron las mezclas, se separaron los sobrenadantes y se secaron para eliminar todas las trazas del disolvente de extracción. Se volvieron a suspender los sólidos resultantes en solución salina normal (NaCl al 0,9 % p/v) a concentraciones saturadas.

Extracto N°:	Ingrediente	Disolvente
2	Apocinina	Metanol
5	Picrorhiza kurroa	Metanol
8	Ginkgo biloba	Metanol

Método

Los extractos 2, 5 y 8 se reconstituyeron en solución salina al 0,9 % a concentraciones saturadas.

Se centrifugó sangre completa citrada, procedente de voluntarios sanos, a 900 rpm durante 20 minutos para obtener plasma rico en plaquetas (PRP). Se realizó entonces la agregometría de Born antes de que transcurriera 1 hora de la toma de sangre. Se añadieron los extractos 2, 5, y 8 a 450 µl de PRP individualmente (6 µl), o en combinación con otro extracto (3 µl de cada uno), o todos los extractos en combinación (2 µl de cada uno). Se estimuló entonces el PRP con ADP (adenosin difosfato) (Sigma) 4×10^{-6} M. Se añadieron 6 µl de solución salina al PRP para el control. Se midió la agregación en un agregómetro PAP4C (BioData Corp. Horsham USA) durante 10 minutos.

Se eligió la dosis de agonista que diera una agregación ligeramente sub-óptima mostrando de este modo el efecto máximo de cualquier inhibición. Se eligieron las dosis de extractos que mostraran el efecto sobre las plaquetas cuando se usan solos y cualquier efecto añadido y/o sinérgico al usar las combinaciones. Todos los datos se registran como la agregación máxima.

Resultados

Los resultados se muestran en la siguiente tabla ("Tabla del Ejemplo 13") y en las Figuras 1 a 3.

En el tratamiento de control, el ADP 4×10^{-6} M produce una agregación del 78,5 % (Tabla 1 y Fig.1).

Extracto 2:	(Fig. 1+2) la agregación en respuesta a ADP se redujo un 32 % comparada con el control.
Extracto 5:	(Fig. 1+2) la agregación se redujo un 6 %.
Extracto 8:	(Fig. 1+2) la agregación se redujo un 29 %.
Extractos 2 + 5:	(Fig. 1+3) la agregación inducida por ADP se redujo un 15 %.
Extractos 2 + 8:	(Fig. 1+3) la agregación en respuesta a ADP se redujo un 31 %.
Extractos 5 + 8:	(Fig. 1+3) se redujo la respuesta a ADP un 45 %.
Extractos 2 + 5 + 8:	(Fig. 1+3) la agregación en respuesta a ADP se redujo un 43 %.

Discusión

Todos los extractos 2, 5 y 8 redujeron la agregación de las plaquetas en respuesta al ADP. La combinación de los extractos 2 + 5 y 2 + 8 causó también una reducción en la agregación inducida por ADP. La combinación de los extractos 5 + 8 añadida a las plaquetas redujo la agregación en respuesta a ADP en un 45 % y la combinación de los extractos 2 + 5 + 8 redujo la respuesta en un 35 %; estas dos reducciones fueron mayores que las que se podrían predecir por el efecto aditivo de los extractos solos. Por lo tanto, en estas combinaciones {(5+8: Picrorhiza y

Ginkgo biloba) y (2+5+8: Apocinina y Picrorhiza y Ginkgo biloba)} la inhibición causada por los extractos funciona de una manera que es al menos mayor que el efecto aditivo previsto.

Los antagonistas del receptor de leucotrienos se usan normalmente y están aprobados en el tratamiento del asma, estos compuestos afectan a la señal de transmisión entre las plaquetas y las células inmunes. Los componentes de las rutas asociadas con estos receptores por ejemplo el metabolismo de ácido araquidónico y la estimulación de PAF parece que son todos inhibidos por los extractos de la mezcla de apocinina, Picrorhiza kurroa y Ginkgo biloba.

El hecho de que los extractos de cada componente afecten a la activación de las plaquetas y de los PMN (polimorfonucleares) (no se muestran los datos) indican de forma diferenciada que los extractos afectan a elementos definidos de una serie de diferentes rutas de activación. Ellos demuestran un efecto mayor sobre los PMN que sobre las plaquetas, lo que parece justificar su acción principal como una mezcla anti-inflamatoria en el asma.

Los efectos de los extractos sobre la agregación de las plaquetas muestran una marcada inhibición de la agregación inducida por ADP. La agregación inducida por ADP es críticamente dependiente de la actividad de la enzima ciclooxigenasa, una clase de enzima bloqueada por la aspirina y usada ampliamente en la prevención de la coagulación de la sangre. Estos resultados proporcionan un fuerte apoyo para la aplicación potencial de la mezcla en la reducción de la trombosis y problemas cardíacos relacionados (por ejemplo isquemia y problemas del flujo sanguíneo, arritmias inducidas por isquemia miocárdica experimental, prevención o reducción del espasmo arteriolar y problemas causados por la formación de trombos).

El hecho de que se hayan visto problemas gastrointestinales importantes con el uso de la aspirina presenta a la mezcla como un sustituto potencial para la terapia de aspirina. Además, está bien documentado que la aspirina puede inducir el asma. Las composiciones de la invención, lo mismo que son útiles en el tratamiento del asma, se pueden usar en lugar de la aspirina (o de los AINES tipo aspirina) para tratar afecciones tales como la coagulación de la sangre en pacientes propensos al asma o afecciones similares.

Tabla del Ejemplo 13: Datos originales que muestran el % de agregación en respuesta al ADP en la presencia de los extractos 2, 5 y 8 solos o en combinación.

Extracto	ADP 4 x 10 ⁻⁶ M
	% de agregación
control	78,5
2-6 µl	53,5
5-6 µl	73,5
8-6 µl	55,5
2-3 µl + 5-3 µl	67
2-3 µl + 8-3 µl	54
8-3 µl + 5-3 µl	43
2-2 µl + 5-2 µl + 8-2 µl	44,75

Ejemplo de veterinaria

Ejemplo 14 (Perros)

Posología: apocinina: 10 mg - 50 mg/15 kg de peso corporal al día; ginkgo biloba: 20 mg - 100 mg/15 kg de peso corporal al día; picrorhiza kurroa: 50 mg - 100 mg/15 kg de peso corporal al día; fosfatidilcolina: 100 mg - 200 mg/15 kg de peso corporal al día.

El régimen incluye una dosis de carga (las cifras altas: apocinina 50 mg/15 kg de peso corporal al día; ginkgo biloba 100 mg/15 kg de peso corporal al día; picrorhiza kurroa: 100 mg/15 kg de peso corporal al día; y fosfatidilcolina: 200 mg/15 kg de peso corporal al día) y una dosis de mantenimiento (las cifras bajas: apocinina 10 mg/15 kg de peso corporal al día; ginkgo biloba 20 mg/15 kg de peso corporal al día; picrorhiza kurroa: 50 mg/15 kg de peso corporal al día; y fosfatidilcolina: 100 mg/15 kg de peso corporal al día).

La dosis de carga se suministra de tres a diez días según la necesidad individual clínica percibida. Después de la dosis de carga sigue la dosis de mantenimiento durante un mínimo (normalmente) de 30 días continuando si fuera necesario. Las dosis se va aumentando en escala según el tamaño/peso corporal individual.

La composición se puede usar para tratar problemas osteo-artríticos, displasia de cadera y el perro maduro (viejo/entumecido). En casos agudos aunque se requieren anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), la dosis del AINE se puede reducir rutinariamente a 1/8 de la dosis anti-inflamatoria recomendada/aconsejada para alcanzar el mismo alivio clínico del dolor cuando se suplementa adicionalmente con las composiciones de la invención.

Ejemplo 14A. Un perro Vizsla (ahora de 8 años de edad) con osteoartritis oblitterativa (O/A) de ambas articulaciones de las rodillas traseras y O/A de la articulación del codo izquierdo. Originalmente (a los 2 años de edad) era incapaz

de llevar peso sobre sus patas traseras. Ahora está clínicamente seguro y bien después de tratamiento con la composición (mejoró mucho sin necesidad de los AINES ni de otras medicaciones anti inflamatorias)

Ejemplo 14B. Un perro de raza mixta con O/A desde los ocho años. Ahora está clínicamente seguro y bien después de tratamiento con la composición (mejoró mucho sin necesidad de los AINES ni de otras medicaciones anti inflamatorias).

Ejemplo 14C. Un Doberman con displasia de cadera. Está seguro (mejoró mucho sin necesidad de los AINES ni de otras medicaciones anti inflamatorias) cuando toma las formulaciones de la invención. Inseguro e incapaz para saltar cuando no toma las formulaciones.

Ejemplo 14D. Perros labradores (varios) con artritis: seguros con las formulaciones (mejoraron mucho sin necesidad de los AINES ni de otras medicaciones anti inflamatorias) de la invención – previamente inseguros.

Ejemplo 14E. Tratamiento de la Leishmaniasis (canina)

Este es uno de los problemas potencialmente mortales que asola los países mediterráneos. Es en el mejor de los casos debilitante y requiere medicación continuada de apoyo con un mal pronóstico. Un Gran danés en un estado esquelético con múltiples linfadenopatías, lesiones de secreción pustular por todo el cuerpo y un 80 % de pérdida de pelo fue presentado después de que todos los regímenes de tratamiento convencionales habían fallado. Este estado es típico de la fase terminal de esta enfermedad. Después de 10 semanas de tratamiento con las formulaciones de la invención (Ejemplo 14) no era posible distinguir entre este perro y otros miembros normales sanos de su raza, esto es, estaba clínicamente normal.

Ejemplo 15 (Caballos)

Posología para los caballos (450 kg de peso corporal).

apocinina: 100 mg - 500 mg al día

ginkgo biloba: 2.000 mg – 10.000 mg al día

picrorhiza kurroa: 500 mg – 2.500 mg al día

fosfatidilcolina: 2.000 mg – 10.000 mg al día

El régimen incluye una dosis de carga (las cifras altas: apocinina 100 mg al día; ginkgo biloba 2000 mg al día; picrorhiza kurroa: 500 mg al día; y fosfatidilcolina: 2000 mg al día) y una dosis de mantenimiento (las cifras bajas: apocinina 500 mg al día; ginkgo biloba 10000 mg al día; picrorhiza kurroa: 2500 mg al día; y fosfatidilcolina: 10000 mg al día).

La dosis de carga se suministra de tres a diez días según la necesidad clínica individual percibida. Después de la dosis de carga sigue la dosis de mantenimiento durante un mínimo (normalmente) de 30 días continuando si fuera necesario. Las dosis se van aumentando en escala según el tamaño/peso corporal individual. La dosis se añadió como un polvo en el pienso de los animales.

Las composiciones usadas en los siguientes ejemplos son:

JMJ (mezcla de apocinina)

400 kg de mezcla MJM comprenden 0,188 kg de apocinina (acetovanillona) y 9,2 kg de raíz de picrorhiza kurroa.

FRS (mezcla de ginkgo biloba)

103 kg de FRS incluyen 5 kg de ginkgo biloba.

D-Tox

Incluye 1 g de ginkgo biloba por 15,05 g de D-Tox.

Las mezclas MJM, FRS y D-Tox están disponibles de Nutrilabs de Penrhos, Raglan, Monmouthshire. Se usan para preparar las siguientes composiciones ejemplos según la invención, que se usaron en los Ejemplos A a AA que siguen. En lo siguiente se indica una dosis diaria para un caballo de 450 kg. Con cualquiera de las siguientes composiciones ejemplos durante cualquier fase aguda se puede usar una dosis de carga que sea 3 veces la dosis diaria para ayudar a una rápida vuelta al bienestar.

Ejemplo PR

dimetilsulfona (MSM)	2 g
FRS	10 g
JMJ	10 g
apocinina	75 mg
ácido ferúlico	100 mg

picrorhiza kurroa	100 mg
extracto de páncreas	100 mg

Ejemplo MG

- 5 Igual que el Ejemplo PR pero incluye un champú medicado y una crema con base de MSM/cinc para aplicación local.

Ejemplo LA

	dimetilsulfona (MSM)	2 g
	FRS	15 g
	JMJ	10 g
10	apocinina	200 mg
	picrorhiza kurroa	250 mg
	Chitin/Chitosan	1 g
	Salvia militorrhiza	2 g
	Thrive	6 g

- 15 Lo anterior es una dosis diaria para un caballo de 450 kg.

Ejemplo RE

	dimetilsulfona (MSM)	3 g
	FRS	10 g
	JMJ	10 g
20	apocinina	200 mg
	picrorhiza kurroa	250 mg

Ejemplo SU

	MSM	2 g
	FRS	10 g
25	JMJ	15 g
	glucosamine	500 mg
	apocinina	200 mg
	chitin	2 g

Ejemplo D-Ty

30	Viburnum opulus (corteza)	2 g
	Mezcla FRS	10 g
	JMJ	10 g
	ácido ferúlico	200 mg
	cimicifuga racemosa	1 g
35	Bynatone (11)	5 g

Ejemplo PF

	Dimetilsulfona (MSM)	2 g
	FRS	15 g
	JMJ	10 g
40	Apocinina	200 mg
	picrorhiza kurroa	250 mg
	Chitin/Chitosan	1 g
	Salvia militorrhiza	2 g
	Thrive (RTM)	6 g

Ejemplo DE

	Dimetilsulfona (MSM)	2 g
	equisetum arvense	2 g
	FRS	10 g
	JMJ	15 g
50	urtica dioica	2 g
	angelica sinensis	1 g
	extracto de hígado	100 mg
	salvia militorrhiza	1 g
	rehmannia glutinosa	1 g

Las siguientes composiciones y métodos están dentro del alcance de la invención.

- 5 A. El caballo es una yegua Welsh Sección B de 13 años que había sufrido dermatitis prurítica estacional desde que tenía dos años. Si se deja sin tratar se frotaba a sí misma cruelmente. Se buscó el consejo del veterinario y fueron aconsejados benzoato de bencilo y la estabulación. Se ensayó el Ejemplo PR y se observó una mejoría antes de tres semanas. La yegua ahora solo se frota en los días muy calurosos y el benzoato de bencilo se usa solamente de forma muy limitada. La yegua presenta ahora un nivel de salud muy alto.
- 10 B. El caballo es un Welsh Cob de tres años de edad. Se observó dermatitis prurítica estacional; se buscó el consejo del veterinario y se le prescribió benzoato de bencilo. Se ensayó el Ejemplo PR y después de cinco días el caballo estaba muy bien y continuó con un nivel bajo de mantenimiento del Ejemplo PR. El animal había estado bien durante el verano por primera vez en dos años, siendo únicamente utilizado otro producto como repelente de las moscas.
- 15 C. El caballo es una yegua 16.2h.h. de 14 años que había sufrido dermatitis prurítica estacional sobre su estómago solamente durante los meses de verano desde los cuatro años. Estaba también agresiva cuando se le tocaba esa área, por ejemplo: cuando apoyaba la pata. Se buscó el consejo del veterinario y se ensayaron muchos métodos diferentes pero ninguno funcionó. Se ensayó el Ejemplo PR como último recurso y se vio una mejoría dentro de una tina. Ahora la yegua solo frotaba su estómago ocasionalmente y parecía mucho más contenta. Era más fácil de montar y estaba más feliz
- 20 D. El caballo de 22 años, había sufrido dermatitis prurítica estacional durante muchos años. Se buscó el consejo del veterinario y fueron recomendados la estabulación, benzoato de bencilo, ajo e inyecciones de antihistamínicos. Por recomendación se ensayó el Ejemplo PR. Se vio una mejoría antes de un mes y se vio que volvía a crecer el pelo antes de seis semanas, a la vez que ya no se necesitaron más los tratamientos con antihistamínicos. El caballo todavía se frota ocasionalmente pero tiene crin donde previamente estaba pelado, y ya no se frota la cola.
- 25 E. Un caballo guardado en el mismo establo que el caballo D anterior y de 5 años había sufrido dermatitis prurítica estacional durante muchos años. Se ensayó el Ejemplo PR. Se vio una mejoría antes de un mes y se vio que volvía a crecer el pelo antes de seis semanas. Los antihistamínicos no se necesitaron más.
- 30 F. El caballo había sufrido dermatitis eczematosa grave y las patas hinchadas cuando se mantenía en el establo cada año durante los pasados seis años. Se buscó el consejo del veterinario y se ensayaron una variedad de tratamientos. Los resultados variaron desde la mejoría de los síntomas (champú Peridine) hasta el empeoramiento de la enfermedad (parafina líquida). Por recomendación se ensayó el Ejemplo MG y se observó una mejoría antes de una semana. Hubo una mejoría del 80 % en las patas hinchadas, y no tuvo dermatitis eczematosa en absoluto, en todo el invierno.
- 35 G. El caballo es una yegua New Forest 13.2h.h. de 10 años que había sufrido laminitis durante cuatro años. Se había buscado el consejo del veterinario. Los rayos X confirmaron la enfermedad y fueron aconsejadas herraduras de barra de corazón, aumento de fibra en la dieta, y restricción del pastoreo, sólo con resultados limitados. Se usó el Ejemplo L y se vio una mejoría en dos semanas. El pony ahora está bien y en forma y no se ve laminitis utilizando el Ejemplo L como parte de un método de control global.
- 40 H. El caballo es una yegua 13.2h.h. de 12 años que había sufrido previamente laminitis cuando estaba preñada. Ella tenía sobrepeso cuando se quedó preñada de nuevo y se reprodujo la laminitis. Después de tratamientos insatisfactorios, se decidió ensayar el Ejemplo L; se observó una mejoría a los dos días de comienzo del tratamiento. Antes de seis semanas no quedó ningún signo de laminitis en el casco.
- 45 I. El caballo es una yegua árabe de 14 años que había sufrido EPOC crónica durante muchos años. Se buscó el consejo del veterinario y se probaron Ventipulmin y esteroides. La yegua empeoró hasta el punto de que no podía ni siquiera pasear en su campo. Se ensayó el Ejemplo RE y se vio una mejoría en un día. El caballo es ahora un animal en forma y feliz.
- 50 J. El tratamiento con el Ejemplo SU de una deformidad en el corvejón de una yegua (que le había causado cojera y reducción de la actividad) dio una "increíble diferencia" en actividad y fortaleza. Después de una hinchazón localizada en una competición de adiestramiento, se observaron calor y cojera intermitente en el antebrazo. Se buscó el consejo del veterinario. Se diagnosticó una suave tensión en el ligamento de contención; se administró al caballo una inyección de cortisona en la pata y se aconsejó descanso en cabina con ejercicio controlado. Como la yegua ya tomaba el Ejemplo SU se sugirió que ensayara también el D-Tox (esto es, tratamiento continuado con aumento de la concentración efectiva de ginkgo biloba). Tres días después de empezar el tratamiento con D-Tox la hinchazón y el calor se habían reducido ambos considerablemente.
- 55 Once días después del inicio la pata se había apoyado y todo el calor había desaparecido de ella. La yegua estaba todavía en reposo en la cabina pero se la dejaba ir a pastar durante hasta 1 1/2 horas diariamente. En general la yegua recibió un tratamiento de un mes de D-Tox. Dos días después de terminar el D-Tox se observó de nuevo una aparición de una ligera hinchazón y calor; sin embargo esto desapareció en los dos días siguientes con control cuidadoso. La yegua continuó con el Ejemplo SU a lo largo de todo el tratamiento.

Por lo tanto, el Ejemplo SU más D-Tox está dentro del alcance de la invención; el aumento de concentración de ginkgo biloba se puede usar para controlar los síntomas crónicos.

- 5 K. Después de una serie de traumatismos (una mala caída en la carretera y un grave ataque de cólico), este caballo desarrolló EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y una alergia a los ácaros aproximadamente al mismo tiempo. El desarrollo de los problemas coincidió también con la pérdida del pasto de verano y el tener que limitarse a 1 acre de pasto pobre. El vecino del campo tenía continuamente un montón de estiércol ardiendo (365 días al año), el viento imperaba sobre el campo y el dueño considera que esto debe contribuir a la enfermedad respiratoria. La EPOC hizo imposible continuar en competición y ejercicio. El caballo K sufría también una reacción alérgica a los ácaros en sus tobillos y talones que le producía secreción, hemorragia, pus y costras. Esto contribuye a su renuencia al trabajo. El cirujano veterinario que le atendía prescribió Ventipulmin (clenbuterol) y Dermobion (nitrofurazona, prednisolona, neomicina, clorofila, aceite de hígado de bacalao). El Ventipulmin no tuvo ningún efecto. El Dermobion solamente funcionó a corto plazo. El dueño comunicó que el Ejemplo RE tenía un "efecto beneficioso más prolongado". Se añadió D-Tox y el dueño comunicó una mejoría adicional a las tres semanas, con curación completa de la tos. Todavía se oían ligeros ruidos respiratorios durante el trabajo rápido, pero antes del tratamiento el caballo había sido incapaz de hacer un trabajo rápido en absoluto; estos ruidos pueden ser debidos a un daño permanente de los pulmones ya que se trata de una enfermedad de larga duración (- 5 años). El caballo K puede ahora dar paseos de dos horas sin ningún problema.
- 10 L. Habiendo tenido la yegua L durante 15 años, el dueño no había tenido problemas previos ni con el peso ni con la laminitis. El veterinario diagnosticó laminitis y prescribió inyecciones de Finadyne, seguidas por polvo, herraduras de rehabilitación y Bute. Un análisis de sangre reveló un desequilibrio hormonal. La yegua había tomado Bute (fenilbutazona) durante dos meses pero había reaccionado a él, con úlceras alrededor de la boca y llagas en el hocico. Se recomendó al dueño que probara D-Tox y el Ejemplo LA. Se observó una mejoría antes de una semana. El caballo está ahora en forma en un 95 %.
- 15 M. A pesar de un cuidadoso régimen de control el caballo sufrió un acceso agudo de laminitis muy grave; apenas se podía mover. Se pidió el consejo del veterinario y se probó la pomada de Percutol en todos los ocho pulsos digitales, junto con cuatro sobres de Bute al día, y descanso en cabina durante seis semanas. No se observó ninguna gran mejoría y el veterinario dio sólo 24 horas al caballo para demostrar una mejoría antes de ser sacrificado. Se recomendó al dueño que probara D-Tox y el Ejemplo LA. Después de veinticuatro horas de empezar con D-Tox el caballo se había salvado de ser sacrificado, y en cuatro días se movía libremente de modo razonable. El acumula ahora hasta tres horas de pasto al día y continúa mejorando. Un día se encontró un ligero pulso, y el caballo se mantuvo a dieta rigurosa y se aumentó el D-Tox (esto es, se aumentó el ginkgo biloba) y se puso bien de nuevo antes de veinticuatro horas.
- 20 N. El caballo es una yegua Trakehner x Arab de doce años que había sufrido brotes ocasionales intermitentes de azoturia a lo largo de los últimos seis años. No parecía haber ninguna razón particular para los ataques, y estos tenían lugar usualmente después del ejercicio. Se pidió el consejo del veterinario y se sugirieron vitamina E y selenio; esto no tuvo ningún efecto. La yegua empezó inicialmente con D-Tox con el que se mantuvo durante ocho meses antes de cambiar al Ejemplo D-Ty. No se ha visto ninguna incidencia de inmovilización desde que se introdujo primero el D-Ty. El caballo toma una cucharada (11 g) de D-Ty junto con sal y una fuente amplia de vitaminas y minerales.
- 25 O. El caballo es un anglo-árabe de veinticinco años que había sufrido dermatitis eczematosa continuamente durante los últimos cinco años. Se pidió el consejo del veterinario y éste recomendó una loción blanca de plomo. El dueño se decidió a probar el Ejemplo MG y el champú NAF Teatree Oil. Antes de tres semanas la hinchazón se había reducido, las costras se ablandaron y desaparecieron, y la piel se empezó a curar muy rápidamente. Antes de un mes la enfermedad se había curado completamente por primera vez en cinco años.
- 30 P. El caballo es una jaca 14.2h.h. de 12 años que había sufrido dermatitis prurítica estacional (picazón dulce) durante un tiempo considerable. Se había buscado la recomendación del veterinario y él había prescrito "diferentes lociones y pociones"; y ninguna había tenido un efecto importante. El dueño se decidió a probar el Ejemplo PR y vio una mejoría antes de dos semanas. Todavía tenía unas pequeñas rascaduras, pero no tan graves. El caballo no tiene ninguna inflamación ni zonas calvas y no está siempre frente a un árbol o una valla. El dueño dejó de utilizarlo durante una semana y observó inmediatamente una inversión.
- 35 Q. El caballo es un pony 13h.h de 30 años que empezó con prurito. Se frotaba hasta 30 minutos de una vez, se mordía a sí mismo hasta sangrar y desarrolló zonas calvas secretoras. Los flancos, el pecho, las ancas y los hombros estaban afectados, pero no la crin ni la cola, y esto continuó durante el invierno de modo que se descartó la dermatitis prurítica estacional. Se buscó el consejo del veterinario. Se tomaron costras de la piel y no se encontró nada. Se diagnosticó una "alergia no especificada" y se prescribieron champú medicado y esteroides. El dueño del caballo prefería evitar los esteroides y se utilizó el Ejemplo PR. Se vio una mejoría en dos días, y el dueño estuvo satisfecho con los resultados en dos semanas.
- 40
- 45
- 50
- 55

- 5 S. El caballo es un caballo castrado 15.2h.h de 5 años que había sufrido dermatitis prurítica estacional desde que tenía dos años y medio. El dueño había probado varios productos diferentes pero ninguno había funcionado y la cara, la crin y la cola del caballo eran frotadas a lo vivo. El Ejemplo PR proporcionó una mejoría en unas semanas. La dermatitis prurítica estacional está ahora bien controlada cuando se aviva desde abril hasta finales de septiembre.
- 10 T. El caballo es un anglo-árabe 16h.h de 12 años que había sufrido dermatitis prurítica estacional y picaduras papulares de insectos, vistas por primera vez en el verano de 1999. El Ejemplo PR proporcionó una mejoría en cuatro semanas desde el inicio, y el dueño quedó completamente satisfecho con los resultados en seis semanas. Cualquier picadura de insecto obvia desaparecía ahora rápidamente.
- 15 U. El caballo es un caballo castrado Welsh Sección A 12h.h. de 19 años. Había tenido dermatitis prurítica estacional desde los 12 años, aunque de forma suave al principio, ahora se frotaba la crin, la cola, las ancas y el cuello hasta despellejarse. El Ejemplo PR proporcionó una mejoría del 90 %. El dueño piensa que ha tenido incluso más éxito cuando se ha usado como preventivo. Con un control cuidadoso el caballo tiene ahora una capa soberbia.
- 20 V. El caballo es un caballo de deporte de 14 años que había sufrido siempre dermatitis eczematosa, presentada particularmente como costras en sus tobillos e hinchazón en sus patas blancas. El dueño probó el Ejemplo DE y observó una reducción inmediata de la hinchazón. También se usó tópicamente crema Fuderex una vez que se habían separado las costras; se observó que las costras no volvieron a aparecer. El dueño continuó usando el Ejemplo DE y la crema Fuderex como una medida preventiva durante el período de riesgo, y el caballo permaneció bien e inafectado.
- 25 W. El caballo es un caballo castrado Clysdale de 11 años que sufría dermatitis eczematosa cada año. Se había solicitado el consejo del veterinario y se habían probado diferentes inyecciones, antibióticos, lavados y cremas con poco o ningún éxito. Con el Ejemplo DE se obtuvo una mejoría en dos semanas, a pesar de que la exposición era particularmente grande ya que el caballo tenía las tradicionales plumas de caballo gruesas, sin cortar.
- 30 X. El animal es un burro 10hh de 10 años que había sufrido anualmente dermatitis por la lluvia. Se había solicitado el consejo del veterinario y se había tratado tópicamente con Hibiscrub que le fue prescrito. Cuando empeoró el problema se usó un tratamiento de antibióticos. Se aconsejó al dueño probar el Ejemplo DE para evitar que se repitiera el problema. Era obvio que el reto estaba todavía presente ya que se vieron ligeras costras en las etapas iniciales, pero no tan graves como en los años anteriores y desaparecieron por completo rápidamente.
- 35 Y. El caballo es un Shetland miniatura de diez años que por primera vez había sufrido un brote de laminitis en 1997. Permaneció libre de otro ataque hasta que asistió a una demostración en mayo de 1998 en la que se le hizo pastar una hierba rica. El dueño del caballo describe que desde entonces el caballo está siempre "justo en el borde." Se solicitó el consejo veterinario de un especialista en equinos que le exploró por rayos X y dijo que el daño no era demasiado grande. Se prescribieron electrolitos, sin embargo no tuvieron efecto y no se vio ninguna mejoría. El tratamiento con el Ejemplo PF fue tan efectivo que el dueño se sintió "asombrado por la mejoría". Antes de transcurrido un mes después de comenzar con el Ejemplo PF el caballo estaba mejor que lo había estado desde hacía mucho tiempo, incluso haciendo demostraciones en un rodeo Bucking Bronco por primera vez en años solo por diversión.
- 40 Z. El caballo es un pony de veinte años que había sufrido su primer ataque de laminitis en junio de 2000. Se solicitó el consejo del veterinario y se le administraron inyecciones, pasta y un tratamiento de meses de polvo, anti-inflamatorios y analgésicos. Se observó una mejoría con el Ejemplo PF y el dueño se declaró completamente satisfecho con los resultados de los productos en un mes. El caballo está bien ahora y pasea con seguridad, sin úlceras ni en el pie ni en el casco.
- 45 AA. El caballo es un caballo castrado Shetland de tres años que sufre mucho con problemas en la piel. En adición a la dermatitis prurítica estacional durante la primavera y el verano sufre también urticaria, costras, úlceras y un pobre estado de la capa desde hace un año. Se solicitó el consejo del veterinario y le fue diagnosticada dermatitis. Se le prescribieron Dermobion y champús insecticidas pero no se vio ninguna mejoría.
- 50 El dueño había probado también muchos otros champús, lavados, cremas y suplementos disponibles pero no habían tenido ningún efecto. Se vio una mejoría en tres semanas desde el inicio del Ejemplo PR. El caballo tiene ahora una capa limpia, una crin de 15 cm de largo y una cola completa. La capa es brillante, y la crin más sedosa. El caballo ya no tiene costras y su temperamento ha mejorado también, presumiblemente debido a que ya no está irritado.

Ejemplo 16

Ejemplo RE Plus

Para el tratamiento de caballos de 450 kg de peso corporal, se utilizan 20 gramos al día. Se puede requerir una dosis de carga durante un período de hasta diez días, de 100 g/día.

Cada 20,2 g del Ejemplo RE incluyen:

5	MSM (dimetilsulfona)	3 g
	Acetovanillona (apocinina)	1 g
	Fosfatidilcolina (lecitina)	0,5 g
	Ginkgo biloba (hojas)	2 g
	Ginkgo biloba	
10	(extracto normalizado:	
	22 % de glucósidos de flavona de ginkgo)	0,1 g
	Picrorhiza kurroa	1 g

siendo el resto extractos herbáceos y vitaminas.

Se podrá apreciar que otras composiciones están dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende: un ginkgólido; apocinina en forma aislada; y apocinina en forma natural.
- 5 2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el ginkgólido comprende ginkgo biloba, o un extracto o componente del mismo.
3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en la que la apocinina en forma natural está en la forma de uno o varios de los siguientes componentes: picrorhiza kurroa, apocynum cannabinum, apocinina venetum y apocynum androsaemifolium.
- 10 4. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un tensioactivo.
5. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además dimetilsulfona.
- 15 6. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende ginkgo biloba; apocinina en la forma natural; apocinina en la forma aislada; en la que la relación en peso de ginkgo biloba:apocinina en la forma aislada está comprendida entre 3:10 y 60:1.
7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que la relación en peso de ginkgo biloba:apocinina en la forma aislada está comprendida entre 6:1 y 0,4:1.
- 20 8. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en el tratamiento o el alivio de una enfermedad inflamatoria, trombosis, problemas cardíacos, y/o afecciones causadas por la coagulación de la sangre inducida por las plaquetas.
9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para uso en el tratamiento o el alivio de una enfermedad respiratoria inflamatoria.
10. Una preparación farmacéutica activa por vía oral para uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria inflamatoria que comprende (a) un ginkgólido y (b) apocinina.
- 25 11. Una preparación farmacéutica activa por vía oral según la reivindicación 10, en la que el ginkgólido (a) comprende ginkgo biloba, o un extracto o componente del mismo.
12. Una preparación farmacéutica activa por vía oral según la reivindicación 10 u 11, para uso en el tratamiento del asma.
- 30 13. El uso de un ginkgólido; de apocinina en forma aislada; y de apocinina en forma natural, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria, trombosis, problemas cardíacos, y/o afecciones causadas por la coagulación de la sangre inducida por las plaquetas.
14. El uso según la reivindicación 13, en el que el ginkgólido es ginkgo biloba, o un extracto o componente del mismo.
- 35 15. El uso según la reivindicación 14, en el que el ginkgo biloba se administra a un ser humano a una dosis diaria entre 1 mg/kg de peso corporal y 25 mg/kg de peso corporal (normalizada para contener 24 % de glucósidos de flavona de ginkgo).
16. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el que la apocinina en forma aislada se administra a un ser humano a una dosis diaria entre 60 µg/kg de peso corporal y 20 mg/kg de peso corporal.
- 40 17. Un kit de partes cuando se usa para una preparación para el tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria, trombosis, problemas cardíacos, y/o afecciones causadas por la coagulación de la sangre inducida por las plaquetas en el ser humano o en otro sujeto animal, que comprende al menos una dosis de un ginkgólido; al menos una dosis de apocinina en forma aislada; y al menos una dosis de apocinina en forma natural.
18. Un kit de partes según la reivindicación 17, en el que el ginkgólido (a) comprende ginkgo biloba, o un extracto o componente del mismo.
- 45 19. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende una dosis unitaria de ginkgo biloba equivalente a entre 1 mg/kg de peso corporal y 25 mg/kg de peso corporal de ginkgo biloba (normalizado para contener 24 % de glucósidos de flavona de ginkgo) y una dosis unitaria de apocinina en forma aislada comprendida entre 60 µg/kg de peso corporal y 20 mg/kg de peso corporal.
- 50 20. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que incluye apocinina, picrorhiza kurroa (normalizada para contener un mínimo de 2 % de Kutkin, o equivalente); lactoferrina; ginkgo biloba (normalizado para contener 18

% de glucósidos de flavona de ginkgo, o equivalente); polen de abejas; chlorella pyrenoidosa; fosfatidilcolina; y fucus vesiculosus en la relación (partes en peso) de 100:200:60:150:120:250:100:20.

5 **21.** Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que incluye apocinina, picrorhiza kurroa (normalizada para contener un mínimo de 2 % de Kutkin, o equivalente); ginkgo biloba (normalizado para contener 24 % de glucósidos de flavona de ginkgo, o equivalente); chlorella pyrenoidosa; y fosfatidilcolina en la relación (partes en peso) de 180:360:260:100:100.

10 **22.** Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que incluye apocinina, picrorhiza kurroa (normalizada para contener un mínimo de 2 % de Kutkin, o equivalente); ginkgo biloba (normalizado para contener 24 % de glucósidos de flavona de ginkgo, o equivalente); polen de abejas; chlorella pyrenoidosa; fosfatidilcolina; y fucus vesiculosus en la relación (partes en peso) de 100:200:150:100:280:150:20.

23. Una composición según la reivindicación 1, que incluye ginkgo biloba y apocinina en forma aislada en la que la relación en peso de ginkgo biloba:apocinina en forma aislada está comprendida entre 3:10 y 3,4:1.

Fig. 1

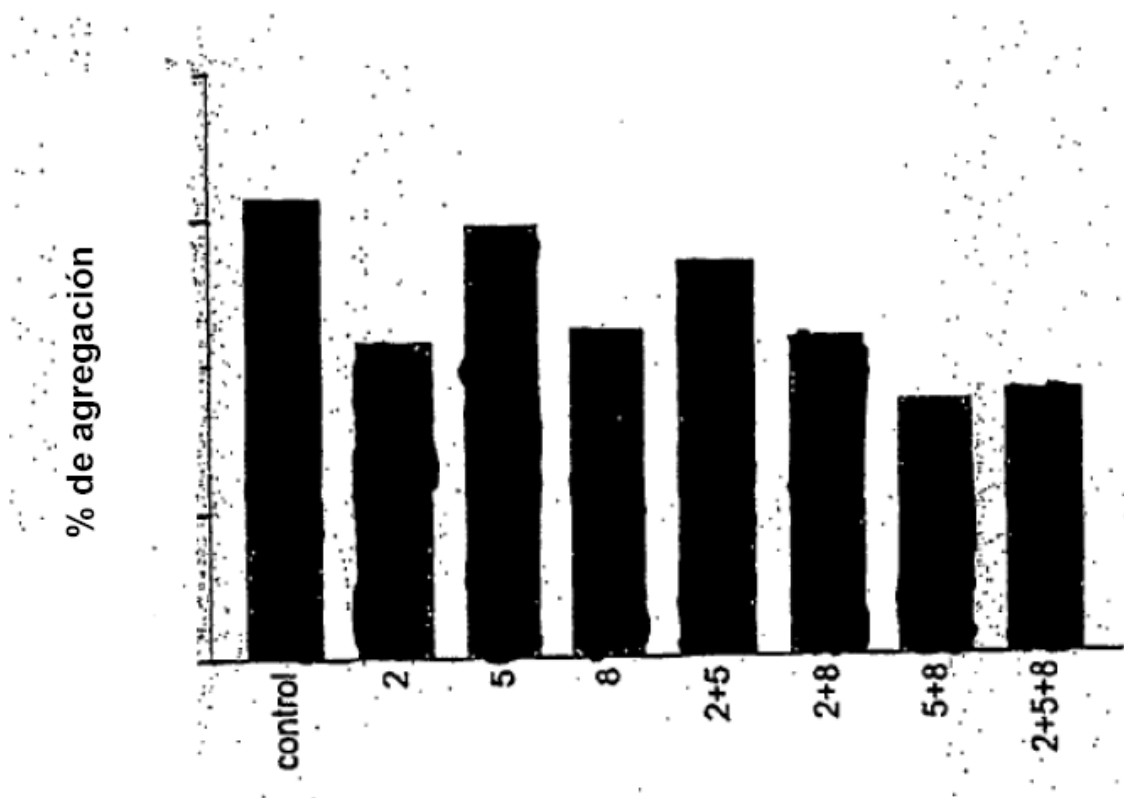


Fig. 2

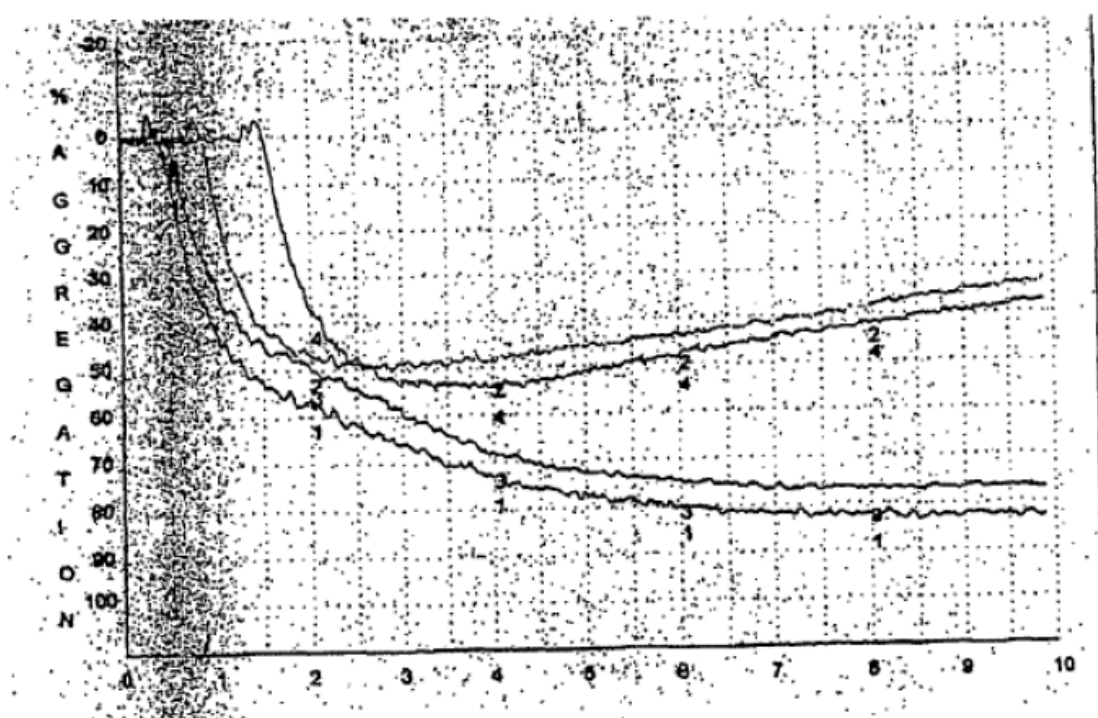


Fig. 3

